

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, № 6 (114) Ноябрь-Декабрь 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.Валиуринов (Уфа); проф.
В.В.Викторов (Уфа); проф. Р.С.Гараев (Казань); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа); проф. Н.Ш.Загидуллин (Уфа); проф.
В.Зельман (США); проф. И.Э.Юшин (Москва); проф. Э.А.Казачкова (Челябинск); проф. А.В.Капишинов (Самара); проф.
Н.А.Кириянов (Ижевск); 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 Обертале (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. 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
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: 27.12.2024
Формат 60×84^{1/8}
Условных печатных листов – 14,53
Заказ № 59
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 6 (114), November-December, 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. 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. 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.Tutel'yan, 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. V.A.Chreshnev, 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
http://mvb-bsmu.ru/	

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

- Л.Р. Ахметова, К.В. Ленкова, Ф.С. Билалов,
Л.Ю. Сарбаева, Л.В. Сандакова, Г.А. Гниятуллина, С.С. Каримов
**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ALK-АБЕРРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО В РЕСПУБЛИКЕ
БАШКОРТОСТАН** 5
- L.R. Akhmetova, K.V. Lenkova, F.S. Bilalov,
L.Yu. Sarbaeva, L.V. Sandakova, G.A. Gniyatullina, S.S. Karimov
**PREVALENCE OF ALK-ABERRATIONS IN PATIENTS
WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER
IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**
- Ю.О. Жариков, Я.В. Киселева, А.Н. Гаджихмедова,
А.Н. Шилова, А.Е. Стрижков, Т.С. Жарикова, А.М. Алиева
**СРАВНЕНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА
ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ
I И II ПЕРИОДОВ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА** 9
- Yu.O. Zharikov, Ya.V. Kiseleva, A.N. Gadziakhmedova,
A.N. Shilova, A.E. Strizhkov, T.S. Zharikova, A.M. Aliyeva
**A COMPARISON OF THE COMPONENT COMPOSITION
OF THE BODY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS
AND HEALTHY INDIVIDUALS FROM THE FIRST
AND SECOND PERIODS OF ADULTHOOD**
- Л.Р. Мухамадиева, Г.А. Мавзютова, А.С. Рамазанова,
А.А. Ибрагимова, Г.Х. Мирсаева, Г.А. Галиева,
Д.А. Валишин, А.М. Вульфин, М.М. Гаянова, Л.И. Ратникова
**НАРУШЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОЙ ФУНКЦИИ В РАННЕМ
РЕКОНВАЛЕСЦЕНТНОМ ПЕРИОДЕ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ
НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ** 14
- L.R. Mukhamadieva, G.A. Mavzyutova, A.S. Ramazanova,
A.A. Ibragimova, G.Kh. Mirsayeva, G.A. Galieva,
D.A. Valishin, A.M. Vulfin, M.M. Gayanova, L.I. Ratnikova
**RESPIRATORY FUNCTION DISORDERS
IN THE EARLY CONVALESCENT PERIOD
IN PEOPLE AFTER A NEW CORONAVIRUS INFECTION**
- Т.И. Мусин, З.А. Багманова,
Л.А. Валиева, В.Г. Руденко, Н.Ш. Загидуллин,
**ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ТРАНСТОРАКАЛЬНОЙ
ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ВЫЖИВШИХ ПАЦИЕНТОВ
С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ЗАВИСИ-
МОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ J-ВОЛНЫ В ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ** 20
- T.I. Musin, Z.A. Bagmanova,
L.A. Valieva, V.G. Rudenko, N.Sh. Zagidullin
**DYNAMICS OF TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAPHY
PARAMETERS IN SURVIVED PATIENTS WITH NEW CORO-
NAVIRUS INFECTION DEPENDING ON THE PRESENCE
OF J-WAVE IN THE LONG-TERM PERIOD**
- К.Н. Мингареева, А.Г. Яшук, Г.А. Байбурина
**СТРУКТУРА СОМАТИЧЕСКОЙ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ
ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У ДЕВУШЕК-СТУДЕНТОК
РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН** 25
- K.N. Mingareeva, A.G. Yaschuk, G.A. Bayburina
**SOMATIC AND GYNECOLOGICAL MORBIDITY
OF FEMALE STUDENTS IN THE REPUBLIC
OF BASHKORTOSTAN**
- Е.Н. Скворцова, Макбол Адел Али Омар,
Л.А. Зюлькина, А.В. Ефремова, О.О. Илюнина, О.В. Балаев
**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МАССАЖА
ДЁСЕН В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННО-
ГО ПАРОДОНТИТА** 30
- E.N. Skvortsova, Makbol Adel Ali Omar,
L.A. Zyulkinina, A.V. Efremova, O.O. Ilyunina, O.V. Balaev
**ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF GUM MASSAGE
IN THE TREATMENT OF CHRONIC GENERALIZED
PERIODONTITIS**
- В.И. Чернявский, В.Г. Шестакова, А.А. Юсуфов,
И.У. Вагабов, Б.Т. Куртусунов, С.В. Федоров, С.Т. Гусейнова
**ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АНАТОМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТ-
РОВ ОКОЛОУШНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛИЦ РАЗНОЙ ПОЛОВОЙ
ПРИНАДЛЕЖНОСТИ** 36
- V.I. Chernyavsky, V.G. Shestakova, A.A. Yusufov,
I.U. Vagabov, B.T. Kurtusunov, S.V. Fedorov, S.T. Guseynova
**AGE-RELATED CHANGES IN THE ANATOMICAL
PARAMETERS OF THE PAROTID GLAND IN PERSONS
OF DIFFERENT GENDERS**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- К.А. Фомина, К.В. Стадник, Е.В. Оселедько, Т.В. Бочарова
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ
РАСТВОРА МОРФОЛИНОВОЙ СОЛИ ТИАЗОТОВОЙ
КИСЛОТЫ НА МОРФОГЕНЕЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ
ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ** 42
- K.A. Fomina, K.V. Stadnik, E.V. Oseledko, T.V. Bocharova
**EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECT OF MORPHOLIN-
IUM SALT OF THIAZOTIC ACID SOLUTION ON THE MOR-
PHOGENESIS OF PERIPHERAL ENDOCRINE GLANDS**
- А.И. Лебедева, Л.А. Мусина, Р.З. Кадиров,
А.М. Дусалимова, М.Ф. Галаутдинов, И.В. Сироткина
**СТИМУЛИРОВАНИЕ АКТОПРОТЕКЦИИ ПОСЛЕ ВЫНУЖ-
ДЕННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
АЛЛОГЕННОГО БИОМАТЕРИАЛА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ** 46
- A.I. Lebedeva, L.A. Musina, R.Z. Kadyrov,
A.M. Dusalimova, M.F. Galautdinov, I.V. Sirotkina
**STIMULATION OF ACTOPROTECTION
AFTER FORCED PHYSICAL EXERCISE AND THE USE
OF ALLOGENEIC BIOMATERIAL IN THE EXPERIMENT**
- О.К. Зенин, А.А. Сергиенко, Э.С. Кафаров, И.У. Вагабов,
Л.А. Удочкина, Б.Т. Куртусунов, С.В. Федоров, С.Т. Гусейнова
**ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗНОГО ВИДА БИФУРКАЦИЙ
ВНУТРИОРГАННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА
СЕРДЦА ПУТЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ** 52
- O.K. Zenin, A.A. Sergienko, E.S. Kafarov, I.U. Vagabov,
L.A. Udochkina, B.T. Kurtusunov, S.V. Fedorov, S.T. Guseynova
**STUDY OF FUNCTIONAL FEATURES
OF DIFFERENT TYPES OF BIFURCATIONS
OF THE INTRAORGANIC ARTERIAL BED
OF THE HEART BY MATHEMATICAL MODELING**

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

- А.И. Гаврилова, М.С. Балабанов, А.А. Халимова, Ж.С. Сафронова
ИССЛЕДОВАНИЕ РОССИЙСКОГО РЫНКА ТРИПТАНОВ 58
- A.I. Gavrilova, M.S. Balabanov, A.A. Khalimova, Zh.S. Safronova
STUDY OF TRIPTRANS ON THE RUSSIAN MARKET
- Е.И. Грибкова, А.А. Скрипко, К.В. Сударенко, О.З. Мустаев
**АНАЛИЗ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННО-
КОНСУЛЬТАЦИОННОЙ УСЛУГИ ПОТРЕБИТЕЛЯМ
СТАРШЕГО ПОКОЛЕНИЯ** 63
- E.I. Gribkova, A.A. Skripko, K.V. Sudarenko, O.Z. Mustaev
**ANALYSIS OF INFORMATION
AND CONSULTING SERVICES TO OLDER CONSUMERS**

К.Ж. Сатыбалдиев, Г.Я. Ибрагимова, Э.А. Ахметова
**СПЕЦИФИКА ЦЕНООБРАЗОВАНИЯ НА РЫНКЕ
 ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ** 66

K.Zh. Satybaldiev, G.Ya. Ibragimova, E.A. Akhmetova
**SPECIFICITY OF DRUG PRICING IN THE KYRGYZ
 REPUBLIC**

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

А.Р. Хурамшина, А.В. Масленников, Н.Н. Почуева,
 В.Р. Иманова, М.Ф. Галаутдинов, Ф.Ф. Кильмухаметов, Д.Ю. Рыбалко
**ХАРАКТЕРИСТИКА ТОЛЩИНЫ 3D-МОДЕЛЕЙ
 МЕНИСКОВ КОЛЕННОГО СУСТАВА ЧЕЛОВЕКА**

72 A.R. Khuramshina, A.V. Maslennikov, N.N. Pochueva,
 V.R. Imanova, M.F. Galautdinov, F.F. Kilmuhametov, D.Yu. Rybalko
**CHARACTERISTICS OF THE THICKNESS OF 3D MODELS
 OF THE HUMAN KNEE JOINT MENISCI**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

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
ПОСТКОИТАЛЬНЫЙ ЦИСТИТ И БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ 76

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
POSTCOITAL CYSTITIS AND BACTERIAL VAGINOSIS

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
**ОВЕРЛАП-ОПЕРАЦИИ В УРОЛОГИИ
 И ДРУГИХ ХИРУРГИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЯХ** 84

V.A. Vorobyov, A.R. Tukhiev, G.M. Khasanova,
 G.A. Galieva, R.T. Murzabaeva, G.A. Mavzyutova,
 L.I. Ratnikova, V.Kh. Fazylov, V.N. Dubrovin
**OVERLAPPING SURGERY IN UROLOGY
 AND OTHER SURGICAL SPECIALTIES**

К.С. Гумерова, Р.Т. Мурзабаева, Д.С. Сарксян, Д.А. Валишин
**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТЕО-
 ПОНТИНА ПРИ СОМАТИЧЕСКИХ И ИНФЕКЦИОННЫХ
 ЗАБОЛЕВАНИЯХ** 89

K.S. Gumerova, R.T. Murzabaeva, D.S. Sarksyian, D.A. Valishin
**CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE
 OF OSTEOPONTIN IN SOMATIC AND INFECTIOUS DISEASES**

А.И. Файрушина, Р.А. Заманова,
 Н.И. Абдуллина, Д.З. Махьянов, Р.Ш. Иванова, С.В. Пятницкая
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДОВ
 3D-БИОПЕЧАТИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ
 В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ** 95

A.I. Fairushina, R.A. Zamanova,
 N.I. Abdullina, D.Z. Makh'yanov, R.Sh. Ivanova, S.V. Piatnitskaia
**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF 3D BIOPRINTING
 TYPES AND POSSIBILITIES OF THEIR APPLICATION
 IN CLINICAL PRACTICE**

Р.Р. Язгарова
**РОЛЬ МИКРОБИОТЫ ПОВЕРХНОСТИ ГЛАЗА
 КАК ВОЗМОЖНОГО ПРЕДИКТОРА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
 ЗАБОЛЕВАНИЙ КОНЬЮНКТИВЫ** 105

R.R. Yazgarova
**THE ROLE OF THE MICROBIOTA OF THE OCULAR SUR-
 FACE AS A POSSIBLE PREDICTOR OF INFLAMMATORY
 DISEASES OF THE CONJUNCTIVA**

Е.В. Медведева, И.М. Быков
**ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ СТАТУС
 ВОДЯНИСТОЙ ВЛАГИ ПЕРЕДНЕЙ КАМЕРЫ ГЛАЗА
 ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ** 110

E.V. Medvedeva, I.M. Bykov
**THE REDOX STATUS OF THE WATERY MOISTURE
 OF THE ANTERIOR CHAMBER OF THE EYE IN PRIMARY
 OPEN-ANGLE GLAUCOMA**

СТРАНИЦЫ ПАМЯТИ

А.С. Рахимкулов, О.Р. Султанов
**БОРИСОВА НИНЕЛЬ АНДРЕЕВНА
 (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)** 120

**ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ
 В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»** 123

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-006.66
© Коллектив авторов, 2024

Л.Р. Ахметова, К.В. Ленкова, Ф.С. Билалов,
Л.Ю. Сарбаева, Л.В. Сандакова, Г.А. Гниятуллина, С.С. Каримов
**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ALK-АБЕРРАЦИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ
РАКОМ ЛЕГКОГО В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**
ГБУЗ РБ «Республиканский медико-генетический центр», г. Уфа

Рак легких среди всех онкологических заболеваний занимает верхнюю лидирующую строчку. Немелкоклеточный рак легкого – это самый частый его гистотип. Одной из основных терапевтических мишеней при данном заболевании является *ALK*-абerrации.

Цель. Описание алгоритмов обследования пациентов Республики Башкортостан с данной нозологией и анализ распространенности *ALK*-абerrаций у пациентов с немелкоклеточным раком легкого с оценкой эффективности терапии.

Материал и методы. Материалом исследования стала опухолевая ткань пациентов, поступающая для медико-генетического тестирования из ГБУЗ РБ «Республиканский клинический онкологический диспансер». Методами исследования являлись иммуногистохимия и FISH. Данные об ответе пациентов на терапию были взяты из медицинских карт пациентов.

Результаты. В результате исследования выявлено, что положительными по *ALK* оказались 5,1% пациентов, что демонстрирует средний уровень распространенности перестройки гена *ALK* в популяции из Республики Башкортостан по сравнению с другими исследованиями. Однако не для всех пациентов терапия имеет долгосрочный ответ.

Заключение. Для пациентов, у которых нет удовлетворительного ответа на терапию, перспективным может быть внедрение молекулярно-генетического тестирования по поиску мутаций резистентности, что позволит корректнее подобрать следующую линию лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого; *ALK*; *ALK*-абerrации; киназа анапластической лимфомы; мутация; диагностика; таргетная терапия.

L.R. Akhmetova, K.V. Lenkova, F.S. Bilalov,
L.Yu. Sarbaeva, L.V. Sandakova, G.A. Gniyatullina, S.S. Karimov
**PREVALENCE OF ALK-ABERRATIONS
IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG
CANCER IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

Lung cancer occupies the top rank among all cancers. Non-small cell lung cancer is its most frequent histotype. One of the main therapeutic targets in this disease is *ALK* translocations.

The aim of the study. To describe the algorithms of examination of patients with this nosology in the Republic of Bashkortostan and to analyze the prevalence of *ALK*-translocation in patients with non-small cell lung cancer with assessment of therapy efficacy.

Material and methods. The material of the study was tumor of patients coming for research from the Republican Clinical Oncologic Dispensary. Immunohistochemistry and FISH were the methods of the study. Data on patients' response to therapy were taken from patients' medical records.

Results. The results of the study showed that 5.1% of patients were *ALK* positive, demonstrating an average prevalence of *ALK* gene rearrangement in our population compared to literature data. However, therapy does not have a long-term response for all patients.

Conclusion. For patients who do not show a satisfactory therapeutic response, the use of molecular genetic testing to search for resistance mutations may be promising, which will allow a more correct selection of the next line of treatment.

Key words: non-small cell lung cancer; *ALK*; *ALK* translocation; anaplastic lymphoma kinase; mutation; diagnosis; targeted therapy.

Рак легкого (РЛ) является самым часто выявляемым онкологическим заболеванием, занимающим 1-е место в структуре смертности от онкопатологии [1]. На территории Российской Федерации ежегодно выявляется более 50 000 новых случаев возникновения РЛ [2]. На долю немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) приходится 85% [1]. В стратегию по снижению заболеваемости РЛ входят пропаганда отказа от табакокурения, выявление лиц группы риска, которым могут быть полезны программы раннего выявления, и устранение токсичности, связанной с лечением. Основное внимание врачей должно быть уделено разработке алгоритмов исследований для определения оптимальной тактики лечения [3]. При

выявлении в опухолевой ткани драйверных мутаций назначение таргетной терапии позволяет добиться хорошего терапевтического ответа и значительного увеличения показателя выживаемости без прогрессирования. Однако только у 25-30% пациентов с НМРЛ выявляются эти мутации [4]. Опухоли, зависящие от онкогенов, с сенсibiliзирующими мутациями *EGFR*, *BRAF* или активирующими транслокациями *ALK*, *ROS1*, *NTRK*, лечатся их родственными перорально активными блокаторами малых молекул протеинкиназы [5]. Таргетная терапия использует моноклональные антитела (mAb), конъюгаты антител с лекарственными средствами (ADC) или ингибиторы тирозинкиназы малых молекул (TKI),

направленные против определенных мутировавших генов, таких как *EGFR* и *ALK* [6]. На сегодняшний день кроме вышеперечисленных молекулярных мишеней активно изучаются такие генетические альтерации, как *KRAS*, *MET*, *RET*, *HER2* и *NRG* [7]. Использование ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) стало одним из самых многообещающих подходов в лечении НМРЛ. Блокирующие антитела, нацеленные на PD-1 или PD-L1, имеют достаточно стойкий терапевтический ответ для НМРЛ. По сравнению с химиотерапией или радиотерапией терапия блокадой PD-1/PD-L1 значительно улучшает показатели стойкого ответа и продлевает долгосрочную выживаемость с ограниченными побочными эффектами как при монотерапии, так и при комбинированной терапии распространенного НМРЛ [8]. Однако мутации в онкогенных драйверах, таких как *EGFR*, *ALK*, *BRAF* или *MET*, изменяют иммунное микроокружение опухоли и могут способствовать резистентности к анти-PD1/PD-L1 [9]. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с НМРЛ по-прежнему низкая, несмотря на усилия, предпринятые для разработки новых методов лечения [10].

Одной из молекулярных мишеней, входящих в основную триаду мутаций НМРЛ, для терапии является перестройка в гене *ALK*. *ALK*-транслокации могут быть вызваны различными типами мутаций и слиянием генов, например с геном *EML4* при НМРЛ. Варианты *EML4-ALK* возникают из-за различных точек разрыва, создавая слияние разных размеров и свойств [11]. *ALK*-абберации достаточно неоднородны, описано более 27 вариантов слияния *ALK* [12]. Согласно эпидемиологическим исследованиям абберации *ALK* встречаются в 1-10% случаев НМРЛ, но их частота значительно различается между популяциями [13]. По данным Демидовой И.А. и соавт., распространенность *ALK*-аббераций в селективной популяции российских больных НМРЛ составила 6,3% [14]. Медиана возраста *ALK*-положительных пациентов составляет 55 лет и около 70% из них не курят [15].

Открытие перестроек в гене *ALK* и ингибиторов тирозинкиназы *ALK* привело к резкому улучшению прогноза для пациентов с этим подтипом рака. В настоящее время в клинической практике доступны три поколения ингибиторов *ALK*, различающихся по активности, токсичности и степени проникновения в центральную нервную систему [16]. Однако описано несколько возможных механизмов приобретенной резистентности к данной группе препаратов: приблизительно в

30% случаев причиной является появление вторичных мутаций в киназном домене *ALK*. Следующим механизмом является амплификация гена *ALK*. Еще одним возможным механизмом резистентности, обнаруженным *in vitro*, может быть активация тирозинкиназы рецептора КИТ фактором стволовых клеток (SCF), приводящая к тому, что опухоль становится гетерогенной [17].

Целью исследования явилась оценка распространенности *ALK*-аббераций у пациентов с НМРЛ в Республике Башкортостан с изучением их ответа на 48 месяцев терапии.

Материал и методы

Материалом исследования является фиксированная в формалине и залитая в парафин опухолевая ткань 861 пациента с НМРЛ. Материал поступал из ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» (г. Уфа) в лабораторно-диагностическую службу отделения ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» (г. Уфа).

Отбор целевого блока для исследований выполняет врач-патологоанатом. Основными критериями являются наличие в материале 100 и более жизнеспособных опухолевых клеток или более 20% опухолевой ткани в образце. По литературным данным минимальная доля опухоли в таргетном блоке, используемом для молекулярно-генетических исследований, составляет 20%. В будущем возможен пересмотр этого параметра в сторону уменьшения. Ранее, в 2013 году, рекомендации колледжа американских патологов по молекулярному тестированию рака легкого предлагали использование среза, в котором доля опухолевых клеток составляла 50%, в 2018 году этот показатель был снижен до 20% [18]. Информация о доле некротизированной, фоновой ткани и признаках нарушения фиксации, проводки, окрашивания представлена специалистами в области молекулярно-генетической диагностики, так как данные факторы оказывают прямое влияние на качество гистологического материала и проведение исследований на нем.

После отбора таргетного образца проводятся молекулярно-генетические исследования, ввиду того, что выявление *ALK*-абберации, как правило, исключает наличие мутаций *EGFR* и *KRAS* [12]. Если не обнаружена мутация в гене *EGFR*, блок исследуют методом иммуногистохимии на экспрессию *ALK* с использованием антитела anti-*ALK* (D5F3, Roche-Ventana) согласно инструкции производителя. Контролем качества реакции является позитивное, выраженное гранулярное цитоплазматическое окрашивание в ган-

глионарных клетках тканей человеческого аппендикса, смонтированного на том же стекле, что и исследуемая ткань (см. рисунок).

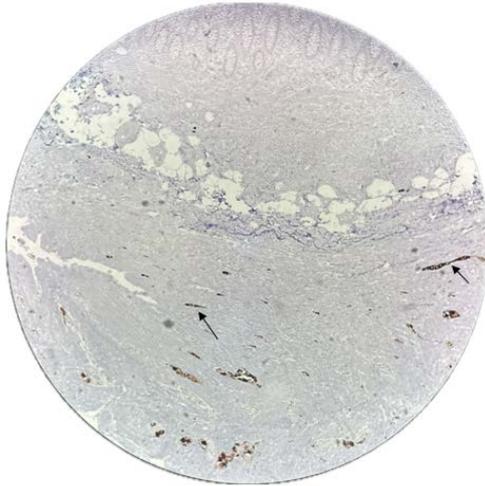


Рис. Позитивное, выраженное гранулярное цитоплазматическое окрашивание в ганглионарных клетках тканей человеческого аппендикса (показано стрелкой). Увел. $\times 10$.

При получении сомнительного результата таргетный блок направляется на молекулярно-цитогенетическое исследование. Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) проводится с использованием реагентов Poseidon (Kreatech) и наборов для пробоподготовки POSEIDON Tissue Digestion Kit II согласно протоколу к инструкции набора и ДНК-зонда для диагностики солидных опухолей: ONALK (2p23) BreakApart (KBI-10747). При отрицательном результате поиска мутаций в гене *ALK* иммуногистохимическим и/или методом FISH материал исследуется на наличие транслокации в гене *ROS1* методом FISH. Только в случае отрицательных заключений по *EGFR*, *ALK* и *ROS1* выполняется диагностика PD-L1 статуса.

Информация о безрецидивной выживаемости пациентов была получена из их медицинских карт. Поиск литературы при написании данной работы осуществляли по базам данных РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, PubMed за период с 2013 по 2024 гг.

Результаты и обсуждение

За период с 2020 по 2024 гг. на базе лаборатории ГБУЗ РМГЦ было выполнено 861

исследование по выявлению aberrаций гена *ALK* у пациентов с НМРЛ. Положительными по *ALK* оказались 44 человека (5,1%), что демонстрирует средний уровень распространенности перестройки гена *ALK* в нашей популяции по сравнению с литературными данными. В когорте *ALK*-положительных встречались пациенты 1940-1986 годов рождения. Медиана возраста составила 59 лет ($\pm 1,2$).

Ранее мы предоставляли данные о том, что доля положительных по *ALK* пациентов в 2022 году более 7%. Анализ данных, полученных за 5 лет, показал, что из года в год это число варьирует от 3 до 9,4%. Мы считаем, что это обусловлено тем, что НМРЛ, как и другие онкологические заболевания, являются достаточно сложными и генетически неоднородными. Однако общий показатель выявленных *ALK*-положительных случаев в Республике Башкортостан находится на хорошем уровне (см. таблицу).

При своевременном выявлении альтераций гена *ALK* и назначении оптимальной таргетной терапии *ALK*-положительные пациенты с НМРЛ представляют собой благоприятную группу [19]. Выявление данной группы онкологических больных является одной из приоритетных задач для широкой группы специалистов, таких как клинические онкологи, патоморфологи, химиотерапевты, лабораторные генетики и специалисты в области молекулярно-генетической диагностики. Мы оценили пациентов, которые ответили на терапию удовлетворительно, за исключением 7 пациентов, у которых не прошло и года с момента выявления мутации, 48,6% (18 из 37 человек) с *ALK*-положительным статусом опухоли получили удовлетворительный ответ и по сей день находятся на терапии. При этом их выживаемость без прогрессирования заболевания варьирует от 12 до 48 месяцев, 21 пациент из 37 человек (56,7%) достигли годичной выживаемости, а 13 (35,1%) не продемонстрировали такого ответа, 3 (8,1%) человека не успели получить терапию на основании исследования.

Таблица

Анализ выявляемости *ALK*-абберации у пациентов с НМРЛ в Республике Башкортостан

Исследование <i>ALK</i> -аббераций в НМРЛ	Год				
	2020	2021	2022	2023	2024
Всего выполнено исследований	85	199	198	235	144
Позитивные случаи	8 (9,41%)	6 (3,01%)	14 (7,07%)	11 (4,68%)	5 (3,47%)

После введения ингибиторов *ALK* часто возникает приобретенная резистентность, которая в основном обусловлена амплификацией и/или мутацией *ALK*. Очевидно, что диагностика этих вторичных изменений гена

ALK должна проводиться с использованием рецидивирующих опухолей или циркулирующих нуклеиновых кислот [20]. Ингибиторы *ALK* второго поколения алектиниб и церитиниб преодолели вторичные мутации L1196M

и G1269A. Лечение первой линии с использованием алектиниба для *ALK*-перестроенного НМРЛ показало значительно лучшую выживаемость до прогрессирования по сравнению с лечением кризотинибом (12-месячная выживаемость без событий: 68,4% с алектинибом против 48,7% с кризотинибом). Однако в конечном итоге наблюдается прогрессия, при этом выявляются мутации G1202R или P1171T/N/S. В недавнем клиническом исследовании было показано, что лорлатиниб (PF-06463922), селективный ингибитор *ALK/ROS1* третьего поколения, преодолевает резистентность к ингибиторам *ALK* первого и второго поколений. В исследовании лорлатиниба фазы 1 медиана выживаемости до прогрессирования для пациентов с перестройкой *ALK*, ранее лечившихся двумя или более ингибиторами *ALK*, составила 9,6 месяца (95% ДИ, от 1,5 месяца до неисчислимого). Были получены интересные сообщения о десенсбилизации к кризотинибу после введения лорлатиниба. Пациентам с перестройкой *ALK*

изначально давали кризотиниб и у них после прогрессирования была обнаружена мутация *ALK* C1156Y. После нескольких курсов лечения был назначен лорлатиниб, а после прогрессирования заболевания были обнаружены мутации L1198F и C1156Y. Пациент получил кризотиниб и продемонстрировал клиническое улучшение. Считается, что мутация L1198F парадоксальным образом усиливает связывание с кризотинибом [21].

Заключение

Общий показатель выявленных *ALK*-позитивных случаев НМРЛ в Республике Башкортостан находится на хорошем ожидаемом уровне и составляет более 5%, 56,7% пациентов достигают годичной выживаемости без прогрессии. Для пациентов, вошедших в диагностику в ГБУЗ РМГЦ, у которых не наблюдается такого результата, перспективно применение молекулярно-генетического тестирования по поиску мутаций резистентности, что позволит более корректно подобрать последующую линию терапии.

Сведения об авторах статьи:

Ахметова Лилия Рабисовна – врач КДЛ, зав. цитогенетической лабораторией ГБУЗ «РМГЦ». Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Гафури, 74. E-mail: ahmetova.lilya.rabisovna@mail.ru.

Ленкова Ксения Вячеславовна – биолог ГБУЗ «РМГЦ». Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Гафури, 74. E-mail: ms.kv.kl@mail.ru.

Билалов Фаниль Салимович – д.м.н., гл. врач ГБУЗ «РМГЦ». Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Гафури, 74. E-mail: bilalov@bk.ru.

Сарбаева Лилия Юнировна – врач КДЛ, зам. гл. врача по лабораторно-диагностической работе ГБУЗ «РМГЦ». Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Гафури, 74. E-mail: lilyasarbaeva@gmail.ru.

Сандакова Лариса Владимировна – врач-лабораторный генетик цитогенетической лаборатории ГБУЗ «РМГЦ». Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Гафури, 74. E-mail: lar.san@mail.ru.

Гниятуллина Гульсина Адиповна – врач-патологоанатом, врач КДЛ ГБУЗ «РМГЦ». Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Гафури, 74. E-mail: rusya-ibragimov-00@bk.ru.

Каримов Самат Салаватович – врач-патологоанатом, врач КДЛ ГБУЗ «РМГЦ». Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Гафури, 74. E-mail: razzor94@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Муфазалов, Ф.Ф. Роль позитронно-эмиссионной томографии в диагностике и оценке распространенности немелкоклеточного рака легкого / Ф.Ф. Муфазалов, К.В. Мансуров//Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – №5. – С.67-72.
- Оценка роли мутации EGFR при определении тактики хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого / Е.Н.Слугин [и др.]//Вопросы онкологии. – 2021. – №3. – С. 315-322. doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-3-315-322
- Lung Cancer Research and Treatment: Global Perspectives and Strategic Calls to Action / M.L.Meyer [et al.]. – Ann Oncol. – 2024. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39413875/> (дата обращения: 06.11.2024).
- Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого / К.К. Лактионов [и др.]//Злокачественные опухоли. – 2016. – №3. – С. 17-22. doi.org/10.18027/2224-5057-2016-3-17-24
- Roskoski, R.Jr. Targeted and cytotoxic inhibitors used in the treatment of lung cancers / R.Jr. Roskoski//Pharmacol Res. – 2024. – P. 107465. doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107465
- Targeted therapy of non-small cell lung cancer: mechanisms and clinical trials / L. Yu [et al.]//Front Oncol. – 2024. – Vol.14 – P.1451230. doi: 10.3389/fonc.2024.1451230
- Молекулярные мишени немелкоклеточного рака легкого вне«главной тройки» / Д. А. Харагезов [и др.]//Южно-Российский онкологический журнал. – 2021. – №. 4. – С. 38-47. doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-5
- Xia, L. PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions / L. Xia, Y. Liu, Y. Wang//Oncologist. – 2019. – №1. – P.31-41. doi: 10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s05.
- Anti-PD1/PD-L1 Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Actionable Oncogenic Driver Mutations / E. Dantoin[et al.]//Int J Mol Sci. – 2021. – №22. – P. 6288. doi: 10.3390/ijms22126288
- Jawed, R. Genetic profile of ferroptosis in non-small cell lung carcinoma and pharmaceutical options for ferroptosis induction / R. Jawed, H. Bhatti, A. Khan//Clin Transl Oncol. – 2024. – P.1. – 20. doi: 10.1007/s12094-024-03754-4.
- EML4-*ALK* biology and drug resistance in non-small cell lung cancer: a new phase of discoveries / M. Elshatlawy[et al.]//Mol Oncol. – 2023. – №6. – P. 950-963. doi: 10.1002/1878-0261.13446.
- Сакаева, Д.Д. Таргетная терапия метастатического поражения головного мозга у пациентов с *ALK*-позитивным немелкоклеточным раком легкого / Д.Д. Сакаева, И.С. Булавина//Современная онкология. – 2021. – №4. – С. 685-694. doi: 10.26442/18151434.2021.4.201344
- Сайнога, Т.В. Скрининг мутации гена *ALK* при НМРЛ иммуногистохимическим методом: опыт региона / Т. В.Сайнога//Вопросы онкологии. – 2023. – №. 3. – С. 132-133
- Определение перестроек гена *Alk* в селектированной популяции российских больных немелкоклеточным раком легкого / И.А.Демидова [и др.]//Злокачественные опухоли. – 2013. – №3. -С.1-9. doi: 10.18027/2224-5057-2013-3-3-9
- Ингибиторы *ALK* при лечении *ALK*-положительного немелкоклеточного рака легкого (обзор литературы) / А.П.Колесник. [и др.]//Клиническая онкология. – 2018. – № 4. – С.254–257.

16. The Use of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Treatment-Literature Review / A. Gorzelak-Magiera[et al.] //Biomedicines. – 2024. – №12. – P.2308. doi: 10.3390/biomedicines12102308.
17. Лактионов, К.К. ALK-позитивный немелкоклеточный рак легкого и методы его лечения: обзор литературы / К.К. Лактионов, Е.В. Реутова, К.А. Саранцева//Фарматека. – 2015. – № 18. – С. 76.
18. Борбат, А.М. Протокол оценки гистологического микропрепарата для проведения молекулярно-генетических исследований / А.М. Борбат, И.В. Яценко//Молекулярная медицина. – 2021. – №2. – С.3-7. doi: 10.29296/24999490-2021-02-01
19. Лактионов, К.К. Современные подходы к терапии ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого / К.К. Лактионов, С. Ю. Крутелева, Е.В. Реутова//Медицинский совет. – 2021. – №4. – С.16-22. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-16-22
20. Molecular diagnostics of ALK-positive lung cancer / J. Tímár [et al.]//MagyOnkol. – 2017. – №3. – P.301-311.
21. Asao, T. Resistance to molecularly targeted therapy in non-small-cell lung cancer / T. Asao, F. Takahashi, K. Takahashi//Respir Investig. – 2019. – №1. – P.20-26. doi: 10.1016/j.resinv.2018.09.001.

REFERENCES

1. Mufazalov F. F., Mansurov K. V. Role of positron emission tomography in diagnostics and assessment of the distribution of non-small cell lung cancer. Bashkortostan Medical Journal. 2019;5:83. (In Russ)
2. Slugin E.N., Levchenko E.V., Imyaninov E.N., [et al]. Evaluation of the role of egfr mutation in determining the tactic of surgical treatment of non-small cell lung cancer. Voprosy Onkologii. 2021;3:315-322. (In Russ) DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-3-315-322.
3. Meyer M.L., Peters S., Mok T.S., [et al]. Lung Cancer Research and Treatment: Global Perspectives and Strategic Calls to Action. Ann Oncol. 2024;14:S0923-7534(24)04055-9. URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39413875/ (date of access: 06.11.2024). (In Engl).
4. Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Breder V.V., [et al]. Place of immuno-oncology in the treatment of non-small cell lung cancer // Malignant Tumors. 2016;3:17-22. (In Russ). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-3-17-24
5. Roskoski R.Jr. Targeted and cytotoxic inhibitors used in the treatment of lung cancers. Pharmacol Res. 2024;209:107465. (In Engl). DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107465.
6. Yu L., Yang R., Long Z., [et al]. Targeted therapy of non-small cell lung cancer: mechanisms and clinical trials. Front Oncol. 2024;14:1451230. (In Engl). DOI: 10.3389/fonc.2024.1451230.
7. Kharagezov D.A., Lazutin Yu.N., Mirzoyan E.A., [et al]. A clinical case of pulmonary mucormycosis in a child with acute lymphoblastic leukemia. South Russian Journal of Cancer. 2021;2(4):38-47. (In Russ) DOI:10.37748/2686-9039-2021-2-4-5
8. Xia L., Liu Y., Wang Y. PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions. Oncologist. 2019;24:S31-S41. (In Engl). DOI: 10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s05.
9. Dantoing E., Piton N., Salaün M., [et al]. Anti-PD1/PD-L1 Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Actionable Oncogenic Driver Mutations. Int J Mol Sci. 2021;22(12):6288. (In Engl). DOI: 10.3390/ijms22126288
10. Jawed R., Bhatti H., Khan A. Genetic profile of ferroptosis in non-small cell lung carcinoma and pharmaceutical options for ferroptosis induction. Clin Transl Oncol. 2024;1-20. (In Engl). DOI: 10.1007/s12094-024-03754-4.
11. Elshatlawy M., Sampson J., Clarke K., [et al]. EML4-ALK biology and drug resistance in non-small cell lung cancer: a new phase of discoveries. Mol Oncol. 2023;17(6):950-963. (In Engl). DOI: 10.1002/1878-0261.13446.
12. Sakaeva D.D., Bulavina I.S. Target therapy of metastatic head mobile injury in patients with alk-positive non-small cell lung cancer. Modern Oncology. 2021;(4):685-694. (In Russ) DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201344.
13. Sainoga T.V. Screening of ALK gene mutation in NSCLC by immunohistochemical method: regional experience. Voprosy Onkologii. 2023;3:132-133. (In Russ).
14. Demidova I.A., Tsepenshchikova E.O., Barinov A.A., [et al]. Determination of rearrangements in ALK gene in selected russian population of patients with non-small cell lung cancer. Malignant tumours. 2013;(3):3-9. (In Russ.) DOI: 10.18027/2224-5057-2013-3-3-9.
15. Kolesnik, A. P., Shevchenko, A. I., Kadzhoyan, A.V. [et al]. ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer (literature review). Klinicheskaya onkologiya. 2018;4:254–257. (In Russ)
16. Gorzelak-Magiera A., Domagała-Haduch M., Kabut J., [et al]. The Use of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Treatment-Literature Review. Biomedicines. 2024 Oct 11;12(10):2308. (In Engl). DOI: 10.3390/biomedicines12102308.
17. Laktionov K. K., Reutova E. V., Sarantseva K. A. ALK-positive non-small cell lung cancer and methods of its treatment: a review of the literature. Farmateka. 2015;18: 76. (In Russ)
18. Borbat A. M., Yatsenko I. V. Protocol for evaluation of histologic micropreparation for molecular genetic studies. Molecular Medicine. 2021;19(2):3-7. (In Russ) DOI: 10.29296/24999490-2021-02-01
19. Laktionov K. K., Kruteleva S. Yu. V. Modern approaches to therapy of ALK-positive non-small cell lung cancer. Medical Council. 2021;4:16-22. (In Russ) DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4S-16-22
20. Tímár J., Lotz G., Rásó E., [et al]. Az ALK-pozitív tüdőrák korszerű diagnosztikája [Molecular diagnostics of ALK-positive lung cancer]. Magy Onkol. 2017;61(3):301-311. (In Hungarian)
21. Asao T., Takahashi F., Takahashi K. Resistance to molecularly targeted therapy in non-small-cell lung cancer. Respir Investig. 2019;57(1):20-26. (In Engl) DOI: 10.1016/j.resinv.2018.09.001.

УДК 611.08

© Коллектив авторов, 2024

Ю.О. Жариков¹, Я.В. Киселева², А.Н. Гаджихмедова¹,
А.Н. Шилова¹, А.Е. Стрижков¹, Т.С. Жарикова¹, А.М. Алиева¹

СРАВНЕНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

И ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ I И II ПЕРИОДОВ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Снижение синтетической функции печени, возникающее на фоне цирроза печени (ЦП) различной этиологии, приводит к значительным изменениям в компонентном составе тела. У пациентов, страдающих компенсированным ЦП, наблюдаются

ся изменения мышечного и жирового компонентов с повышенным риском развития саркопении и саркопенического ожирения. Течение заболевания на данной стадии практически не влияет на уровень минерального компонента тела, однако не исключает строгое наблюдение специалистов за данными показателями. Включение данных исследований в прогностические шкалы позволит более объективно оценить степень системных изменений на фоне поражения печени.

Цель. Оценить характер изменений компонентного состава тела у пациентов с циррозом печени в стадии А по Чайлд-Пью и у здоровых людей I и II периодов зрелого возраста.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 104 пациента отделения гепатологии Университетской клинической больницы №2 Сеченовского университета с подтвержденным клиническим диагнозом ЦП и 78 здоровых добровольцев. Измерение антропометрических показателей выполнено прибором ABC-01 «МЕДАСС» (НТЦ «МЕДАСС», Россия). Статистический анализ проведен в программе STATISTICA 10 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

Результаты. Медиана показателя доли скелетно-мышечной массы у добровольцев I и II периодов зрелого возраста составила 53,9% [50,6-57,2%] и 51,75% [48,9-54,6%] ($p=0,003$); жировой массы – 19,8% [13,2-26,4%] и 24,6% [19,2-30%] ($p=0,017$); минеральной массы – 5,66% [5,44-5,87%] и 5,49% [5,25-5,72%] ($p=0,039$) соответственно. Для пациентов с ЦП в стадии А по Чайлд-Пью характерны следующие параметры: снижение доли скелетно-мышечной массы – 45,75% [42,2-49,3%] ($p=0,00002$); повышение доли жировой массы – 33,5% [27,1-39,9%] ($p=0,048$); приближение показателей минеральной массы к уровню таковой у добровольцев II периода зрелого возраста – 5,49% [5,25-5,72%] ($p=0,081$) соответственно.

Заключение. На основании результатов проведенного исследования было установлено снижение мышечного, увеличение жирового и сохранение минерального параметров тела у пациентов с ЦП в стадии А по Чайлд-Пью. При этом в здоровой выборке наблюдается снижение процентной доли скелетной массы, увеличение жировой массы и снижение минеральной массы, связанных с возрастом пациентов.

Ключевые слова: компонентный состав тела, цирроз печени, здоровые добровольцы, саркопении, саркопеническое ожирение.

Yu.O. Zharikov, Ya.V. Kiseleva, A.N. Gadzhiakhmedova,
A.N. Shilova, A.E. Strizhkov, T.S. Zharikova, A.M. Aliyeva
**A COMPARISON OF THE COMPONENT COMPOSITION
OF THE BODY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS
AND HEALTHY INDIVIDUALS FROM THE FIRST
AND SECOND PERIODS OF ADULTHOOD**

A decreased synthetic liver function, caused by cirrhosis of various etiologies, leads to significant changes in the body component composition. Patients suffering from compensated cirrhosis already have changes in muscular and fat components with an increased risk of developing sarcopenia and sarcopenic obesity. At this stage cirrhosis mostly does not affect the level of the mineral body component, however it does not exclude strict monitoring of this parameter. Inclusion of these parameters in cirrhotic prognostic scales may lead to more profound assessment of the degree of systemic changes due liver injures.

Objective. To evaluate the nature of changes in the body component composition in cirrhotic patients and healthy people of the I and II periods of adulthood.

Material and methods. The study involved 104 patients of Hepatology Department of Sechenov University Clinical Hospital No. 2 with class A cirrhosis and 78 healthy volunteers. The measurement of anthropometric indicators was carried out by the ABC-01 «MEDASS» device (STC «MEDASS», Russia). The statistical analysis was performed in the STATISTICA 10 program (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA).

Results. The median index of musculoskeletal mass for volunteers I and II maturity period was 53.9% [50.6-57.2%] vs 51.75% [48.9-54.6%] ($p=0,003$); fat mass – 19.8% [13.2-26.4%] vs 24.6% [19.2-30%] ($p=0,017$); mineral mass – 5.66% [5.44-5.87%] vs 5.49% [5.25-5.72%] ($p=0,039$), respectively. The parameters are typical for patients with class A cirrhosis. Decreased musculoskeletal mass: 45.75% [42.2-49.3%] ($p=0,00002$); decreased mineral mass: 5.49% [5.25-5.72%] ($p=0,081$); increased fat mass: 33.5% [27.1-39.9%] ($p=0,048$) were seen in volunteers of the second maturity period, respectively.

Conclusion. Based on the results, a decrease in muscular, an increase in fat and the preservation in mineral body component were found in class A cirrhosis according to Child-Pugh score. At the same time, in a healthy cohort, there was a decrease in the percentage of muscular component, an increase in fat component and a decrease in mineral component connected with patients' age.

Key words: body component composition, liver cirrhosis, healthy individuals, sarcopenia, sarcopenic obesity.

Компонентный состав тела отражает соотношение в теле человека жирового и безжирового компонентов, в частности скелетной, мышечной и минеральной тканей, содержания воды. Определение данных параметров более точно определяет метаболический статус человека по сравнению с индексом массы тела (ИМТ) и дает возможность выявления отклонений в обмене веществ даже на ранних стадиях развития патологических изменений [1]. Исследование компонентного состава тела проводится с помощью антропометрических измерений, биоэлектрического импедансного анализа (БИА), ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографий (КТ), двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Сегодня изучение компонентного

состава тела активно используется в клинической практике для наблюдения за процессами созревания организма детей и подростков, адаптации спортсменов к профессиональным нагрузкам, старения, а также развития многих метаболических заболеваний [2]. Установлено, что с возрастом происходят снижение содержания мышечного и увеличение содержания жирового компонента в организме человека. Данные изменения существенно ухудшают состояние организма пациентов и со временем приводят к инвалидизации. Однако исследования последних лет показывают, что описанные нарушения также наблюдаются при повреждениях печени независимо от возраста больных [3].

Печень – важнейший участник в метаболических процессах организма. Непосредственно в этом органе осуществляются синтез

множества белков и желчи, депонирование гормонов и витаминов, метаболизм лекарственных препаратов, токсических веществ, билирубина и т.д. Поддержание липидного обмена печенью заключается в синтезе липопротеидов различной плотности и транспорте холестерина между печенью и тканями организма. Участие в метаболизме жирорастворимых витаминов, в частности витамина D, необходимо для всасывания кальция и фосфора, минерализации костной ткани. Синтез печенью заменимых аминокислот является необходимым этапом в формировании белков скелетной мускулатуры [4].

Поражение паренхимы печени вследствие воздействия физических, биологических или химических повреждающих факторов приводит к нарушению целостности органа, развитию воспаления и циррозу – замещению функциональной ткани соединительной с нарушением архитектоники органа. Прогрессирующий цирроз печени осложняется печеночной энцефалопатией, асцитом, кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желтухой [5]. При ЦП организм постоянно находится в состоянии катаболизма, что в дальнейшем приводит к нарушению метаболических процессов, к изменению соотношения костного, мышечного и жирового компонентов тела. У больных развиваются саркопения и саркопеническое ожирение. Данные показатели не учитываются в прогностических шкалах оценки тяжести ЦП и выживаемости пациентов MELD и Child-Pugh, что может привести к недооцениванию степени тяжести заболевания [6].

Материал и методы

На базе Университетской клинической больницы № 2 Сеченовского университета было проведено ретроспективное одноцентровое исследование компонентного состава тела. В результате измерения процентной доли скелетно-мышечной, жировой и минеральной массы были отобраны 2 контрольные группы: лица I периода зрелого возраста (от 18 до 35 лет) и лица II периода зрелого возраста (от 35 до 60 лет). Критериями включения пациентов с ЦП в исследование являлись: компенсированный характер, и стабильное течение заболевания, класс тяжести заболевания А (<7 баллов) по шкале Чайлд-Пью. Критерии исключения: отказ от дальнейшего участия в работе, обострение хронических заболеваний. Измерение процентной доли жировой, мышечной и минеральной массы проводилось с помощью прибора для определения компонентного состава тела ABC-01

«МЕДАСС» (НТЦ «МЕДАСС», Россия). Статистическая оценка осуществлялась в программе STATISTICA 10 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Статистически значимыми считались значения $p \leq 0,05$.

Результаты

Медиана показателя доли скелетно-мышечной массы (рис. 1) для добровольцев I и II периодов зрелого возраста составила 53,9% [50,6-57,2%] и 51,75% [48,9-54,6%] ($p=0,003$); жировой массы (рис. 2) – 19,8% [13,2-26,4%] и 24,6% [19,2-30%] ($p=0,017$); минеральной массы (рис. 3) – 5,66% [5,44-5,87%] и 5,49% [5,25-5,72%] ($p=0,039$) соответственно.

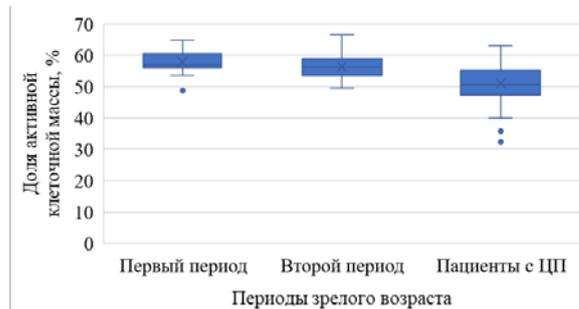


Рис. 1. Доля скелетно-мышечной массы у пациентов трех групп, %

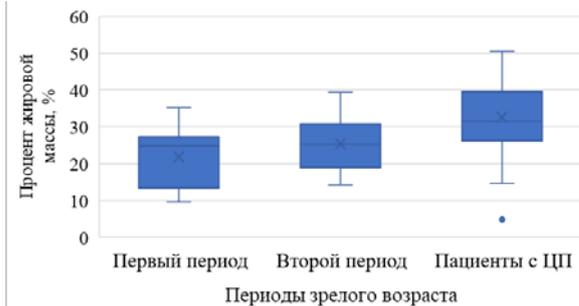


Рис. 2. Процент жировой массы у пациентов трех групп, %

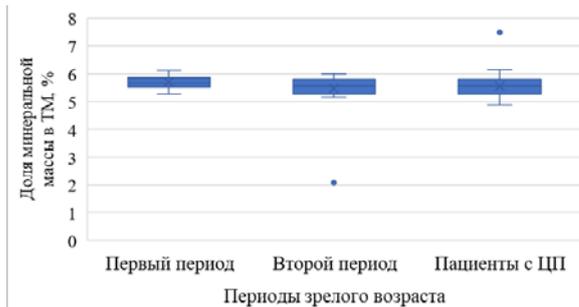


Рис. 3. Доля минеральной массы у пациентов трех групп, %

Для пациентов с ЦП класса А характерны следующие параметры: снижение доли скелетно-мышечной массы: 45,75% [42,2-49,3%] ($p=0,00002$); повышение доли жировой массы: 33,5% [27,1-39,9%] ($p=0,048$); приближение показателей минеральной массы к уровню добровольцев II периода зрелого возраста – 5,49% [5,25-5,72%] ($p=0,081$) соответственно. Следует отметить, что процент мы-

шечной массы в целом был выше у добровольцев I периода зрелости. Процент жировой массы значительно превалирует у пациентов с ЦП. Доля минеральной массы остается приблизительно на одинаковом уровне у пациентов с ЦП и добровольцев II периода зрелого возраста, но существенно отстаёт от показателей пациентов I периода зрелого возраста.

Обсуждение

В организме здорового человека печень поддерживает гармоничное соотношение костного, мышечного и жирового компонентов тела. Цирроз как конечная стадия хронических заболеваний печени любой этиологии, вызывает нарушение корреляции данных критериев, в результате чего развиваются заболевания, которые снижают качество и продолжительность жизни больных [7].

Снижение показателя процентной доли скелетно-мышечной массы характерно для группы добровольцев II степени зрелости и пациентов с ЦП. Наблюдается развитие первичной, обусловленной возрастными особенностями, и вторичной, возникающей на фоне основного заболевания, саркопении и атрофического изменения скелетной мускулатуры с потерей её функции [8]. В результате снижения синтетической функции печени незаменимые аминокислоты с разветвлёнными боковыми цепями, поступающие с пищей, используются для синтеза альбуминов. Миоциты не могут использовать их для анаболических процессов и поддержания энергетического гомеостаза, что запускает процессы аутолиза. [9]. Распространенность саркопении у пациентов с циррозом печени составляет от 40 до 70% [10]. Для пациентов с ЦП факторами риска развития саркопении являются мужской возраст, низкая масса тела, алкогольная зависимость. Смертность мужчин старше 62 лет с ЦП и саркопенией в течение 28 дней составляет 52,8% [11]. Женщины менее склонны к развитию саркопении предположительно из-за преобладания жировой ткани над мышечной и использования жиров в качестве субстрата для глюконеогенеза в течение более длительного времени [10].

Параметр процентного содержания жировой массы растёт параллельно с истощением мышечной массы. Эта закономерность характерна как для пациентов с ЦП, так и для здоровых добровольцев II периода зрелого возраста. В результате в обеих исследуемых группах развивается саркопеническое ожирение. Однако у пациентов с ЦП данное заболевание встречается значительно чаще, так как оно напрямую зависит от степени поражения печени [12]. Ске-

летная мышечная ткань является основным потребителем глюкозы. При снижении её объёма снижается выработка инсулина, и клетки не могут усвоить необходимое количество глюкозы. Избыток глюкозы превращается в триглицериды и откладывается в организме в виде жировой ткани. Используемый обычно для определения ожирения показатель ИМТ не может использоваться для уточнения метаболического статуса, так как у пациентов с ЦП часто не наблюдаются визуальные изменения в компонентном составе тела [13].

Доля минеральной массы в тканях снижена как у добровольцев II периода зрелости, так и у пациентов с ЦП. При ЦП снижение продукции желчи приводит к недостаточному всасыванию жирорастворимых витаминов А, D, E, K. Снижение уровня витамина D при ЦП приводит к ухудшению усвоения кальция и фосфора, в результате развиваются остеомаляция и остеосаркопения – заболевание, сочетающее снижение плотности минеральной ткани и объёма мышечной ткани [14]. Возникающие трудности в передвижении таких больных приводят к переходу на малоподвижный образ жизни. Недостаток физической активности приводит к обострению осложнений ЦП, присоединению вторичных инфекций, а также увеличению объёма жировой ткани [15]. Пятилетняя выживаемость пациентов с циррозом печени и остеосаркопенией составила 68% против 86,5% без остеосаркопении ($p=0.020$) [16]. Поэтому одновременная оценка как саркопении, так и остеопороза имеет решающее значение для лучшего прогнозирования течения цирроза печени.

Ограничения. Данное исследование являлось ретроспективным одноцентровым, включает в себя небольшую выборку пациентов. Следовательно, полученные результаты требуют дальнейшего рассмотрения и сопоставления с зарубежными данными.

Заключение

На основании результатов проведенного исследования было установлено, что снижение метаболической функции печени, возникающее на фоне ЦП, приводит к значительным изменениям в компонентном составе тела. У пациентов с циррозом печени наблюдается существенное снижение мышечного и увеличение жирового параметров относительно здоровых добровольцев I и II периодов зрелого возраста. На стадии цирроза А по Чайлд-Пью значения минерального компонента тела схожи с показателями добровольцев II периода зрелого возраста. Выявленные изменения в компонентном составе тела при-

водят к ранней инвалидизации больных ЦП. Такие параметры, как ИМТ, масса тела и антропометрические данные, не дают объективной оценки течения ЦП и степени метаболических нарушений в организме, поэтому необходимо использовать в клинической

практике обследования пациентов с ЦП анализ компонентного состава тела организма. Также стоит обратить внимание на возможность проведения оценки качества жизни пациентов при развитии саркопении в опросники MELD и Child-Pugh.

Сведения об авторах статьи:

Жариков Юрий Олегович – к.м.н., доцент кафедры анатомии и гистологии человека Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России. Адрес: 125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 10. E-mail: dr_zharikov@mail.ru.

Киселева Яна Валерьевна – ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: 119415 г. Москва, ул. Лобачевского, 42. E-mail: kiselyana17@mail.ru.

Гаджихмедова Анда Нурмагомедовна – ординатор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России. Адрес: 119992, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 6, стр. 1. E-mail: ai.kidman@mail.ru.

Шилова Алена Николаевна – студент Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России. Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 19 стр. 1. E-mail: alin23flu@gmail.com.

Стрижков Алексей Евгеньевич – 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: 125009, г. Москва, ул. Моховая 11, стр. 10. E-mail: strizhkov@inbox.ru.

Жарикова Татьяна Сергеевна – 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: 125009, г. Москва, ул. Моховая 11, стр. 10. E-mail: dr_zharikova@mail.ru.

Алиева Алия Махмудовна – врач-терапевт Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России. Адрес: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. E-mail: aliya1993@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Aniśko, B. Body mass composition analysis as a predictor of overweight and obesity in children and adolescents / B. Aniśko, I. Siatkowski, M. Wójcik // Front. Public Health. – 2024. – № 12. – P. 1371420. doi: 10.3389/fpubh.2024.1371420.
- Editorial: Importance of body composition analysis in clinical nutrition / A. Bazzocchi [et al.] // Front. Nutr. – 2023. – № 9. – P. 1080636. doi: 10.3389/fnut.2022.1080636.
- Nishikawa, H. Body Composition in Chronic Liver Disease / H. Nishikawa, S.K. Kim, A. Asai // Int. J. Mol. Sci. – 2024. – Vol. 25, № 2. – P. 964. doi: 10.3390/ijms25020964.
- Physiology, Liver. In: StatPearls [Internet] / A. Kalra [et al.] // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2024. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535438/> (дата обращения: 29.10.2024).
- Premkumar, M. Overview of Complications in Cirrhosis / M. Premkumar, A.C. Anand // J. Clin. Exp. Hepatol. – 2022. – Vol. 12; № 4. – P. 1150-1174. doi: 10.1016/j.jceh.2022.04.021.
- Изменения компонентного состава тела при циррозе печени и современные подходы к их оценке / Ю.О. Жариков [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2023. – № 3. – С. 52-57.
- The relationship between imaging-based body composition abnormalities and long-term mortality in patients with liver cirrhosis / W. Ren [et al.] // Eur. J. Radiol. – 2024. – № 180. – P. 111707. doi: 10.1016/j.ejrad.2024.111707
- Definition and evolution of the concept of sarcopenia / M.L. Sanchez-Tocino [et al.] // Nefrologia (Engl Ed). – 2024. – Vol. 44; № 3. – P. 323-330. doi: 10.1016/j.nefro.2023.08.007.
- Duality of Branched-Chain Amino Acids in Chronic Cardiovascular Disease: Potential Biomarkers versus Active Pathophysiological Promoters / D.M. Tanase [et al.] // Nutrients. – Vol. 16; № 12. – P. 1972. doi: 10.3390/nu16121972.
- Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions / M. Ebadat [et al.] // J. Gastroenterol. – 2019. – Vol. 54; № 10. – 845-859. doi: 10.1007/s00535-019-01605-6.
- Body composition and short-term mortality in patients critically ill with acute-on-chronic liver failure / T. Mangana Del Rio [et al.] // JHEP. Rep. – 2023. – Vol. 5; № 8. – P. 100758. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100758
- Sarcopenic obesity in liver disease: handling both sides of the penny / Y. Hui [et al.] // Port. Hypertens. Cirrhos. – 2022. – № 1. – P. 42-56. doi: 10.1002/poh2.10
- Sarcopenic Obesity in Liver Cirrhosis: Possible Mechanism and Clinical Impact / H. Nishikawa [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22; № 4. – P. 1917. doi: 10.3390/ijms22041917.
- Osteosarcopenia in NAFLD/MAFLD: An Underappreciated Clinical Problem in Chronic Liver Disease / A. Musio [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, № 8. – P. 7517. doi: 10.3390/ijms24087517
- Osteosarcopenia: A Narrative Review on Clinical Studies / A. Polito [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23, № 10. – P. 5591. doi:10.3390/ijms23105591
- Osteosarcopenia predicts poor survival in patients with cirrhosis: a retrospective study / C. Saeki [et al.] // BMC. Gastroenterol. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P.196. doi: 10.1186/s12876-023-02835-y.

REFERENCES

- Aniśko B, Siatkowski I, Wójcik M. Body mass composition analysis as a predictor of overweight and obesity in children and adolescents. Front Public Health. 2024 Apr 24;12:1371420. (in Engl) doi: 10.3389/fpubh.2024.1371420.
- Bazzocchi A, Gazzotti S, Santarpia L, Madeddu C, Petroni ML, Aparisi Gómez MP. Editorial: Importance of body composition analysis in clinical nutrition. Front Nutr. 2023 Jan 12;9:1080636. (in Engl) doi: 10.3389/fnut.2022.1080636.
- Nishikawa H, Kim SK, Asai A. Body Composition in Chronic Liver Disease. Int J Mol Sci. 2024 Jan 12;25(2):964. (in Engl) doi: 10.3390/ijms25020964.
- Kalra A, Yetiskul E, Wehrle CJ, Tuma F. Physiology, Liver. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30571059. (in Engl)
- Premkumar M, Anand AC. Overview of Complications in Cirrhosis. J Clin Exp Hepatol. 2022 Jul-Aug;12(4):1150-1174. (in Engl) doi: 10.1016/j.jceh.2022.04.021.
- Zharikov YO, Maslennikov RV, Zharikova TS, Gadjiakhmedova AN, Aliyeva AM, Pontes-Silva A, Nikolenko VN. Changes in the component body composition in liver and modern approaches to their assessment. Crimean Journal of Internal Diseases. 2023; (3): 52-57. (In Russ).

7. Ren W, Zheng J, Yang S, Zhong J, Liu X, Liu X, Feng J, Wei T, Yang Y, Tie C, Hong C, Feng B, Huang R. The relationship between imaging-based body composition abnormalities and long-term mortality in patients with liver cirrhosis. *Eur J Radiol.* 2024; 180:111707. (in Engl) doi: 10.1016/j.ejrad.2024.111707.
8. Sanchez-Tocino ML, Cigarrán S, Ureña P, González-Casas ML, Mas-Fontao S, Gracia-Iguacel C, Ortíz A, Gonzalez-Parra E. Definition and evolution of the concept of sarcopenia. *Nefrologia (Engl Ed).* 2024;44(3):323-330. (in Engl) doi: 10.1016/j.nefro.2023.08.007.
9. Tanase DM, Valasciuc E, Costea CF, Scripcariu DV, Ouatu A, Hurjui LL, Tarniceriu CC, Floria DE, Ciocoiu M, Baroi LG, Floria M. Duality of Branched-Chain Amino Acids in Chronic Cardiovascular Disease: Potential Biomarkers versus Active Pathophysiological Promoters. *Nutrients.* 2024;16(12):1972. (in Engl) doi: 10.3390/nu16121972.
10. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol.* 2019;54(10):845-859. (in Engl) doi: 10.1007/s00535-019-01605-6.
11. Mangana Del Rio T, Sacleux SC, Vionnet J, Ichaï P, Denys A, Schneider A, Coilly A, Fraga M, Wetzel A, Koerfer J, Chiche JD, Saliba F, Moradpour D, Becce F, Artru F. Body composition and short-term mortality in patients critically ill with acute-on-chronic liver failure. *JHEP Rep.* 2023;5(8):100758. (in Engl) doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100758.
12. Hui Y, Cui B, Wang X, Sun M, Li Y, Yang W. Sarcopenic obesity in liver disease: handling both sides of the penny. *Portal Hypertens Cirrhosis.* 2022;1(1):42-56. (in Engl) doi:10.1002/poh2.10
13. Nishikawa H, Enomoto H, Nishiguchi S, Iijima H. Sarcopenic Obesity in Liver Cirrhosis: Possible Mechanism and Clinical Impact. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1917. (in Engl) doi: 10.3390/ijms22041917.
14. Musio A, Perazza F, Leoni L, Stefanini B, Dajti E, Menozzi R, Petroni ML, Colecchia A, Ravaioi F. Osteosarcopenia in NAFLD/MAFLD: An Underappreciated Clinical Problem in Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7517. (in Engl) doi: 10.3390/ijms24087517
15. Polito A, Barnaba L, Ciarapica D, Azzini E. Osteosarcopenia: A Narrative Review on Clinical Studies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5591. (in Engl) doi: 10.3390/ijms23105591
16. Saeki C, Kanai T, Ueda K, Nakano M, Oikawa T, Torisu Y, Saruta M, Tsubota A. Osteosarcopenia predicts poor survival in patients with cirrhosis: a retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):196. (in Engl) doi: 10.1186/s12876-023-02835-y.

УДК 616.61-002.151-07:616.15-074:577.112.386

© Коллектив авторов, 2024

Л.Р. Мухамадиева¹, Г.А. Мавзютова¹, А.С. Рамазанова¹,
А.А. Ибрагимова¹, Г.Х. Мирсаева¹, Г.А. Галиева¹,
Д.А. Валишин¹, А.М. Вульфин², М.М. Гаянова², Л.И. Ратникова³

НАРУШЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОЙ ФУНКЦИИ В РАННЕМ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТНОМ ПЕРИОДЕ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа

³ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Челябинск

Цель. Изучить нарушения респираторной функции в раннем реконвалесцентном периоде у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, при помощи клинико-лабораторных и функциональных методов исследования.

Материал и методы. Обследовано 60 больных в возрасте от 23 до 79 лет (средний возраст 62,5±6,2 года) с новой коронавирусной инфекцией в раннем реконвалесцентном периоде (не позднее 2-х месяцев после выписки из стационара).

Результаты. Установлены статистически значимые различия в подгруппах во всех исследуемых показателях. Полученные статистические данные пульсоксиметрии могут свидетельствовать о начале развития дыхательной недостаточности у пациентов с тяжелой степенью тяжести, перенесенной коронавирусной инфекции, обусловленной как сопутствующими патологиями (хронической обструктивной болезнью легких), так и может говорить о начальном этапе формирования фиброза легких.

Заключение. В результате выполненных клинико-лабораторных и функциональных исследований в группе наблюдения и анализа полученных данных была установлена статистически значимая корреляция между степенью тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции, коморбидностью пациента, возрастом, приверженностью к терапии в остром периоде заболевания и функциональным состоянием дыхательной системы в раннем реконвалесцентном периоде.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, легочный фиброз, дыхательная недостаточность, реконвалесценты COVID-19.

L.R. Mukhamadieva, G.A. Mavzyutova, A.S. Ramazanova,
A.A. Ibragimova, G.Kh. Mirsayeva, G.A. Galieva,
D.A. Valishin, A.M. Vulfin, M.M. Gayanova, L.I. Ratnikova

RESPIRATORY FUNCTION DISORDERS IN THE EARLY CONVALESCENT PERIOD IN PEOPLE AFTER A NEW CORONAVIRUS INFECTION

The aim of the work is to study respiratory function disorders in the early convalescent period in people after a new coronavirus infection using clinical, laboratory and functional research methods.

Material and methods. 60 patients aged 23 to 79 years old (average age 62.5±6.2 years old) with a new coronavirus infection in the early convalescent period (up to 2 months after discharge) were examined.

Results. Statistically significant differences in subgroups were found in all the studied indicators. The obtained statistical data of pulse oximetry may indicate the beginning of the development of respiratory failure in patients with severe coronavirus infection

caused by both concomitant pathologies (chronic obstructive pulmonary disease) and may indicate the initial stage of the formation of pulmonary fibrosis.

Conclusion. As a result of the performed clinical, laboratory and functional studies in the observation group and analysis of the data obtained, a statistically significant correlation was established between the severity of the new coronavirus infection, the patient's comorbidity, age, adherence to therapy in the acute period of the disease and the functional state of the respiratory system in the early convalescent period.

Key words: a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2, pulmonary fibrosis, respiratory failure, convalescents of COVID-19.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной SARS-CoV-2, поразившая огромную часть населения Земли в 2019-2022 годах нашего века, нанесла огромный моральный и экономический ущерб населению большинства стран мира. Она сопровождалась высокой летальностью и осложнила течение многих хронических заболеваний человека. Как показывают многочисленные научные и клинические исследования, проводимые в настоящее время в различных странах, последствия перенесенной тяжелой вирусной инфекции имеют многогранный, часто непредсказуемый характер и, безусловно, требуют дальнейшего изучения с целью разработки подходов и методов терапевтической коррекции [1-5].

В центре внимания терапевтов и пульмонологов прежде всего находится поражение респираторной системы, вызванное перенесенной коронавирусной инфекцией, его проявления, степень выраженности, возможность развития функциональных нарушений легких за счет фиброза.

По данным Л.И. Бурячковой и соавт. (2021 г.) вирусные частицы SARS-CoV-2 проникают через альвеолярно-капиллярную мембрану изначально в сосуды малого круга кровообращения и в последующем в системное кровообращение, что знаменует этап вирусемии. На этом этапе биологической мишенью SARS-CoV-2 является эндотелиоцит, который так же, как и эпителий дыхательных путей, имеет высокую экспрессию АПФ-2. В этой же работе приводятся данные, подтверждающие массовую гибель эндотелиоцитов у больных COVID-19 [8].

Многоочаговое поражение лёгких в остром периоде инфекции влечет вероятность появления тяжелых осложнений, таких как фиброз легких (ФЛ) после коронавируса. По данным А.Г. Чучалина (2022 г.) к характерным признакам ФЛ относятся признаки ремоделирования легочной ткани: объемное уменьшение легких, «сотовая» дегенерация паренхимы легких, бронхоэктазы и тракционные бронхиолоэктазы. Процесс ремоделирования легочной ткани в процессе фиброобразования сопровождается нарушением легочной функции, особенно чувствительным тестом функциональных расстройств является

снижение диффузионной способности легочной ткани. Поэтому в процессе наблюдения за больными с постковидным синдромом рекомендуется динамическое исследование вентиляционной функции легких. Общепринятых методов лечения ФЛ при постковидном синдроме нет. В литературе рассматриваются такие подходы, как возможность назначения поддерживающей терапии, в том числе антифибротической (применение гиалуронидазы) [1]. В ряде источников [6,8,11] обращается внимание на необходимость определения степени нарушения дыхательной функции у реконвалесцентов, вероятность и выраженность фиброза с целью коррекции и реабилитации.

Целью нашей работы явилось изучение функционального состояния дыхательной системы в раннем реконвалесцентном периоде у пациентов, перенесших COVID-19.

Материал и методы

На базе ГБУЗ РБ ГКБ №5 в период с октября 2022 г. по февраль 2023 г. проводилось одноцентровое открытое проспективное когортное исследование пациентов старше 18 лет с легочными проявлениями после осложнённой COVID-19. Обследовано 60 больных в возрасте от 23 до 79 лет (средний возраст $62,5 \pm 6,2$ года) с COVID-19 в раннем реконвалесцентном периоде (не позднее 2-х месяцев после выписки из стационара).

Критерии включения: пациенты с легочными проявлениями после осложнённой COVID-19 не позднее двух месяцев с момента выписки из стационара, возраст больных старше 18 лет, согласие пациента или его опекуна на участие в испытании и подписание формы информированного согласия.

Критерии исключения: одышка при любой другой этиологии (сердечная недостаточность, зарегистрированная дыхательная недостаточность, анемия (гемоглобин менее 100 г/л), морбидное ожирение ($ИМТ \geq 40$ кг/м²), метаболический ацидоз.

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции (временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение COVID-19, версия 16 от 18.08.2022 г.) лёгкая степень – 17 человек, средняя – 32, тяжёлая – 11 человек. Оценка респираторных изменений проводилась при помощи аускульту-

тации легких, пульсоксиметрии, а также определения базовых показателей спирометрии – жизненной емкости легких (ЖЕЛ), измерения индекса Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ). Толерантность к физической нагрузке определялась с помощью теста шестиминутной ходьбы (ТШХ). Проводились также двукратные (первичный осмотр и через 3 месяца) лабораторные серологические обследования пациентов (ОАК, БХ с определением фибриногена, СРБ, Д-димера и др.). В оценке результатов использовались статистические исследования. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью дисперсионного анализа, критерия Стьюдента с поправкой на Бонферрони, средних арифметических величин (M) и средней ошибки (m), стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий).

Результаты и обсуждение

В процессе проведенного исследования было отмечено, что выраженность клинических проявлений в раннем реконвалесцентном периоде напрямую зависит от степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции и терапии, проведенной в остром периоде заболевания.

Безусловно, с точки зрения патогенеза, степень поражения легочной паренхимы является значимым фактором формирования фиброза и функциональных нарушений. Однако для оценки респираторных нарушений у реконвалесцентков COVID-19 мы не использовали морфологические визуализирующие методы исследования (рентгенография ОГК, КТ), так как у части пациентов эти данные в анамнезе отсутствовали (при легкой форме и у нескольких пациентов средней тяжести). По нашим собственным наблюдениям часто процент поражения легких по данным КТ не соответствовал степени тяжести инфекции и дыхательной недостаточности у пациентов в остром периоде заболевания.

Возраст реконвалесцентков с легкой степенью тяжести заболевания составлял $53,3 \pm 5$

года. Основными жалобами были: слабость – у 10 человек (60%), утомляемость – у 3 (20%), сухой кашель – у 2 человек (10%), головные боли – у 1 (5%), миалгия – у 1 (5%). Данные пациенты лечились по поводу COVID-19 амбулаторно. У большинства в анамнезе не было данных о поражении дыхательной и других систем до коронавирусной инфекции.

Объективные данные реконвалесцентков с легкой степенью тяжести заболевания показали, что над всей поверхностью легких выслушивалось везикулярное дыхание, без хрипов, частота дыхательных движений в пределах нормальных показателей. Средняя сатурация составляла 98-99%. Лабораторные показатели крови – без значимых изменений.

Возраст реконвалесцентков со средней степенью тяжести заболевания составлял $57,9 \pm 5,0$ года. Основными жалобами пациентов в раннем реконвалесцентном периоде являлись: слабость – у 16 пациентов (49,9%), утомляемость – у 3 (9,1%), сухой кашель – у 3 (8,9%), головные боли – у 2 (4,7%), миалгия – у 2 (5%), одышка при средней физической нагрузке, периодическое повышение температуры до $38,0^{\circ}C$, ощущение заложенности в грудной клетке, головокружение, тревога, сердцебиение – у 6 (19,2%). Данные пациенты от COVID-19 преимущественно лечились амбулаторно, в некоторых случаях получали лечение в специализированном стационаре. У большинства (30) пациентов до перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе была патология органов дыхательной системы: частые эпизоды ОРВИ – у 14 человек (44,1%), бронхиальная астма – у 5 (15%), ХОБЛ – у 1 (5,2%), хронический бронхит – у 7 (23,4%), ранее перенесенная пневмония – у 3 (9,8%). У многих пациентов отмечалось наличие сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь – у 15 (45,3%), ИБС – у 1 (5,5%)); со стороны эндокринной системы (сахарный диабет – у 12 (36%), тиреоидит – у 4 (12%)). Вредные привычки, такие как курение сигарет, отмечались у 21 пациента (66,6%) без диагноза хронической обструктивной болезни легких в анамнезе.

Объективные физикальные данные реконвалесцентков со средней степенью тяжести заболевания показали, что в легких выслушивалось ослабленное везикулярное дыхание у 25 пациентов (75,7%), жесткое дыхание и наличие сухих хрипов – у 8 (24,2%). Частота дыхательных движений составляла 20-22 раз в минуту. Средняя сатурация составляла 96-97%. Значимых отклонений в лабораторных показателях у

пациентов средней тяжести не выявлено, за исключением повышения Д-димера у 2-х пациентов (674 нг/мл и 528,87 нг/мл), и фибриногена – у 2 пациентов (5,6 г/л и 5,4 г/л соответственно). Исходя из представленных данных, у большинства больных данной категории наблюдались умеренные признаки дыхательной недостаточности, возможно обусловленные не только перенесенной вирусной инфекцией с вероятным фиброзом, но и наличием ХОБЛ, не установленной до начала заболевания.

Возраст пациентов с тяжелой степенью тяжести составлял $59,8 \pm 5$ лет. Основными жалобами пациентов в раннем реконвалесцентном периоде были: слабость, утомляемость отмечались у 6 (57,1%), продуктивный кашель – у 3 (28,5%), одышка при минимальной физической нагрузке, ощущение заложенности в грудной клетке, головокружение, тревога, сердцебиение, головные боли, осиплость голоса, ухудшение памяти у 2 (14,2%). Данные пациенты получали лечение в остром периоде инфекции преимущественно в специализированном стационаре. Большинство из них относились к категории коморбидных пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями: бронхиальная астма – у 1 (10%), ХОБЛ – у 3 (30%), хронический бронхит – у 1 (12,4%), ранее перенесенная пневмония – у 2 (22,8%). У многих пациентов отмечалась сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь – у 2 (20,3%); со стороны эндокринной системы: сахарный диабет – у 1 (4,5%).

Аускультативно над легкими у пациентов с тяжелой степенью тяжести перенесенной

инфекции выслушивалось ослабленное везикулярное дыхание у 8 человек (71,4%), жесткое дыхание – у 3-х (28,5%), сухие распространенные хрипы. Частота дыхательных движений составляла 22-24 раз в минуту. Средняя сатурация составляла 94-95%. Отмечалось значительное повышение Д-димера у 2-х пациентов (866,25 нг/мл и 2254,73 нг/мл), фибриноген был повышен у 1 пациента (5,9 г/л).

Вероятно, у больных с тяжелой формой COVID-19 на исход заболевания повлияло наличие ХОБЛ в анамнезе.

Таким образом, общими клиническими проявлениями для всех пациентов явились наличие астеновегетативного синдрома и синдрома бронхита. Однако в группе пациентов со среднетяжелым и тяжелым COVID-19 в анамнезе наблюдался синдром бронхиальной обструкции, умеренной дыхательной недостаточности. Наличие одышки у больных среднетяжелой и тяжелой перенесенной COVID-19 может отражать как формирующуюся дыхательную, так и сердечную недостаточность. Однако, исходя из задач исследования, нами не проводилось углубленное обследование сердечно-сосудистой системы у пациентов.

Для объективизации клинической картины поражения респираторной системы мы использовали доступные клинические методы: пульсоксиметрию, тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), спирографию.

Для оценки степени выраженности возможных нарушений оксигенации крови была проведена пульсоксиметрия у пациентов в 3-х подгруппах (табл. 1).

Таблица 1

Показатели пульсоксиметрии в зависимости от степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции

Сатурация SpO ₂ , %	Степень тяжести			P
	легкая	средняя	тяжелая	
M±m	97,2±0,2	97,0±0,2	95,1±0,4	P1= 0,009
95% ДИ	97,0–97,4	96,8–97,02	94,3–95,9	P2= 0,016
n	17	32	11	P3 = 0,023

При анализе показателей пульсоксиметрии в зависимости от степени тяжести нам удалось установить статистически значимые различия в группе пациентов средней и тяжелой степени тяжести, при уровне значимости $p < 0,05$, а также в категории пациентов легкой и тяжелой степени тяжести при уровне значимости $p < 0,05$ (критерий Стьюдента с поправкой на Бонферрони).

Нами был выполнен ТШХ в зависимости от степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции (см. рисунок). В результате анализа показателей ТШХ в зависимости от степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции были установлены суще-

ственные различия ($p = 0,026$) (критерий Краскела–Уоллиса).

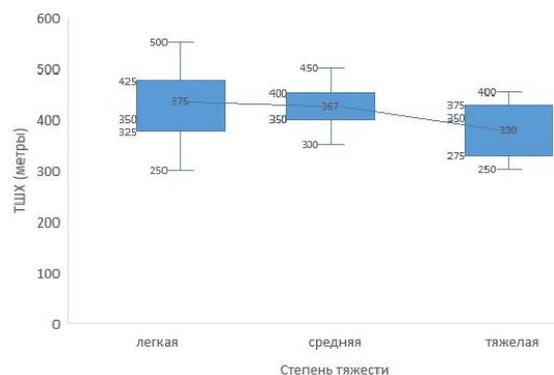


Рис. ТШХ в зависимости от степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции

Данные различия заключались в том, что показатель теста шестиминутной ходьбы и показатель степени тяжести пациента в раннем реконвалесцентном периоде имеют обратную зависимость. Чем выше степень тяжести, тем меньше показатель ТШХ.

Среди показателей функции внешнего дыхания (как рестриктивных, так и обструктивных) рассматривались жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ). Нами были проанализированы результаты спирографии в 3-х подгруппах в зависимости от степени тяжести (табл. 2).

Исходя из полученных данных при сравнении ЖЕЛ у пациентов в зависимости от степени тяжести COVID-19, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,008$) (по критерию Фишера).

Исходя из полученных данных при сравнении ЖЕЛ в зависимости от степени тяжести были установлены статистически значимые различия ($p = 0,008$) (по критерию

Фишера). Более выраженное снижение ЖЕЛ в подгруппе с тяжелым течением заболевания характеризует рестриктивный тип дыхательной недостаточности, возможно, обусловленный фибротическими изменениями в легких.

В результате анализа показателей ОФВ1/ФЖЕЛ, зависящих от степени тяжести, были установлены существенные различия ($p < 0,001$) (по критерию Фишера) в подгруппах (табл. 3). При анализе результатов данного исследования установлено, что указанный показатель изменяется пропорционально степени тяжести в раннем реконвалесцентном периоде. Так, при легкой степени тяжести исследуемый показатель выше, чем при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Показатели спирометрии у пациентов с тяжелой степенью тяжести COVID-19 статистически значимо ниже, чем при легкой и средней степени тяжести. По нашему мнению это может также отражать более тяжелое поражение респираторной системы, возможно, связанное с наличием ХОБЛ в преморбидном периоде.

Таблица 2

Показатели ЖЕЛ в зависимости от степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции				
ЖЕЛ, %	Степень тяжести			P
	легкая	средняя	тяжелая	
M±m	89,1±2,6	85,2±3,3	73,4±5,1	P1=0,008
95% ДИ	83,9–94,3	78,6–91,8	63,2–83,6	P2=0,011
n	17	32	11	P3=0,012

Примечание. P1 – достоверность различий ($p < 0,05$) между показателями при легком и среднетяжелом течениях COVID-19, P2 – достоверность различий между показателями пациентов с легкой и тяжелой степенями тяжести заболевания; P3 – достоверность различий между показателями больных со среднетяжелым и тяжелым течениями болезни.

Таблица 3

Показатели ОФВ1/ФЖЕЛ в зависимости от степени тяжести				
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	Степень тяжести			P
	легкая	средняя	тяжелая	
M±m	81,69±9,59	69,96±7,00	56,77±14,61	P1 = 0,023
95% ДИ	74,31–89,06	65,92–74,01	41,44–72,10	P2 < 0,001
n	17	32	11	P3 = 0,025

Примечание. p1 – достоверность различий ($p < 0,05$) между показателями при легком и среднетяжелом течении COVID-19; P2 – достоверность различий между показателями пациентов с легкой и тяжелой степенями тяжести заболевания; P3 – достоверность различий между показателями у больных со среднетяжелым и тяжелым течением болезни.

Заключение

Полученные данные показали, что нарушения респираторной функции у пациентов, перенесших COVID-19 в раннем реконвалесцентном периоде, зависят от ряда факторов в первую очередь от степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции и проведенной терапии в остром периоде заболевания. Они коррелируют с возрастом и наличием сопутствующей патологии как дыхательной, так и других систем.

Установлены статистически значимые различия в подгруппах в отдельно исследуемых показателях, которые приведены выше. Полученные статистические данные пульсоксиметрии могут свидетельствовать о начале развития дыхательной недостаточности у па-

циентов с тяжелой степенью тяжести перенесенной коронавирусной инфекции, что может говорить о начальном этапе формирования фиброза легких.

Согласно литературным данным с возрастом растет склонность к фиброзным разрастаниям тканей человеческого организма. Возрастной фактор оказывает влияние на активность врожденного иммунитета, восприимчивость к окислительному стрессу и гипоксии органов и тканей [1,9,10].

В то же время целый ряд других факторов играет патогенетическую роль в процессе фиброобразования: наличие сопутствующей патологии, особенностей проведенной терапии в остром периоде инфекции, вредных привычек, например табакокурение

в анамнезе. Исследуемые нами показатели реконвалесцентом COVID-19 продемонстрировали статистическую значимость, коррелирующую со степенью тяжести перенесенной инфекции. Это может говорить о том, что тяжесть состояния при COVID-19 напрямую влияет на респираторную систему, что может быть обусловлено запуском дополнительных механизмов, среди которых наряду с возможным исходом в фиброз могут быть: сердечно-сосудистые факторы, генетические факторы, прямая вирусная инвазия в легочную ткань, нейротропизм вируса к клеткам ствола головного мозга в остром периоде заболевания [12-19].

С учетом актуальности последствий влияния перенесенной коронавирусной инфекции на респираторную систему, терапевтические методы лечения ФЛ при COVID-19 находятся в центре клинических исследований. Однако на сегодняшний день не сформированы клинические рекомендации по лечению ФЛ у этой категории больных [1].

Необходимы дальнейшее изучение данной проблемы и расширение спектра изучаемых показателей для разработки методов терапевтической коррекции легочного фиброза и других респираторных нарушений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФ (проект № 22-19-00471).

Сведения об авторах статьи:

- Мухамадиева Ляйсан Рамилевна** – к.м.н., врач-иммунолог Центра реабилитации МЭГИ. Адрес: 450022, г. Уфа, ул. Менделеева, 134/7. Тел./факс: 8(347)273-92-82. E-mail: leisyan.ae@mail.ru.
- Мавзютова Гузель Анваровна** – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)273-92-82. E-mail: gam61@mail.ru.
- Рамазанова Анна Сергеевна** – врач-терапевт, ординатор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)273-92-82. E-mail: ana.grachewa@mail.ru.
- Ибрагимовна Анна Александровна** – ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)273-92-82. E-mail: anny_malina@mail.ru.
- Мирсаева Гульчагра Ханифовна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)273-92-82. E-mail: mirsaeva@inbox.ru.
- Галиева Гузель Ахметовна** – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)273-92-82. E-mail: gmukhetdinova@yandex.ru.
- Валишин Дамир Асхатович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)250-18-46. E-mail: damirval@yandex.ru.
- Вульфин Алексей Михайлович** – д.т.н., профессор кафедры вычислительной техники и защиты информации ФГБОУ ВО УУНиТ. Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32. Тел./факс: 8(347)273-92-82. E-mail: Vulfin.am@ugatu.su.
- Гаянова Майя Марсовна** – к.т.н., доцент кафедры вычислительной математики и кибернетики ФГБОУ ВО УУНиТ. Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32. Тел./факс: 8(347)273-92-82. E-mail: Maya.gayanova@gmail.com.
- Ратникова Людмила Ивановна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел./факс: 8(351) 232-73-71. E-mail: inf23@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин, А. Г. Фиброз легких у больных, перенесших COVID-19 / А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 11. – С. 1333-1339.
2. SARS-CoV-2 testing / A. Babiker [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2020. Vol. 153(6). – P. 706–708.
3. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks / H.M. Ashour [et al.] // Pathogens. – 2020. – Vol. 9(3). – P. 186.
4. Holmes, E.C. Novel 2019 coronavirus genome / Holmes E.C., Zhang Y.Z. – 2020. [Electronic resource] URL: <http://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319>
5. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease / Yi Y. [et al.] // Int. J. Biol. Sci. – 2020. – Vol. 16(10). – P. 1753–1766.
6. Бонцевич, Р.А. Случай ведения пациента с длительным персистированием постковидного синдрома и наличием грубых интерстициальных изменений в легких / Р.А. Бонцевич, А.А. Засва, П.В. Гаврилов // Актуальные проблемы медицины. – 2023. – Т. 46, № 1. – С. 23-37. – DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-1-23-37.
7. Al-Hazmi, A. Challenges presented by MERS corona virus, and SARS corona virus to global health / Al-Hazmi A. // Saudi J. Biol. Sci. – 2016. – Vol. 23(4). – P. 507–511.
8. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19 / Л.И. Бурячковская, А.М. Мелькумянц, Н.В. Ломакин [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 6. – С. 469-476. DOI 10.26442/20751753.2021.6.200939.
9. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / Wu F. [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 579(7798). – P. 265-269.
10. Hopkins Universidade John. Coronavirus COVID-19 global cases by the center for systems science and engineering (CSSE) / Hopkins Universidade John, Baltimore E. – 2020. [Electronic resource]. URL: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
11. Wu, Y. Aging and respiratory viral infection: from acute morbidity to chronic sequelae / Wu Y, Goplen N, Sun J. // Cell Biosci. – 2021. – Vol. 11. – P. 112.
12. Соболева, Н.А. Кратковременные и долговременные последствия коронавирусной инфекции для организма (обзор) / Н. А. Соболева // Комплексные исследования детства. – 2022. – Т. 4, № 2. – С. 134-141. DOI 10.33910/2687-0223-2022-4-2-134-141.
13. Acute respiratory distress syndrome / Matthay M.A. [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2019. – Vol. 5(1). – P. 18.
14. Acute respiratory distress in adults / D.G. Ashbaugh [et al.] // Lancet. – 1967. – Vol. 2(7511). – P. 319-323.
15. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition / Force A.D.T. [et al.] // J. Am. Med. Assoc. – 2012. – Vol. 307(23). – P. 2526-2533.
16. Epidemiology, patterns of Care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive Care units in 50 countries / G. Bellani [et al.] // J. Am. Med. Assoc. – 2016. – Vol. 315(8). – P. 788–800.
17. Meyer N.J. Novel translational approaches to the search for precision therapies for acute respiratory distress syndrome / N.J. Meyer, C.S. Calfee // Lancet Respir Med. – 2017. – Vol. 5(6). – P. 512-523.
18. Duan, J. Deleterious effects of viral pneumonia on cardiovascular system / Duan J, Wu Y, Liu C, Yang C, Yang L. // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41(19). – P. 1833–1838. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa325.
19. Neurological associations of COVID-19 / MA Ellul [et al.] // Lancet Neurol. – 2020. – Vol. 19(9). – P. 767–783.

REFERENCES

1. Chuchalin A. G. Pulmonary fibrosis in patients with COVID-19. Therapeutic archive. 2022; 94(11):1333-1339. (in Russ)
2. Babiker A., [et al.] SARS-CoV-2 testing. Am. J. Clin. Pathol. 2020; 153(6):706–708. (in Engl)
3. Ashour H.M., [et al.] Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. Pathogens. 2020; 9(3):186 (in Engl)
4. Holmes E.C., Zhang Y.Z. Novel 2019 coronavirus genome. 2020. [Electronic resource] URL: <http://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319> (in Engl)
5. Yi Y., [et al.] COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. Int. J. Biol. Sci. 2020; 16(10):1753-1766. (in Engl)
6. Bontsevich, R.A., Zaeva A.A., Gavrilov P.V. The case of managing a patient with prolonged persistence of postcovid syndrome and the presence of gross interstitial changes in the lungs. Actual problems of medicine. 2023; 46(1):23-37. DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-1-23-37. (in Russ)
7. Al-Hazmi A. Challenges presented by MERS corona virus, and SARS corona virus to global health. Saudi J. Biol. Sci. 2016; 23(4):507–511. (in Engl)
8. Buryachkovskaya L. I., Melkumyants A.M., Lomakin N. V. [et al.] Damage to the vascular endothelium and erythrocytes in patients with COVID-19. Consilium Medicum. 2021; 23(6):469-476. DOI 10.26442/20751753.2021.6.200939. (in Russ)
9. Wu F., [et al.] A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020; 579(7798):265–269. (in Engl)
10. Hopkins Universidade John, Baltimore E. Coronavirus COVID-19 global cases by the center for systems science and engineering (CSSE) 2020. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (in Engl)
11. Wu Y, Goplen N, Sun J. Aging and respiratory viral infection: from acute morbidity to chronic sequelae. Cell Biosci. 2021;11:112. (in Engl)
12. Soboleva, N.A. Short-term and long-term effects of coronavirus infection on the body (review) / N.A. Soboleva // Complex studies of childhood. – 2022. – Vol. 4, No. 2. – pp. 134-141. – DOI 10.33910/2687-0223-2022-4-2-134-141. (in Russ)
13. Matthay M.A., [et al.] Acute respiratory distress syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5(1):18. (in Engl)
14. Ashbaugh D.G., [et al.] Acute respiratory distress in adults. Lancet. 1967;2(7511):319–323. (in Engl)
15. Force A.D.T., [et al.] Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. J. Am. Med. Assoc. 2012; 307(23):2526–2533. (in Engl)
16. Bellani G., [et al.] Epidemiology, patterns of Care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive Care units in 50 countries. J. Am. Med. Assoc. 2016; 315(8):788–800. (in Engl)
17. Meyer N.J., Calfee C.S. Novel translational approaches to the search for precision therapies for acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2017; 5(6):512–523. (in Engl)
18. Duan J, Wu Y, Liu C, Yang C, Yang L. Deleterious effects of viral pneumonia on cardiovascular system. Eur Heart J. 2020; 41(19):1833–1838. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa325. (in Engl)
19. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol. 2020; 19(9):767–783. (in Engl)

УДК 616.12-073.97:[616.98:578.834.1-06:616.24-002]

© Коллектив авторов, 2024

Т.И. Мусин, З.А. Багманова, Л.А. Валиева, В.Г. Руденко, Н.Ш. Загидуллин
**ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ТРАНСТОРАКАЛЬНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ
 У ВЫЖИВШИХ ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ J-ВОЛНЫ В ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Цель – оценить особенности эхокардиографических параметров у выживших пациентов с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от наличия J-волны на ЭКГ в отсроченном периоде через 24 недели.

Материал и методы. Из 386 поступивших в COVID-госпиталь были отобраны 47 пациентов с COVID-19 с J-волной на ЭКГ. Через 24 недели после выписки из стационара оставшиеся 17 выживших пациентов с COVID-19-АП с J-волной составили основную группу. Средний возраст пациентов 59±4 года (52-66), преобладали лица женского пола – 12 больных (70,6%). Контрольную группу составили 18 человек, не болевших COVID-19, сопоставимых по полу и возрасту. Всем пациентам проведены ЭКГ и ЭхоКГ.

Выводы. У выживших пациентов с вторичной каналопатией в виде J-волны могут выявляться признаки латентной систолической дисфункции миокарда правого и левого желудочков с их ремоделированием в отсроченном периоде через 24 недели.

Ключевые слова: COVID-19, J-волна, трансторакальная эхокардиография.

T.I. Musin, Z.A. Bagmanova, L.A. Valieva, V.G. Rudenko, N.Sh. Zagidullin
**DYNAMICS OF TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAPHY PARAMETERS
 IN SURVIVED PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION
 DEPENDING ON THE PRESENCE OF J-WAVE IN THE LONG-TERM PERIOD**

Objective. To evaluate the features of echocardiographic parameters in survived patients with a new coronavirus infection depending on the presence of J-wave on the ECG in the post-acute period after 24 weeks.

Material and methods. From 386 patients admitted to COVID hospital, 47 patients with J-wave on ECG were selected. After discharge from the hospital after 24 weeks the remaining 17 survived patients with COVID-19 with J-wave made up the main group. The average age of patients was 59±4 years old (52-66), females predominated - 12 patients (70.6%). Control group - 18 people who did not have COVID-19, matched by gender and age. All underwent ECG and EchoCG.

Conclusions. Survived patients with secondary J-wave channelopathy may show signs of latent systolic dysfunction of the myocardium of the right and left ventricles with their remodeling after 24 weeks.

Key words: COVID-19, J-wave, transthoracic echocardiography.

Поражение сердца при COVID-19 согласно многоцентровому исследованию 1216 больных COVID-19 из 69 стран было выявлено более чем у трети больных в виде патологии правого и левого желудочков [5]. У каждого 7-го пациента выявлено изменение на эхокардиографии (ЭхоКГ), а у каждого 8-го определялась патология без предшествующих заболеваний сердца в анамнезе. Описаны переболевшие COVID-19 больные с жалобами на аритмию и одышку [10], у которых через 1-2 месяца была выявлена дисфункция правых и/или левых отделов сердца с повышением интенсивности сигналов в миокарде при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) при подозрении на миокардит, что в дальнейшем было подтверждено с помощью эндомикардиальной биопсии [7]. Имеются сведения об увеличении внегоспитальной летальности в отсроченном периоде при наличии тяжёлой дисфункции левого желудочка (ЛЖ) независимо от зоны поражения миокарда [7]. Риск внезапной сердечной смерти повышается при ассоциированной каналопатии, связанной с неадекватным ионным градиентом между эндокардом и эпикардом, с формированием электрофизиологического феномена, так называемой J-волны на ЭКГ [1,6].

Цель работы – оценить особенности эхокардиографических параметров у выживших пациентов с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от наличия J-волны на ЭКГ в отсроченном периоде через 24 недели.

Материал и методы

У 47 пациентов с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) в остром периоде регистрировалась J-волна на ЭКГ. Через полгода 17 выживших пациентов с новой коронавирусной инфекцией Covid-19 (НКИ)- ассоциированной пневмонией с J-волной составили основную группу. Средний возраст пациентов этой группы составил $59,0 \pm 4,0$ года (52-66 лет), преобладали лица женского пола – 12 больных (70,6%). Контрольную группу составили 18 человек, не болевших НКИ, сопоставимых по полу и возрасту – $54,0 \pm 4,0$ года (50-59 лет). Всем участникам исследования проведены регистрация ЭКГ в покое и ЭхоКГ (при расшифровке результатов оценивали стандартные параметры) [1,8].

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

Результаты и обсуждение

По результатам ЭхоКГ у пациентов основной группы выявили сегментарное увеличение правого желудочка (ПЖ), также была снижена сократимость миокарда ПЖ (табл.1). Это подтверждалось и данными тканевой доплерографии, так как показатели продольной систолической скорости миокарда (ПССМ) ПЖ оказались ниже у пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1
Параметры правых отделов сердца больных группы контроля и с COVID-19-ассоциированной пневмонией с J-волной

Показатель	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=18)	p
Площадь ПЖ в диастолу $M \pm SD$, cm^2	$14,6 \pm 3,82$	$13,2 \pm 2,6$	0,37
Индекс диастолической площади ПЖ, $M \pm SD$, cm^2 / m^2	$7,67 \pm 1,62$	$7,7 \pm 0,95$	0,97
Площадь ПЖ в систолу, $M \pm SD$, cm^2	$9,0 \pm 2,54$	$7,35 \pm 1,56$	0,06
Индекс систолической площади ПЖ, $M \pm SD$, cm^2 / m^2	$4,85 \pm 1,04$	$4,39 \pm 0,63$	0,17
ФАС ПЖ, $M \pm SD$, %	$36,0 \pm 90,8$	$42,7 \pm 2,8$	0,023
TAPSE, $M \pm SD$, мм	$22,0 \pm 4,53$	$20,5 \pm 1,96$	0,398
ПЖ1, $M \pm SD$, см	$2,3 \pm 0,38$	$2,8 \pm 0,59$	0,29
ПЖ2, $M \pm SD$, см	$2,7 \pm 0,32$	$2,52 \pm 0,13$	0,03
ПЖ3, $M \pm SD$, см	$3,4 \pm 0,56$	$32,7 \pm 0,43$	0,11
s ² ПЖ, $M \pm SD$, см/с	$9,75 \pm 1,46$	$11,6 \pm 2,76$	0,049

Примечание. ПЖ – правый желудочек; ФАС – фракция изменения площади; TAPSE – систолическая экскурсия движения фиброзного кольца трикуспидального клапана; ПЖ1 – проксимальный диаметр выносящего тракта ПЖ; ПЖ2 – дистальный диаметр выносящего тракта ПЖ; ПЖ3 – диаметр приносящего тракта ПЖ. Данные представлены в виде значений медианы и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Отмечались достоверно большие диастолические размеры ЛЖ у переболевших COVID-19 с J-волной (табл. 2). Наблюдалось «скрытая» систолическая дисфункция ЛЖ, так как систолическая ПССМ ЛЖ у пациентов основной группы оказалась достоверно ниже, чем в контрольной группе. Ремоделирование левого предсердия после коронавирусной инфекции проявлялось дилатацией левого предсердия (табл. 2). Нарушение функции в фазу

диастолы у пациентов основной группы проявлялось индексом E/e с более высоким значением в отличие от контрольной группы.

Увеличение УО ЛЖ на фоне большего диастолического объёма ЛЖ при отсутствии снижения фракции выброса ЛЖ было закономерно больше в основной группе пациентов. Однако ПССМ ЛЖ у больных основной группы оказалась достоверно ниже, чем в контрольной группе. Более высокое значение ин-

декса E/e свидетельствовало о более выраженной диастолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных основной группы (табл. 2).

В систематическом обзоре [9], недавно опубликованном в Европейском журнале профилактической кардиологии (EJPC), была предпринята попытка рассмотреть многогранное взаимодействие постковидного синдрома Long COVID и сердечно-сосудистой системы. Известно, что Long COVID при всем многообразии проявлений, может поражать сердце. В

большинстве исследований сообщалось о симптомах, связанных с нарушением сердечной деятельности у пациентов с Long COVID, и о боли в груди, об учащенном сердцебиении, одышке и о синкопальных эпизодах. При дальнейшем обследовании таких больных наблюдались патологические изменения сердца в виде фиброза миокарда вследствие перенесенного воспаления (по данным МРТ), а также выявлялись нарушения функции желудочков сердца (по результатам ЭхоКГ, МРТ).

Таблица 2

Параметры левых отделов сердца больных, переболевших COVID-19-ассоциированной пневмонией с J-волной, и группы контроля

Показатель	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=18)	p
КДО ЛЖ, M±SD, мл	107,0±21,28	93,0±11,7	0,003
ИКДО ЛЖ, M±SD, мл/м ²	56,5±8,93	48,1±4,8	0,023
КДР ЛЖ, M±SD, см	4,8±2,92	4,65±0,18	0,24
КСР ЛЖ, M±SD, см	3,1±0,61	2,85±0,19	0,16
ФВ ЛЖ, M±SD, %	66,0±6,96	65,5±5,6	0,67
КСО ЛЖ, M±SD, мл	37,0±14,2	35,0±6,16	0,48
ИКСО ЛЖ, M±SD, мл/м ²	17,7±6,95	18,4±4,16	1,0
УО ЛЖ, M±SD, мл	71,0±12,2	62,5±1,6	0,03
УИ ЛЖ M±SD, мл/мл	38,7±5,92	34,9±2,7	0,16
Е ЛЖ, M±SD, см/с	66,9±10,1	60,6±6,34	0,26
e ЛЖ, M±SD, см/с	6,58±2,62	6,45±1,96	0,67
E/e ЛЖ, M±SD	9,2±2,86	7,35±2,08	0,06
V ЛП, M±SD, мл	44,0±16,5	33,3±3,20	0,02
Индекс V ЛП, M±SD, мл/м ²	23,7±6,57	19,6±1,89	0,043
s'ЛЖ, M±SD, см/с	5,77±1,72	7,53±0,35	0,02

Примечание. КДР – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО ЛЖ – конечный систолический объем; УО – ударный объем; Е ЛЖ – скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (трансмитральная); e ЛЖ – скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (тканевой доплер); s'ЛЖ – продольная систолическая скорость миокарда ЛЖ, индекс E/e; VЛП – объем левого предсердия; ИVЛП – индекс объема левого предсердия. Данные представлены в виде значений медианы и стандартного отклонения (M±SD). Значение p < 0,05 считалось статистически значимым.

Согласно консенсусу по сердечно-сосудистым осложнениям (ССО) при COVID-19 длительность постковидного синдрома более 12 недель с длительной сердечной симптоматикой во время и после перенесённой COVID-19-инфекции является основанием для признания у больного хронического COVID-19, в том случае, если клиническую картину нельзя объяснить альтернативным диагнозом, опираясь на стандартные диагностические тесты [10]. Чаще всего больные жалуются на непереносимость физической нагрузки и тахикардию. Реже встречаются боль в груди, одышка при физической нагрузке или независимо от нее. Могут беспокоить усталость, когнитивные жалобы, включая ухудшение памяти, дефицит внимания и его плохую концентрацию (часто описывается больными как «туман» перед глазами), нарушение сна.

В данном документе представлен разнообразный спектр нарушений миокарда, которые могут наблюдаться при COVID-19 [10]. Во-первых, миокардит при выявлении характерных клинико-лабораторных и инструментальных признаков: 1) кардиальные симптомы (боли в груди, одышка, сердцебиение, обморок); 2) повышенный уровень тропонина сТn;

3) разнообразные изменения ЭКГ (инверсия зубца Т во многих отведениях, подъем сегмента ST без его реципрокного смещения сегмента вниз, расширение комплекса QRS), эхокардиографические признаки (например изменение сократимости миокарда левого желудочка у больного без предшествующей ишемической болезни сердца), МРТ-признаки (например позднее накопление гадолиния в миокарде), данные эндомикардиальной биопсии (например воспалительные инфильтраты в миокарде, связанные с дегенерацией и некрозом миоцитов при отсутствии атеросклеротического поражения коронарных артерий).

Для определения тяжести миокардита используются критерии, учитывающие клиническую картину и нарушение гемодинамики. Несмотря на то, что исторически выделяют бессимптомное, легкое, средней тяжести, тяжелое течение миокардита и фульминантный миокардит, альтернативная оценка состояния больного может проводиться по 4-балльной шкале, учитывающей интенсивность боли в груди, одышку, функциональный статус. Однако интенсивность симптомов может не коррелировать ни с фракцией вы-

броса левого желудочка (ФВЛЖ), ни с уровнями тропонина (сTn), натрийуретического пептида и С-реактивного белка. Классический признак миокардита, выявленного на МРТ, соответствует повышенному накоплению гадолиния (контраста) в миокарде по уровню сигналов T1 (фиброз или воспаление) и сигналов T2 (воспаление или отек) [10].

В целом по характеру выраженности всех критериев миокардит делится на возможный, вероятный и определенный миокардит.

Следующее нарушение миокарда – поражение миокарда (Myocardial involvement). Это наиболее широкий термин, включающий аномалии миокарда, возникающие в условиях инфекции SARS-CoV2, которые не соответствуют всем вышеуказанным критериям возможного, вероятного и определенного миокардита. В этом случае у больных встречается малосимптомная или бессимптомная клиническая картина, когда поражение миокарда выявляют случайно при скрининговом обследовании на МРТ, например у спортсменов перед чемпионатом [10].

И, наконец, наиболее тяжелое нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы при COVID-19 – это повреждение миокарда (Myocardial injury) при доминировании повышения уровня высокочувствительного тропонина сTn. У таких больных течение заболевания наиболее тяжелое и имеет неблагоприятный прогноз [10].

Diaz-Agostura С. с соавт. [3] сообщали о крайне тяжелых больных с COVID-19 и острым респираторным дистресс-синдромом. Показатель фракции изменения площади ПЖ (ФАС) в их наблюдении оказался более чувствительным при выявлении дисфункции ПЖ, чем показатель деформации свободной стенки ПЖ. Эта группа ученых [3] подготовила модель предикторов смертности на основе мета-анализов 19 когортных исследований с участием 2307 пациентов. Средний возраст варьировал от 59 до 72 лет (65% пациентов – мужчины). Учитывали показатель TAPSE (средняя величина у невыживших больных была 15,3 - 20,0 мм), пиковую систолическую скорость s' ФК ТК (средняя величина у невыживших – 12,1 - 13,7 см/с), ФАС ПЖ (средняя у невыживших – 38,4 - 43,3%), деформацию ПЖ (средняя величина у невыживших – 14,0 - 18,6%). Данные показатели были значительно ниже у погибших пациентов по сравнению с выжившими пациентами.

Уменьшение величины TAPSE на 1 мм увеличивало риск смертности в 1,22 раза; снижение показателя ФАС ПЖ на 1% увели-

чивало риск смертности в 1,09 раза; снижение пиковой систолической скорости s' ФК ТК на 1 см/с увеличивает смертность в 1,17 раз; снижение деформации ПЖ на 1% увеличивает смертность в 1,33 раза [3].

В собственном исследовании у пациентов, перенесших тяжелую коронавирусную инфекцию с увеличенной постнагрузкой на правые отделы сердца, прямым вирусным поражением и другими, ранее описанными нейрогуморальными влияниями на сердце, были выявлены сегментарная дилатация ПЖ и функциональное ремоделирование через полгода от начала заболевания.

В другом исследовании [2] с описанием 106 пациентов, перенесших пневмонию COVID-19 в возрасте 47±16 лет (49% женщин), отмечены более высокие, чем в собственном исследовании, показатели ПСМ ПЖ (13,0±2,0 см/с), ФАС ПЖ (52,09±8,4%) и меньший размер дистального отдела ПЖ (через 3 месяца после выписки из стационара). Это можно объяснить характеристикой пациентов указанной группы, так как в ней больные были несколько моложе и, кроме того, объём поражения лёгких в острый период COVID-19 был меньше, чем в собственном исследовании. Авторы предложили в качестве наиболее надёжного предиктора неблагоприятного исхода использовать величину продольной деформации (ПД) ПЖ [2].

COVID-19 связан с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и смерти в острой стадии и в отсроченном периоде согласно исследованию с участием почти 160 000 человек, опубликованному в журнале Европейского общества кардиологов «Cardiovascular Research» [4]. Согласно этим данным вероятность смерти пациентов в первые три недели острой инфекции COVID-19 была в 81 раз выше, чем у неинфицированных людей и оставалась в 5 раз выше в отсроченном периоде (вплоть до 18 месяцев наблюдения).

По данным Wan E.Y.F. с соавт. [4]. из Университета Гонконга (Китай) серьезные сердечно-сосудистые осложнения (ССО) или внезапная сердечная смерть чаще развивались при более тяжелой форме COVID-19 по сравнению с более легкими формами инфекции. В связи с этим китайские учёные делают вывод, что пациенты с COVID-19 должны наблюдаться в течение 12 месяцев (минимальный период) после перенесенной острой инфекции с целью выявления ССО, которые являются частью длительного течения COVID, так называемого Long COVID или в рамках постковидного синдрома.

Заключение

У выживших пациентов с новой коронавирусной инфекцией и вторичной каналопатией в виде J-волны могут выявляться признаки латентной систолической дисфункции миокарда правого и левого желудочков с их ремоделированием в отсроченном периоде через 24 недели. В связи с этим рекоменду-

ется динамическое наблюдение пациентов с перенесенной COVID-19 инфекцией с помощью ЭКГ и ЭхоКГ для выявления группы риска развития поражения миокарда. При выявлении патологии сердца необходимо направлять больных на углублённое обследование с помощью МРТ с контрастированием гадолинием.

Сведения об авторах статьи:

Мусин Тимур Ильгамович – м.н.с. отдела новых методов диагностики ФГБУ НМИЦ 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 Зия Адибовна – 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.

Валиева Лилия Альбертовна – ординатор кафедры кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: valieva_lila_1998@mail.ru.

Руденко Вячеслав Георгиевич – к.м.н., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: dr.rudenko.v.g@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. Возможности трансторакальной эхокардиографии с опцией TDI для выявления COVID-19 ассоциированного миокардита у выживших больных с зубцом Осборна через 6-8 месяцев после выписки из стационара / Багманова З.А. [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2022. – Специальный выпуск № 8. – С.29-31.
2. Эхокардиографические показатели перенесших COVID-19 пневмонию через три месяца после выписки из стационара/ Ярославская Е.И. [и др.]. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №26. – С.65-75.
3. Association between right ventricular dysfunction and mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / Diaz-Arocutipa C. [et al.] // Clinical. Cardiology. – 2021. – Vol.10 № 44. – P. 1360-1370.
4. Association of COVID-19 with short- and long-term risk of cardiovascular disease and mortality: A prospective cohort in UK Biobank / Wan E.Y.F. [et al.] // Cardiovasc.Res. – 2023. – Vol.6 №119(8). – P.1718-1727. doi: 10.1093/cvr/cvac195.
5. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19 / Dweck M.R. [et al.] // Eur.Heart J. – Cardiovascular Imaging. – 2020. – Vol.21. – P.949–958. doi:10.1093/ehjci/jeaa178.
6. Gussak I. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms / Gussak I., Antzelevitch C. // J. Electrocardiol. – 2000. – Vol. 33. – P. 299-309. doi: 10.1054/jelc.2000.18106
7. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management / Siripanthong B. [et al.] // Heart Rhythm. – 2020. – Vol. 16, №9. – P.1463-1471.
8. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / Lang R.M. [et al.] // Eur. Heart J. (CardiovascImaging). – 2015. – Vol.16. – P.233-271.
9. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis/ Tsampasian V. [et al.] // JAMA Internal. Medicine. – Epub ahead of print 23 March 2023. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0750.
10. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play/ Gluckman J. [et al.] // JACC. – 2022. – Vol.79 №17. – P.1717-1756. doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.003

REFERENCES

1. Bagmanova Z.A. [et al.]. Possibilities of transthoracic echocardiography with the TDI option for detecting COVID-19 associated myocarditis in surviving patients with Osborne wave 6-8 months after discharge from the hospital. Bulletin of the Bashkir State Medical University online publication. 2022;Special issue 8:29-31. (In Russ)
2. Yaroslavskaya E.I [et al.] Echocardiographic indicators of those who had COVID-19 pneumonia three months after discharge from the hospital. Russian cardiological journal.2021;26:65-75. (In Russ)
3. Diaz-Arocutipa C. [et al.] Association between right ventricular dysfunction and mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Clinical. Cardiology. 2021;10 (44):1360–1370. (In Engl)
4. Wan E.Y.F. [et al.] Association of COVID-19 with short- and long-term risk of cardiovascular disease and mortality: A prospective cohort in UK Biobank. Cardiovasc.Res. 2023;6;119(8):1718-1727. doi: 10.1093/cvr/cvac195. (In Engl)
5. Dweck M.R. [et al.] Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. Eur.Heart J. (Cardiovascular Imaging). 2020;21:949–958. doi:10.1093/ehjci/jeaa178. (In Engl)
6. 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)
7. Siripanthong B. [et al.] Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. Heart Rhythm. 2020;16 (9):1463-1471. (In Engl)
8. 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. Eur. Heart J. (CardiovascImaging). 2015;16:233-271. (In Engl)
9. Tsampasian V. [et al.] Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Internal. Medicine. Epub ahead of print 23 March 2023. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0750. (In Engl)
10. Gluckman J. [et al.] 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play. JACC. 2022;79(17):1717-1756. doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.003. (In Engl)

К.Н. Мингареева, А.Г. Ящук, Г.А. Байбурина
**СТРУКТУРА СОМАТИЧЕСКОЙ
И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
У ДЕВУШЕК-СТУДЕНТОК РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН**
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Цель. Изучить распространенность и структуру соматических и гинекологических заболеваний и нарушений репродуктивной системы девушек-студенток в Республике Башкортостан в зависимости от района их проживания.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 2095 девушек, средний возраст которых составил $17,78 \pm 1,02$ года. Структуру заболеваемости изучали по специально созданной авторской анкете.

Результаты. Анализ показал, что наибольшее число девушек проживает в северных и западных районах республики. Анамнестические данные показали, что средний возраст менархе составил $12,86 \pm 1,56$ года. При этом первичная аменорея регистрировалась у 2,6% девушек, менархе в 16 лет и старше – 6,2% обследованных. Средний возраст начала половой жизни студенток – $16,5 \pm 1,78$ года. У 129 девушек была зарегистрирована нежелательная беременность, из них только 9 человек сохранили беременность. У 24,1% диагностированы различные гинекологические заболевания. В структуре гинекологической заболеваемости наиболее распространенной патологией является хронический вульвовагинит. У 44,5% девушек в анамнезе отмечены одна или несколько соматических патологий. На 1 человека приходится 1,55 заболеваний.

Ключевые слова: репродуктивный потенциал, гинекологическая заболеваемость, соматическая заболеваемость, девушки-студентки, Республика Башкортостан.

K.N. Mingareeva, A.G. Yaschuk, G.A. Bayburina
**SOMATIC AND GYNECOLOGICAL MORBIDITY
OF FEMALE STUDENTS IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

Aim. To study the prevalence and structure of somatic and gynecological diseases and disorders of the reproductive system of female students in the Republic of Bashkortostan, depending on their residence area.

Material and methods. The study involved 2,095 girls, with an average age of 17.78 ± 1.02 years old. The structure of morbidity was studied using a specially created author's questionnaire.

Results. The analysis showed that the largest number of girls live in the northern and western regions of the Republic. Analysis of the anamnestic data showed the following: the average age of menarche was 12.86 ± 1.56 years old. At the same time, primary amenorrhea was registered in 2.6% of girls, and menarche at 16 and older – 6.2% of the surveyed. The average age at the beginning of sexual activity of female students: 16.5 ± 1.78 years old. 129 girls had an unwanted pregnancy, of which only 9 people remained pregnant. 24.1% were diagnosed with various gynecological diseases. In the structure of gynecological morbidity, the most common pathology is chronic vulvovaginitis. 44.5% of girls have a history of one or more somatic pathologies, resulting in 1.55 diseases per 1 person.

Key words: reproductive potential, gynecological morbidity, somatic morbidity, female students, Republic of Bashkortostan.

В Республике Башкортостан (РБ) по данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики общий показатель рождаемости в 2022 г. превышал среднероссийский и составил 9,1 на 1000 населения [3]. В 2018 г. коэффициент рождаемости находился на уровне 11,6‰ и за 5 лет снизился на 27,5% (рис.1). Несмотря на то, что показатели превышали среднероссийские, динамика совершенно очевидно повторяет общероссийский и мировой тренды. Примерно в половине городов и районов РБ (из 63) был зафиксирован показатель рождаемости ниже среднереспубликанского. Из них в 23 – ниже среднероссийского (в 2020 г. таких районов было 10). Однако есть районы, где рождаемость существенно выше как среднереспубликанских, так и среднероссийских показателей. Показатель естественной убыли населения в 2020 г. и 2021 г., согласно тем же данным, составил - 4,7, - 6,7 на 1000 населения, что сопоставимо со среднероссийскими данными [3].

Отрицательная динамика коэффициента вполне очевидно согласуется с реализацией угроз пандемии COVID-19. В 2022 г. есте-

ственная убыль населения снизилась, но число умерших продолжало превышать число детей, родившихся живыми. По данным Башкортостанстата показатель младенческой смертности в РБ за 5 лет снизился на 15,7% в сравнении с 2021 годом – на 23,2% [3].

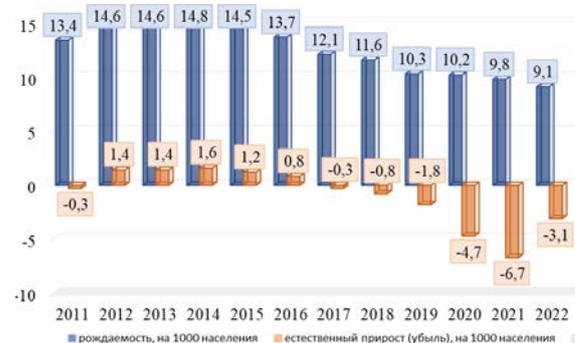


Рис. 1. Показатели естественного движения населения Республики Башкортостан в 2011-2020 годах

В 2022 году этот коэффициент был ниже по РФ в целом на 4,4%, но выше по сравнению с Приволжским федеральным округом на 4,7%, что соответствует общемировым тенденциям и демографическим сдвигам в России и отдельных ее субъектах. Увеличение

естественной убыли населения, снижение рождаемости и старение населения соответствуют их контексту и являются их неизбежным следствием [2,6]. Это ставит перед человечеством задачу оценки потенциальных экономических и геополитических последствий происходящих и будущих демографических сдвигов, которые имеют решающее значение для прогнозирования и планирования изменения возрастной структуры населения, потребностей в ресурсах и здравоохранении [7].

Цель исследования – изучить распространенность и структуру соматических и гинекологических заболеваний и нарушений репродуктивной системы у девушек-студенток в Республике Башкортостан в зависимости от района их проживания.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 2095 девушек, обучающихся в образовательных организациях Республики Башкортостан.

Выполнен анализ структуры соматической и гинекологической заболеваемости девушек 16-19 лет (средний возраст $17,78 \pm 1,02$ года). Структуру заболеваемости изучали по специально созданной авторской анкете.

Критериями выраженности кровотоечения являются данные о пропитывании используемых средств менструальной гигиены по шкале Мэнсфилда–Водэ–Йоргенсена, обильность кровопотери измеряется прокладками или тампонами. Согласно этой шкале различают следующие варианты объема кровотоечения: скудное (мажущее) – одна или две капли либо мазок крови на прокладке или верхушке тампона, или в менструальной чаше); очень легкое – слабое пропитывание гигиенического средства со впитываемостью light/normal, смена которого через положенные по инструкции его использования каждые 6 часов, что гарантирует от протекания; легкое кровотоечение – неполное пропитывание гигиенического средства со впитываемостью light/normal, смена которого также каждые 6 часов гарантирует от протекания, при том что можно менять его по желанию и чаще; умеренное – требуется обязательная смена полностью пропитанного гигиенического средства normal каждые 4 часа; обильное – необходима смена полностью пропитанного гигиенического средства с высокой впитывающей способностью каждые 3–4 часа; интенсивное (тяжелое) – вынужденная смена гигиенического супервпитывающего средства каждые 2 часа и чаще. Установленным порогом для диагностики обильного маточного кровотоечения считается показатель кровопотери более 80 мл [1,5]. Оценка объема кровопотери во время менструаций показала следующее: у подавляющей части 78,7% из 2031 обследованной девушки отмечались умеренные менструации – использовали 4-5 прокладок «нормал» в течение суток, обильные кровопотери отметили 8,6% студенток, 12,7% указывают на «скудные» выделения во время менструального периода.

Учитывая особенности географического положения республики, расположенной в Уральском регионе, и высокую концентрацию предприятий различной отраслевой принадлежности, формирующих специфические для региона экологические и социально-экономические условия, при анализе анкет принимали во внимание место основного проживания студенток. Районы проживания со специфическими условиями для удобства обработки данных были условно разделены на 5 групп. К 1-ой группе относится южный экономический подрайон Республики Башкортостан, объединяющий Аургазинский, Гафурийский, Зианчуринский, Ишимбайский, Кугарчинский, Куюргазинский, Мелеузовский, Стерлибашевский, Стерлитамакский, Фёдоровский административные районы и города: Ишимбай, Кумертау, Мелеуз, Салават, Стерлитамак. Ко второй 2-ой группе отнесли подрайоны севера республики к которому относятся Янаульский, Аскинский, Балтачевский, Караидельский, Нурмановский, Татышлинский районы и город Баймак. В 3-ю группу входят западные подрайоны Республики Башкортостан: Альшеевский, Бакалинский, Белебеевский, Бижбулякский, Благоварский, Буздякский, Давлекановский, Дюртюлинский, Ермекеевский, Илишевский, Миякинский, Туймазинский, Чекагушевский, Шаранский административные районы и города: Белебей, Давлеканово, Дюртюли, Октябрьский, Туймазы. К 4-ой группе отнесли подрайоны на востоке Башкирии: Учалинский, Белорецкий, Абзелиловский, Бурзянский. В 5-ю группу вошли девушки, проживающие в городе Уфе.

Описательная статистика количественных данных представлена в виде средних значений и среднеквадратичного отклонения $M \pm \sigma$, а также в виде процентных долей от целого числа. При сравнении двух независимых групп по одному признаку для оценки статистической значимости различий использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$, в случае множественности сравнений с учетом поправки Бонферрони скорректированный уровень статистической значимости принимали за 0,005.

Результаты и обсуждение

Анализ анкет показал, что наибольшее число участников опроса проживает в северных и западных районах республики, менее всего представлен в исследовании город Уфа (табл. 1).

Большую часть составили учащиеся колледжей республики – 62,1% (1302 человека), остальные 37,9% обучались в медицинском университете г. Уфы. Таким образом в выборке преобладали студенты средних учебных заведений ($\chi^2=247,33$, $df=1$, $p<0,0001$).

Поскольку средний возраст опрошенных составлял $17,78\pm 1,02$ года, подавляющее большинство респонденток (92,8%) были не замужем, 5,8% девушек состояли в нерегистрированном браке, 1,4% – в зарегистрированном, 63,5% опрошенных были из семей со здоровым психологическим климатом, однако 9,9% опрошенных отметили частые ссоры и недопонимания с родителями, а у 26,6% обследованных периодически возникают разногласия в семье.

Таблица 1

Распределение участниц опроса по месту проживания в Республике Башкортостан

Районы РБ	Юг РБ, абс / %	Север РБ, абс / %	Запад РБ, абс / %	Восток РБ, абс / %	г. Уфа, абс / %
Всего участников опроса, n=2095	349 / 16,7	527 / 25,2 $p_1<0,0001$	499 / 23,8 $p_1<0,0001$ $p_2=0,3145$	393 / 18,7 $p_1=0,0750$ $p_2<0,0001$ $p_3=0,0001$	327 / 15,6 $p_1=0,3555$ $p_2<0,0001$ $p_3<0,0001$ $p_4=0,0069$

Примечание. p_1 , p_2 , p_3 , p_4 – статистическая значимость различий между числом респондентов из разных районов РБ при $p<0,005$, критерий χ^2 , поправка Бонферрони.

Анализ анамнестических данных показал следующее: средней возраст менархе составил $12,86\pm 1,56$ года. При этом первичную аменорею отметили 55, что составило 2,6% девушек, а менархе в 16 и старше лет – 6,2% обследованных (рис. 2).



Рис. 2. Распределение респонденток по возрасту начала менструаций (n=2095)

Абсолютное большинство отметили регулярность менструального цикла – 88,3% (1844) против 11,7% (221) опрошенных с нерегулярным циклом ($\chi^2=2551,51$, $df=1$, $p<0,0001$). У 43,5% из общего числа (n=2065) менструальный цикл установился сразу от начала менархе, однако у 1,6% девушек цикл так и не установился, а у 12% – менструальный период формировался более полутора лет (рис. 3).

Согласно данным исследования средняя длительность цикла составила $29,26\pm 4,54$ дня (min – 21, max – 40 и более дней), средняя продолжительность менструаций равнялась $5,06\pm 1,31$ дня [min – 3, max – 8 и более дней]. Болезненность во время менструаций отметили 93 (4,6%) девушки.

Анализ данных анкеты позволил определить средний возраст девушек при начале половой жизни студенток: $16,5\pm 1,78$ года

[min – 14, max – 19 лет и старше]. Более половины обследованных не живут половой жизнью, 9,1% девушек начали половую жизнь в 14 лет, а 6,5% обследованных – в 19 лет. От 2 до 6,7% респонденток указали, что начали половую жизнь в возрасте 15-18 лет.



Рис. 3. Время установки регулярного цикла у обследованных девушек

Регулярную половую жизнь (1-3 раза в неделю) отметили 40,2% из общего числа 797 респонденток, ответивших на этот вопрос. При этом надежную контрацепцию в виде комбинированных оральных контрацептивов применяют только 7,5% опрошенных, прерванный половой акт как средство контрацепции используют 35,9%, другие виды контрацепции применяют 40,1% студенток. Среди опрошенных 52 (6,5%) девушки планируют беременность, 75 (9,4%) участниц опроса отметили изменения характера менструального цикла после начала половой жизни. У 129 девушек из общего числа 2095 обследованных была зарегистрирована нежелательная беременность, из них только 9 человек сохранили беременность, а 120 – прервали ее.

На вопросы о гинекологической заболеваемости ответили 2092 человека. 1587 (75,9%) девушек отметили, что не имеют проблем со здоровьем, у 505 (24,1%) диагностированы различные заболевания (рис. 4). 89 (7,6%) человек из числа больных имеют две и более патологии. Таким образом, на одну больную девушку приходится 1,59, а на одну из общей выборки – 0,38 заболеваний.

В структуре гинекологической заболеваемости наиболее распространенной патологией среди девушек-студенток является хронический вульвовагинит – так ответили 15,8% обследованных, на втором месте – эктопия шейки матки – 5,54% девушек; на третьем месте по встречаемости оказались хронический сальпингоофорит и кисты яичников (рис. 4).



Рис. 4. Структура гинекологической заболеваемости у обследованных девушек

Структура заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), представлена на рис. 5. 1669 респонденток ответили на вопрос анкеты, что никогда не болели ЗППП. Из 426 инфицированных человек 17 (4%) имели 3 инфекции, 112 (26,3%) – 2 инфекции. Таким образом, на одну инфицированную девушку приходилось 1,34 инфекционных заболеваний, на одну девушку из общей выборки – 0,27 инфекций. Наиболее часто встречается кандидозный вульвовагинит – 210 (49,3%), затем бактериальный вагиноз – 143 (33,6%), на третьем месте инфекция, вызванная условно патогенной микоплазмой / уреаплазмой – 92 (21,6%) (рис. 5).

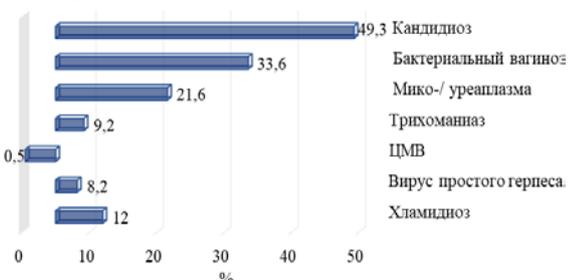


Рис. 5. Структура заболеваний, передающихся половым путем, в % по отношению ко всем инфицированным (n=426)

Анализ распространенности гинекологической заболеваемости у девушек, проживающих в Республике Башкортостан, свидетельствует, что в пубертатном периоде преобладают воспалительные заболевания наруж-

ных и внутренних половых органов, что согласуется также с данными по распространенности гинекологической заболеваемости у девочек и девушек на всей территории РФ [4].

При изучении распределения нозологических форм было выявлено отсутствие в целом зависимости распространенности того или иного заболевания от района проживания обследованных девушек. Тем не менее расчеты показали, что распространенность эктропиона шейки матки в Туймазинском, Альшеевском, Стерлибашевском районах достоверно выше, чем в северных районах РБ ($p=0,0014$) (табл. 2).

При изучении экстрагенитальной патологии было отмечено, что 40,4% девушек не страдали какими-либо заболеваниями и считают себя здоровыми, 15,0% не помнят, чем болели. У 933 респонденток из 2095 (44,5%) в анамнезе отмечены одна или несколько патологий, вследствие чего на 1 девушку приходится 1,55 заболеваний.

В структуре заболеваемости лидируют: заболевания органов дыхания – 52,7%, на втором месте заболевания желудочно-кишечного тракта – 30,3%, на третьем – заболевания почек – 17% (рис. 6).



Рис. 6. Структура экстрагенитальных заболеваний, в % по отношению ко всем девушкам с наличием заболеваний в анамнезе (n=933)

Статистическая обработка результатов опроса показала, что имеются некоторые различия в частоте распространенности экстрагенитальной патологии, связанные с местом проживания девушек. Так оказалось, что число респондентов, ответивших, что они не страдают никакой патологией, в г. Уфе было статистически значимо ниже, чем в восточных районах РБ ($p=0,0035$), соответственно, выше была и встречаемость экстрагенитальных заболеваний ($p=0,0043$). Патология эндокринной системы в г. Уфе также встречалась чаще, чем в восточных ($p=0,0048$) и западных ($p=0,0032$) районах республики (табл. 3). Мы склонны объяснять это более высоким уровнем качества и доступности медицинской помощи в столице крупного региона, что позволяет выявлять патологию раньше и чаще, чем в отдаленных от крупных медицинских центров районах.

Таблица 2

Структура гинекологических заболеваний девушек-студенток по результатам опроса в зависимости от места проживания в Республике Башкортостан (n=2095)

Гинекологические заболевания	Юг РБ, n=349 абс / %	Север РБ, n=527 абс / %	Запад РБ, n=499 абс / %	Восток РБ, n=393 абс / %	г. Уфа, n=327 абс / %
Здоровы	268 / 76,8	412 / 78,2	370 / 74,1	296 / 75,3	243 / 74,3
Гинекологические заболевания, из них:	81 / 23,2	115 / 21,8	129 / 25,9	97 / 24,7	84 / 25,7
Хронический вульвовагинит	19 / 23,5	31 / 26,9	30 / 23,3	26 / 26,8	31 / 36,9
Эктопия (эктропион) шейки матки	18 / 22,2	23 / 20	50 / 38,8 $p_2=0,0014^*$	23 / 23,7	22 / 26,2
Хронический сальпингофорит	15 / 18,5	22 / 19,1	31 / 24,0	20 / 20,6	21 / 25
Функциональные кисты яичников	18 / 22,2	26 / 22,6	26 / 20,2	27 / 27,8	11 / 13,1
Нарушение менструальной функции	24 / 29,6	18 / 15,6	22 / 17,1	16 / 16,5	15 / 17,9
Эндометриоз	0 / 0	3 / 2,6	2 / 1,6	3 / 3,1	1 / 1,2
Миома матки	1 / 1,2	4 / 3,5	2 / 1,6	5 / 5,2	2 / 2,4
ВПЧ-инфекция	3 / 3,7	6 / 5,2	5 / 3,9	3 / 3,1	4 / 4,8
Две и более патологии	15 / 18,5	16 / 13,9	16 / 12,4	24 / 24,7	18 / 21,4
Количество заболеваний на 1 участника опроса с патологией	1,21	1,16	1,30	1,27	1,27
Количество заболеваний на каждого участника опроса	0,28	0,25	0,34	0,31	0,33

* Статистическая значимость различий между распространенностью заболевания у респонденток из разных районов РБ приведена только при условии $p < 0,005$ с учетом поправки Бонферрони, критерий χ^2 .

Таблица 3

Структура экстрагенитальных заболеваний у девушек-студенток по результатам опроса с учетом места проживания в Республике Башкортостан (n=2095*)

Заболевание	Юг РБ, n=349 абс / %	Север РБ, n=527 абс / %	Запад РБ, n=499 абс / %	Восток РБ, n=393 абс / %	г. Уфа, n=327 абс / %
Здоровы (не болели)	141 / 40,4	203 / 38,5	213 / 42,7	177 / 45,0	113 / 34,6 $p_4=0,0035^{**}$
Экстрагенитальная патология:	156 / 44,7	244 / 46,3	218 / 43,7	153 / 39,0	162 / 49,2 $p_4=0,0043^{**}$
Заболевания органов дыхания	73 / 46,8	137 / 56,1	114 / 52,3	91 / 59,0	92 / 57,1
Заболевания органов желудочно-кишечного тракта	43 / 27,6	65 / 26,6	71 / 32,6	44 / 28,6	47 / 31,1
Заболевания сердечно-сосудистой системы	10 / 6,4	22 / 9,0	16 / 7,3	15 / 9,7	17 / 11,3
Заболевания почек	22 / 14,1	41 / 16,8	32 / 14,7	36 / 23,4	20 / 13,2
Инфекционные заболевания	22 / 14,1	13 / 5,3	15 / 6,9	9 / 5,8	13 / 8,6
Ожирение	6 / 3,8	17 / 7,0	20 / 9,2	9 / 5,8	13 / 8,6
Заболевания нервной системы	12 / 7,7	28 / 11,5	16 / 7,3	12 / 7,8	18 / 11,9
Эндокринные заболевания	9 / 5,8	27 / 11,1	34 / 15,6	19 / 12,3	10 / 6,2 $p_3=0,0032^{**}$ $p_4=0,0048^{**}$
Избыточный вес	24 / 15,4	32 / 13,1	24 / 11,0	22 / 14,3	15 / 9,9
2 и более патологии	46 / 29,5	95 / 38,9	79 / 36,2	68 / 44,2	64 / 42,4
Количество заболеваний на 1 участника опроса с патологией	1,42	1,57	1,57	1,67	1,52
Количество заболеваний на каждого участника опроса	0,63	0,72	0,69	0,65	0,75

* При анализе исключены анкеты, в которых респондентки указали, что не помнят, чем болели.

** Статистическая значимость различий между распространенностью заболевания у респондентов из разных районов РБ приведена только при условии $p < 0,005$ с учетом поправки Бонферрони, критерий χ^2 , точный критерий Фишера.

Таким образом, учитывая полученные нами данные, можно судить в целом об общности тенденций распространения гинекологической и соматической заболеваемости у девушек на всей территории Республики Башкортостан. В результате проведенного клинико-статистического исследования установлена высокая распространенность гинекологических заболеваний у девушек – 24,1% случаев.

Заключение

Анализ данных статистической обработки не выявил значимых различий в распространенности соматической патологии у деву-

шек из разных районов РБ, однако была обнаружена статистическая значимость между жительницами районов и города Уфы – вероятно связь с доступностью дообследования и медицинской помощи в городе. Также при анализе структуры гинекологической заболеваемости статистически значимых различий в зависимости от района проживания обследованных девушек не обнаружено, за исключением распространенности эктропиона шейки матки, который достоверно чаще встречался в западных районах РБ. Учитывая юный возраст обследованных девушек, вероятность влияния среды

минимальна. Однако выявление и определение частоты нозологических форм соматических и гинекологических заболеваний у девушек свидетельствует о необходимости разработки профилактических мероприятий с целью по-

вышения репродуктивного их здоровья. Необходимо внедрить программы по усилению медико-социальной профилактики и по мониторингу соматических и гинекологических заболеваний у девочек-подростков.

Сведения об авторах статьи:

Мингареева Карина Ниловна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: mkn1805@mail.ru.

Ящук Альфия Галимовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru.

Байбурина Гульнар Анузовна – д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: gulnar.2014@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аномальные маточные кровотечения: учебное пособие / О.Е. Баряева [и др.]. – Иркутск: Изд-во ИГМУ, 2020. – 22 с.
2. Иванов, С.Ф. Демография современного мира: комментарии к теориям / С.Ф. Иванов // ДЕМИС. Демографические исследования. – 2021. – Т. 1, № 3. – С. 5-10. DOI: 10.19181/demis.2021.1.3.1.
3. Материалы к государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году» по Республике Башкортостан: – Уфа: Изд-во: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Башкортостан, Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан», Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». – 2023 – 261 с.
4. Анализ гинекологической заболеваемости девочек и девушек в Москве / Е.В. Сибирская [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – №23(6). – С. 60-65.
5. Уварова, Е.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода / Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 64-84.
6. Щербаклова, Е.М. Динамика населения России в контексте мировых тенденций / Е.М. Щербаклова // Проблемы прогнозирования. – 2022. – № 4(193). – С. 78-97. DOI: 10.47711/0868-6351-193-78-97.
7. Fertility, mortality, migration, and population scenarios for 195 countries and territories from 2017 to 2100: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study. / Vollset SE, Goren E, Yuan CW, Cao J, Smith AE, Hsiao T, [et al.] // Lancet. – 2020 Oct 17. – Vol. 396(10258). – P. 1285-1306. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30677-2.

REFERENCES

1. Barjaeva O.E., Florensov V.V., Chertovskih M.M., Ahmetova M.Ju. Anomal'nye matochnye krvotochenija (*Abnormal uterine bleeding*). Uchebnoe posobie. IGMU. 2020:22. (in Russ)
2. Ivanov, S.F. Demografija sovremennogo mira: kommentarii k teorijam (*Demography of the modern world: comments on theories*). DEMIS. Demograficheskie issledovanija. 2021;1(3):5-10. DOI: 10.19181/demis.2021.1.3.1. (in Russ)
3. Materialy k gosudarstvennomu dokladu «O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2022 godu» po Respublike Bashkortostan (*Materials for the state report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022» for the Republic of Bashkortostan*). Ufa: Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka po Respublike Bashkortostan, Federal'noe bjudzhetnoe uchrezhdenie zdравоохранenija «Centr gigeny i jepidemiologii v Respublike Bashkortostan», Federal'noe bjudzhetnoe uchrezhdenie nauki «Ufmskij nauchno-issledovatel'skij institut mediciny truda i jekologii cheloveka». 2023:261. (in Russ)
4. Sibirskaia EV, Adamyan LV, Koltunov IE, Korotkova SA, Poliakova EI, Gevorgyan AP, Pakhomova PI. Analysis of gynecological morbidity in girls and adolescents. Russian Journal of Human Reproduction. 2017;23(6):60-65. (In Russ.)
5. Uvarova E.V. Abnormal uterine bleeding of puberty. Pediatric and adolescents reproductive health. 2018;14(1):64-84. (in Russ)
6. Shcherbakova E.M. Population Dynamics in Russia in the Context of Global Trends. Studies on Russian Economic Development. 2022; 33(4):409-421. DOI: 10.47711/0868-6351-193-78-97. (in Russ)
7. Vollset SE, Goren E, Yuan CW, Cao J, Smith AE, Hsiao T, et al. Fertility, mortality, migration, and population scenarios for 195 countries and territories from 2017 to 2100: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020, Oct 17;396(10258):1285-1306. (in Engl.) doi: 10.1016/S0140-6736(20)30677-2.

УДК 616.31

© Коллектив авторов, 2024

Е.Н. Скворцова, Макбол Адел Али Омар,
Л.А. Зюлькина, А.В. Ефремова, О.О. Илюнина, О.В. Балаев
**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МАССАЖА ДЁСЕН
В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза**

Заболевания пародонта входят в число патологий, связанных с дисфункцией периферических кровеносных сосудов, в результате чего с прогрессией болезни происходит снижение перфузии тканей кровью, что затрудняет выведение продуктов метаболизма. При воспалительных заболеваниях пародонта происходит прогрессирующая резорбция костной ткани вокруг зуба с потерей эпителиального соединения. Все эти процессы приводят к потере зубов и значительному ухудшению качества жизни пожилых пациентов.

Цель исследования. Определение функциональных изменений в микроциркуляторном русле у пожилых пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП), изучение влияния воздействия различных видов физической стимуляции на изменение микроциркуляции тканей десны и разработка терапевтических стратегий на основании полученных данных.

Материал и методы. Исследование проводилось аппаратом лазерной диагностики «ЛАЗМА СТ» с использованием анализатора периферического кровотока на базе клиники кафедры стоматологии Медицинского института Пензенского государственного университета. В исследовании участвовали 50 человек обоего пола, которым был поставлен диагноз хронический генерализованный пародонтит K05.3. Далее было осуществлено распределение пациентов на 2 исследуемые группы методом рандомизации по 25 человек. После ежедневной двухразовой чистки зубов пациентам первой группы рекомендовали проводить пальцевый массаж тканей десны с медиальной и дистальной сторон альвеолярных отростков обеих челюстей, а участникам второй группы с помощью устройства для проведения массажа полости рта для лиц пожилого возраста.

Выводы. Проведённое исследование показало, что у пожилых пациентов при хроническом генерализованном пародонтите в микроциркуляторно-тканевой системе пародонта могут происходить функциональные и морфологические изменения. Физическая стимуляция (массаж десен) способствует увеличению объема циркулирующей крови, улучшает функцию микроциркуляции в деснах и эффективна для поддержания здоровья полости рта пациентам данного возраста.

На основании динамической оценки действия сравниваемых физических воздействий на состояние микроциркуляторного русла тканей пародонта у лиц пожилого возраста при воспалительных заболеваниях пародонта наиболее эффективным следует считать лечение с помощью устройства для массажа десен, а наименее эффективным – терапию, проводимую с помощью пальцевого массажа.

Ключевые слова: пародонтит, пациенты пожилого возраста, массаж, микроциркуляторно-тканевая система.

E.N. Skvortsova, Makbol Adel Ali Omar,
L.A. Zyulkina, A.V. Efremova, O.O. Ilyunina, O.V. Balaev
**ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF GUM MASSAGE
IN THE TREATMENT OF CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS**

Periodontal diseases are among the pathologies associated with dysfunction of peripheral blood vessels, as a result of which, with the progression of the disease, there is a decrease in tissue perfusion with blood, which makes it difficult to remove metabolic products. In inflammatory periodontal diseases, progressive resorption of bone tissue around the tooth occurs with loss of epithelial junction. All these processes lead to tooth loss and a significant deterioration in the quality of life of elderly patients.

The aim of the study was to determine functional changes in the microcirculatory system in elderly patients with chronic generalized periodontitis (CGP), to study the effect of exposure to various types of physical stimulation on changes in the microcirculation of gum tissues in elderly patients with CGP and to develop therapeutic strategies based on the data obtained.

Material and methods. The study was conducted by the laser diagnostic device «LAZMA ST» using a peripheral blood flow analyzer at the clinic of the Department of Dentistry of the Medical Institute of Penza State University. The study involved 50 people of both sexes who were diagnosed with chronic generalized periodontitis K05.3. Next, patients were divided into 2 study groups by randomization of 25 people. After daily 2-time tooth brushing, patients of the first group were recommended to perform finger massage of the gum tissues from the medial and distal sides of the alveolar processes of both jaws, and participants of the second group used an oral massage device for the elderly.

Conclusions. The study showed that functional and morphological changes can occur in elderly patients with chronic generalized periodontitis in the microcirculatory tissue system of the periodontium. Physical stimulation (gum massage) helps to increase the volume of circulating blood, improves the function of microcirculation in the gums and is effective for maintaining oral health for patients of this age.

Based on a dynamic assessment of the effect of the compared physical effects on the state of the microcirculatory bed of periodontal tissues in elderly people with inflammatory periodontal diseases, treatment with a gum massage device should be considered the most effective, and therapy with finger massage should be considered the least effective.

Key words: periodontitis, elderly patients, massage, microcirculatory and tissue system.

При воспалительных заболеваниях пародонта происходит поражение десны и костной ткани [1]. Данное заболевание протекает циклично, когда фаза стабилизации сменяет фазу обострения и происходит прогрессирующая резорбция костной ткани вокруг зуба с потерей эпителиального соединения [2,3]. Все эти процессы приводят к потере зубов и значительному ухудшению качества жизни пожилых пациентов [4].

Несмотря на большое количество публикаций, исследований в этой области, проведения комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта, следует отметить, что степень здоровья ротовой полости и уровень оказания стоматологической помощи пожилому населению далеки от идеала [5]. Возрастные изменения органов полости рта, сопутствующие заболевания, длительный приём на постоянной основе лекарственных средств, ксеростомия, плохой уровень гигиены, остеопороз – вот далеко не все факторы, способствующие прогрессированию хронического пародонтита, длительному

отсутствию ремиссии и дальнейшему развитию осложнений [6].

Заболевания пародонта входят в число патологий, связанных с дисфункцией периферических кровеносных сосудов, в результате чего при прогрессии болезни происходит снижение перфузии тканей кровью, что затрудняет выведение продуктов метаболизма [7].

В научных работах отечественных и зарубежных авторов сообщается о том, что в настоящее время физиотерапевтические процедуры являются одними из ведущих методов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта [8,9]. Массаж десен обладает противовоспалительным действием, способствует разрушению микробной биопленки и восстановлению микроциркуляции в тканях пародонта [10-12].

Совокупность представленных обстоятельств определила значимую проблему в пародонтологии – потребность в повышении качества терапевтического лечения пародонтита у пациентов, достигших пожилого возраста, и применении альтернативных методик [13-15].

Основными целями данного исследования были важные аспекты: определение функциональных изменений в микроциркуляторном русле у пожилых пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП), изучение влияния воздействия различных видов физической стимуляции на изменение микроциркуляции тканей десны у пациентов пожилого возраста с ХГП, проведение анализа показателей: среднего потока в микроциркуляторном русле за определённый временной интервал методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ-граммы); отклонения колебаний кровотока от среднего значения показателя микроциркуляции; коэффициента вариации колебаний кровотока в исследуемых группах и разработка терапевтических стратегий на основании полученных данных.

Материал и методы

Исследование микроциркуляции проводилось аппаратом лазерной диагностики «ЛАЗМА СТ» с использованием анализатора периферического кровотока на базе клиники кафедры стоматологии Медицинского института Пензенского государственного университета. В исследовании участвовали 50 человек обоего пола. Критериями включения были: подписание информированного согласия, возраст от 60 до 74 лет включительно, наличие воспалительных заболеваний пародонта, отсутствие наркотической и алкогольной зависимости, умственная и физическая способность участвовать в исследовании. Всем 50 пациентам на основании опроса, осмотра, зондирования патологических карманов, рентгенологического исследования был поставлен диагноз хронический генерализованный пародонтит K05.3. Всем пациентам были проведены санация полости рта и профессиональная гигиена, назначено полоскание 0,005% раствором хлоргексидина биглюконата 2 раза в день в течение 10 дней. Далее было осуществлено распределение пациентов на 2 исследуемые группы методом рандомизации по 25 человек. У пациентов обеих групп определили значение показателей: среднего потока эритроцитов в микроциркуляторном русле за определённый временной интервал ЛДФ-граммы, отклонения колебаний кровотока от среднего значения показателя микроциркуляции (изменение потока эритроцитов в микроциркуляторном русле тканей пародонта) и коэффициент вариации колебаний кровотока.

Всех пациентов обучили правильной методике проведения чистки зубов и организовали выполнение контрольной чистки твёрдых тканей под наблюдением врача. После

ежедневной двухразовой чистки зубов пациентам первой группы рекомендовали проводить пальцевой массаж тканей десны с медиальной и дистальной сторон альвеолярных отростков обеих челюстей. Пациентам второй группы массаж десен проводили с помощью устройства для проведения массажа полости рта для лиц пожилого возраста (патент на изобретение № 2782403 от 26.10.2022 г.) с использованием запатентованной методики (патент на изобретение №2799124 от 04.07.2023 г.). Предложенный нами способ проведения массажа полости рта для лиц пожилого и старческого возраста заключается в том, что после чистки зубов и мытья рук 2 раза в день проводится массаж десен с помощью устройства одетого на большой и указательный пальцы левой или правой руки. Прибор повторяет форму пальцев с выступами на поверхности и изготовлен из латекса толщиной 1,5 мм методом 3D печати. Опытным путём определена удельная площадь рабочей поверхности с выступами для достижения максимального терапевтического эффекта. Площадь поверхности с выступами на форме большого пальца составляет 8,9 см², а на форме указательного пальца 15,35 см². Количество выступов 80 штук на большом пальце и 120 на указательном; высота выступа 1,3 мм; диаметр выступа – 2 мм; плотность расположения – 4 выступа на 1 см².

Процедура начинается с круговых движений указательными пальцами левой или правой руки от переходной складки до шейки зуба верхней челюсти, захватывая область от передних резцов до моляров по 10 движений на левой и правой сторонах. На нижней челюсти движения идут снизу–вверх от резцов к молярам. Затем пациент обхватывает челюсть с вестибулярной стороны указательным пальцем, а с нёбной (язычной) – большим пальцем и проводит круговыми движениями от центральных резцов к молярам, выполняя по 10 движений на каждой стороне верхней и нижней челюстей. Далее зажимает десну между указательным и большим пальцами возле каждого зуба, слегка сдавливая её, а затем отпускает. Выполняя такие движения, пациент продвигается от центральных резцов к молярам сначала на верхней челюсти, а затем переходит на нижнюю челюсть. Продолжительность массажа 3 недели; перерыв 1 неделя, курс 3 месяца. Повтор курса через 1 месяц.

Результаты микроциркуляции обрабатывали с применением пакета программ Statistica for Windows v 10.0. Все полученные результаты в ходе исследования проверяли на

нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова при уровне значимости $p < 0,05$. Распределение изучаемых параметров было нормальным. Определяли среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе провели исследование аппаратом лазерной диагностики «ЛАЗМА СТ» с использованием анализатора периферического кровотока. Было осуществлено распределение 50 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на две исследуемые группы методом рандомизации. Пациенты первой группы в процессе лечения проводили массаж дёсен пальцами, а пациенты второй группы использовали устройство для массажа.

Полученные результаты в сравнимых группах представлены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика средних значений показателя величины среднего кровотока в микроциркуляторном русле (пф.ед.) у пациентов обследованных групп

Группа	До начала лечения	Через 14 дней после начала лечения	Через 3 месяца после начала лечения
Первая (n=25)	13,10±0,12	14,12±0,02	14,05±0,05
Вторая (n=25)	13,05±0,15	15,03±0,04*	14,84±0,03*

* Достоверность различий с показателем до лечения.

До начала лечения значения показателя величины среднего кровотока в микроциркуляторном русле варьировали в небольшом диапазоне от 13,05±0,15 до 13,10±0,12 перфузионных единиц и составили относительно идентичную величину у пациентов исследуемых групп. Это свидетельствует об уменьшении величины среднего потока в микроциркуляторном русле тканей пародонта у пациентов пожилого возраста, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом в обеих исследуемых группах.

Через 14 дней после лечения уровень показателя величины среднего кровотока в микроциркуляторном русле за определённый временной интервал в первой группе увеличился на 7,79% и составил 14,12±0,02 пф. ед. Во второй группе в аналогичные сроки наблюдения определялось статистически значимое увеличение показателя на 15,71% и результаты составили: 15,03±0,04 пф. ед. ($p < 0,05$). Наиболее эффективной по показателю кровотока стала вторая группа, в которой пациенты использовали устройство для проведения массажа полости рта для лиц пожилого возраста,

минимальные значения определялись у пациентов первой группы, лечение которых осуществлялось с помощью пальцевого массажа.

Через 3 месяца после лечения (окончание периода наблюдения) значения показателя величины среднего кровотока в микроциркуляторном русле составили в первой группе: 14,05±0,05 пф. ед.; во второй группе: 14,84±0,03 пф. ед. Согласно полученным данным фиксируется снижение показателей величины среднего потока в микроциркуляторном русле по сравнению с результатами, которые были получены через 14 дней после начала лечения, но значительно выше результатов, зафиксированных до лечения. Наилучшие результаты выявлены у пациентов второй группы, лечение которых осуществлялось устройством для проведения массажа полости рта для лиц пожилого возраста, в этой группе результат улучшился на 13,71%. Минимальные результаты отмечены в первой группе, где терапия проводилась с использованием пальцевого массажа – на 7,25%.

Значения отклонения колебаний эритроцитарного потока в капиллярном кровотоке тканей пародонта от среднего параметра показателя микроциркуляции (у.е.) у пациентов до лечения в обеих группах были снижены и варьировали от 1,98±0,02 до 1,99±0,02 у. е. (табл. 2). По мнению многих исследователей это свидетельствует о снижении процессов вазомоторных модуляций и превалировании симпатических влияний на микроциркуляторное русло тканей пародонта у пожилых пациентов.

Таблица 2

Динамика отклонения колебаний кровотока от среднего значения показателя микроциркуляции (у.е.) у пациентов обследованных групп

Группа	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 3 месяца после лечения
Первая (n=25)	1,99±0,02	2,17±0,01	2,13±0,02
Вторая (n=25)	1,98±0,02	2,37±0,03*	2,31±0,02*

* Достоверность различий с показателем до лечения.

Через 14 дней после лечения значения отклонений колебаний кровотока от среднего показателя микроциркуляции в первой группе 2,13±0,02 у. е. и во второй группе 2,31±0,02 у.е. Согласно полученным результатам на 14-е сутки после лечения установили увеличение колеблемости потока эритроцитов в микроциркуляторном русле тканей пародонта у пациентов пожилого возраста в обеих исследуемых группах. Наилучшие результаты определились в группе, массаж в которой осуществлялся с помощью устройства для массажа дёсен. В этой группе показатель колеблемости

потока эритроцитов в микроциркуляторном русле тканей пародонта увеличился на 19,10%, а во второй группе за аналогичный период – на 9,05%. Через 3 месяца после начала лечения определены следующие значения показателя отклонения колебаний кровотока от среднего значения показателя микроциркуляции в первой группе $2,17 \pm 0,01$ у.е., а во второй группе $2,37 \pm 0,02$ у.е. Несмотря на их негативную динамику снижения значения по сравнению с результатами, которые были получены через 14 дней после лечения, они значительно выше показателей, которые были в группах до лечения. Полученные результаты были лучше в группе, в которой в качестве терапии использовалось устройство для массажа дёсен. Увеличение произошло на 16,08% по сравнению с исходными данными, и результат составил $2,31 \pm 0,03$ у.е. В первой группе, где пациенты выполняли пальцевый массаж, данный показатель увеличился на 7,03% и достиг значения $2,13 \pm 0,02$ у.е.

До начала лечения показатель коэффициента вариации колебаний кровотока варьировал в диапазоне от $9,98 \pm 0,02$ до $9,99 \pm 0,02\%$, что свидетельствует об уменьшении значения величины коэффициента вариации колебаний кровотока микрососудистого русла у пациентов пожилого возраста в обеих исследуемых группах. Наблюдалась тенденция к снижению функционирования регуляторных систем микрососудистого русла в тканях пародонта, однако полученные данные были статистически недостоверны (табл. 3).

Таблица 3

Динамика средних значений коэффициента вариации (%) у пациентов обследованных групп

Группа	До лечения	Через 14 дней от начала лечения	Через 3 месяца от начала лечения
Первая	$9,99 \pm 0,02$	$10,23 \pm 0,02$	$10,19 \pm 0,02$
Вторая	$9,98 \pm 0,02$	$10,40 \pm 0,06^{\wedge}$	$10,36 \pm 0,04^{\wedge}$

$^{\wedge}$ – $p > 0,05$.

Через 14 дней после начала лечения показатель коэффициента вариации колебаний кровотока составил в первой группе: $10,23 \pm 0,02\%$, он увеличился на 2,41%; во второй группе – $10,40 \pm 0,06\%$, повысив значения на 4,21%. Согласно полученным данным прослеживается тенденция к увеличению показателя коэффициента вариации колебаний кровотока тканей пародонта у пациентов в обеих исследуемых группах. Максимальные величины определились во второй группе, где массаж проводился с помощью устройства для проведения массажа дёсен.

К завершению периода наблюдения, через 3 месяца после начала лечения, определены следующие показатели коэффициента вариации

колебаний кровотока тканей пародонта в первой группе $10,19 \pm 0,02\%$, зафиксировано увеличение на 2,00%, и во второй группе – $10,36 \pm 0,04\%$ ($< 0,05$), коэффициент повысился на 3,81%. Результаты, полученные на данном этапе наблюдений, свидетельствуют о снижении показателей величины коэффициента вариации колебаний кровотока микрососудистого русла тканей пародонта у пациентов обеих исследуемых групп относительно величин, полученных через 14 дней после терапии, но коэффициенты демонстрировали тенденцию к увеличению по сравнению с результатами, которые были зафиксированы у них до лечения.

Заключение

К завершению периода наблюдения отмечено значительное увеличение среднего значения показателя микроциркуляции, среднего отклонения колебаний кровотока и коэффициента вариации колебаний кровотока микрососудистого русла тканей пародонта у пациентов, лечение которых осуществлялось с помощью устройства для массажа дёсен. В первой группе, где терапия пациентов проводилась с помощью пальцевого массажа, регистрировалось лишь незначительное повышение результатов.

Показатель среднего значения микроциркуляции во второй группе, где лечение проводилось с помощью устройства, через 3 месяца увеличился на 13,71%, а в первой группе за аналогичный период – на 7,25%. Значение показателя среднего отклонения колебаний кровотока микрососудистого русла тканей пародонта в группе, где лечение осуществлялось с помощью устройства для массажа, повысилось на 16,08%; в группе, где терапия проводилась пальцевым массажем – на 7,03%.

Значение показателя коэффициента вариации колебаний кровотока микроциркуляторного русла в группе, где лечение осуществлялось с помощью устройства для массажа дёсен, повысилось на 3,81%, а в группе, где проводился пальцевый массаж – на 2,00%.

Проведённое исследование показало, что у пожилых пациентов при хроническом генерализованном пародонтите в микроциркуляторно-тканевой системе пародонта могут происходить функциональные и морфологические изменения. Физическая стимуляция (массаж десен) способствует увеличению объема циркулирующей крови, улучшает функцию микроциркуляции в деснах и эффективна для поддержания здоровья полости рта для пациентов данного возраста.

На основании динамической оценки действия сравниваемых физических воздействий на состояние микроциркуляторного рус-

ла тканей пародонта у лиц пожилого возраста при воспалительных заболеваниях пародонта наиболее эффективным следует считать лече-

ние с помощью устройства для массажа дёсен, наименее эффективным считать терапию, проводимую с помощью пальцевого массажа.

Сведения об авторах статьи:

Скворцова Елена Николаевна – старший преподаватель кафедры стоматологии ФГБОУ ВО ПГУ. Адрес: 440052, г. Пенза, ул. Чкалова, 56. E-mail: len.skvortzova2014@yandex.ru.

Макбол Адел Али Омар – ассистент кафедры стоматологии ФГБОУ ВО ПГУ. Адрес: 440052, г. Пенза, ул. Чкалова, 56. **Зюлькина Лариса Алексеевна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой стоматологии ФГБОУ ВО ПГУ. Адрес: 440052, г. Пенза, ул. Чкалова, 56. Тел./факс: 8(8412)64-31-90. E-mail: stomatologfs@yandex.ru.

Ефремова Анастасия Владимировна – старший преподаватель кафедры стоматологии ФГБОУ ВО ПГУ. Адрес: 440052, г. Пенза, ул. Чкалова, 56. E-mail: nastasya.efremova.87@list.ru.

Илюнина Ольга Олеговна – к.м.н., доцент кафедры стоматологии ФГБОУ ВО ПГУ. Адрес: 440052, г. Пенза, ул. Чкалова, 56.

Баласев Олег Васильевич – студент 5-го лечебного факультета ФГБОУ ВО ПГУ. Адрес: 440052, г. Пенза, ул. Чкалова, 56.

ЛИТЕРАТУРА

1. Возможности применения физических методов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) (часть II) / А.М. Ковалевский [и др.] // Институт стоматологии. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 98-101.
2. Вольф, Г.Ф. Пародонтология / Г.Ф. Вольф, Э.М. Ратейцхак, К. Ратейцхак. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 548 с.
3. Ермолаева, Л.А. Физиотерапевтические методы реабилитации стоматологических заболеваний: учебно-методическое пособие / Л.А. Ермолаева, Д.Ю. Федотова, А.Ю. Рашикова. – СПб.: Издательство Санкт-Петербургского университета, 2014. – 44 с.
4. Возможности применения физических методов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) (часть III) / А.М. Ковалевский [и др.] // Институт стоматологии. – 2019. – Т. 83, №2. – С. 90-93.
5. Кузьмина Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России. Эпидемиологическое стоматологическое обследование населения России / Э.М. Кузьмина, О.О. Янушевич, И.Н. Кузьмина. – М.: МГМСУ, 2019. – 304 с.
6. Любомирский, Г.Б. Микроциркуляторные изменения в тканях пародонта в динамике физиотерапевтического лечения у больных пародонтитом / Г.Б. Любомирский, Т.Л. Редина // Пародонтология. – 2020. – Т. 25, №1. – С. 63-70.
7. Рубникович, С.П. Физиотерапевтические методы коррекции микроциркуляторного состояния в периодонте у пациентов с частичной вторичной адентией / С.П. Рубникович, А.И. Майзет // Стоматолог. – 2015. – Т. 17, № 2 (17). – С. 41-47.
8. Синицына, А.В. Результаты эпидемиологического стоматологического обследования населения Кировской области в возрастной группе 65 лет и старше / А.В. Синицына, Н.Е. Кушкова, С.Н. Громова // Вятский медицинский вестник. – 2018. – Т. 59, № 3. – С. 90-95.
9. Термин «Пародонтальные пространства» / Д.Т. Цинеккер [и др.] // Актуальные вопросы стоматологии детского возраста. VI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием: сборник научных статей / под общей ред. д.м.н., профессора Р.А. Салеева. – Казань: КГМУ, 2023. – С. 378-380.
10. Diseases of periodontal tissues: modern challenges of the time / M.A. Baimuratova [et al] // GEORGIAN MEDICAL NEWS. – 2023. – Vol. 336, № 3. – P. 126-131.
11. Global oral health status report Towards universal health coverage for oral health by 2030. – Geneva: World Health Organization, 2022. – 120 p.
12. Decreased Frequency of Mental Workload-Induced Sub-jective Hot Flashes Through Gum Massage: An Open-Label, Self-Controlled Crossover Trial / K. Ichinose [et al] // Womens Health Rep (New Rochelle). – 2022. – Vol. 1, №3. – P. 335-343.
13. Alternative medicine in periodontal therapy-a review / B. Mangal [et al] // J Acupunct Meridian Stud. – 2012. – Vol. 2, №5. – P. 51-56.
14. Effect of oil gum massage therapy on common pathogenic oral microorganisms - A randomized controlled trial / N. Singla [et al] // J Indian Soc Periodontol. – 2014. – Vol. 4, №4. – P. 441-446.
15. Effect of physical stimulation (gingival massage) on age-related changes in gingival microcirculation / S. Wada-Takahashi [et al] // PLoS One. – 2020. – Vol. 5, №15. – P. e0233288.

REFERENCES

1. Kovalevskij A.M., Potoczka A.V., Podberyozkina L.A., Borisova E.G., Sharafutdinova D.O. Possibilities of application of physical methods in complex treatment of inflammatory periodontal diseases (literature review) (part II). Institute of Dentistry. 2019;1(82):98-101. (in Russ.)
2. Herbert F. Wolf, Edith M. Rateitzhak, Klaus Rateitzhak Periodontology; translated from German; edited by Prof. G.M. Barrera. M.: MED-press-inform; 2008; 548 p. (in Russ.)
3. Ermolaeva L.A., Fedotova D.Yu., Rashnikova A.Yu. Fizioterapevticheskie metody reabilitacii stomatologicheskikh zabolovanij: uchebno-metodicheskoe posobie (Physiotherapeutic methods of rehabilitation of dental diseases: educational and methodical manual). St. Petersburg; 2014; 44 p. (in Russ.)
4. Kovalevskij A.M., Potoczka A.V., Podberyozkina L.A., Borisova E.G., Sharafutdinova D.O. Possibilities of application of physical methods in complex treatment of inflammatory periodontal diseases (literature review) (PART III). Institute of Dentistry, 2019; 2: 90-93 (in Russ.)
5. Kuzmina E.M., Yanushevich O.O., Kuzmina I.N. Stomatologicheskaja zaboljevaemost' naselenija Rossii. Jepidemiologicheskoe stomatologicheskoe obsledovanie naselenija Rossii (Dental morbidity of the Russian population. Epidemiological dental examination of the population of Russia). Moscow: MGMSU, 2019. 304 p. (in Russ.)
6. Lyubomirskiy G.B., Redinova T.L. Microcirculatory changes in periodontal tissues of patients with periodontitis in the dynamics of physical therapy. Periodontology. 2020; 25(1): 63-70 (in Russ.)
7. Rubnikovich S.P., Maizet A.I. Physiotherapeutic methods for correction of microcirculatory status in periodontal tissues in patients with partial secondary adentia. Dentist. Minsk. 2015;2 (17):41-47 (in Russ.)
8. Synitsyna A.V., Kushkova N.E., Gromova S.N. Results of the epidemiological stomatological survey of the population in kirov region: older adults. Vyatka Medical Bulletin. 2018;3(59):90-95 (in Russ.)
9. Tsinekker D.T., Shumsky A.V., Modina T.N. [et al.]. The term «Parodontal spaces». Topical issues of dentistry of children's age: Collection of scientific articles of the VI All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation, Kazan; 2023. p. 378-380 (In Russ.)
10. Baimuratova M., Shertayeva A., Madraimov N., Erkebay R., Diusebayev E. Diseases of periodontal tissues: modern challenges of the time. Georgian Med News. 2023;(336):126-131 (in Engl.)
11. Global oral health status report Towards universal health coverage for oral health by 2030. Geneva: World Health Organization; 2021 (in Engl.)
12. Ichinose K., Tateyama-Makino R., Miyajima A., Morishita S., Iwamoto T., Yamamoto Y. Decreased Frequency of Mental Workload-Induced Sub-jective Hot Flashes Through Gum Massage: An Open-Label, Self-Controlled Crossover Trial. Womens Health Rep (New Rochelle). 2022;3(1):335-343. doi: 10.1089/whr.2021.0094 (in Engl.)
13. Mangal B., Sugandhi A., Kumathalli K.I., Sridhar R. Alternative medicine in periodontal therapy-a review. J Acupunct Meridian Stud. 2012 ;5(2):51-6. doi:10.1016/j.jams.2012.01.001 (in Engl.)
14. Singla N., Acharya S., Martena S., Singla R. Effect of oil gum massage therapy on common pathogenic oral microorganisms - A randomized controlled trial. J Indian Soc Periodontol. 2014;18(4):441-6. doi: 10.4103/0972-124X.138681 (in Engl.)
15. Wada-Takahashi S., Hidaka K.I., Yoshino F., Yoshida A., Tou M., Matsuo M., Takahashi S.S. Effect of physical stimulation (gingival massage) on age-related changes in gingival microcirculation. PLoS One. 2020;20:15(5) doi: 10.1371/journal.pone.0233288 (in Engl.)

В.И. Чернявский¹, В.Г. Шестакова², А.А. Юсуфов²,
И.У. Вагабов³, Б.Т. Куртусунов⁴, С.В. Федоров⁵, С.Т. Гусейнова⁶
**ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АНАТОМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
ОКОЛОУШНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛИЦ РАЗНОЙ ПОЛОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ**

¹ФГБУ «Поликлиника №5» Управления делами Президента РФ, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Тверь

³ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова», г. Грозный

⁴ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Астрахань

⁵ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

⁶ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Махачкала

В научной литературе недостаточное количество сведений об анатомических параметрах околоушной железы, связанных с возрастной вариацией и полом.

Целью исследования явилось изучение связанных с возрастом анатомических параметров околоушной железы у лиц разной половой принадлежности.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование базы компьютерных и магниторезонансных томограмм головы 92 мужчин и 90 женщин. Среди них выделены подгруппы молодого, среднего, пожилого и старческого возрастов. Были определены вертикальный, сагиттальный и фронтальный линейные размеры, а также объём околоушной железы. Статистический анализ проведен при помощи методов Краскелла–Уоллиса и Манна–Уитни.

Результаты. У мужчин с возрастом имеет место снижение фронтального размера околоушной железы. У женщин с возрастом отмечается уменьшение всех линейных размеров и объема этой железы. В общей группе имеет место существенное снижение сагиттального и вертикального размеров у лиц пожилого и старческого возраста по отношению к молодым пациентам, а также фронтального размера в подгруппе старческого возраста по отношению к лицам среднего возраста.

Заключение. Инволютивные изменения околоушной железы характеризуются уменьшением ее линейных размеров и объема.
Ключевые слова: околоушная железа, морфометрия, возрастные изменения, анатомические особенности.

V.I. Chernyavsky, V.G. Shestakova, A.A. Yusufov,
I.U. Vagabov, B.T. Kurtusunov, S.V. Fedorov, S.T. Guseynova
**AGE-RELATED CHANGES IN THE ANATOMICAL PARAMETERS
OF THE PAROTID GLAND IN PERSONS OF DIFFERENT GENDERS**

The scientific literature lacks data on the anatomical parameters of the parotid gland associated with sexual and age variation.

The aim of the study was to study and compare the age-related anatomical parameters of the parotid gland in individuals of different genders.

Material and methods. A retrospective study of the database of computer and magnetic resonance tomograms of the heads of 92 men and 90 women was conducted. Among them, subgroups of young, middle, elderly and senile ages are distinguished. The vertical, sagittal and frontal linear dimensions were determined, as well as the volume of the parotid gland. The statistical analysis was carried out using the Kraskell-Wallis and Mann-Whitney methods.

The results of the study. In men, there is a decrease in the frontal size of the gland with age. As women age, there is a decrease in all linear sizes and volume of the gland. In the general group, there is a significant decrease in sagittal and vertical dimensions in elderly and senile patients in relation to young patients, as well as frontal size in the senile group compared with middle-aged people.

Conclusions. Involutive changes of the parotid gland are characterized by a decrease in the linear size and volume of the gland.
Key words: parotid gland, morphometry, age-related changes, anatomical features.

Околоушная железа (ОУЖ) самая крупная из трех пар больших слюнных желёз. В функциональном отношении ее секрет участвует в расщеплении пищи и образовании химуса, улучшает вкусовые восприятия и очищает полость рта, то есть слюна способствует формированию местного иммунитета, являясь одним из факторов пищеварения и поддержания гомеостаза. С точки зрения анатомии, в паренхиме железы проходят крупные сосуды и нервные стволы, что служит основанием считать, что околоушная железа защищает расположенные в ней структуры во время движений нижней челюсти, а также данное

обстоятельство является важным при хирургических вмешательствах в этой области [1,2]. Опухоли слюнных желез составляют 3-10% всех случаев рака головы и шеи. При этом 20% опухолей желез злокачественные. Наиболее частой (в 58-69% случаев) локализацией новообразований слюнных желез является околоушная, при этом злокачественные опухоли околоушных желез составляют 15-32% [3]. В клинической и диагностической практике, особенно в хирургии, онкологии и лучевой терапии, важным является определение вариаций таких как расположение, очертание и анатомические параметры железы [4-6].

В то же время околоушная железа имеет определенные анатомические ориентиры – располагаясь спереди и несколько ниже от нижней части ушной раковины, на поверхности и позади ветви нижней челюсти и углубляясь практически до латеральной стенки глотки [7]. Околоушная железа (ОУЖ) крайне редко имеет вариации, связанные с эктопией, гипоплазией, агенезией и аплазией [8-10]. В учебной и научной литературе представлены усредненные размеры железы, но отсутствуют данные об анатомических вариациях параметров органа, связанные с антропологическими особенностями, в частности с различными формами черепа, полом и возрастом [11,12].

Цель исследования – изучить связанные с возрастом изменения прижизненных анатомических параметров околоушной железы у лиц разной половой принадлежности.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование архивного материала базы компьютерных и магниторезонансных томограмм головы 182 пациентов, в возрасте от 18 до 87 лет. Исследование одобрено межвузовским этическим комитетом (выписка из протокола №07-21 от 15.07.2021).

В зависимости от возрастной категории обследуемых пациентов, согласно классификации ВОЗ выделены следующие подгруппы (табл. 1): 1-я подгруппа – лица молодого возраста от 18 до 44 лет; 2-я подгруппа – лица

среднего возраста от 45 до 59 лет; 3-я подгруппа – лица пожилого возраста с 60 до 74 лет; 4-я подгруппа – лица старческого возраста от 75 лет до 89 лет.

Критерием невключения в исследование явилось наличие в паренхиме железы при лучевых методах диагностики объёмных (онкологических) образований и воспалительных изменений, а также патологических изменений костных структур черепа.

Обследование пациентов проведено на аппаратах магнитно-резонансной томографии Toshiba Vantage Titan 1,5 Т (Япония) HITACHI Aperto 0,4 Т (Япония) в режимах T1, T2 и FLAIR в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях, а также на компьютерном томографе Toshiba Aquilion 64 (Япония) по стандартной методике в аксиальной проекции с последующей реконструкцией в коронарной и сагиттальной плоскостях. Измерения ОУЖ осуществляли в мягкотканом окне в трёх взаимно перпендикулярных плоскостях. Определяли следующие параметры ОУЖ: вертикальный, сагиттальный и фронтальный линейные размеры (см. рисунок), а также высчитывали объём (мл) органа. Для оценки его объёма была использована методика измерения объёма внутренних органов при ультразвуковом исследовании по формуле Brunn (1981) [13]: вертикальный размер × сагиттальный размер × фронтальный размер × 0,524 (рассчитан как $\pi/6$).

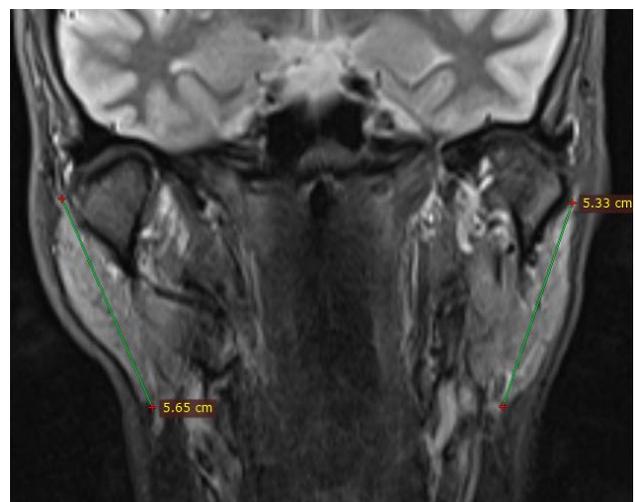
Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту

Возрастные подгруппы	Мужчины			Женщины			Общая группа		
	N	%	Возраст, лет	N	%	Возраст, лет	N	%	Возраст, лет
1-я	37	40,21	35 (29;39)	36	40	36 (29;39,5)	73	40,1	35 (29;39)
2-я	30	32,61	54,5 (49;56)	22	24,44	54 (52;56)	52	28,57	54 (50,5;56)
3-я	17	18,48	65 (62;69)	20	22,23	64,5 (62,5;68)	37	20,34	65 (62;69)
4-я	8	8,7	77,5 (76;79)	12	13,33	76,5 (76;78)	20	10,99	77 (76;78,5)
Сводные данные	92	100	50,5 (38;61)	90	100	52,5 (38;64)	182	100	52 (38;63)



А



Б

Рисунок. МРТ-изображение. А – аксиальная плоскость: измерение толщины (фронтальный размер) и длины (сагиттальный размер) околоушной железы; Б – фронтальная плоскость: измерение высоты (вертикальный размер околоушной железы)

При исследовании выявлено, что изучаемые признаки имели ненормальное распределение, в связи с этим статистический анализ проведен при помощи непараметрических методов. Оценка наличия или отсутствия разницы в размерах ОУЖ в группах начиналась с метода Краскелла–Уоллиса. При $p < 0,05$ разница считалась статистически значимой достоверной. Далее проводились апостериорные сравнения по методу Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Разница считалась статистически значимой при $p < 0,0083$ ($0,05/6 = 0,0083$).

Результаты

Вертикальный размер околоушной железы в общей группе и в подгруппах мужчин разных возрастных групп не имел существенной разницы (табл. 2), а у женщин вертикальный размер железы статистически значимо уменьшался справа в подгруппе среднего и пожилого возраста по сравнению с пациентками молодого возраста ($p = 0,007$ и $p = 0,004$ соответственно), слева выявлено значимое уменьшение у пациенток пожилого возраста по сравнению с пациентками молодого возраста ($p = 0,004$).

Исследование показало, что сагиттальный размер околоушной железы существенно отличался в исследуемых группах в зависимости от возраста пациента (табл. 3). Так, сагиттальный размер правой околоушной железы у

мужчин молодого и среднего возраста был значимо больше по сравнению с группой пациентов старческого возраста ($p = 0,006$, $p = 0,0067$ соответственно), а также в группе пациентов среднего возраста по сравнению с пожилыми пациентами ($p = 0,004$). Слева выявлено уменьшение сагиттального размера железы в группе мужчин пожилого возраста по сравнению с мужчинами молодого и среднего возраста ($p = 0,004$, $p = 0,0007$ соответственно). В группе женщин сагиттальный размер железы как справа, так и слева существенно отличался у молодых по сравнению с пожилыми и лицами старческого возраста (справа $p = 0,005$, $p = 0,006$, слева $p = 0,0036$, $p = 0,007$), также у женщин справа выявлена значимая разница указанного параметра между группами молодого и среднего возраста ($p = 0,009$). В общей группе нами отмечено уменьшение сагиттального размера околоушной железы с обеих сторон у лиц пожилого и старческого возраста по сравнению с пациентами молодого возраста (справа $p = 0,0003$, $p = 0,0001$, слева $p = 0,0003$, $p = 0,002$). Также в общей группе с правой стороны отмечено статистически значимое уменьшение данного размера у лиц старческого возраста по сравнению с пациентами среднего возраста ($p = 0,0018$).

Таблица 2

Показатели вертикального размера околоушных желёз у пациентов разных возрастных групп

Возрастные под-группы	Мужчины		Женщины		Общая группа	
	Справа, см	Слева, см	Справа, см	Слева, см	Справа, см	Слева, см
Молодые (с 18 до 44 лет)	6,74 (6,2;7,01)	6,82 (6,41;7,1)	6,12 (5,61;6,59)	6,05 (5,59;6,59)	6,38 (6,02;6,87)	6,55 (5,91;6,84)
Средний возраст (с 45 до 59 лет)	6,38 (6,17;6,74)	6,55 (6,32;6,86)	5,38 (5,16;5,82)	5,48 (5,09;5,79)	6,17 (5,38;6,66)	6,32 (5,48;6,79)
Пожилой возраст (с 60 до 74 лет)	6,94 (6,32;7,38)	6,94 (6,42;7,21)	5,4 (5,14;5,79)	5,31 (5,11;5,84)	6,08 (5,27;6,89)	6,16 (5,27;6,93)
Старческий возраст (с 75 до 89 лет)	6,95 (6,41;7,41)	6,75 (6,39;7,14)	5,57 (5,31;5,67)	5,69 (5,66;5,75)	6,22 (5,55;6,77)	6,11 (5,63;6,73)
P	P=0,078	P=0,21	P=0,0069 Pm-ср=0,007 Pm-п=0,004 Pm-ст=0,058 Pcp-п=0,77 Pcp-ст=0,74 Pп-ст=0,4	P=0,01 Pm-ср=0,014 Pm-п=0,004 Pm-ст=0,12 Pcp-п=0,75 Pcp-ст=0,5 Pп-ст=0,31	P=0,14	P=0,23

Таблица 3

Показатели сагиттального размера околоушных желёз у пациентов разных возрастных групп

Возрастные группы	Мужчины		Женщины		Общая группа	
	Справа, см	Слева, см	Справа, см	Слева, см	Справа, см	Слева, см
Молодой возраст (с 18 до 44 лет)	4,48 (4,18;4,84)	4,29 (3,99;4,59)	4,69 (4,51;4,99)	4,78 (4,23;5,02)	4,58 (4,19;4,88)	4,49 (4,03;4,95)
Средний возраст (с 45 до 59 лет)	4,43 (4,22;4,73)	4,32 (4,12;4,58)	4,19 (3,82;4,59)	4,18 (3,88;4,62)	4,38 (4,12;4,7)	4,32 (4,04;4,61)
Пожилой возраст (с 60 до 74 лет)	4,0 (3,76;4,59)	3,99 (3,79;4,21)	4,32 (3,71;4,56)	4,31 (3,54;4,61)	4,23 (3,74;4,58)	4,01 (3,66;4,43)
Старческий возраст (с 75 до 89 лет)	3,78 (3,66;4,98)	3,9 (3,76;4,4)	4,0 (3,69;4,14)	4,06 (3,89;4,31)	3,89 (3,69;4,22)	4,03 (3,77;4,34)
P	P=0,002 Pm-ср=0,9 Pm-п=0,01 Pm-ст=0,006 Pcp-п=0,004 Pcp-ст=0,0067 Pп-ст=0,69	P=0,0018 Pm-ср=0,64 Pm-п=0,004 Pm-ст=0,03 Pcp-п=0,0007 Pcp-ст=0,02 Pп-ст=0,98	P=0,002 Pm-ср=0,009 Pm-п=0,005 Pm-ст=0,006 Pcp-п=0,97 Pcp-ст=0,22 Pп-ст=0,3	P=0,003 Pm-ср=0,012 Pm-п=0,0036 Pm-ст=0,007 Pcp-п=0,52 Pcp-ст=0,52 Pп-ст=0,84	P=0,0008 Pm-ср=0,04 Pm-п=0,0003 Pm-ст=0,0001 Pcp-п=0,049 Pcp-ст=0,0018 Pп-ст=0,23	P=0,0002 Pm-ср=0,18 Pm-п=0,0003 Pm-ст=0,002 Pcp-п=0,01 Pcp-ст=0,019 Pп-ст=0,94

У мужчин пожилого и старческого возраста фронтальный размер правой околоушной железы существенно уменьшался по сравнению с пациентами молодого возраста ($p=0,0002$, $p=0,0001$ соответственно), а также у пациентов старческого возраста по сравнению с пациентами среднего и пожилого возраста ($p=0,001$, $p=0,002$ соответственно). С левой стороны уменьшение фронтального размера железы у мужчин наблюдали в группе пациентов пожилого возраста по сравнению с группами молодого и среднего возраста ($p=0,003$, $p=0,00026$ соответственно). У женщин в группе старческого возраста фронтальный размер железы справа был статистически значимо меньше, чем в группах молодого, среднего и пожилого возраста ($p=0,0001$, $p=0,0009$, $p=0,004$). С противоположной стороны, т. е. слева, иссле-

дуемый размер железы у женщин имел существенную разницу в сторону уменьшения между группой молодого возраста и группами пожилого и старческого возраста ($p=0,00037$, $p=0,0001$ соответственно), а также между группой среднего возраста и группой старческого возраста ($p=0,001$). В общей группе нами отмечена следующая динамика: фронтальный размер железы с правой стороны статистически значимо уменьшался у лиц старческого возраста по сравнению с другими возрастными группами, а также у лиц пожилого возраста по сравнению с пациентами молодого возраста ($p=0,0003$). Фронтальный размер левой околоушной железы у пациентов пожилого и старческого возраста достоверно уменьшался по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста (табл. 4).

Таблица 4

Возрастные группы	Мужчины		Женщины		Общая группа	
	Справа, см	Слева, см	Справа, см	Слева, см	Справа, см	Слева, см
Молодой возраст (с 18 до 44 лет)	3,33 (2,98;3,64)	3,33 (2,97;3,51)	2,39 (2,17;3,06)	2,65 (2,06;3,11)	2,99 (2,33;3,33)	3,03 (2,62;3,43)
Средний возраст (с 45 до 59 лет)	3,15 (2,79;3,31)	3,11 (2,48;3,33)	2,11 (2,0;2,41)	2,59 (2,04;2,95)	2,79 (2,11;3,19)	2,85 (2,41;3,41)
Пожилой возраст (с 60 до 74 лет)	2,59 (2,44;2,99)	2,77 (2,45;2,99)	2,09 (1,98;2,49)	1,94 (1,78;2,45)	2,4 (2,09;2,75)	2,45 (1,92;2,78)
Старческий возраст (с 75 до 89 лет)	2,08 (1,89;2,36)	2,61 (2,37;2,72)	1,87 (1,68;1,97)	1,69 (1,67;1,78)	1,9 (1,8;2,1)	1,89 (1,69;2,55)
P	P<0,0001 P _{м-ср} =0,015 P _{м-п} =0,0002 P _{м-ст} <0,0001 P _{ср-п} =0,084 P _{ср-ст} =0,001 P _{п-ст} =0,002	P=0,0005 P _{м-ср} =0,028 P _{м-п} =0,003 P _{м-ст} =0,00026 P _{ср-п} =0,5 P _{ср-ст} =0,04 P _{п-ст} =0,21	P<0,0001 P _{м-ср} =0,047 P _{м-п} =0,01 P _{м-ст} <0,0001 P _{ср-п} =0,64 P _{ср-ст} =0,0009 P _{п-ст} =0,004	P<0,0001 P _{м-ср} =0,4 P _{м-п} =0,00037 P _{м-ст} <0,0001 P _{ср-п} =0,016 P _{ср-ст} =0,001 P _{п-ст} =0,06	P<0,0001 P _{м-ср} =0,05 P _{м-п} =0,0003 P _{м-ст} <0,0001 P _{ср-п} =0,016 P _{ср-ст} <0,0001 P _{п-ст} =0,005	P<0,0001 P _{м-ср} =0,12 P _{м-п} <0,0001 P _{м-ст} <0,0001 P _{ср-п} =0,009 P _{ср-ст} <0,0001 P _{п-ст} =0,032

Определение и сравнение показателей объема околоушной железы показало следующее (табл. 5). В группе мужчин объем железы как с правой, так и с левой сторон существенно уменьшался у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста по сравнению с пациентами молодого возраста. Объем железы с обеих сторон был достоверно меньше у лиц пожилого и старческого возраста, чем у мужчин среднего возраста. При этом существенной разницы показателей объема железы между пожилыми мужчинами и мужчинами старческого возраста не было. В группе женщин объ-

ем железы с обеих сторон уменьшался у лиц среднего, пожилого и старческого возраста по отношению к объему железы у молодых женщин. У пациентов старческого возраста объем железы был достоверно меньше, чем в группе пациентов среднего и пожилого возраста. В общей группе выявлено существенное уменьшение исследуемого параметра железы с обеих сторон у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста по сравнению с группой молодого возраста, а также у пациентов пожилого и старческого возраста по отношению к группой пациентов среднего возраста.

Таблица 5

Возрастные группы	Мужчины		Женщины		Общая группа	
	Справа, см	Слева, см	Справа, см	Слева, см	Справа, см	Слева, см
Молодой возраст (с 18 до 44 лет)	50,18 (45,17;55,43)	49,83 (46,64;52,09)	30,57 (29,15;37,15)	32,45 (29,13;41,62)	43,76 (30,67;51,37)	44,59 (32,55;49,99)
Средний возраст (с 45 до 59 лет)	43,88 (41,52;46,01)	44,61 (39,13;47,05)	25,81 (24,63;27,19)	28,3 (26,37;31,38)	38,58 (26,36;44,52)	37,86 (28,81;45,09)
Пожилой возраст (с 60 до 74 лет)	37,08 (35,17;39,2)	38,76 (36,62;40,75)	23,9 (22,68;24,82)	21,44 (20,91;23,61)	25,41 (23,8;36,54)	24,93 (21,43;38,56)
Старческий возраст (с 75 до 89 лет)	28,88 (25,54;34,24)	34,77 (31,2;38,56)	20,06 (18,49;22,46)	19,84 (18,2;20,79)	23 (19,45;26,81)	22,61 (19,2;32,69)
P	P<0,0001 P _{м-ср} <0,0001 P _{м-п} <0,0001 P _{м-ст} <0,0001 P _{ср-п} <0,0001 P _{ср-ст} <0,0001 P _{п-ст} =0,012	P<0,0001 P _{м-ср} =0,0007 P _{м-п} <0,0001 P _{м-ст} =0,00024 P _{ср-п} =0,0074 P _{ср-ст} =0,0016 P _{п-ст} =0,09	P<0,0001 P _{м-ср} <0,0001 P _{м-п} <0,0001 P _{м-ст} <0,0001 P _{ср-п} =0,018 P _{ср-ст} <0,0001 P _{п-ст} =0,0006	P<0,0001 P _{м-ср} =0,0006 P _{м-п} <0,0001 P _{м-ст} <0,0001 P _{ср-п} =0,00017 P _{ср-ст} <0,0001 P _{п-ст} =0,006	P<0,0001 P _{м-ср} =0,00012 P _{м-п} <0,0001 P _{м-ст} <0,0001 P _{ср-п} =0,00039 P _{ср-ст} <0,0001 P _{п-ст} =0,0043	P<0,0001 P _{м-ср} =0,0016 P _{м-п} <0,0001 P _{м-ст} <0,0001 P _{ср-п} =0,00034 P _{ср-ст} <0,0001 P _{п-ст} =0,047

Обсуждение

В литературе представлены данные о корреляционной связи анатомических особенностей строения слюнных желез с заболеваниями, в частности некоторые клинические проявления слюннокаменной болезни взаимосвязаны с разными формами черепа у мужчин и женщин [14]. Имеются сведения о том, что вертикальный размер околоушной слюнной железы (ОУЖ) коррелирует с разными формами лицевого черепа, а сагиттальный размер – с формами мозгового черепа [15]. Изучение связи параметров ОУЖ с разными формами черепа прижизненными методами исследования, выявило, что у людей с разными формами лицевого черепа наблюдается разница в вертикальном и фронтальном размерах околоушных желёз, а при разных формах мозгового черепа существует разница в сагиттальном и фронтальном размерах железы [16].

В нашем исследовании сравнительный анализ анатомических параметров околоушной железы, проведенный между пациентами разных возрастных подгрупп, показал, что у мужчин с возрастом статистически значимо снижается фронтальный размер железы. Соответственно, снижение данного параметра определяет динамику объема железы мужчин с воз-

растом. У женщин с возрастом отмечается более выраженная динамика, которая характеризуется достоверным уменьшением всех изучаемых линейных размеров, и в результате объем железы достоверно уменьшается в каждом последующем возрастном периоде. При анализе размеров железы в общей группе обследованных пациентов наблюдается существенное снижение сагиттального и вертикального размеров у лиц пожилого и старческого возраста по отношению к молодым пациентам, а также фронтального размера в группе пациентов старческого возраста по отношению к лицам среднего возраста. Соответственно, изменение линейных размеров органа с возрастом приводит к существенному уменьшению параметров объема железы в общей группе.

Выводы

С увеличением возраста у мужчин уменьшается фронтальный размер околоушной железы, а у женщин уменьшаются все линейные размеры и объем железы. У лиц пожилого и старческого возраста в общей группе по отношению к молодым пациентам снижаются сагиттальный и вертикальный размеры. У лиц старческого возраста в этой же группе уменьшается фронтальный размер по отношению к лицам среднего возраста.

Сведения об авторах статьи:

Чернявский Владислав Игоревич – стоматолог-хирург ФГБУ «Поликлиника №5» Управления делами Президента РФ. Адрес: 119121, г. Москва, ул. Плещиха, 14. E-mail: black1994@list.ru.

Шестакова Валерия Геннадьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии, гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Адрес: 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4. E-mail: shestvg@mail.ru.

Юсуфов Акиф Арифович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Адрес: 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4. E-mail: usufov@yandex.ru.

Вагабов Ислам Узгенбайевич – к.м.н., ст. преподаватель кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией ФГБОУ ВО ЧГУ им. А.А. Кадырова. Адрес: 364907, г. Грозный, ул. А. Шерипова, 32. E-mail: malsi_85@mail.ru.

Куртусунов Багвдин Толегенович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Адрес: 414000, г. Астрахань, проезд Вокзальный, 2. E-mail: багаagma@mail.ru.

Федоров Сергей Владимирович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fedorov707@mail.ru.

Гусейнова Сабина Тагировна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Адрес: 367012, г. Махачкала, ул. Ленина, 1. E-mail: vagabova80@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Cilingiroglu, Anli S. Bilateral variation of the parotid gland in cadaver: a case report / Anli S Cilingiroglu, Z. Kazak // Nagoya J Med Sci. – 2023. – Vol. 85, No2. – P. 388-394. doi:10.18999/nagjms.85.2.388
- Micucci, SB. The Role of the Parotid-Mastoid Fascia in Identification of the Facial Nerve Trunk During Parotidectomy / SB Micucci, SS Cheng, T Song, B. Rasgon // Ear Nose Throat J. – 2021. – Vol. 100, No 7. – P. 504-508. doi:10.1177/0145561319877998
- Clinico-Epidemiological Analysis of Most Prevalent Parotid Gland Carcinomas in Poland over a 20-Year Period / M Żurek [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2022. – Vol. 19, No 16. – P. 10247. doi:10.3390/ijerph191610247
- Interobserver variation in parotid gland delineation: a study of its impact on intensity-modulated radiotherapy solutions with a systematic review of the literature. / SW Loo [et al.] // Br J Radiol. – 2012. – Vol. 85, No 1016. – P. 1070-1077. doi:10.1259/bjr/32038456;
- The anatomical and functional characteristics of parotid fascia / D Hinguan [et al.] // Rom J Morphol Embryol. – 2017. – Vol. 58, No 4. – P. 1327-1331.
- The suitability of common metrics for assessing parotid and larynx autosegmentation accuracy / WJ Beasley [et al.] // J Appl Clin Med Phys. – 2016. – Vol. 17, No 2. – P. 41-49. doi:10.1120/jacmp.v17i2.5889
- Borji, S. Ectopic parotid gland in the left cheek: a case report / S Borji, Yeganeh P. Moharrami // J Med Case Rep. – 2023. – Vol. 17, No 1. – P. 59. doi:10.1186/s13256-023-03862-9
- Borji S, Moharrami Yeganeh P. Ectopic parotid gland in the left cheek: a case report / S Borji, P. Moharrami Yeganeh // J Med Case Rep. – 2023. – Vol. 17, No 1. – P. 159. doi:10.1186/s13256-023-03862-9;
- The tubarial salivary glands: A potential new organ at risk for radiotherapy / MH Valstar [et al.] // Radiotherapy and Oncology. – 2020. – Vol. 154. – P. 292-298. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.09.034.
- Goldenberg, D. Misplaced parotid glands: bilateral agenesis of parotid glands associated with bilateral accessory parotid tissue / Goldenberg D, Flax-Goldenberg R, Joachims HZ, Peled N. // J Laryngol Otol. – 2000. – Vol. 114, No 11. – P. 883-885. doi:10.1258/0022215001904257

11. Синельников, Р.Д. Атлас анатомии человека. В 4 т. Т. 2. Учение о внутренних и эндокринных железах: учебное пособие. - 8-е, перераб. издание/ Р.Д. Синельников, Я.Р. Синельников, А.Я. Синельников. - М.: Новая волна, 2018. - 272 с.
12. Чернявский, В.И. Современный взгляд на анатомию околоушной слюнной железы / В.И. Чернявский, В.П. Трутень, Х.А. Абдувосидов, М.П. Толстых // Журнал анатомии и гистопатологии. - 2021. - Т.10, №4. - С. 76-84. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-4-76-84.
13. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / под ред. В.В. Митькова. 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Издательский дом Видар-М, 2019. - 756 с.
14. Диагностика и лечение слюннокаменной болезни поднижнечелюстных слюнных желёз у лиц различного соматотипа / Р.Д. Юсупов [и др.] // Актуальные вопросы стоматологии: сборник статей. -Красноярск: Советская Кубань, 2001. - С. 137-140.
15. Морфометрические особенности околоушной слюнной железы человека в зависимости от формы черепа по данным лучевых методов исследования / Х.А. Абдувосидов [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2024. - Т.105, №1. - С. 42-49.
16. Чернявский, В.И. Морфометрические показатели околоушной слюнной железы при различных формах черепа/ В.И. Чернявский, Х.А. Абдувосидов, Е.Н. Галейся, Е.А. Кидяева // Журнал анатомии и гистопатологии. - 2023. - Т.12, №1. - С. 72-78.

REFERENCES

1. Cilingiroglu Anli S, Kazak Z. Bilateral variation of the parotid gland in cadaver: a case report. *Nagoya J Med Sci.* 2023;85(2):388-394. (in Engl) doi:10.18999/nagjms.85.2.388
2. Micucci SB, Cheng SS, Song T, Rasgon B. The Role of the Parotid-Mastoid Fascia in Identification of the Facial Nerve Trunk During Parotidectomy. *Ear Nose Throat J.* 2021;100(7):504-508. (in Engl) doi:10.1177/0145561319877998
3. Żurek M, Jaskak K, Jaros K, Daniel P, Niemczyk K, Rzepakowska A. Clinico-Epidemiological Analysis of Most Prevalent Parotid Gland Carcinomas in Poland over a 20-Year Period. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(16):10247. Published 2022 Aug 18. (in Engl) doi:10.3390/ijerph191610247
4. Loo SW, Martin WM, Smith P, Cherian S, Roques TW. Interobserver variation in parotid gland delineation: a study of its impact on intensity-modulated radiotherapy solutions with a systematic review of the literature. *Br J Radiol.* 2012;85(1016):1070-1077. (in Engl) doi:10.1259/bjrr/32038456;
5. Hinganu D, Stan CI, Tăranu T, Hinganu MV. The anatomical and functional characteristics of parotid fascia. *Rom J Morphol Embryol.* 2017;58(4):1327-1331. (in Engl)
6. Beasley WJ, McWilliam A, Aitkenhead A, Mackay RI, Rowbottom CG. The suitability of common metrics for assessing parotid and larynx autosegmentation accuracy. *J Appl Clin Med Phys.* 2016;17(2):41-49. Published 2016 Mar 8. (in Engl) doi:10.1120/jacmp.v17i2.5889
7. Borji S, Moharrami Yeganeh P. Ectopic parotid gland in the left cheek: a case report. *J Med Case Rep.* 2023;17(1):159. Published 2023 Apr 14. (in Engl) doi:10.1186/s13256-023-03862-9
8. Borji S, Moharrami Yeganeh P. Ectopic parotid gland in the left cheek: a case report. *J Med Case Rep.* 2023;17(1):159. Published 2023 Apr 14. (in Engl) doi:10.1186/s13256-023-03862-9;
9. Valstar MH, de Bakker BS, Steenbakkens RJHM et al. The tubarial salivary glands: A potential new organ at risk for radiotherapy. *Radiation Therapy and Oncology.* 2020; 154:292-298. (in Engl) DOI: 10.1016/j.radonc.2020.09.034.
10. Goldenberg D, Flax-Goldenberg R, Joachims HZ, Peled N. Misplaced parotid glands: bilateral agenesis of parotid glands associated with bilateral accessory parotid tissue. *J Laryngol Otol.* 2000;114(11):883-885. (in Engl) doi:10.1258/0022215001904257
11. Sinel'nikov RD, Sinel'nikov YaR, Sinel'nikov AYa, Sinel'nikov, R.D. Atlas anatomii cheloveka. V 4 t. T. 2. Uchenie o vnutrennostyah i jendokrinnih zhelezah (Atlas of human anatomy. Splanchnology. Endocrine glands): uchebnoe posobie. - 8-e, pererab. Moscow: Novaya volna, 2018:272. (in Russ)
12. Chernyavskii V.I., Truten V.P., Abduvosidov Kh.A., Tolstykh M.P. A Contemporary View on the Anatomy of Parotid Gland. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2021;10(4):76-84. (In Russ.) <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2021-10-4-76-84>
13. Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoj diagnostike. Obshhaja ul'trazvukovaja diagnostika (Practical guide to ultrasound diagnostics. General ultrasound diagnostics). Pod redakciej red. V.V. Mit'kova. 3-e izd., pererab. i dop. Moscow: Vidar-M, 2019:756. (In Russ.)
14. Yusupov RD, Levenec AA, Batuhtina NP, Kravcova ER, Hanchas YuI. Diagnostika i lechenie sljunnokamennnoj bolezni podnizh-necheljustnyh sljunnyh zheljoz u lic razlichnogo somatotipa (Diagnosis and treatment of salivary stone disease of submandibular salivary glands in individuals of various somatotypes). V sb.: Aktual'nye voprosy stomatologii: Krasnojarsk, 2001:137-140. (In Russ.)
15. Abduvosidov K.A., Chernyavskii V.I., Smimova A.D., Belenkaya O.I., Vihareva L.V. Morphometric features of the human parotid salivary gland depending on the shape of the skull according to radiation research methods // *Kazan medical journal.* 2024;105(1):42-49. (In Russ.)
16. Chernyavskii V.I., Abduvosidov Kh.A., Galeisya E.N., Kidyayeva E.A. Morphometric parameters of the parotid salivary gland in various shape of the skull. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2023;12(1):72-78. (in Russ)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 591.444+591.445:615.27:616-092.4
© Коллектив авторов, 2024

К.А. Фомина, К.В. Стадник, Е.В. Оселедько, Т.В. Бочарова
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ
РАСТВОРА МОРФОЛИНИЕВОЙ СОЛИ ТИАЗОТОВОЙ КИСЛОТЫ
НА МОРФОГЕНЕЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ**
*ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки» Минздрава России, г. Луганск*

Цель – исследовать на белых лабораторных крысах-самцах репродуктивного возраста влияние морфолиниевой соли тиазотовой кислоты на структуру и функцию щитовидной и надпочечных желез.

Материал и методы. Материалом для исследования были щитовидные и надпочечные железы крыс, которым на протяжении 60 суток внутрибрюшинно вводили морфолиниевую соль тиазотовой кислоты в дозе 117,4 мг/кг. В группу сравнения вошли крысы, получавшие физиологический раствор в эквивалентном объеме. Использовали комплекс морфологических, лабораторных и статистических методов.

Результаты. Морфолиниевая соль тиазотовой кислоты оказывает влияние на структуру и функцию периферических эндокринных желез, проявляющееся в статистически значимом уменьшении массы щитовидной железы на 15,40% и увеличении массы и объема правой надпочечной железы на 9,43% и 13,27%, а левой – на 12,78% и 14,98%. Макроскопические изменения подтверждаются выраженными сдвигами гистоморфометрических параметров: установлено уменьшение количества тироцитов на 12,94%, диаметра фолликулов на 13,49%, индекса накопления коллоида на 26,93% и увеличение высоты тироцитов на 17,18%, корково-мозгового индекса на 3,12%, ширины пучковой зоны коркового вещества на 10,19%, количества адренокортикоцитов пучковой зоны на 6,14%. Уровень содержания трийодтиронина повышается на 18,79%, а кортизола на 16,71%.

Заключение. Морфолиниевая соль тиазотовой кислоты сохраняет структурную организацию тироцитов и адренокортикоцитов, стимулируя их синтетическую активность.

Ключевые слова: щитовидная железа, надпочечные железы, морфология, морфолиниевая соль тиазотовой кислоты, эксперимент, крысы.

К.А. Fomina, K.V. Stadnik, E.V. Oseledko, T.V. Bocharova
**EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECT
OF MORPHOLINIUM SALT OF THIAZOTIC ACID SOLUTION
ON THE MORPHOGENESIS OF PERIPHERAL ENDOCRINE GLANDS**

The aim is to investigate the effect of morpholinium salt of thiazotic acid on the structure and function of the thyroid and adrenal glands in white male laboratory rats of the reproductive age.

Material and methods. The material for the study was the thyroid and adrenal glands of rats, which were intraperitoneally injected with morpholinium salt of thiazotic acid at a dose of 117,4 mg/kg for 60 days. The comparison group included rats that received an equivalent volume of saline solution. A complex of morphological, laboratory and statistical methods was used.

Results. The administration of morpholinium salt of thiazotic acid affects the structure and function of the peripheral endocrine glands, which manifests itself in a statistically significant decrease in thyroid mass by 15,40% and an increase in the mass and volume of the right adrenal gland by 9,43% and 13,27%, and the left by 12,78% and 14,98%. Macroscopic changes are confirmed by pronounced shifts in histomorphometric parameters: a decrease in the number of thyrocytes by 12,94%, the diameter of follicles by 13,49%, the colloid accumulation index by 26,93% and an increase in the height of thyrocytes by 17,18%, the cortical index by 3,12%, the width of the cortical bundle zone by 10,19%, the number of adrenocorticocytes of the bundle zone by 6,14%. The level of triiodothyronine increases by 18,79%, and cortisol by 16,71%.

Conclusion. Morpholinium salt of thiazotic acid preserves the structural organization of thyrocytes and adrenocorticocytes by stimulating their synthetic activity.

Key words: thyroid gland, adrenal glands, morphology, morpholinium salt of thiazotic acid, experiment, rats.

Одним из главных механизмов неспецифической защиты органов и тканей от внешних воздействий является активность естественных антиоксидантных систем, обеспечивающих защиту живых клеток от повреждения свободными радикалами. Механизмы антиоксидантной защиты независимо от вида и структурно-тканевой организации клеток универсальны. Препараты морфолиниевой соли тиазотовой кислоты (МСТК) широко используются как в экспериментальной медицине, так и в клинической практике [7,8,13,14]. Фармакологическое действие МСТК (или, морфолиний-метилтриазолил-тиоацетат) согласно источникам литературы [2,7,9] обусловлено ее противо-

ишемическими, антиоксидантными, мембраностабилизирующими, антиаритмическими, противовоспалительными, иммуномодулирующими, антитоксическими свойствами. Морфолиниевая соль тиазотовой кислоты стимулирует регенерацию клеток, обладая гепато-, кардио-, нейро-, нефропротекторной активностью. Морфолиниевая соль тиазотовой кислоты широко применяется в экспериментальной и клинической медицине в качестве корректора изменений в органах нервной системы [12,17], эндокринной [18], иммунной [3,4,11], половой [5], костной [6,10] с целью стабилизации мембран и поддержания кислородного обеспечения клеток на оптимальном уровне.

Цель исследования – изучить на белых лабораторных крысах-самцах репродуктивного периода влияние морфолиниевой соли тиазотовой кислоты на структуру и функцию щитовидной и надпочечных желез.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проведено на 60 белых лабораторных крысах-самцах репродуктивного возраста, полученных из вивария ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России. На протяжении 60 суток крысам внутривенно вводили раствор МСТК (морфолиниевая соль тиазотовой кислоты в количестве 25,0 мг) в дозе 117,4 мг/кг. Схема введения была широко апробирована в предыдущих исследованиях Луганской морфологической школы, выполненных под руководством проф. Владимира Георгиевича Ковешникова [8]. В группу сравнения вошли крысы, получавшие физиологический раствор в эквивалентном объеме. Объектом для исследования были выбраны периферические органы эндокринной системы, а именно, щитовидная и надпочечные железы (НПЖ). Использовали стандартные методы исследования, применяемые в нашем университете при изучении морфогенеза органов эндокринной системы [16,18]: визуальный осмотр органов с определением органомерических параметров, световую микроскопию, гистоморфометрический метод с твердофазным иммуноферментным анализом, вариационно-статистическую оценку полученных результатов. Макроскопически определяли массу и объем желез. Микроскопически в щитовидной железе подсчитывали количество тироцитов, измеряли высоту тироцитов, больший и меньший диаметры фолликулов, высчитывая средний размер, вычисляли индекс накопления коллоида. В надпочечных железах высчитывали корково-мозговой индекс, измеряли ширину пучковой зоны коркового вещества и подсчитывали в ней количество адренокортикоцитов на 1000 мкм². Определение содержания кортизола и трийодтиронина в сыворотке крови проводили в Луганской диагностической лаборатории (зав. лаб. – д.м.н. П.К. Бойченко) при помощи тест-систем производства ЗАО «НВО ИММУНОТЕХ» (Россия) (ИФА-КОРТИЗОЛ и ИФА-ТТЗ-1). Полученные данные обрабатывали, используя пакет статистических программ для «StatSoft Statistica v10.0». Проверяли подчиненность полученных результатов нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для каждого исследуемого параметра определяли среднее арифметическое значение (M),

среднее квадратическое отклонение (si), ошибку среднего арифметического (m), процентное отклонение от контроля (%) и значимость отклонений (t). На основании t-критерия Стьюдента определяли границы доверительного интервала. Различия между параметрами в опыте и контроле при t в диапазоне от 2,23 до 3,16 считали статистически значимыми для 95% доверительного уровня с вероятностью ошибки менее 5% (p<0,05), при t от 3,17 до 4,58 – для 99% доверительного уровня с вероятностью ошибки менее 1% (p<0,01), при t свыше 4,59 – для 99,9% доверительного уровня с вероятностью ошибки менее 0,1% (p<0,001).

Результаты и обсуждение

Макроскопически щитовидная железа крыс, которым вводили МСТК, представляла собой орган ярко розового цвета, удлинённой формы и плотной консистенции. Абсолютная масса щитовидной железы ниже, чем в контрольной группе на 15,40% (p<0,01) (табл. 1). При сравнении средних значений объема щитовидной железы с таковой у контрольных животных статистически значимых отличий обнаружено не было. Надпочечные железы визуально не отличались от таковых в контроле. Прирост органомерических показателей равномерный, средние значения массы и объема превышают контроль – правой надпочечниковой железы на 9,43% (p<0,05) и 13,27% (p<0,01), а левой – на 12,78% (p<0,01) и 14,98% (p<0,05) соответственно (табл. 2).

Таблица 1

Органомерические показатели щитовидной железы у белых крыс репродуктивного возраста, получавших морфолиниевую соль тиазотовой кислоты (МСТК) на протяжении 60 суток, и контрольной группы

Показатель	МСТК		Контроль
Масса, мг	12,08±0,26	t=4,2763	14,28±0,44
Объем, мм ³	10,22±0,29	t=0,2422	10,30±0,14

Таблица 2

Органомерические показатели надпочечных желез белых крыс репродуктивного возраста, получавших морфолиниевую соль тиазотовой кислоты (МСТК) на протяжении 60 суток, и контрольной группы

Показатель	МСТК		Контроль
Масса правой НПЖ, мг	12,77±0,10	t=2,3269	11,67±0,46
Масса левой НПЖ, мм ³	12,50±0,24	t=3,2644	11,08±0,36
Объем правой НПЖ, мг	18,83±0,54	t=3,5879	16,19±0,25
Объем левой НПЖ, мм ³	19,50±0,47	t=3,9288	16,96±0,45

Микроскопически в щитовидной железе под влиянием МСТК обнаруживаются полигональной формы дольки мелких размеров, которые равномерно рассеяны по паренхиме и разделены прослойками стромы. Просвет гемокapилляров в межфолликулярных пространствах широкий. Капилляры, расположенные вдоль междольковых септ полно-

кровны и расширены. В отдельных участках паренхимы, а именно, в зонах ее пролиферации, можно отметить усиление капиллярного кровоснабжения. На усиление перераспределения крови под воздействием МСТК в своих исследованиях обращали внимание И.Д. Сапегин и В.М. Мельникова (2018), которые выяснили, что под действием препарата на фоне расширения сосудов увеличиваются возможности для констрикции, что позволило предположить, что восстановление констрикторных реакций сосудов связано с уменьшением гипоксии гладких мышц сосудов [12]. Фолликулы выстланы преимущественно цилиндрическим эпителием. Тироциты крупные, нередко с гиперхромными ядрами и перинуклеарной вакуолью. Среднее количество тироцитов, выстилающих стенку одного фолликула, было меньше контроля на 12,94% ($p < 0,001$) (табл. 3). Высота тироцитов статистически значимо превышала контроль на 17,18% ($p < 0,01$). Также у крыс, получавших МСТК, фолликулы мельче, а резорбция коллоида выше, о чем свидетельствуют уменьшение среднего диаметра фолликулов и индекса накопления коллоида в них. Данные показатели меньше контроля на 13,49% ($p < 0,01$) и 26,93% ($p < 0,01$) соответственно. Полученные результаты согласуются с эффектами МСТК, которую вводили во время интоксикации организма крыс эпихлоргидрином [18]. Применение МСТК при отравлении организма эпихлоргидрином оказывает положительный эффект не только на щитовидную железу [18], но и на гипоталамус [17], тимус [11], селезенку [4], семенники [5].

Таблица 3

Гистоморфометрические параметры щитовидной железы крыс репродуктивного возраста, получавших морфолиниевую соль тиазотовой кислоты (МСТК) на протяжении 60 суток, и животных контрольной группы

Показатель	МСТК		Контроль
Количество тироцитов в фолликуле	23,93±0,43	t=4,8327	27,48±0,60
Высота тироцитов, мкм	7,32±0,09	t=3,7161	6,25±0,27
Средний диаметр фолликулов, мкм	34,49±1,09	t=3,1811	39,87±1,29
Индекс накопления коллоида	2,36±0,08	t=3,7465	3,23±0,22

В надпочечных железах архитектура как всех зон коркового вещества, так и мозгового вещества у крыс, которым вводили МСТК, не отличалась от их структуры в контроле. Во всех зонах адренкортикоциты правильной формы, с крупными ядрами и без признаков вакуолизации. Подтверждением результатов светооптической микроскопии являются изменения гистоморфометрических

параметров (табл. 4). Статистически значимое повышение корково-мозгового индекса установлено на 3,12% ($p < 0,05$). Под воздействием МСТК наиболее выражено увеличиваются пучковая зона коркового вещества и плотность распределения в ней адренкортикоцитов на единицу площади среза. Данные показатели статистически значимо превышали контроль на 10,19% ($p < 0,001$) и 6,14% ($p < 0,001$) соответственно. Можно предположить, что МСТК стимулирует функциональную активность адренкортикоцитов, что связано с механизмом ее действия на энергетический обмен – «способностью в условиях ишемического повреждения восстанавливать активность гликолитических ферментов в клетках, в том числе активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – фермента, адаптирующего глюкозу к дальнейшей трансформации в АТФ» [цит. по Т. Потупчик 13, с. 52]. Энерготропное действие МСТК подтверждается электронномикроскопическим исследованием Белик И.А., Лузина В.И. и Грищука М.Г. (2016), которые установили, что после применения препарата на протяжении 60 суток в пучковой зоне коркового вещества увеличивается количество митохондрий на 20,3% ($p < 0,005$) на фоне неизменного количества липидных капель [1]. Цитопротекторный эффект МСТК установлен не только в отношении нейроэндокринной системы [15-17], но и в других координирующих системах организма, таких как иммунная и костная, что подтверждают исследования ее применения на фоне заправки животных парами толуола [3,6,10].

Проведенное биохимическое исследование крови свидетельствует об усилении превращения прогормона в более активную форму под воздействием антиоксиданта, на что указывает повышение уровня T_3 в сравнении с контролем на 18,79% ($p < 0,001$) и о повышении глюкокортикоидной функции надпочечных желез, на что указывает увеличение в сыворотке крови содержания кортизола на 16,71% ($p < 0,001$).

Таблица 4

Гистоморфометрические параметры надпочечных желез крыс репродуктивного возраста, получавших морфолиниевую соль тиазотовой кислоты (МСТК) на протяжении 60 суток, и животных контрольной группы

Показатель	МСТК		Контроль
Корково-мозговой индекс	2,04±0,02	t=2,3231	1,98±0,02
Ширина пучковой зоны, мкм	315,64±2,04	t=6,6966	286,44±3,86
Количество адренкортикоцитов на 1000 мкм ² пучковой зоны	8,13±0,06	t=5,6680	7,66±0,06

Заключение

Морфолиниевая соль тиазотовой кислоты оказывает влияние на структуру и функцию периферических эндокринных желез, что проявляется в статистически значимом уменьшении массы щитовидной железы на 15,40% и увеличении массы и объема правой надпочечной железы на 9,43% и 13,27%, а левой – на 12,78% и 14,98%. Макроскопические изменения подтверждаются выраженными сдвигами гистоморфометрических параметров: установлено уменьшение количества тироцитов на 12,94%, диаметра фолликулов на 13,49%, индекса накопления коллоида на 26,93% и увеличение высоты тироцитов на 17,18%, корково-мозгового индекса на 3,12%, ширины пучковой зоны коркового

вещества на 10,19%, количества адренортикоцитов пучковой зоны на 6,14%. Уровень содержания трийодтиронина повышается на 18,79%, а кортизола на 16,71%.

Морфолиниевая соль тиазотовой кислоты сохраняет структурную организацию тироцитов и адренортикоцитов, стимулируя их синтетическую активность. В связи с этим будут продолжены исследования по изучению влияния морфолиниевой соли тиазотовой кислоты на эндокринную систему организма с целью ее применения в качестве корректора эндокринных изменений, возникающих при травмах скелета, в условиях развития в организме метаболического синдрома и при длительном употреблении воды с повышенной жесткостью.

Сведения об авторах статьи:

Фомина Ксения Александровна – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России. Адрес: 291045, г. Луганск, кв. 50-летия обороны Луганска, 1 г. E-mail: anatom.kf@mail.ru.

Стадник Карина Витальевна – к.м.н., соискатель кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России. Адрес: 291045, г. Луганск, кв. 50-летия обороны Луганска, 1 г. E-mail: rfhyjxrf030291@mail.ru.

Оседелько Елена Вячеславовна – соискатель кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России. Адрес: 291045, г. Луганск, кв. 50-летия обороны Луганска, 1 г. E-mail: helenaiseledko99@gmail.com.

Бочарова Татьяна Витальевна – соискатель кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России. Адрес: 291045, г. Луганск, кв. 50-летия обороны Луганска, 1 г. E-mail: tanya.bocharova.2024@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Белик, И.А. Эффект влияния тиотриазолина и настойки эхинацеи пурпурной на ультрамикроскопические показатели надпочечных желез половозрелых крыс-самцов / И.А. Белик, В.И. Лузин, М.Г. Гришук. – Астрахань: Астраханский государственный медицинский университет, 2016. – С. 49-50.
- Бибик, Е.Ю. Тиотриазолин – потенциальное лекарственное средство с детоксикационной активностью / Е.Ю. Бибик, К.А. Фомина, М.В. Ющак // Украинский медицинский альманах. – 2009. – Т. 12, № 1. – С. 213-217.
- Волошин, В.Н. Эффекты тиотриазолина на строение тимуса белых крыс в условиях ингаляционного воздействия толуола / В.Н. Волошин, И.С. Волошина, И.Я. Кожемяка [и др.]. – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2019. – С. 20-24.
- Волошин, В.Н. Эффекты тиотриазолина на органомерические показатели селезенки белых крыс при ингаляционном воздействии эпихлоргидрина / В.Н. Волошин // Актуальные вопросы современной науки. – 2015. – Т. 1, № 5. – С. 13-18.
- Волошина, И.С. Морфологические изменения структуры семенников крыс при воздействии паров эпихлоргидрина и их коррекции тиотриазолином / И.С. Волошина // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 9-14.
- Гаврилов, В.А. Возрастные особенности роста и формирования нижней челюсти у белых крыс после 60-дневного воздействия паров толуола и применения тиотриазолина либо настойки эхинацеи пурпурной / В.А. Гаврилов, В.И. Лузин // Украинский морфологический альманах. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 109-112.
- Кастанаян, А.А. Влияние тиотриазолина на процессы энергообразования в условиях хронической ишемии миокарда / А.А. Кастанаян, Е.А. Карташова, Е.И. Железняк // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 84-90.
- Ковешников, В.Г. Экспериментальное исследование влияния тиотриазолина на органы и системы организма / В.Г. Ковешников, К.А. Фомина, В.Н. Волошин [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 174-176.
- Коковина, Ю.В. Эффективность и безопасность терапии препаратом Тиотриазолином® у постковидных пациентов с гепатокардиальными осложнениями в амбулаторном звене / Ю.В. Коковина, Т.М. Чиркина, Е.А. Антонова [и др.] // Поликлиника. – 2022. – Т. 6, № 2. – С. 37-41.
- Луговсков, Д.А. Морфометрические параметры резца нижней челюсти половозрелых крыс при ингаляции парами толуола и применении в качестве корректоров тиотриазолина и настойки эхинацеи пурпурной / Д.А. Луговсков // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 62-64.
- Лузин, В.И. Влияние тиотриазолина на органомерические показатели тимуса половозрелых крыс, подвергавшихся воздействию эпихлоргидрина / В.И. Лузин, В.Н. Волошин, И.Я. Кожемяка [и др.] // Украинский морфологический альманах. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 32-36.
- Мельникова, В.М. Сравнительный анализ влияния тиотриазолина и нового производного триазола – тиометризола на мозговое кровообращение и кислородный баланс мозга при моделировании переходящих нарушений мозгового кровообращения с помощью антигортостатической гипокинезии и общей широкополосной вибрации / В.М. Мельникова, И.Д. Сапегин // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 43-51.
- Применение цитопротектора Тиотриазолин® в кардиологической практике / Т. Потупчик, О. Веселова, Л. Эверт, О. Аверьянова // Врач. – 2015. – № 5. – С. 52-54.
- Саливончик, Д.П. Терапия и госпитальная летальность пациентов с COVID-19: метаболическая эффективность Тиотриазолина / Д.П. Саливончик, И.А. Худяков, М.Н. Меньшакова [и др.] // Медицинские новости. – 2022. – Т. 4, № 331. – С. 67-71.
- Фомина, К.А. Морфофункциональная характеристика головного мозга крыс различного возраста после длительного применения антиоксидантов / К.А. Фомина, А.А. Захаров, В.И. Лузин // Материалы II Международной научно-практической конференции «Бородинские чтения», посвященной 85-летию Новосибирского государственного медицинского университета. Новосибирск: Новосибирский государственный медицинский университет, 2020. – С. 231-240.

16. Фомина, К.А. Динамика массы тела, массы мозга половозрелых крыс и органомерических показателей гипофиза после двухмесячного воздействия тиотриазолина / К.А. Фомина, В.В. Сикора // Вестник Сумского государственного университета. Серия Медицина. – 2009. – № 2. С. 34-40.
17. Фомина, К.А. Эффекты тиотриазолина на морфогенез гипоталамуса крыс различного возраста в условиях хронической интоксикации эпихлоридрином / К.А. Фомина // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2021. – Т. 19, № 4. С. 80-86.
18. Фомина, К.А. Морфогенез щитовидной железы крыс после коррекции тиотриазолином двухмесячного воздействия эпихлоридрина в различные возрастные периоды / К.А. Фомина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2022. – Т. 4, № 64. – С. 74-83. DOI:10.21685/2072-3032-2022-4-8

REFERENCES

1. Belik IA, Luzin VI, Grischuk MG. Effect of thiotriazoline and tincture of echinacea purpurea on ultramicroscopic parameters of the adrenal glands of mature male rats. Astrakhan: Astrakhan State Medical University. 2016:49-2. (In Russ.)
2. Bibik EYu, Fomina KA, Yushchak MV. Thiotriazoline is a potential drug with detoxification activity. Ukrainian medical almanac. 2009;12(1):213-5. (In Russ.)
3. Voloshin VN, Voloshina IS, Kozhemyaka IYa [et al.] Effects of thiotriazoline on the structure of the thymus of white rats under the conditions of inhalation exposure to toluene. Grodno State Medical University. 2019:20-5. (In Russ.)
4. Voloshin VN. Effects of thiotriazoline on the organometric parameters of the spleen of white rats under the inhalation effect of epichlorohydrin. Current issues of modern science. 2015;1(5):13-6 (In Russ.)
5. Voloshina IS. Morphological changes in the structure of rat testicles under the influence of epichlorohydrin vapors and their correction with thiotriazoline. Journal of Anatomy and Histopathology. 2017;6(4):9-6. (In Russ.)
6. Gavrilov VA, Luzin VI. Age-related features of the growth and shaping of the mandible in white rats after 60 days of exposure to toluene vapor and the use of thiotriazoline or tincture of echinacea purpurea. Ukrainian morphological almanac. 2014;12(2):109-4. (In Russ.)
7. Kastanayan AA, Kartashova EA, Zheleznyak EI. The effect of thiotriazoline on energy formation processes in conditions of chronic myocardial ischemia. The South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2020;1(1):84-7. (In Russ.)
8. Koveshnikov VG, Fomina KA, Voloshin VN [et al.] Experimental study of the effect of thiotriazoline on organs and body systems. Zaporozhskiy Medical Journal. 2010;12(5):174-3. (In Russ.)
9. Kokovina YuV, Chirkina TM, Antonova EA. [et al.] Efficacy and safety of therapy with Thiotriazoline® in peskovid patients with hepatocardial complications in the outpatient unit. Polyclinic. 2022;6-2:37-5. (In Russ.)
10. Lugovskoy DA. Morphometric parameters of the incisor of the lower jaw of sexually mature rats when inhaled with toluene vapor and used as correctors of thiotriazoline and tincture of echinacea purpurea. Ukrainian morphological almanac. 2012;10(2):62-3. (In Russ.)
11. Luzin VI, Voloshin VN, Kozhemyaka IYa. [et al.] The effect of thiotriazoline on the organometric parameters of the thymus of immature rats exposed to epichlorohydrin. Ukrainian morphological almanac. 2015;13(1):32-5. (In Russ.)
12. Melnikova VM, Sapegin ID. Comparative analysis of the effect of thiotriazoline and a new derivative of triazole - thiometrizole on cerebral circulation and oxygen balance of the brain in modeling transient disorders of cerebral circulation using antiorthostatic hypokinesia and general broadband vibration. Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2018;8(3):43-9. (In Russ.)
13. Potupchik T, Veselova O, Evert L, Averyanova O. Application of the cytoprotector Thiotriazoline® in cardiological practice. Doctor. 2015;5:52-3. (In Russ.)
14. Salivonchik DP, Khudiyakov IA, Menshakova MN. [et al.] Therapy and hospital mortality in patients with COVID-19: metabolic efficacy of Thiotriazoline. Medical news. 2022;4(331):67-5. (In Russ.)
15. Fomina KA, Zakharov AA, Luzin VI. [et al.] Morphofunctional characteristics of the brain of rats of various ages after prolonged use of antioxidants. Materials of the II International Scientific and Practical conference «Borodino Readings» dedicated to the 85th anniversary of Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk: Novosibirsk State Medical University. 2020:231-10. (In Russ.)
16. Fomina KA, Sikora VV. Dynamics of body weight, brain mass of mature rats and organometric parameters of the pituitary gland after two months of exposure to thiotriazoline. Bulletin of Sumy State University. The Medicine series. 2009;2:34-6. (In Russ.)
17. Fomina KA. Effects of thiotriazoline on the morphogenesis of the hypothalamus of rats of various ages under conditions of chronic epichlorohydrin intoxication. V.G. Koveshnikov Morphological almanac. 2021; 19(4):80-7. (In Russ.)
18. Fomina KA. Morphogenesis of the thyroid gland of rats after correction with thiotriazoline of two-month exposure to epichlorohydrin in various age periods. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences. 2022; 4 (64):74-10 (in Russ.). DOI:10.21685/2072-3032-2022-4-8.

УДК 57.084.1

© Коллектив авторов, 2024

А.И. Лебедева, Л.А. Мусина, Р.З. Кадыров,
А.М. Дусалимова, М.Ф. Галаутдинов, И.В. Сироткина
**СТИМУЛИРОВАНИЕ АКТОПРОТЕКЦИИ
ПОСЛЕ ВЫНУЖДЕННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ
И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЛОГЕННОГО БИОМАТЕРИАЛА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский
государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа*

Основной мишенью при вынужденной физической нагрузке является мышечная система. Аллогенный биоматериал (БМА) для коррекции патологических изменений мышц ранее не применялся, не был обоснован способ его введения.

Целью исследования явилось определение патоморфологических особенностей скелетной мышечной ткани после физической нагрузки и применения БМА при внутримышечном, акупунктурном и сочетанном введениях.

Материал и методы. В эксперименте использованы крысы - самцы линии Wistar (n=60), которые подвергались вынужденному плаванию с грузом 10% от массы тела в течение 30 суток. Затем крысам I (опытной) группы вводили суспензию БМА внутримышечно. Животным II (опытной) группы вводили БМА акупунктурно в биологически активные точки. В III (опытной) группе крысам вводили суспензию БМА внутримышечно и акупунктурно. В контрольных группах животных введен физиологический раствор по аналогичной схеме. Через 5- и 21-е сутки проведены тестирование толерантности к нагрузке, гистологическое исследование, морфометрический анализ.

Результаты. Длительное плавание с утяжелением приводит к пересокращению, некрозу и фиброзированию мышечных волокон. После применения БМА определялись признаки рабдомиогенеза и ангиогенеза, а также повышение толерантной нагрузки. Наиболее выраженный эффект наблюдался в I и III опытных группах.

Заключение. БМА способствует восстановлению мышечных волокон и ранней реабилитации при внутримышечном введении.

Ключевые слова: актопротекция, аллогенный биоматериал, регенерация, скелетная мышечная ткань, вынужденная физическая нагрузка.

A.I. Lebedeva, L.A. Musina, R.Z. Kadyrov,
A.M. Dusalimova, M.F. Galautdinov, I.V. Sirotkina
**STIMULATION OF ACTOPROTECTION
AFTER FORCED PHYSICAL EXERCISE AND THE USE
OF ALLOGENEIC BIOMATERIAL IN THE EXPERIMENT**

The main target during forced physical exercise is the muscular system. Allogeneic biomaterial (BMA) has not been previously used to correct pathological changes in muscles, and the method of its administration has not been substantiated.

The aim of the study was to determine the pathomorphological features of skeletal muscle tissue after physical exercise and the use of BMA with intramuscular, acupuncture and combined administrations.

Material and methods. Male Wistar rats (n=60) were subjected to forced swimming with a load of 10% of their body weight for 30 days. Then, in Group I (experimental), BMA suspension was administered intramuscularly. In Group II (experimental), BMA was administered using acupuncture into biologically active points. In Group III (experimental), BMA suspension was administered both intramuscularly and using acupuncture. Physiological solution was administered according to a similar scheme in control groups. After 5 and 21 days, tolerance load testing, histological examination, and morphometric analysis were performed.

Results. Long-term swimming with weights leads to overcontraction, necrosis, and fibrosis of muscle fibers. After the use of BMA, signs of rhabdomyogenesis, angiogenesis, and increased tolerance load were determined. The most pronounced effect was observed in Groups I and III.

Conclusion. BMA promotes muscle fiber restoration and early rehabilitation when administered intramuscularly.

Key words: actoprotection, allogenic biomaterial, regeneration, skeletal muscular tissue, forced physical activity.

Некоторые виды профессиональной деятельности связаны с повышенными физическими нагрузками, что может оказывать патологическое влияние на различные органы и системы. К таким системам относятся нервная, сердечно-сосудистая и мышечная. В первую очередь основной мишенью патоморфологических изменений оказываются скелетные мышцы [1].

При лечении биологически-активными веществами отсутствует таргетная направленность на поврежденную ткань и/или орган. При приеме известных актопротекторов, адаптогенов, витаминно-минеральных комплексов не учитывается степень и распространенность микротравм и травматизма в целом, хронических ишемических повреждений тканей и органов. Биологически активные вещества могут иметь низкую специфичность и биологическую активность, но высокую иммуногенность [2].

На базе ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» г. Уфы разработан аллогенный биоматериал (БМА), который представляет собой децеллюляризованный внеклеточный матрикс, производится из аутогенных кадаверных тканей. Он известен как стимулятор регенерации при локальном использовании [3]. Но влияние БМА на морфо-функциональное состояние тканей при его дистантном воздействии не определено, не обоснованы способ применения и рецептура введения в условиях такой усиленной физической нагрузки как плавание с отягощением в длительном режиме.

Целью исследования явилось выявление гистологических и функциональных особенностей скелетной мышечной ткани после вынужденной изнуряющей физической нагрузки и применения БМА при внутримышечном, акупунктурном и сочетанном (внутримышечном и акупунктурном) введении.

Материал и методы

Эксперимент был проведен на крысах-самцах линии Wistar массой 200-250 г (n=60). В качестве модели для исследования вынужденной физической нагрузки был выбран тест Порсолта с грузом 10% от массы тела [4].

При проведении эксперимента придерживались ранее описанной методики [5]. Все животные были случайно поделены на три группы. Животным первой группы вводили суспензию БМА внутримышечно, во второй группе – акупунктурно, в третьей группе – внутримышечно и акупунктурно. Группы сравнения составили животные соответствующих контрольных групп, в которых крысам вводили физиологический раствор по аналогичным схемам. Для данного эксперимента БМА был произведен из сухожилий крыс и обработан согласно ТУ 42-2-537-87.

Через 5- и 21-е сутки после инъекций проведено тестирование толерантной нагрузки (мин.), морфологическое исследование бедренных и икроножных мышц. После выведения животных из эксперимента передозировкой паров хлороформа кусочки тканей фиксировали и обезвоживали в серии спиртов, заливали в парафин, делали срезы тканей, которые в дальнейшем окрашивали ге-

матоксилином и эозином и по Ван–Гизону [6]. Для получения срезов использовали микротом LEICA RM 2145 (Германия).

Для иммуногистохимических реакций на парафиновых срезах в качестве первых антител применяли MyoD в разведении 1:50 (клон 4H207) и CD 68 в разведении 1:300 (клон ED1) (Santa Cruz Biotechnology, США). Использовали иммуногистостейнер Leica Microsystems Bond™ (Германия), непрямую стрептавидин-биотиновую систему – детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия), микроскоп Leica DMD 108 (Германия).

Электронномикроскопические исследования проводили в соответствии с описанными методиками [7], использовали ультратом EM UC 7 (Leica, Германия) и трансмиссионный микроскоп JEM-1011 (Jeol, Япония).

В полях зрения на поперечном сечении мышц измеряли общее количество некротизированных волокон, мышечных волокон (МВ) их среднюю площадь.

При статистической обработке результатов использовали непараметрические методы – ранговый дисперсионный анализ по Краскелу–Уоллису – медиана (Me) и квартили (Q1 – 25%; Q3 – 75%), критерий Манна–Уитни для внутригруппового сравнения в программе Statistica 10,0.

Результаты исследования

Во всех трех опытных группах через 5- и 21-е сутки данные нагрузочного теста оказались статистически недостоверными (от $p > 0.13$ до $p > 0.66$). Также незначимыми (от $p > 0.15$ до $p > 0.99$) были и контрольные межгрупповые различия в этот же период. Уровни кратности между I, II, III опытными группами при условии использования БМА и соответствующими контрольными группами были выше, начиная с ранних сроков (5 суток) до окончания наблюдения (21-й день) (рис. 1).

В скелетных мышечных тканях бедренной и икроножных мышц в контрольных группах при морфологическом исследовании проявлялись признаки дистрофических изменений, что выражалось в наличии контрактур от III до IV степеней, мозаичного некроза мышечных волокон, которое сопровождалось воспалительно-клеточной инфильтрацией. Также наблюдались признаки нарушения микроциркуляции: венозное полнокровие, стаз эритроцитов в гемокапиллярах, их разрыв, кровотечение, межучеточный отек.

Организация мышечных волокон на ультраструктурном уровне выражалась в потере поперечной исчерченности, дезорганизацией Z-, M-линий, разрывом и фрагментацией фибрилл.

Митохондрии были просветленные, набухшие за счет выраженной вакуолизации с лизисом крист. Каналы саркоплазматического ретикулома, терминальные цистерны саркоплазматической сети и межмиофибриллярные пространства были резко расширены. В них наблюдались липофусциновые гранулы. В отдаленные сроки (21 сутки) наблюдались признаки избыточного коллагенообразования – периваскулярный и интерстициальный фиброз (рис. 2).

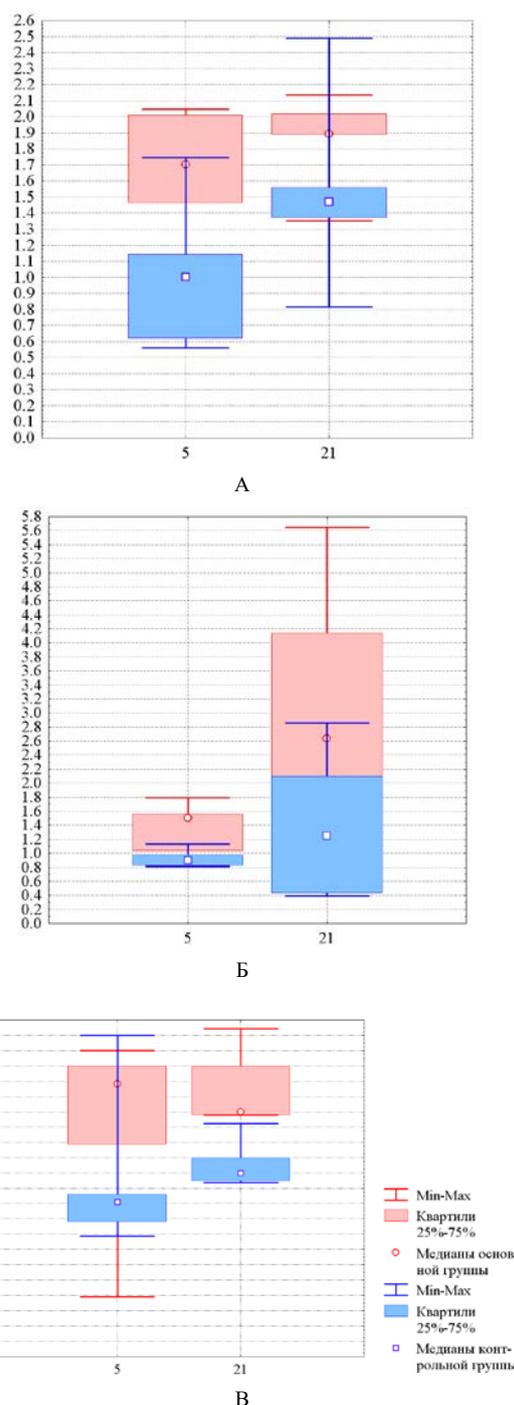


Рис. 1. Кратность длительности плавания крыс после изнуряющей физической нагрузки: А – внутримышечное введение БМА; Б – акупунктурное введение БМА; В – сочетанное введение БМА. По оси абсцисс – число дней. По оси ординат – кратность в долях единицы

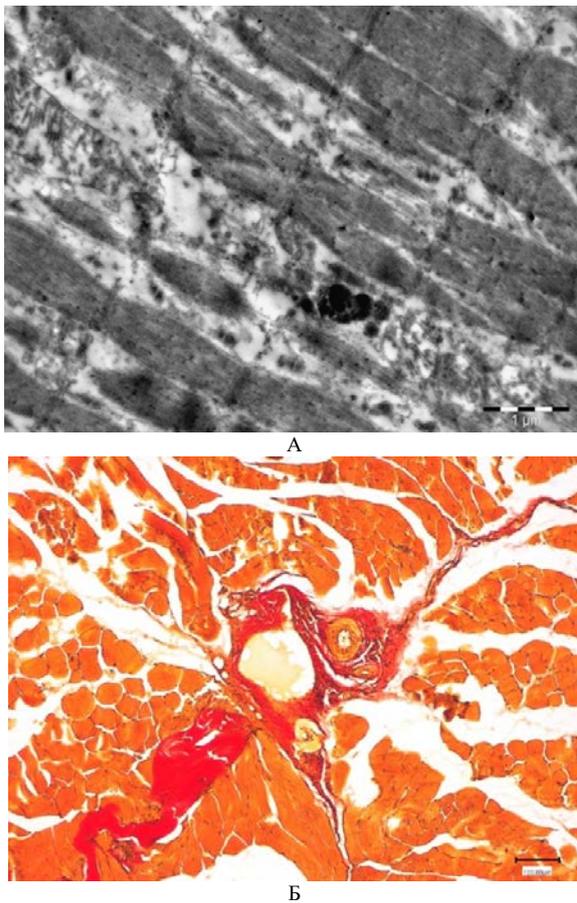


Рис. 2. Структура скелетной мышечной ткани бедренной мышцы в I контрольной группе: А – разрушение миофибрилл, набухание митохондрий, липофуциновые гранулы через 5 суток (электроннограмма); Б – периваскулярный и интерстициальный фиброзы через 21 сутки. Окраска по Ван-Гизону

Спустя 5 суток после введения БМА в I опытной группе обнаруживались признаки рабдомиогенеза и гиперплазии мышечных волокон, уменьшение количества некротически поврежденных мышечных волокон по сравнению с контрольной группой. В мышечных волокнах отмечалась полигональность профилей. Отёчных и воспалительных явлений в интерстициальном и периваскулярном пространствах не выявлено. Кровеносные сосуды артериального и венозного русла были без особенностей. Их просветы свободные, признаки сладжа и стаза эритроцитов отсутствовали. Частицы БМА подвергались постепенному лизису, деструкции и фагоцитозу макрофагами и, спустя 21 сутки не обнаруживались. Морфологическая структура мышечной ткани была без патоморфологических признаков и приближена к интактной. Явления фиброза или избыточного отложения коллагена отсутствовали (рис. 3).

Во II опытной группе, спустя 5 суток, выявлялись признаки повреждения мышечных волокон и их активной ремоделиции. Наблюдались разрывы волокон и воспалительно-клеточная инфильтрация, набухание и

отек перимизиального и периваскулярного пространства. Отмечались высокое содержание миосателлитов и ядер миосимпластов, располагающихся в однорядные цепочки по периферии экстрафузальных мышечных волокон, а также миотубы. Сосуды микроциркуляторного русла обнаруживались со свободными просветами без признаков застойных явлений. Через 21 сутки в перимизиальном пространстве бедренной мышцы сохранялись воспалительно-клеточный инфильтрат, кровоизлияния. Повышенная ядерная активность наблюдалась в мышечных волокнах. По-прежнему присутствовали контрактурные изменения саркоплазмы.

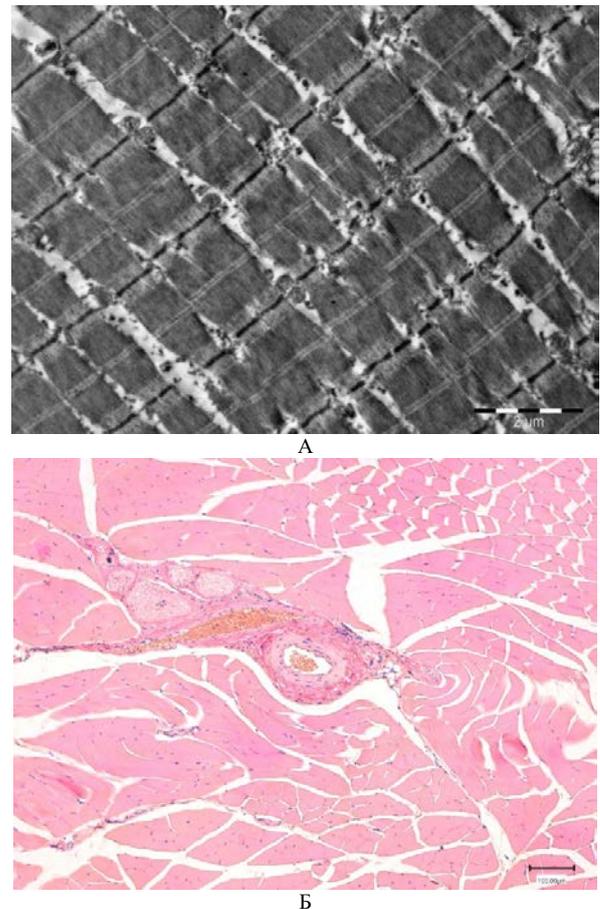


Рис. 3. Структура скелетной мышечной ткани бедренной мышцы в I опытной группе: А – регулярная поперечная исчерченность мышечных волокон через 5 суток (электроннограмма); Б – строение скелетной мышечной ткани через 21 суток. Окраска гематоксилином и эозином

В мышечной ткани у крыс III опытной группы патоморфологических признаков выявлено не было на всем протяжении наблюдения (от 5 до 21 суток). Ультраструктура мышечных волокон отражала сохранение энергетического баланса клеток и сократительных элементов. Признаки фиброза отсутствовали.

Средняя площадь поперечного сечения мышечного волокна в I и III опытных группах была меньше по сравнению со II опытной и

аналогичными контрольными группами спустя 21 сутки ($p > 0,12$).

Количество некротизированных мышечных волокон через 5 и 21 сутки после применения БМА во всех трех вариантах введения было достоверно ниже, чем в контрольных группах ($p < 0,04 - 0,006$).

Общая численность мышечных волокон при внутригрупповом сравнении была достоверно выше в I и III опытных группах по сравнению со II группой как в ранние, так и в отдаленные сроки после введения БМА. Межгрупповое сравнение показало, что в III опытной группе количество мышечных волокон было выше, чем в аналогичной контрольной ($p < 0,002$). Во II экспериментальной группе данный показатель оказался значимо выше,

чем в контрольной группе ($p < 0,007 - < 0,0001$) и значимо меньше в условиях применения БМА ($p < 0,0001$).

Миобласты MyoD^+ не определялись. Во всех трех опытных группах межгрупповая численность макрофагов CD68 через 5 суток оказалась статистически значимой ($\chi^2 = 29,7$, $p < 0,0001$) и выше, чем в соответствующих контрольных группах ($p < 0,0004$; $p < 0,0005$) соответственно. Количественные преимущества CD68⁺ клеток определялись в I и III опытных группах по сравнению со II опытной ($p < 0,0005$). Через 21 сутки CD 68⁺ клетки во всех экспериментальных группах выявлялись в единичных количествах и их численность в межгрупповом диапазоне статистически значимо не различалась (см. таблицу).

Таблица

Характеристика морфофункциональных особенностей скелетных мышц

Экспериментальные группы	Сроки, дни	Средняя площадь поперечного сечения МВ*, мкм ² ($p < 0,05$)	Количество некротизированных МВ* в полях зрения (Me; Xmax - Xmin)	Количество МВ* в полях зрения (Me (Q1; Q3))	Количество MyoD^+ -клеток (Me (Q1; Q3))	Количество CD 68-клеток (Me (Q1; Q3))
I опытная	5	1661,1±584,0	1 (0-2)	46,5 (42; 57,5)	0	12,7 (10,1; 13,2)
	21	748,3±213,3	0 (0-1)	88 (75; 92)	0	2,0 (1,5; 2)
II опытная	5	2246,0±432,7	2 (1-3)	37,5 (21; 26)	0	6,25 (5,5; 7)
	21	2060,7±442,0	1,5 (1-2)	37 (33; 46,5)	0	1 (1; 3)
III опытная	5	1868,6±443,3	1 (0-2)	46 (39; 50,5)	0	13,75 (12; 14,5)
	21	1360,2±438,0	0 (0-1)	67,5 (57; 69)	0	0,9 (1; 3)
I контрольная	5	1354,5±707,5	3 (1-4)	41,5 (31; 48,5)	0	3,4 (2,4; 3,5)
	21	1417,2±326,2	2	65,5 (56; 77)	0	1,2 (0,8; 1,3)
II контрольная	5	1521,0±598,0	3 (1-4)	58 (41,5; 65)	0	3 (2; 4)
	21	2033,2±506,9	2 (2-3)	51 (46; 52)	0	0,8 (1; 2)
III контрольная	5	1881,4±807,2	3 (2-5)	37,5 (32,5; 40,5)	0	1,83 (1; 2)
	21	1518,4±514,1	2 (1-3)	52,5 (40,5; 73)	0	1 (1; 2)

МВ* - мышечное волокно

Обсуждение

Данное исследование показало, что длительное плавание с утяжелением приводит к повреждению мышечных волокон в связи с их пересокращением, происходит разрыв сарколеммы, нарушение митохондриального аппарата, разрыв и лизис миофибрилл, что приводит к некрозу мышечного волокна с последующим замещением его коллагеновыми волокнами – фиброзу. Наряду с этим происходит нарушение микроциркуляции в ткани: дилатация кровеносных сосудов, микроразрывы, отек тканей.

Несмотря на то, что все крысы были одного возраста и пола, содержались в одинаковых условиях, питались одинаково и не были ранее обучены плаванию, уровень кратности плавания с утяжелением имел различия. Если внутригрупповой разброс значений не являлся статистически значимым, то межгрупповой анализ показал статистически достоверные отличия. Применение БМА при всех видах введения усиливало физическую выносливость.

Показано, что для более полноценного восстановления скелетных мышц наиболее эффективным является внутримышечное введение БМА в I и III опытных группах. Во II опытной группе (введение БМА акупунктурно) отмечены наличие воспалительно-клеточной инфильтрации, снижение численности мышечных волокон и повышение средней площади их поперечного сечения из-за отека. Определялся дефицит макрофагов CD68⁺. Однако длительность плавания при акупунктурном введении БМА также превышает контрольные значения в соответствующей группе. Вероятно, этому способствуют другие механизмы повышения выносливости. Известно, что перетренированность проявляется в нарушениях не только в скелетной, но и в нервно-мышечной и кардио-респираторной системах, в системе периферической крови, в изменениях метаболизма и иммунологической резистентности [8]. Распространена центрально-нервная теория утомления [9], поэтому в дальнейшем планируется исследовать влия-

ние БМА на другие органы и системы на фоне вынужденной изнуряющей нагрузки.

Аллогенный биоматериал является стимулятором регенерации посредством активации макрофагальных клеток, что подтверждается нашими исследованиями. В I и в III опытных группах количество макрофагов CD 68 значительно превышает данные в соответствующих контрольных группах.

Накопление продуктов окисления и клеточного детрита при повреждении мышечного волокна на фоне нарушения оксигенации тканей и иммунодефицита способствует развитию

реакций гиперчувствительности замедленного типа, которые заканчиваются фиброзом и, как следствие, нарушением функционирования органа [10]. Эффективный фагоцитоз макрофагами служит элиминацией антигенных детерминант, прекращению манифестации воспаления на фоне адекватного ангиогенеза [11;12].

Таким образом, применение суспензии диспергированного БМА в предлагаемых условиях позволяет ускорить восстановление скелетной мышечной ткани, сократить время реабилитации в условиях вынужденной физической нагрузки.

Сведения об авторах статьи:

Лебедева Анна Ивановна – д.б.н., в.н.с., зав. научно-исследовательского отдела морфологии ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р.Зорге, 67/1. E-mail: Jeol02@mail.ru.

Мусина Ляля Ахияровна – д.б.н., в.н.с. научно-исследовательского отдела морфологии ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р.Зорге, 67/1. E-mail: morphoplant@mail.ru.

Кадыров Радик Завилович – д.м.н., зам. директора по лечебной работе ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р.Зорге, 67/1. E-mail: radkad@yandex.ru.

Дусалимова Айгуль Маратовна – врач-невролог отделения восстановительной медицины ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р.Зорге, 67/1. E-mail: dusalim1977@gmail.com.

Галаутдинов Марс Фларитович – м.н.с. Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mars.galautdinov@gmail.com.

Сироткина Инна Владимировна – научный сотрудник отдела нейрофизиологии ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р.Зорге, 67/1. E-mail: Sirotkinain@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скачков, Н.Г. Устранение и профилактика умственного и физического утомления / Н.Г. Скачков, В.А. Шкурдода // Термины и понятия в сфере физической культуры: I Междунар. конгресс. – СПб., 2007. – С. 360-361.
2. Plant Adaptogens-History and Future Perspectives./ V Todorova [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol. 13(8). – P. 2861. doi: 10.3390/nu13082861
3. Биоматериал для хирургии и способ его получения: патент № 2780831 Рос. Федерация; заявл. 17.05.2021, опубл. 04.10.2022. Бюл. № 28. 11 с.
4. Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптогенной активности некоторых лекарственных препаратов / В.Н. Каркищенко [и др.] // Биомедицина. – 2011. – № 1. – С. 72-74.
5. Способ стимуляции акто-, кардио- и нейропротекции в условиях вынужденной физической нагрузки в эксперименте путем применения аллогенного биоматериала: патент № 2826978 Рос. Федерация; заявл. 14.03.2024, опубл. 19.09.2024. Бюл. № 26. 15 с.
6. Кор'як, В.А. Основы гистологической техники: учебное пособие / В. А. Кор'як, Л.А. Николаева. – ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Институт сестринского образования. – Иркутск: ИГМУ, 2020. – 85 с.
7. Mascorro, A. Processing Biological Tissues for Ultrastructural Study / A. Mascorro, J. J. Bozzola. // Electron microscopy: methods and protocols. – 2007. – 2nd ed. – P. 19-34.
8. Lactate thresholds and role of nitric oxide in male rats performing a test with forced swimming to exhaustion / N. Potalitsyna [et al.] // Physiol Rep. – 2023. – Vol.11(17). – P. e15801. doi: 10.14814/phy2.15801.
9. Frequency of climbing behavior as a predictor of altered motor activity in rat forced swimming test / C. Vieira [et al.] // Neurosci Lett. – 2008. – Vol. 445(2). – P.170-173. doi: 10.1016/j.neulet.2008.09.001
10. Icing after eccentric contraction-induced muscle damage perturbs the disappearance of necrotic muscle fibers and phenotypic dynamics of macrophages in mice / M. Kawashima [et al.] // J Appl. – 2021. – Vol. 130(5). – P.1410-1420. doi: 10.1152/jappphysiol.01069.2020.
11. Icing after skeletal muscle injury with necrosis in a small fraction of myofibers limits inducible nitric oxide synthase-expressing macrophage invasion and facilitates muscle regeneration / I. Nagata [et al.] // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2023. – Vol. 324(4). – P.574-588. doi: 10.1152/ajpregu.00258.2022;
12. Monocyte/macrophage interactions with myogenic precursor cells during skeletal muscle regeneration / M. Saclier [et al.] // FEBS J. – 2013. – Vol. 280(17). – P.4118-4130. doi: 10.1111/febs.12166.

REFERENCES

1. Skachkov N.G., Shkurdoda V.A. Elimination and prevention of mental and physical fatigue. Terms and concepts in the field of physical culture: I International Congress. St. Petersburg. 2007: 360–361. (in Russ)
2. Todorova V., Ivanov K., Delattre C., Nalbantova V., Karcheva-Bahchevanska D., Ivanova S. Plant Adaptogens-History and Future Perspectives. Nutrients. 2021;13(8):2861. doi: 10.3390/nu13082861. (in Russ)
3. Biomaterial dlya hirurgii i sposob ego poluchenija (Biomaterial for surgery and the method of its preparation): patent № 2780831 Ros. Federacija; zajavl. 17.05.2021, opubl. 04.10.2022. Bjul. № 28. 11 s. (in Russ)
4. Karkishchenko V.N., Kapanadze G.D., Dengina S.E., Stankova N.V. Development of a method for assessing the physical endurance of small laboratory animals to study the adaptogenic activity of some drugs. Biomedicine. 2011;1(1):72-74. (in Russ)
5. Sposob stimuljacii akto-, kardio- i nejroprotekcii v uslovijah vynuuzhdennoj fizicheskoj nagruzki v jeksperimente putem primenenija allogennogo biomateriala (Method of stimulation of act, cardio and neuroprotection under conditions of forced physical exertion in an experiment by using an allogeneic biomaterial): patent № 2826978 Ros. Federacija; zajavl. 14.03.2024, opubl. 19.09.2024. Bjul. № 26:15. (in Russ)
6. Kor'jak V. A., Nikolaeva L. A. Osnovy gistologicheskoj tehniki: uchebnoe posobie (Fundamentals of histological technique: a tutorial). Irkutsk: IGMU, 2020:85. (in Russ)
7. Mascorro A., Bozzola J. J. Processing Biological Tissues for Ultrastructural Study. Electron microscopy: methods and protocols. 2007. 2nd ed.:19-34. (in Engl)

8. Potolitsyna N., Parshukova O., Vakhnina N., Alisultanova N., Kalikova L., Tretyakova A., Chernykh A., Shadrina V., Duryagina A., Bojko E. Lactate thresholds and role of nitric oxide in male rats performing a test with forced swimming to exhaustion. *Physiol Rep.* 2023; 11(17):e15801. doi: 10.14814/phy2.15801. (in Engl)
9. Vieira C., De Lima T.C., Carobrez Ade P., Lino-de-Oliveira C. Frequency of climbing behavior as a predictor of altered motor activity in rat forced swimming test. *Neurosci Lett.* 2008;445(2):170-173. doi: 10.1016/j.neulet.2008.09.001. (in Engl)
10. Kawashima M., Kawanishi N., Tominaga T., Suzuki K., Miyazaki A., Nagata I., Miyoshi M., Miyakawa M., Sakuraya T., Sonomura T., Arakawa T. J Appl Physiol Icing after eccentric contraction-induced muscle damage perturbs the disappearance of necrotic muscle fibers and phenotypic dynamics of macrophages in mice. 2021; 130(5):1410-1420. doi: 10.1152/jappphysiol.01069.2020. (in Engl)
11. Nagata I., Kawashima M., Miyazaki A., Miyoshi M., Sakuraya T., Sonomura T., Oyanagi E., Yano H., Arakawa T. Icing after skeletal muscle injury with necrosis in a small fraction of myofibers limits inducible nitric oxide synthase-expressing macrophage invasion and facilitates muscle regeneration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2023; 324(4):R574-R588. doi: 10.1152/ajpregu.00258.2022. (in Engl)
12. Saclier M., Cuvellier S., Magnan M., Mounier R., Chazaud B. Monocyte/macrophage interactions with myogenic precursor cells during skeletal muscle regeneration. *FEBS J.* 2013; 280(17):4118-4130. doi: 10.1111/febs.12166. (in Engl)

УДК 611.08

© Коллектив авторов, 2024

О.К. Зенин¹, А.А. Сергиенко¹, Э.С. Кафаров², И.У. Вагабов²,
Л.А. Удочкина³, Б.Т. Куртусунов³, С.В. Федоров⁴, С.Т. Гусейнова⁵
**ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗНОГО ВИДА БИФУРКАЦИЙ
ВНУТРИОРГАННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА
СЕРДЦА ПУТЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ**

¹ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза

²ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова», г. Грозный

³ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Астрахань

⁴ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

⁵ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Махачкала

Цель исследования. Установить функциональные особенности разных видов бифуркаций внутриорганный артериальный русла сердца человека путем виртуального испытания их цифровых моделей, основанных на результатах морфометрии.

Материал и методы. С использованием компьютерных программ ANSYS и Vasculograph исследованы проводящая, распределительная и опорная функции цифровых моделей бифуркаций внутриорганный артериальный русла разного вида: первого, величина внутреннего диаметра проксимального сегмента (D) меньше суммы внутренних диаметров дистальных сегментов (dmax и dmin), $D < dmax + dmin$; нулевого, $D = dmax + dmin$; второго, $D > dmax + dmin$. Цифровые модели бифуркаций разного вида были построены на основании ранее проведенного морфометрического исследования коррозионных препаратов русла внутриорганный венечных артерий сердца.

Результаты. В ходе виртуального исследования функциональных особенностей цифровых моделей разного вида бифуркаций внутриорганный артериальный русла сердца установлено что разного вида бифуркации в неравной степени участвуют в выполнении проводящей, распределительной и опорной функций; основная роль в выполнении названных функций принадлежит бифуркациям 1-го вида у которых величина внутреннего диаметра проксимального сегмента (D) меньше суммы внутренних диаметров дистальных сегментов (dmax и dmin), $D < dmax + dmin$.

Заключение. В качестве морфометрического эталона нормального строения внутриорганный артериальный русла сердца можно использовать количественное соотношение бифуркаций разного вида.

Ключевые слова: сердце, русло венечных артерий, бифуркация, цифровые модели.

O.K. Zenin, A.A. Sergienko, E.S. Kafarov, I.U. Vagabov,
L.A. Udochkina, B.T. Kurtusunov, S.V. Fedorov, S.T. Guseinova

**STUDY OF FUNCTIONAL FEATURES
OF DIFFERENT TYPES OF BIFURCATIONS
OF THE INTRAORGANIC ARTERIAL BED
OF THE HEART BY MATHEMATICAL MODELING**

The aim of the study was to establish the functional characteristics of different types of bifurcations of the intraorganic arterial bed of the human heart by virtually testing their digital models based on the results of morphometry.

Material and methods. Using the ANSYS and Vasculograph computer programs, the conductive, distributive and supporting functions of digital models of bifurcations of the intraorganic arterial bed of different types were studied: the first, the value of the internal diameter of the proximal segment (D) is less than the sum of the internal diameters of the distal segments (dmax and dmin), $D < dmax + dmin$; zero, $D = dmax + dmin$; the second, $D > dmax + dmin$. Digital models of bifurcations of different types were constructed on the basis of a previously conducted morphometric study of corrosion preparations of the bed of the intraorganic coronary arteries of the heart.

Results. In the course of a virtual study of the functional features of digital models of different types of bifurcations of the intraorganic arterial bed of the heart, it was found that different types of bifurcations participate to an unequal extent in the performance of conductive, distributive and supporting functions; the main role in the performance of these functions belongs to bifurca-

tions of the 1st type, in which the value of the internal diameter of the proximal segment (D) is less than the sum of the internal diameters of the distal segments (d_{max} and d_{min}), $D < d_{max} + d_{min}$.

Conclusion. As a morphometric standard of the normal structure of the intraorganic arterial bed of the heart, it is possible to use the quantitative ratio of bifurcations of different types.

Key words: heart, bed of coronary arteries, bifurcation, digital models.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в структуре общей летальности, смертности и инвалидизации населения [1]. Высокая частота встречаемости и особая тяжесть этих заболеваний требуют совершенствования знаний в данной области и разработки новых, эффективных способов их диагностики и лечения, а также прогнозирования результатов хирургической коррекции гемодинамических расстройств [2].

Современные цифровые технологии прижизненной визуализации внутриорганных артериальных русел сердца (ВАРС) открывают новые возможности для ранней диагностики его патологии [3]. Однако отсутствие в настоящее время количественных критериев нормы строения ВАРС существенно сдерживает развитие этого перспективного направления фундаментальной и клинической медицины [4]. Перспективным направлением для поиска морфометрического эталона нормы ВАРС является исследование внутриорганных арборизаций сосудов как фрактальной (самоподобной) системы [5].

Ранее была предложена концептуальная бифуркационная модель русла, рассматривающая ВАРС как систему определенным образом взаимосвязанных бифуркаций. Последняя представляет собой участок русла, состоящий из одного проксимального, двух дистальных сосудистых сегментов и точки их соединения. Такой подход позволяет количественно описывать особенности структуры ВАРС. Известно, что повреждения стенки венечных артерий сердца чаще всего находятся в участках разветвления или вблизи их [2].

С конца прошлого века активно проводятся поиски морфометрического эталона и на его основе критерия нормальной структуры ВАРС [6]. При этом под «нормальным» подразумевается «оптимальное» строение, т.е. такая структура внутриорганных сосудистого русла, которая обеспечивает функционирование системы с минимальными затратами материала и энергии, необходимых для продвижения крови внутри русла [7].

В научной литературе встречается большое количество работ, посвященных исследованию бифуркационной модели сосудистого русла. В них описаны разные группы, виды и типы бифуркаций (ВУ). Сделаны предположения о функциональных особенностях различных ВУ [5]. Однако детального, доказательно-

го исследования проведено не было, что и определило цель настоящей работы.

Цель исследования – установить функциональные (проводящая, распределительная, опорная) особенности разных видов бифуркаций внутриорганных артериальных русел сердца человека (ВУ ВАРС) путем виртуального испытания их цифровых моделей, основанных на результатах морфометрии.

Материал и методы

В качестве объектов для исследования использовались цифровые модели разного вида ВУ ВАРС, основанные на ранее полученных их морфометрических характеристиках [8].

Ранее было исследовано 4134 ВУ шестидесяти коррозионных препаратов ВАРС [8]. Выделяли ВУ трех видов: первый вид ВУ – величина внутреннего диаметра проксимального сегмента (D) меньше суммы внутренних диаметров дистальных сегментов (d_{max} и d_{min}), $D < d_{max} + d_{min}$; нулевой вид ВУ – величина внутреннего диаметра проксимального сегмента равна сумме внутренних диаметров дистальных сегментов, $D = d_{max} + d_{min}$; второй вид ВУ – величина внутреннего диаметра проксимального сегмента больше суммы внутренних диаметров дистальных сегментов – $D > d_{max} + d_{min}$.

Для анализа проводящей функции (гемодинамического сопротивления) цифровых виртуальных моделей ВУ разного вида применяли компьютерную программу ANSYS. Стенки артериальных сегментов считались неупругими. Для численного моделирования нестационарного ламинарного потока использовали уравнения непрерывности и Навье–Стокса. Принимали, что коэффициент вязкости не является константой, а зависит от градиента скорости сдвига. Кровь рассматривали как неньютоновскую жидкость с плотностью 1060 кг/м^3 и динамической вязкостью, изменяющейся согласно модели Карро [9]. Для моделирования взаимосвязи скорости и давления применяли систему PISO [5]. Скорость на входе считали постоянной и равной $1,7012 \text{ м/с}$. В данной модели использовали среднее давление двух фаз (систола, диастола) – 100 мм рт. ст. (около 13332 Па) в качестве статического манометрического давления на выходе. Показатель гемодинамического сопротивления (Z) определяли как отношение разности давления на входе (P_{max}) и выходе (P_{min}) к сумме длин сегментов ($L + l_{max} + l_{min}$) разного вида ВУ ВАРС (1):

$$Z = Pmax - Pmin [\text{Па}]/L + lmax + lmin [\text{м}] \quad (1)$$

Для анализа распределительной функции виртуальных моделей разного вида ВУ ВВРС применяли компьютерную программу Vasculograph [5]. В качестве показателя, количественно характеризующего распределительную функцию ВУ, использовали величину площади области покрытия (ПОП), т.е. области, которую занимает исследуемая ВУ. Значение показателя ПОП рассчитывали, как произведение величин ширины и длины ПОП (мм^2).

Для анализа опорной функции цифровых моделей ВУ разного вида применяли компьютерную программу ANSYS. Определяли величину жесткости конструкции ВУ (R_b), равную отношению значения (Fb) собственного веса и веса крови, которая находится у нее внутри, к величине (Δ) перемещения наиболее удаленной точки ВУ, $R_b = Fb/\Delta$ (Н/м). Собственный вес (Fe) ВУ определяли как сумму весов сегментов, составляющих ВУ, где вес сегмента $Fe = m_{\text{сегмента}} \times g$, $m_{\text{сегмента}} = \pi(D \times h + h^2)L$. Принимали, что 1000 кг/м^3 – плотность воды, а стенка сегмента ВУ на 80-90% состоит из воды, т.е. плотность вещества стенки артерии примерно равна единице. Собственный вес ВУ и вес крови внутри нее определяли как $Fb = g (m_{\text{бифуркации}} + m_{\text{крови}})$, где $m_{\text{бифуркации}}$ – сумма масс сосудистых сегментов ($m_{\text{сегмента}}$) ВУ, $m_{\text{крови}} = 1060 \pi D^2/4$. Принимали, что 1060 кг/м^3 – плотность крови. Значение показателя модуля упругости (E^*) стенки сегмента ВУ определяли из уравнения [5] (2).

$$E^* = (k_1 \exp(k_2 r_0) + k_3)/(h/r_0) \quad (2),$$

где эмпирически установленные коэффициенты: $k_1 = 2,00 \times 107 g \times s^{-2} \times cm^{-1}$, $k_2 = -22,53 \text{ cm}^{-1}$ и $k_3 = 8,65 \times 105 g \times s^{-2} \times cm^{-1}$, $r_0 = D/2$ – внутренний радиус артериального сегмента, h – толщина стенки артериального сегмента ВУ.

Толщину стенки сегмента ВУ определяли из уравнения [5] (3).

$$h = 0,2215 \times D^{0,5419} \quad (3),$$

где h – толщина стенки артериального сегмента ВУ, D – внутренний диаметр артериального сегмента.

Значения углов между материнским и дочерними (большим – α_{max} и меньшим – α_{min}) сегментами ВУ ВАРС определяли с использованием уравнений Murray C.D. [6].

Результаты и обсуждение

Результаты исследования функциональных (проводящая, распределительная, опорная) особенностей ВУ ВАРС разного вида приведены на рисунке и в таблице.

Установлено, что в структуре ВАРС в наибольшем относительном количестве присутствуют ВУ первого вида (85%), менее всего представлены ВУ нулевого вида (7%), среднее положение в ряду величин изучаемых показателей занимают ВУ второго вида (8%).

Считается, что оптимальные объекты (случаи) составляют большинство из числа всех исследуемых объектов (случаев), исходя из формального предположения о том, что они наилучшим образом приспособлены к данным условиям существования [6].

Это положение лежит в основе практически всех медицинских исследований, направленных на поиск «нормы» строения и функционирования человеческого организма в целом, его систем и их структурных компонентов в нашем случае – ВУ ВАРС. Таким образом, поиски морфометрического эталона нормы ВАРС следует проводить, исследуя величины количественных показателей, характеризующих особенности структуры ВУ первого вида.

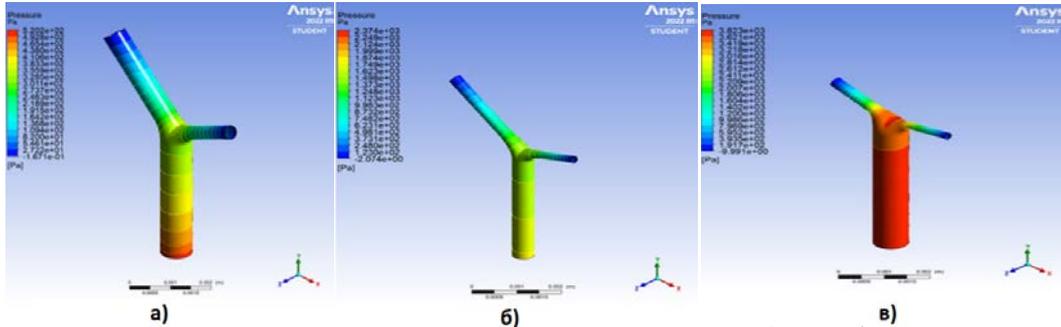
Путем сравнительного анализа величин изучаемых морфометрических показателей ВУ разного вида установлено, что в порядке убывания значений медианы диаметра (D , мм) проксимального сегмента ВУ расположились следующим образом: первого вида ($D=0,80$ мм), второго вида ($D=0,80$ мм) – значения равны и нулевого вида ($D=0,50$ мм), а значения медианы длины (L , мм) – второго вида ($L=4,4$ мм), первого вида ($L=4,1$ мм) и нулевого вида ($L=3,5$ мм).

Определение массы ВУ разного вида позволило установить, что в порядке убывания массы ВУ расположились следующим образом: первого вида ($m = 0,000029$ кг), нулевого вида ($m = 0,000004$ кг) и второго вида ($m = 0,000001$ кг). Наибольшей массой обладают ВУ первого вида, наименьшей – второго вида. Вильгельм Ру (Roux W.) и Сесил Мюррей (Murray C.D.) [6] считали, что оптимальное (нормальное) сосудистое русло состоит из отдельных ВУ, построенных в соответствии с принципом «минимальных затрат», т.е. затрат биологического материала, израсходованного на их построение, и минимальной работы, необходимой для продвижения по ней крови. Поэтому в качестве кандидата в «наиболее оптимальные» (нормальные) виды ВУ с этой точки зрения лучше всего подходят ВУ второго вида, так как они имеют наименьшую массу. Это предположение противоречит ранее сказанному о том, что наиболее оптимальные структурные

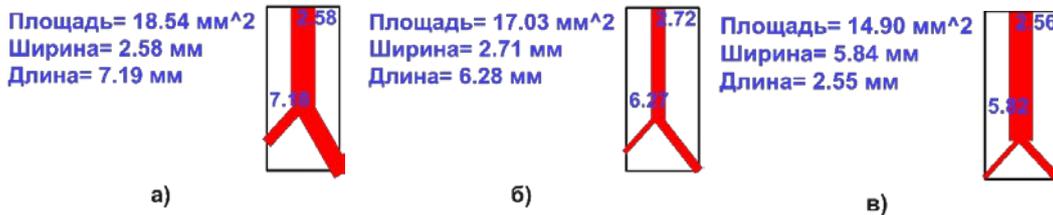
компоненты должны составлять относительное большинство. В данном случае наибольшее относительное число случаев характерно

для ВУ первого вида (85%), а ВУ второго вида составляют 8% от общего количества исследованных ВУ ВАРС.

Гемодинамическое сопротивление (Z , Па/м)



Площадь области покрытия (ПОП, мм²)



Жесткость конструкции (Rb , Н/м)

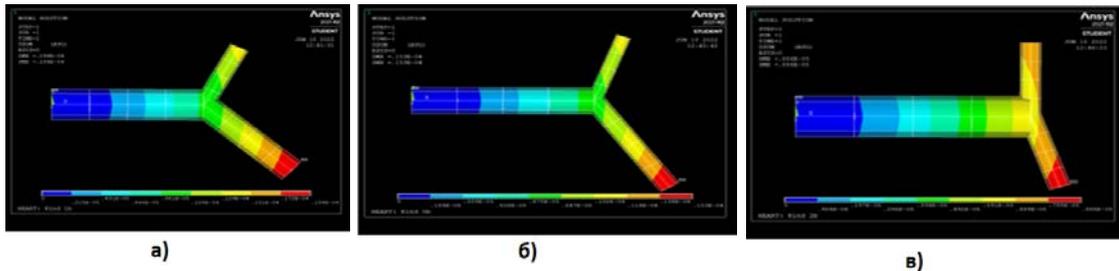


Рисунок. Результаты виртуальных испытаний проводящей (Z), распределительной (ПОП) и опорной (Rb) функций цифровых моделей ВУ разных видов: а) первый вид ВУ – величина внутреннего диаметра проксимального сегмента (D) меньше суммы внутренних диаметров дистальных сегментов (d_{max} и d_{min}), $D < d_{max} + d_{min}$; б) нулевой вид ВУ – величина внутреннего диаметра проксимального сегмента равна сумме внутренних диаметров дистальных сегментов, $D = d_{max} + d_{min}$; в) второй вид ВУ – величина внутреннего диаметра проксимального сегмента больше суммы внутренних диаметров дистальных сегментов – $D > d_{max} + d_{min}$

Таблица

Величины показателей, характеризующих морфометрические и функциональные (проводящая, распределительная, опорная) особенности ВУ ВАРС разного вида ($n=60$)

Показатель	Значение показателя (N, относительное количество ВУ)		
	ВУ 1 вида (N=85%)	ВУ 0 вида (N=7%)	ВУ 2 вида (N=8%)
Величины морфометрических показателей (Me)			
D, мм	0,8	0,5	0,8
dmax, мм	0,6	0,3	0,3
dmin, мм	0,4	0,2	0,2
L, мм	4,1	3,5	4,4
lmax, мм	3,2	2,6	1,8
lmin, мм	2,1	1,7	1,8
Величины показателей, характеризующих проводящую, распределительную и опорную функции			
Z, Па/м	55358	304593	479089
ПОП, мм ²	18,54	17,03	14,90
Rb, Н/м	26,31	6,66	22,22

Примечание. D – диаметр проксимального сегмента; dmax – диаметр большего дистального сегмента; dmin – диаметр меньшего дистального сегмента; L – длина проксимального сегмента; lmax – длина большего дистального сегмента; lmin – длина меньшего дистального сегмента; Z – показатель гемодинамического сопротивления; ПОП – площадь области покрытия; Rb – показатель жесткости конструкции; N – относительное количество ВУ; n – количество исследованных коррозийных препаратов ВАРС.

Далее в ходе исследования было установлено, что в порядке увеличения значения показателя гемодинамического сопротивле-

ния и, следовательно, уменьшения величины показателя, характеризующего проводящую способность, ВУ ВАРС разного вида распо-

ложились следующим образом: второго вида ($Z = 479089$ Па/м), нулевого вида ($Z = 304593$ Па/м) и первого вида ($Z = 55358$ Па/м). Значение показателя, характеризующего проводящую способность ВУ ВАРС разного вида максимально у первого вида и минимально у нулевого вида. Приведенные факты говорят о том, что в соответствии с величиной данного показателя, наиболее оптимальными являются ВУ ВАРС первого вида, а не второго. Следуя принципу «минимальности затрат» оптимальные ВУ ВАРС должны иметь наилучшую проводящую способность. Таким образом, ВУ ВАРС первого вида можно считать «открытыми», второго вида «закрытыми», а нулевого вида «нейтральными».

Умозрительно было сделано предположение, что функции ВАРС не ограничиваются только проведением крови с минимальными затратами. Артериальное русло сердца и его ВУ служат также для распределения потоков крови на максимально возможной площади поверхности сердца и создания «мягкого скелета» органа [10]. Т.е. кроме проводящей, ВУ выполняют еще распределительную и опорную функции. Установлено, что в порядке убывания величины ПОП – показателя, характеризующего распределительную функцию, ВУ ВАРС разного вида расположились следующим образом: первого вида (ПОП = $18,54$ мм²), нулевого вида (ПОП = $17,03$ мм²) и второго вида (ПОП = $14,90$ мм²). Значение показателя,

характеризующего распределительную функцию максимально у ВУ ВАРС первого вида и минимально у ВУ ВАРС второго вида. В порядке убывания значения показателя, характеризующего опорную функцию (жесткость конструкции) ВУ ВАРС расположились следующим образом: первого вида ($R_b = 26,31$ Н/м), второго вида ($R_b = 22,22$ Н/м) и нулевого вида ($R_b = 6,66$ Н/м), т.е. максимальное значение показателя жесткости конструкции у ВУ ВАРС первого вида, минимальное – нулевого вида.

Приведенные факты позволяют считать ВУ ВАРС первого вида наиболее оптимальными, так как для них характерны максимальные величины показателей, характеризующих проводящую, распределительную и опорную функции в сравнении с значениями соответствующих показателей нулевого и второго видов ВУ ВАРС.

Выводы

1. Разного вида ВУ ВАРС в неравной степени принимают участие в выполнении проводящей, распределительной и опорной функций.

2. Основная роль в выполнении функций по проведению крови, распределению ее потоков и созданию «мягкого скелета» сердца принадлежит ВУ ВАРС первого вида.

3. В качестве морфометрического эталона нормы ВАРС можно использовать количественное соотношение ВУ разного вида в структуре ВАРС.

Сведения об авторах статьи:

Зенин Олег Константинович – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО ПГУ. Адрес: 440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3. E-mail: zen.olegz@gmail.com.

Сергиенко Анна Альбертовна – аспирант кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО ПГУ. Адрес: 440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3. E-mail: anya.gurieva00@mail.ru.

Кафаров Эдгар Сабирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией ФГБОУ ВО ЧГУ им. А.А. Кадырова. Адрес: 364907, г. Грозный, ул. А. Шерипова, 32. E-mail: edgar.kafaroff@yandex.ru.

Вагабов Ислам Узгенбайевич – к.м.н., ст. преподаватель кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией ФГБОУ ВО ЧГУ им. А.А. Кадырова. Адрес: 364907, г. Грозный, ул. А. Шерипова, 32. E-mail: malsi_85@mail.ru.

Удочкина Лариса Альбертовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Адрес: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: udochkin-lk@mail.ru.

Куртусунов Баговдин Толегенович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Адрес: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: багаага@mail.ru.

Федоров Сергей Владимирович – д.м.н., профессор кафедры хирургии и эндоскопии ИРО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fedorov707@mail.ru.

Гусейнова Сабина Тагировна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Адрес: 367025, г. Махачкала, ул. Ленина. E-mail: vagabova80@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная Организация Здравоохранения. 10 ведущих причин смерти в мире [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 25.10.2024)
2. Ахмедов, В.А. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза / В. А. Ахмедов, А.С. Шевченко, А. Исаева // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 1. – С. 57-62.
3. Morphometric analysis of the coronary arteries: a study of the external diameters / J. Silva [et al.] // Journal of Morphological Sciences. – 2016. – Vol. 33., № 03. – P. 138-141
4. Magliano C.A. da S. Patients` preferences for coronary revascularization: a systematic review / C.A. da S. Magliano [et al.] // Patient Preference and Adherence. – 2018. – Vol. 13. – P. 29-35
5. Аналитическая и трехмерная (3D) анатомия сосудистого русла почки человека / О.К. Зенин [и др.]. – Грозный: Чеченский государственный университет им. Ахмата Абдулхамидовича Кадырова, 2021. – 218 с. ISBN 978-5-91127-323-1
6. Systematic review and meta-analysis of Murray's law in the coronary arterial circulation/ D.J. Taylor [et al.] // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2024. – №327(1). – С. 182-190. doi:10.1152/ajpheart.00142.2024

7. Fleischer, S. Arteries to Capillaries: Approaches to Engineering Human Vasculature / S. Fleischer, D.N. Tavakol, G. Vunjak-Novakovic // *Advanced Functional Materials*. – 2020. – Vol. 30, №37. – P. 1910811. – DOI: 10.1002/adfm.201910811.
8. Зенин О. Количественная анатомия внутриорганных артериальных русел сердца человека / О. Зенин, А.В. Дмитриев, И.С. Милтых // Свидетельство о регистрации базы данных RU 2021623049, 20.12.2021. Заявка № 2021622956 от 14.12.2021
9. Computational fluid dynamic simulation of human carotid artery bifurcation based on anatomy and volumetric blood flow rate measured with magnetic resonance imaging / H. Gharahi [et al.] // *International Journal of Advances in Engineering Sciences and Applied Mathematics*. - 2016. - Vol.8, №1. - P.46-60. DOI:10/f9tbwm.
10. Петренко, В.М. Артериальный скелет квазисегментарного тела человека / В.М. Петренко // *Успехи современного естествознания*. – 2015. – № 9. – С. 32-35.

REFERENCES

1. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. 2007 Aug 7 [cited 2024 Oct 25]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (In Engl).
2. Akhmedov V. A., Shevchenko A.S., Isaeva A. Sovremennye vzglyady na faktory vozniknoveniya i progressirovaniya ateroskleroza. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;3(1):57–62. (In Russ).
3. Silva J.M.L., Nagato A.C., Reis R.B. [et al.]. Morphometric analysis of the coronary arteries: a study of the external diameters. *Morphol Sci*. 2016;33(3):138–141. DOI: 10.4322/jms.093115 (In Engl).
4. Magliano C.A., Monteiro A.L., de Oliveira Rebelo A.R. Patients' preferences for coronary revascularization: a systematic review. *Patient Prefer Adherence*. 2018;13:29–35. (In Engl). <http://doi.org/10.2147/PPA.S188268>.
5. Zenin O. K. [et al.] Analiticheskaya i trekhmernaya (3D) anatomiya sosudistogo rusla pochki cheloveka (Analytical and three-dimensional (3D) anatomy of the vascular bed of the human kidney). Grozny: Chechenskii gosudarstvennyi universitet im. Akhmata Abdulkhamidovicha Kadyrova, 2021:218 (In Russ).
6. Taylor D.J., Saxton H., Halliday I. [et al.]. Systematic review and meta-analysis of Murray's law in the coronary arterial circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2024;327(1):H182–H190. (In Engl). <http://doi.org/10.1152/ajpheart.00142.2024>.
7. Fleischer S., Tavakol D.N., Vunjak-Novakovic G. From arteries to capillaries: approaches to engineering human vasculature. *Adv Funct Mater*. 2020;30(37):1910811. (In Engl). <http://doi.org/10.1002/adfm.201910811>.
8. Zenin O., Dmitriev A.V., Milykh I.S. Kolichestvennaya anatomiya vnutriorgannogo arterial'nogo rusla serdtsa cheloveka (*Quantitative anatomy of the intraorgan arterial bed of the human heart*) Svidetel'stvo o registratsii bazy dannykh RU 2021623049, 20.12.2021. Zayavka № 2021622956 ot 14.12.2021. (In Russ).
9. Gharahi, H., Zambrano, B.A., Zhu, D.C. [et al.] Computational fluid dynamic simulation of human carotid artery bifurcation based on anatomy and volumetric blood flow rate measured with magnetic resonance imaging. *Int J Adv Eng Sci Appl Math* 8, 46–60 (2016). <https://doi.org/10.1007/s12572-016-0161-6>
10. Petrenko V.M. Arterial skeleton of human quasi-segmentary body. *Advances in current natural sciences*. 2015;9:32-35. (In Russ).

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 614.272

© Коллектив авторов, 2024

А.И. Гаврилова, М.С. Балабанов, А.А. Халимова, Ж.С. Сафронова
ИССЛЕДОВАНИЕ РОССИЙСКОГО РЫНКА ТРИПТАНОВ
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический
университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

В статье представлены результаты за 2019-2023 гг. маркетингового исследования российского рынка препаратов триптанов, используемых при приступах мигрени.

Цель работы. Исследование российского рынка селективных агонистов серотониновых 5HT₁-рецепторов с оценкой его динамики и импортозависимости.

Материал и методы. Системный анализ на основе специализированных литературных источников, экономико-статистический анализ базы данных о продажах лекарственных средств DSM Group.

Результаты. Авторами проанализированы объем и динамика продаж триптанов в рублях и в упаковках, динамика изменения долей компаний на рынке противомигренозных препаратов, выявлены компании-производители и торговые наименования лекарственных препаратов, лидирующие на рынке продаж, обозначены причины импортозависимости российского рынка противомигренозных препаратов.

Заключение. В результате системного анализа авторами сделан вывод о высоком объеме продаж триптанов за рассматриваемый период, об активном замещении импортных препаратов отечественными, показано, что в фармацевтической отрасли большое внимание уделяется наращиванию производственных мощностей для производства субстанций в целях расширения номенклатуры производства противомигренозных препаратов и реализации политики независимости России от поставок зарубежных препаратов.

Ключевые слова: головная боль, мигрень, триптаны, динамика продаж, дженерики, импортозамещение.

A.I. Gavrilova, M.S. Balabanov, A.A. Khalimova, Zh.S. Safronova
STUDY OF TRIPTANS ON THE RUSSIAN MARKET

The article presents the results of a marketing study of the Russian market for triptans used for migraines during 2019-2023. The purpose of this work was to study the Russian market of selective agonists of serotonin 5HT₁ receptors, assessing its dynamics and import dependence.

Material and methods. Systemic analysis based on specialized literature sources, economic and statistical analysis of the DSM Group drug sales database.

Results. The authors analyzed volume and dynamics of sales of triptans in rubles and packages, dynamics of changes in company shares on the market of anti-migraine drugs, identified market-leading manufacturing companies and trade names of drugs and determined reasons for the import dependence of the Russian market of anti-migraine drugs.

Conclusion. As a result of the systemic analysis, the authors concluded that there was high sales volume of triptans for the reviewed time, and active replacement of imported drugs with domestic ones. The study demonstrated that the pharmaceutical industry pays great attention to the increase of production capacity for manufacturing substances in order to expand the range of production of anti-migraine drugs and implement the policy of Russian independence from the supply of foreign drugs.

Key words: headache, migraine, triptans, sales dynamics, generics, import substitution.

Периодические и повторяющиеся эпизоды первичной головной боли, к которым относятся мигрень, кластерная головная боль и головная боль напряжения, входят в число самых распространенных расстройств нервной системы как в России, так и по всему миру [1,2]. Среди взрослого населения с головной болью сталкивается каждый второй человек как минимум раз в год, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). При этом от 1,7 до 4% населения ежемесячно испытывают головные боли, продолжающиеся 15 или более дней [3]. Согласно статистике, 50-75% лиц в возрасте 18-65 лет испытывали головную боль на протяжении последнего года, и более 30% из них сообщали о мигрени врачу [4]. Несмотря на небольшие различия по регионам, мигрень встречается у всего населения земного шара, независимо от возраста, расы, географического района, материального обеспечения и, как следствие, уровня жизни. В России наблю-

дается достаточно высокий уровень заболеваемости головными болями, что может быть связано как с физиологическими особенностями населения, так и с повышенным уровнем стресса, нервного напряжения и другими факторами [4]. Определение перечня наиболее перспективных препаратов для лечения мигрени и для дальнейшего производства в целях реализации программы импортозамещения является важной задачей для фармацевтической отрасли.

Исходя из анамнеза пациентов, при не продолжительных приступах (длительностью до 1 дня) слабой или умеренной интенсивности используются простые или комбинированные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), такие как парацетамол, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, напроксен, кеторолак и кодеинсодержащие препараты. Однако НПВС при мигренях показывают слабую эффективность, поэтому часто применяют

узконаправленные лекарственные средства – триптаны, фармакотерапевтическое действие которых заключается в сужении избыточно расширенных сосудов с последующим ингибированием выделения противовоспалительных вазоактивных нейропептидов нервными окончаниями тройничного нерва, а также подавление передачи нервных импульсов на уровне ствола головного мозга [5].

Триптаны стали результатом целенаправленного поиска веществ – прямых агонистов рецепторов 5-НТ [6]. Они являются специфическими и селективными агонистами 5-НТ₁ рецепторов (5-НТ_{1B}, 5-НТ_{1D} и/или 5-НТ_{1F}) [5]. Несмотря на то, что триптаны работают в любой фазе приступа после появления головной боли, их наиболее ранний прием повышает эффективность лечения. В настоящее время существуют семь международных непатентованных наименований (МНН) представителей класса триптанов. Четыре препарата из них зарегистрированы в России (элетриптан, суматриптан, золмитриптан, ризатриптан).

Кроме того, в терапии мигреней применяются препараты, в состав которых входит эрготамин, например «Номигрэн» (камаклофин + кофеин + меклоксамин + пропифеназон + эрготамин), «Кофетамин» (кофеин + эрготамин). Эти препараты, оказывающие противомигренозное, спазмолитическое и анальгезирующее действие. Эрготаминсодержащие препараты могут назначаться совместно с нестероидными противовоспалительными средствами и противорвотными средствами.

Следует заметить, что новой терапией стали таргетные препараты для профилактики мигрени. Это моноклональные антитела к основному болевому медиатору мигрени кальцитонин-ген-родственному пептиду или его рецептору (или анти-CGRP моноклональные антитела) [7,8,9]. Препараты первого выбора для профилактики мигрени также включают в себя бета-адреноблокаторы (метопролол, пропранолол), противоэпилептические препараты (топирамат) и ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс для лечения хронической мигрени [10]. Профилактика и лечение (купирование) мигреней включают в себя лекарственные препараты из различных терапевтических классов, применяющихся по широкому спектру показаний. По итогам 2019-2023 гг. мировой рынок препаратов для лечения мигреней рос очень высокими темпами – около 30% в год – за счет появления препаратов, на основе моноклональных антител [11]. В клинических рекомендациях [10] отмечается, что наибольшей эффективностью при купировании средних и тяжелых приступов мигрени обладают препараты триптанов, поэтому целью работы стали исследование российского рынка селективных агонистов серотониновых 5НТ₁-рецепторов и оценка его динамики и импортозависимости.

Материал и методы

Информационной базой исследования являются данные о продажах лекарственных препаратов компании DSM Group за 2019-2023 гг. в конечных ценах [12], данные Государственного реестра лекарственных средств, клинические рекомендации по лечению мигрени. Поиск информации проводился в электронных научных библиотеках (eLibrary, Scopus и др.), на специализированных порталах и СМИ фармацевтической отрасли.

Методы исследования: статистическое наблюдение, систематизация, обобщение, группировка и сравнение результатов.

Результаты и обсуждение

Объем продаж триптанов по итогам 2023 г. составил 6,7 млн упаковок на сумму 2,56 млрд рублей (см. рисунок).

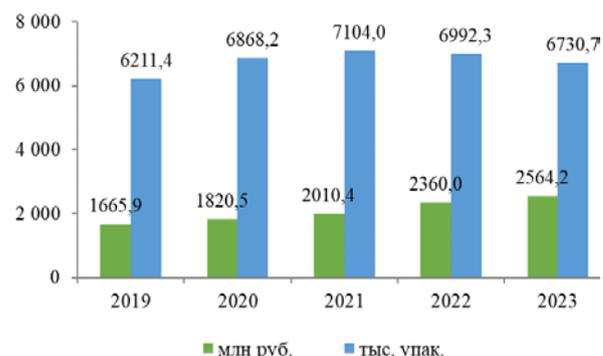


Рис. Динамика объема продаж триптанов в натуральном и стоимостном выражении

Статистическое наблюдение показало, что рынок рос как в стоимостном, так и в натуральном выражении – 11,4% в год в рублях и 2,0% в год в упаковках. Отдельно следует отметить рост в натуральном выражении в течение пяти лет подряд даже с учетом того, что у наиболее популярных торговых марок в десятки раз выросли продажи «больших» упаковок – №10 и №12 при одновременном уменьшении продаж упаковок №2 и №4.

Сегмент более чем на 99% представлен розничным сегментом, все препараты являются рецептурными. Сравнительный анализ динамики продаж по отдельным МНН показал, что наиболее активно растущими препаратами стали препараты на основе золмитриптана – 67,5% и 35,6% прироста в среднем в год в рублях и упаковках соответственно (табл. 1). Суматриптан в течение всего периода занимал более 90% рынка в стоимостном и более 85%

в натуральном выражении, что говорит о положительной динамике, несмотря на снижение продаж в упаковках в 2023 г. В течение пяти лет ушли с рынка импортные препараты «Имигран» и «Рапимед», снизились продажи препарата «Сумиг», в то же время появились

отечественные дженерики суматриптана компаний «Вертекс», «Реневал» и др. В 2022-2023 гг. были зарегистрированы отечественные дженерики ризатриптана «Капориза» («ФармФирма «Сотекс») и «Релонова» («НоваМедика»).

Таблица 1

МНН	Продажа, млн руб.					Темп прироста, %
	Продажа, тыс. упак					
	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.	
Золмитриптан	19,0	28,8	39,4	58,3	149,8	67,5
	85,2	115,3	129,9	197,4	287,8	35,6
Ризатриптан	-	-	-	-	13,2	-
	-	-	-	-	24,8	-
Суматриптан	1 429,0	1 663,5	1 807,6	2 100,6	2 189,6	11,3
	5 769,2	6 561,6	6 741,3	6 557,3	6 166,4	1,7
Элетриптан	217,9	128,2	163,4	201,0	211,6	-0,7
	357,0	191,3	232,8	237,6	251,8	-8,4

В 2019-2023 гг. на российском рынке были представлены лекарственные препараты из 12 стран от 28 компаний, из которых 16 – отечественные. Они занимали 69,0% в натуральном выражении и 60,0% в стоимостном выражении в 2023 г., доля выросла с 61,3% и 54,4% соответственно. Препаратами отечественного производства представлены все МНН, за исключением элетриптана.

В ходе изучения динамики изменения долей компаний на рынке противомигренозных препаратов было отмечено, что одну из лидирующих позиций за последние три года занимает израильская компания «Тева» как в стоимостном, так и в натуральном выражении. С 2021 по 2023 гг. доля компании в стоимостном выражении увеличилась несущественно – на 1,3%, в натуральном выражении доля снизилась с 34,4 до 24,2%.

Лидирующие позиции на рынке занимают российские компании «Канонфарма Продакшн» (доля в 2023 г. 17,8%), «Верофарм» (10,4%). В целом, в стоимостном выражении состав пяти ведущих компаний не изменился за последние 3 года (табл. 2). В натуральном выражении в список лидеров входит российская компания «Алиум»

(9,2%). На четвертом месте находится российская компания «Атолл», увеличившая свою долю в стоимостном выражении на 2,3% с 2021 по 2023 гг. В натуральном выражении перечень ведущих компаний стабилен и не изменился.

На российском рынке триптанов представлены отечественные лекарственные препараты, лидирующие по продажам и заменяющие аналогичные импортные средства (табл. 3). Лекарственные препараты представлены в виде таблеток, покрытых оболочкой (более 98% продаж в упаковках и рублях), таблеток, диспергируемых в полости рта «Капориза» (ризатриптан), а также в форме назального спрея – «Имигран» (суматриптан) и «Эксенза» (золмитриптан).

В стоимостном и натуральном выражении в тройку лидеров входят отечественные препараты «Суматриптан Канон» (17,80% и 13,79% соответственно), Суматриптан («Атолл», «БФЗ», «Промомед», в сумме 15,67% и 29,92% соответственно). Компания «Тева» представлена одной торговой маркой, поэтому доля «Суматриптан-Тева» тождественна доле производителя, занимаемой на российском рынке триптанов (табл. 2 и 3).

Таблица 2

В стоимостном выражении			В натуральном выражении		
Компания-производитель	Страна	Доля, %	Компания-производитель	Страна	Доля, %
Teva Pharmaceutical Industries LTD	Израиль	25,67	Teva Pharmaceutical Industries LTD	Израиль	24,17
Канонфарма Продакшн ЗАО	Россия	17,80	Канонфарма Продакшн ЗАО	Россия	13,79
Верофарм ОАО	Россия	10,42	Алиум ПФК ООО	Россия	9,23
Viatrix Inc	США	8,20	Атолл ООО	Россия	8,24
Атолл ООО	Россия	6,01	Березовский фармацевтический завод (БФЗ) ЗАО	Россия	8,16
Polpharma SA	Польша	5,86	Промомед РУС ООО	Россия	7,62
Алиум ПФК ООО	Россия	5,48	Вертекс АО	Россия	6,86
Вертекс АО	Россия	4,75	Верофарм ОАО	США	5,36
Березовский фармацевтический завод (БФЗ) ЗАО	Россия	3,87	Viatrix INC	Россия	3,72
Северная звезда НАО	Россия	2,96	Polpharma SA	Польша	2,98

Торговые наименования, лидирующие по объему продаж

В стоимостном выражении			В натуральном выражении		
Торговое наименование	Страна	Доля, %	Торговое наименование	Страна	Доля, %
Суматриптан-Тева	Израиль	25,67	Суматриптан	Россия	29,92
Суматриптан Канон	Россия	17,80	Суматриптан-Тева	Израиль	24,17
Суматриптан	Россия	15,67	Суматриптан Канон	Россия	13,79
Амигренин	Россия	10,42	Суматриптан-Алиум	Россия	9,27
Релпакс	США	8,20	Амигренин	Россия	5,36
Сумамигрэн	Польша	5,86	Релпакс	США	3,72
Суматриптан-Алиум	Россия	5,59	Сумамигрэн	Польша	2,98
Золмитриптан-СЗ	Россия	2,96	Суматриптан Реневал	Россия	2,91
Эксенза	Россия	2,12	Золмитриптан-СЗ	Россия	2,56
Суматриптан Реневал	Россия	1,89	Эксенза	Россия	0,86

Российский рынок подвержен высокой импортозависимости в сегменте противомигренозных препаратов. В соответствии с методикой, разработанной для оценки локализации производства лекарственных препаратов с учетом страны происхождения активной фармацевтической субстанции (АФС) [13] было выяснено, что по полному производственному циклу из субстанции, синтезированной внутри предприятия, производится только препарат «Эксенза» («Фармамед», золмитриптан). Препарат «Капориза» («ФармФирма «Сотекс», ризатриптан) полностью производится в Индии несмотря на то, что страной, держателем регистрационного удостоверения, является Россия. Остальные препараты локализованы до стадии изготовления готовой лекарственной формы на российских предприятиях, в том числе с использованием контрактных площадок. В производстве «Суматриптана» компании АО «Биохимик» используются и импортные АФС и субстанция своего производства. Основным поставщиком АФС триптанов является Индия, в том числе для производства польских и израильских препаратов, кроме того, субстанцию поставляет Испания.

За последние годы доля отечественных препаратов выросла, однако обеспечение инновационными противомигренозными препаратами является сложной задачей. Используемые в настоящее время триптаны были запатентованы в конце XX века, и на данный момент сроки патентной защиты по ним истекли.

Приоритетом развития сегмента препаратов для лечения мигреней должно стать освоение отечественного производства. Одним из важнейших вызовов для отечественного фармацевтического производства является доступность необходимых сырья и материалов. В данный момент явно прослеживается импортозависимость от индийских субстанций. Наиболее привлекательным как для производства субстанции, так и для готовой ле-

карственной формы является суматриптан, так как он занимает большую часть рынка, показывает положительную динамику продаж и, несмотря на наличие триптанов с более высокими показателями биодоступности, длительным периодом полураспада в плазме, сохраняет на российском рынке сильные позиции. В то же время самым быстрорастущим препаратом стал золмитриптан, объемы продаж которого в натуральном выражении превысили продажи элетриптана в 2023 г.

Анализируя перспективы рынка триптанов, нужно помнить о том, что с расширением профилактической терапии мигрени потребность в купировании приступов мигрени может сокращаться. Активные разработки ведутся в направлении поиска новых моноклональных антител и в создании новых классов противомигренозных препаратов. Так, в 2024 году в России был зарегистрирован новый препарат «Вайэпти®» (H.Lundbeck, эптинезумаб), а в зарубежных странах с 2018 года зарегистрирован «Эмгалити» (Eli Lilly, галканезумаб). Составить конкуренцию триптанам могут новые классы препаратов, которые специально разработаны для лечения и профилактики мигрени – гепанты [14] и дитаны [15]. Среди одобренных к применению гепантов являются «Кьюлипта» (Abbvie, атогепант), «Юбрелви» (Allergan, уброгепант), а среди дитанов – «Рейвау» (Eli Lilly, ласмидитан) [15]. Данные препараты уже применяются в Соединённых Штатах Америки и Европе, но в России ещё они не зарегистрированы.

Заключение

По результатам проведенного исследования было установлено, что объем продаж триптанов за последние годы растет высокими темпами как в стоимостном, так и в натуральном выражении. Происходит активное замещение импортных препаратов отечественными, что стимулирует научно-исследовательский потенциал отрасли. Немаловажное внимание уделяется разработке и производству субстанций, из которых полу-

чают импортные препараты, а также наращиванию производственных мощностей, что в будущем позволит увеличить независимость России от поставок зарубежных лекарственных препаратов. В связи с этим перед россий-

скими компаниями стоит важная задача по расширению номенклатуры производства противомигренозных препаратов и углублению локализации промышленности в целях реализации политики импортозамещения.

Сведения об авторах статьи:

Гаврилова Анастасия Игоревна – магистрант кафедры экономики и управления ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 14 А. E-mail: anastasia.gavrilova@spcru.ru.

Балабанов Максим Сергеевич – аспирант кафедры экономики и управления ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 14 А. E-mail: balabanov.maksim@pharminnotech.com.

Халимова Алина Азатовна – ст. преподаватель кафедры экономики и управления ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 14 А. E-mail: alina.khalimova@pharminnotech.com.

Сафронова Жанна Сергеевна – к.пед.н., доцент кафедры экономики и управления ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 14 А. E-mail: janna.safronova@pharminnotech.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азимова, Ю.Э. Триптаны: эра специфического лечения мигрени // *Нервные болезни*. – 2017. – №1. – С. 10-14.
2. Садох, К.А. Современные тенденции в диагностике редких форм головной боли (обзор литературы и клиническое наблюдение) / К.А. Садох, А.М. Головки // *Международный неврологический журнал*. – 2017. – №4 (90). – С. 60-66.
3. Социально-экономическое бремя хронической мигрени в России / А.С. Колбин [и др.] // *Качественная клиническая практика*. – 2018. – №3. – С.82-86.
4. Головные боли. – Всемирная организация здравоохранения. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> (дата обращения 04.06.2024)
5. Шахбазян, А.Э. Клинический анализ триптанов для купирования приступов мигрени / А.Э. Шахбазян, Е.М. Евдокимова, Г.Р. Табеева // *Русский медицинский журнал*. – 2017. – №9. – С. 660-663.
6. Последнее поколение триптанов в лечении мигрени: новый отечественный препарат // *Неврология*. – 2017. – № 9, Т. 25 – С. 657-658.
7. Препарат Аджови – эффективное лечение мигрени // *Университетская клиника головной боли*. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://headache.ru/services/preparat-adzhovi-effektivnoe-lechenie-migreni> (дата обращения 16.06.2024).
8. Эренумаб облегчил симптомы мигрени лучше неспецифических препаратов // N+1. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://nplus1.ru/news/2024/04/01/erenumab> (дата обращения 16.06.2024).
9. Долгожданный прорыв в борьбе с мигренью: антитела предотвращают приступы болезни // *MEDCONS*. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://medconsonline.com/ru/blog/novoe-v-lechenii-migreni> (дата обращения 16.06.2024).
10. Клинические рекомендации. Мигрень [Электронный ресурс] / Всероссийское общество неврологов, Межрегиональная общественная организация «Российское общество по изучению головной боли» // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2 (дата обращения: 04.06.2024).
11. Global Use of Medicines 2024. Outlook to 2028. - IQVIA Institute for Human Data Science. [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/the-global-use-of-medicines-2024-outlook-to-2028>
12. DSM Group. – База данных: сайт. [Электронный ресурс]. – URL: <https://dsm.ru/> (дата обращения: 04.06.2024)
13. Халимова, А.А. Анализ локализации производства биотехнологических лекарственных препаратов в России с учетом происхождения активных фармацевтических субстанций / А.А. Халимова, А.С. Орлов, А.А. Таубэ // *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 53-61. DOI 10.30895/1991-2919-2024-14-1-53-61.
14. Гепанты для купирования приступов мигрени / И.С. Ядгаров [и др.] // *Российский неврологический журнал*. – 2022. – №27(3). – С. 5-10. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-3-5-10>.
15. «Рейвау»: совершенно новое лекарство против острой мигрени [Электронный ресурс] // *Мосмедпрепараты*. URL: <https://mosmedpreparaty.ru/news/18847> (Дата обращения 23.07.2024)

REFERENCES

1. Azimova, Yu.E. Triptans: Age of Disease-specific Migraine Treatment 2017;(1); 10-14. (In Russ).
2. Sadokha, K.A., Golovko, A.M. Sovremennye tendentsii v diagnostike redkikh form golovnoi boli (obzor literatury i klinicheskoe nablyudenie) (Current trends in the diagnosis of rare forms of headache (literature review and clinical observation)). *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal* (International neurological journal). 2017; 4(90):60-66. (In Russ).
3. Kolbin, A.S., Naprienko, M.V., Artemenko, A.R., Vilyum, I.A., Latysheva, N.V. Socio-economic burden of chronic migraine in Russia. *Qualitative clinical practice*. 2018.(3):82-86. (In Russ).
4. Headaches. – World Health Organization. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> (In Russ).
5. Shahbazyan A.E., Evdokimova E.M., Tabeeva G.R. Clinical analysis of triptans for the relief of migraine attacks. *Russian Medical Journal*. 2017;9:660-663. (In Russ)
6. The latest generation of triptans in the treatment of migraine: a new domestic drug. *Neurology*.2017;(9);Vol.25:657-658. (In Russ).
7. The drug Ajovi is an effective treatment for migraine. *University Headache Clinic*. URL: <https://headache.ru/services/preparat-adzhovi-effektivnoe-lechenie-migreni> (In Russ).
8. Erenumab alleviated migraine symptoms better than nonspecific drugs. N+1. URL: <https://nplus1.ru/news/2024/04/01/erenumab> (In Russ).
9. The long-awaited breakthrough in the fight against migraine: antibodies prevent attacks of the disease. *MEDCONS*. URL: <https://medconsonline.com/ru/blog/novoe-v-lechenii-migreni> (In Russ).
10. Clinical recommendations. Migraine. All-Russian Society of Neurologists, Interregional public organization “Russian Society for the Study of Headache”. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2 (In Russ).
11. DSM Group. – Database: website. URL: <https://dsm.ru/> (In Russ).
12. Global Use of Medicines 2024. Outlook to 2028. – IQVIA Institute for Human Data Science. [Electronic resource]. URL: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/the-global-use-of-medicines-2024-outlook-to-2028>
13. Khalimova A.A., Orlov A.S., Taube A.A. Analysis of biopharmaceutical manufacturing localization in Russia considering the country of origin of active pharmaceutical ingredients. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):53–61. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-53-61> (in Russ.)
14. Yadgarov I.S., Filatova E.G., Golubev V.L., Berdnikova A.V. Relief of migraine attack – gepants. *Russian neurological journal*. 2022;27(3):5-10. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-3-5-10> (in Russ.).
15. «Reyvau»: a completely new medicine against acute migraine. *Mosmedpreparaty*. [Electronic resource]. URL: <https://mosmedpreparaty.ru/news/18847> (In Russ).

Е.И. Грибкова^{1,2}, А.А. Скрипко³, К.В. Сударенко¹, О.З. Мустаев⁴
**АНАЛИЗ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ
ИНФОРМАЦИОННО-КОНСУЛЬТАЦИОННОЙ УСЛУГИ
ПОТРЕБИТЕЛЯМ СТАРШЕГО ПОКОЛЕНИЯ**

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы», г. Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова», г. Москва

³ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Иркутск

⁴Филиал ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», г. Москва

Информационное обеспечение в аптечных организациях повышает качество оказания фармацевтической помощи, в том числе и потребителям старшего поколения.

Целью данной работы явилось изучение особенностей информационного обеспечения потребителей старшего поколения.

Материал и методы. Исследование проводилось в аптеках г. Москвы и г. Тулы. В исследовании были использованы результаты анкет 424 потребителей старшего поколения (210 опрошены в аптеках г. Москвы и 214 – в аптеках г. Тулы) и использованы методы контент-анализа: сравнения, графический, статистический, социологический.

Результаты. В процессе исследования были изучены основные причины выбора аптечной организации и определены критерии фармацевтического консультирования и информирования по степени важности потребителей старшего поколения. Большая часть респондентов выбирают аптечную организацию из-за удобства ее расположения, а респонденты возрастной группы (60-73 года) выбирают те аптечные организации, в которых им оказали профессиональную консультацию. При изучении информационного обеспечения данной категории потребителей были изучены основные причины их удовлетворенности оказанной услугой (подбор более эффективного и дешевого лекарственного препарата (ЛП), экономия времени в сравнении с посещением поликлиники) и неудовлетворенности данной услугой (незнание сотрудниками аптеки собственного ассортимента, их непрофессионализм, а также отсутствие доверия потребителей к представленной информации). Были определены положительные и отрицательные стороны фармацевтического консультирования и информирования. По результатам исследования была построена сравнительная таблица критериев фармацевтического консультирования и информирования потребителей старшего поколения. Итоговым результатом исследования стал разработанный информационный потребительский листок для лекарственного препарата (ЛП) «Настойка пустырника», который был адаптирован для потребителя старшего поколения. Он содержал основную информацию по ЛП с учетом социально-психологических особенностей данной категории потребителей.

Заключение. Полученные результаты исследования могут быть внедрены в аптечную практику и помогут повысить качество оказания фармацевтической помощи потребителям старшего поколения.

Ключевые слова: розничная аптечная организация, сотрудники аптеки, фармацевтическое консультирование, потребитель гериатрического возраста, аптечная организация, информирование, лекарственный препарат.

E.I. Gribkova, A.A. Skripko, K.V. Sudarenko, O.Z. Mustaev
**ANALYSIS OF INFORMATION
AND CONSULTING SERVICES TO OLDER CONSUMERS**

Information support in pharmacies improves the quality of pharmaceutical care, including for older consumers.

The purpose of this work was to study the features of information support for older consumers.

Material and methods. The study was conducted in pharmacies in Moscow and Tula. The study used the results of 424 questionnaires of older consumers (210 were interviewed in Moscow pharmacies and 214 in Tula pharmacies). Methods: content analysis, comparison method, graphic, statistical, sociological.

Results. The study examined the main reasons for choosing a pharmacy and determined the criteria for pharmaceutical consulting and information according to the degree of importance for older consumers. Most respondents choose a pharmacy because of its convenient location, but respondents in the 60-73 age groups choose those pharmacies where they received professional advice. When studying the information support of this category of consumers, the main reasons for satisfaction (selection of a more effective and cheaper drug, saving time compared to visiting a polyclinic) and dissatisfaction with this service (lack of knowledge of the assortment, incompetence, lack of trust in the information provided to the consumer) were studied. Positive and negative aspects of pharmaceutical consulting and information were also identified. Based on the results of the study, a comparative table of criteria for pharmaceutical consulting and informing of older consumers was constructed. The final result of the study was the developed consumer information leaflet for the drug «Motherwort Tincture», which was adopted for the older consumer, containing basic information on the drug, taking into account the socio-psychological characteristics of this category of consumers.

Conclusions. The obtained results of the study can be implemented in pharmacy practice and will help to improve the quality of pharmaceutical care to older consumers.

Key words: retail pharmacy organization, pharmacy staff, pharmaceutical consulting, geriatric consumer, pharmacy organization, information, medicinal product.

Анализ нормативно-правового регулирования оказания медицинской и фармацевтической помощи гражданам РФ за последнее время показал, что большое внимание уделяется пациентам старшего поколения. Данная категория имеет свои особенности как в со-

стоянии здоровья (большое количество заболеваний, причем большая часть из них хронические), так и в психоэмоциональном поведении, что влияет на восприятие информации при фармацевтическом консультировании и информировании.

Целью данного исследования явилось проведение сравнительного анализа обеспечения потребителей старшего поколения информацией аптечной организации.

Материал и методы

В данной работе освещены следующие методы исследования: контент-анализ, сравнение, графический, статистический, социологический. Проведен анализ 424 анкет, в которых в качестве респондентов представлены потребители аптек старшего поколения (210 опрошены в аптеках г. Москвы и 214 – в аптеках г. Тулы). В первом блоке анкеты вопросы были направлены на изучение характеристик, являющихся приоритетом выбора потребителями аптечных организаций. Вторая часть анкеты направлена на выявление положительных и отрицательных сторон фармацевтического консультирования и информирования на уровне розничной аптечной организации, а также на возможное выявление информационной асимметрии при предоставлении информационно-консультационной услуги. В заключительном блоке анкеты потребителям был представлен разработанный нами информационный листок по ЛП. Необходимо отметить, что нами было выделено две основные возрастные группы: первая группа – потребители 60-73 лет, вторая возрастная группа – 74-100 лет.

Результаты и обсуждение

В данном исследовании были выделены основные три блока анкеты. Первый блок исследования включал в себя анализ факторов выбора аптечной организации для потребителей старшего поколения. Анализ полученных результатов в ходе анкетирования потребителей старшего поколения в г. Туле показал, что выбор аптечных организаций опирается на следующие характеристики: первая возрастная группа выбирает аптеку по удобному месту расположения – 37% опрошенных и разнообразию ассортимента – 17%, вторая возрастная группа фактором выбора аптечной организации определила также эти два показателя. Однако, в дополнение ими был обозначен и еще один признак выбора аптечной организации – предоставление фармацевтическими работниками фармацевтического консультирования о надлежащем качестве. Анализ результатов опроса посетителей аптеки г. Москвы старшего поколения показал, что по данному вопросу они выбирают абсолютно такие же факторы, как и в аптеках г. Тулы. Разница только в определении по значимости каждого из выбранных факторов. Наиболее значимым для московских пациентов фактором является удобство расположения аптечной организации, на втором месте –

предоставление надлежащего уровня консультирования, на третьем месте – ассортимент препаратов.

На следующем этапе нашего исследования были определены положительные и отрицательные стороны предоставления информации сотрудниками аптек. В тульских аптечных организациях потребители определили следующие положительные стороны: для лиц 60-73 лет – это подбор более эффективного ЛП – 31,46%; подбор более дешевого ЛП – 24,72%; разъяснение особенностей дозирования и применения ЛП – 12,36%; предоставление противопоказаний к ЛП – 10,11%; затрата меньшего времени чем при посещении врача в поликлинике, – 20,22%. Затруднились ответить 1,12%. Для лиц 74-100 лет: подбор более эффективного ЛП – 34,21%; подбор более дешевого ЛП – 34,21%; разъяснение особенностей дозирования и применения ЛП – 10,53%; разъяснение противопоказаний к ЛП – 2,63%; затрата меньшего времени, чем при посещении врача в поликлиники, – 15,79%.

Также респонденты г. Тулы обозначали отрицательные стороны фармацевтического консультирования и информирования. Ответы лиц 60-73 лет: невозможно подобрать схему лечения – 20,86%; нельзя уточнить диагноз – 25,87%; беспокойство, связанное с тем, что будут рекомендовать более дорогой, а не более эффективный ЛП – 23,64%; наличие непрофессионализма и грубости аптечных работников – 31,64%. Ответы лиц 74-100 лет: невозможно подобрать схему лечения – 9,41%; уточнить диагноз – 30,63%; беспокойство, что будут рекомендовать более дорогой, а не более эффективный ЛП – 43,15%; наличие непрофессионализма и грубости сотрудников аптеки – 11,11%.

При анализе проведенного консультирования обеим возрастным группам в г. Москве было выявлено, что для большей части потребителей положительными сторонами был подбор более эффективного ЛП, но при этом среди отрицательных характеристик предоставления информации будет и «рекомендация более дорогого ЛП». Также в качестве характеристики положительным знаком явилась экономия времени при посещении аптеки и получения информации у сотрудника аптеки. Вариант ответа на вопрос о противопоказаниях к ЛП был выбран меньшим количеством респондентов как в первой возрастной группе, так и во второй. В качестве отрицательных характеристик при информационном обеспечении потребителей старшего поколения в г. Москве преобладали варианты «отсутствие определе-

ния схемы лечения» – 48% и 53% во второй и первой возрастных группах соответственно. К отрицательным сторонам также были отнесены: «невозможность уточнить диагноз», «риск рекомендации более дорогого препарата». Необходимо отметить, что среди московских потребителей старшего поколения не нашлось

ни одного респондента, который бы остался полностью довольным оказанной услугой.

Проведенный анализ полученных результатов анкетирования позволил определить характеристики, предварительно обозначенные респондентами г. Москвы и г. Тулы. Данные представлены в таблице.

Таблица

Характеристики	Ответы потребителей г. Тулы	Ответы потребителей г. Москвы
Выбор аптеки	Удобное расположение аптеки	Удобное расположение аптеки
Требования к ассортименту	Рекомендация врача	Рекомендация врача
Ассортиментная группа предпочтительная для консультирования	Консультация по лекарственному препарату	Консультация по лекарственному препарату
Важность информирования по шкале от 1 до 5 баллов	5 баллов	5 баллов
Вид информации, наиболее важный при консультировании	Цена, противопоказания	Подбор более эффективного лекарственного препарата
Характеристика, которой необходимо дополнить информационную услугу	Индивидуальный подход	Добавить сотрудникам алгоритм ответа при консультировании

По результатам исследования нами разработан информационный листок потребителя. Для эксперимента был определен лекарственный препарат из лекарственного растительного сырья «Пустырника настойка». Данный лист, разработанный с учетом социально-демографических и психологических особенностей группы потребителей, является дополнительным информационным носителем. Выбор ЛП «Пустырника настойка» объясняется тем, что данный ЛП, по мнению врачей, достаточно часто приобретается потребителями старшего поколения. Информация, представленная в информационном листке, составлена

на основе инструкции по медицинскому применению и пожеланиям потребителей, выявленных при проведении социологического опроса (см. рисунок). Большая часть потребителей (74%) во всех возрастных группах показала, что им сложно воспринимать тот объем информации, который представлен в инструкции по медицинскому применению. Также нами был проведен расчет изменения оптовой цены одной упаковки ЛП «Настойка пустырника», если в неё вкладывать информационный лист, – 27 копеек без НДС (32 копейки с НДС). Цена заказа печатных форм для производства данного листа – 30000 рублей.

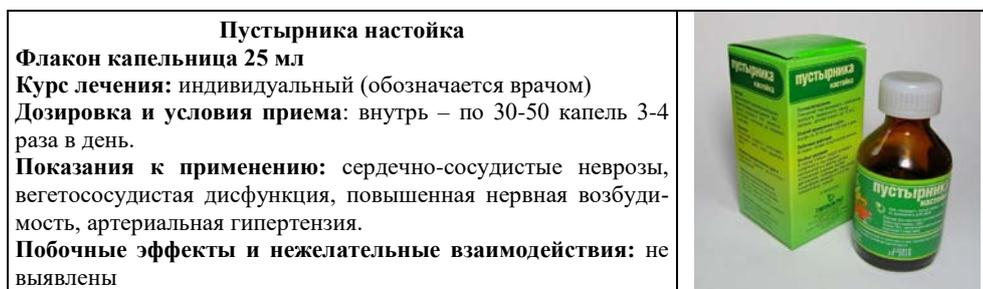


Рис. Демо-версия потребительского информационного листка для лекарственного препарата «Пустырника настойка»

Заключение. В рамках представленного исследования были изучены основные критерии выбора аптечных организаций потребителями старшего поколения, обозначены положительные и отрицательные стороны предоставления информации в аптеках и представлена сравнительная таблица основных характеристик информационно-консультационной услуги среди потребителей старшего поколения в г. Москве и г. Туле. Результатом проведенного исследования явился разработанный информационный листок для безрецептурного ЛП «Пустырника настойка», предназначенный для повышения уровня оказания фармацевтической помощи потребителям пожилого возраста.

тационной услуги среди потребителей старшего поколения в г. Москве и г. Туле. Результатом проведенного исследования явился разработанный информационный листок для безрецептурного ЛП «Пустырника настойка», предназначенный для повышения уровня оказания фармацевтической помощи потребителям пожилого возраста.

Сведения об авторах статьи:

Грибкова Елена Ивановна – к. фарм. н., доцент кафедры управления и экономики фармации Медицинского института РУДН; доцент кафедры фармацевтической химии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Ломоносовский пр., 27/1. E-mail: lenaimk@yandex.ru.

Скрипко Анна Анатольевна – к. фарм. н., доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО Иркутский ГМУ Минздрава России. Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, E-mail: anna_kulakova@mail.ru.

Сударенко Кристина Вячеславовна – к. фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации Медицинского института РУДН. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: sudarenko-kv@rudn.ru.

Мустаев Олег Зинурович – к.б.н., доцент кафедры организации и тактики медицинской службы филиала ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова в г. Москве. Адрес: 107392, г. Москва, ул. Малая Черкизовская, 7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пожилые люди как особая категория посетителей аптек / В.В. Кугач [и др.]//Геронтология научно-практический журнал. – 2013. – Т. 1, №2. – С.189-201.
2. Пасечникова, М.А. Инновационные подходы к оптимизации информационной деятельности аптеки: автореф. дис. ...канд. фарм. наук. – Белгород, 2016. – 25 с.
3. The role of community pharmacists in patient counseling and health education: a survey of their knowledge and level of involvement in relation to type 2 diabetes mellitus / D. Erku [et al]//IPRP. – 2017. – Vol. 6. – P.137-43 DOI: 10.2147/IPRP.S140777
4. Self-medication and role of pharmacist in patient education [Электронный ресурс] / L. Esfandiari [et al] // IJHP. – 2018. – Vol. 3. URL: <https://escipub.com/Articles/IJHP/IJHP-2018-08-0701> (дата обращения: 18.06.2024)
5. The practice of OTC counseling by community pharmacists in Parana, Brazil / Halila G [et al]// Pharmacy Practice. – 2015. – Vol. 13, N 4. – P.597-601 DOI: 10.18549/PharmPract.2015.04.597
6. Hamarneh Y.N.A., Hemmelgarn B., Curtis C. [et al.] Community pharmacist targeted screening for chronic kidney disease / Y. Hamarneh [et al] // CPJ/RPC. – 2016. – Vol. 149, N 1. – P.13-17 DOI: 10.1177/1715163515618421
7. Attitude and Practice of Patients toward Pharmaceutical Drugs in Al-leith health Centers, Saudi Arabia 2017/A.Hamdoon [et al]//IOSR-JNHS. – 2018. – Vol. 7, N 1. – P.39-43 DOI: 10.9790/1959-0701073943

REFERENCES

1. Kuhach V.V., Troina S.G., Tarasova E.N. [et al.] Old-aged people as a special category of pharmacy clients. Gerontologiya nauchno-prakticheskii zhurnal. 2013; 1(2):189-201. (in Russ.)
2. Pasechnikova, M.A. Innovatsionnye podkhody k optimizatsii informatsionnoi deyatelnosti apteki (Innovative approaches to optimizing pharmacy information activities): avtoref. dis. ...kand. farm. nauk. Belgorod, 2016:25. (in Russ.)
3. Erku D.A., Belachew S.A., Mekuria A.B. [et al]. The role of community pharmacists in patient counseling and health education: a survey of their knowledge and level of involvement in relation to type 2 diabetes mellitus. IPRP. 2017; 6:137-43. (in Engl) DOI:10.2147/IPRP.S140777
4. Esfandiari L., Nepal A., Rafi S.M.D., Kannan G. Self-medication and role of pharmacist in patient education IJHP. 2018; 3. [Electronic resource]. URL: <https://escipub.com/Articles/IJHP/IJHP-2018-08-0701> (in Engl)
5. Halila G.C., Junior E.H., Otuki M.F. The practice of OTC counseling by community pharmacists in Parana, Brazil. Pharmacy Practice. 2015;13 (4): 597-601. (in Engl). DOI: 10.18549/PharmPract.2015.04.597
6. Hamarneh Y.N.A., Hemmelgarn B., Curtis C. [et al]. Community pharmacist targeted screening for chronic kidney disease. CPJ/RPC. 2016; 149(1): 13-17. (in Engl.). DOI: 10.1177/1715163515618421
7. Hamdoon A.A.E., Almatani Y.A., Alomari R.A. [et al]. Attitude and Practice of Patients toward Pharmaceutical Drugs in Al-leith health Centers. Saudi Arabia 2017. IOSR-JNHS.2018;7(1):39-43. (in Engl) DOI: 10.9790/1959-0701073943

УДК 338.532.4.025.24

© К.Ж. Сатыбалдиев, Г.Я. Ибрагимова, Э.А. Ахметова, 2024

К.Ж. Сатыбалдиев¹, Г.Я. Ибрагимова², Э.А. Ахметова² СПЕЦИФИКА ЦЕНООБРАЗОВАНИЯ НА РЫНКЕ

ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Государственная политика ценообразования на лекарственные средства Кыргызской Республики имеет решающее значение для обеспечения доступа населения к фармакотерапии. Это влияет на стоимость лекарственных средств (ЛС), делая их более приемлемыми для тех, кто в них нуждается.

Цель работы – изучение специфики ценообразования на лекарственные средства в Кыргызской Республике.

Материал и методы. В работе использованы данные официальных сайтов систем здравоохранения и министерства юстиции Кыргызской Республики. Были применены методы: логический, аналитический, статистический, графический, а также контент-анализа.

Результаты. В работе представлены механизмы и ключевые факторы формирования цен на лекарственные средства в Кыргызской Республике, изложены особенности государственного контроля за соблюдением ценообразования. Показана регрессивная шкала наценок, предельные оптовые и розничные цены, зависящие от базовой цены за единицу товара. Разработана процедура ценообразования в Кыргызской Республике, включающая 6 этапов. Определены позитивные и негативные стороны регулирования ценообразования на лекарственные средства. Выявлено, что ценообразование в Кыргызской Республике определяется множественными факторами, включая государственное регулирование, рыночные механизмы, инфляцию, конкуренцию, социальные факторы, таможенные пошлины и налоги, а также валютные колебания.

Ключевые слова: Кыргызская Республика, контроль, ценообразование, лекарственные средства, позитивные и негативные стороны регулирования ценообразования на лекарственные средства.

K.Zh. Satybaldiev, G.Ya. Ibragimova, E.A. Akhmetova SPECIFICITY OF DRUG PRICING IN THE KYRGYZ REPUBLIC

The state policy of pricing for medicines in the Kyrgyz Republic is crucial to ensure public access to pharmacotherapy. This affects the cost of medicines, making them more acceptable to those who need them.

Purpose of the work. To study the specificity of drug pricing in the Kyrgyz Republic.

Material and methods. The work uses data from the official websites of the healthcare systems and the Ministry of Justice of the Kyrgyz Republic, using methods: logical, analytical, statistical, content analysis, graphic.

Results. The paper presents the mechanisms and key factors of drug price formation in the Kyrgyz Republic, as well as the features of state control over compliance with pricing. A regressive scale of margins, marginal wholesale and retail prices depending on the base price per unit of goods is shown. A pricing procedure has been developed in the Kyrgyz Republic, which includes 6 stages. The positive and negative sides of drug pricing regulation have been identified. It is revealed that pricing in the Kyrgyz Republic is determined by multiple factors, including government regulation, market mechanisms, inflation, competition, social factors, customs duties and taxes, as well as currency fluctuations.

Key words: The Kyrgyz Republic, control, pricing, medicines, positive and negative aspects of drug pricing regulation.

Государственная политика ценообразования на лекарственные средства в Кыргызской Республике имеет решающее значение для обеспечения доступа населения к фармакотерапии. Это влияет на стоимость лекарственных средств (ЛС), делая их более приемлемыми для тех, кто в них нуждается.

Обеспечение доступа к безопасным и эффективным лекарствам является ключевой целью глобальных инициатив, направленных на достижение всеобщего охвата услугами здравоохранения. Цели устойчивого развития, установленные Генеральной Ассамблеей ООН в 2015 году, подчеркивают важность всеобщего охвата услугами здравоохранения, который включает защиту от денежного риска, доступ к качественным основным медицинским услугам, а также наличие безопасных, эффективных и доступных основных лекарств и вакцин, что служит руководством к действию для всех стран [8]. Не существует универсального способа установления цен, каждая страна имеет свои особенности. Однако и в постсоветских странах, и в Европе государство регулирует цены. Наиболее распространённым методом является референтное ценообразование. Этот метод известен как международное референтное ценообразование. Он применяется в некоторых странах, включая и Кыргызстан, для определения стоимости лекарств на основе цен в других странах. Этот подход направлен на регулирование цен на лекарства и расширение доступа к основным лекарственным средствам. Он широко используется во многих европейских странах, а также в государствах различных регионов, таких как Бразилия, Египет, Саудовская Аравия, Таиланд, Турция, Объединённые Арабские Эмираты и некоторые страны СНГ. Другие страны также рассматривают возможность внедрения этой политики для решения проблемы высоких цен на лекарства и улучшения доступности лекарственных препаратов (ЛП) [4,5].

Цель исследования – изучение особенностей ценообразования на лекарственные средства в Кыргызской Республике.

Материал и методы

В работе использованы данные официальных сайтов систем здравоохранения и Министерства юстиции Кыргызской Республики. Нами были применены методы: логический,

аналитический, статистический, графический, а также контент-анализа.

Результаты и обсуждение

В Кыргызской Республике регулирование цен на лекарственные средства (ЛС) осуществляется в соответствии со статьей 6 п. 2 Закона Кыргызской Республики «Об обращении лекарственных средств» №165 от 02.08.2017 г., в которой указывается, что одним из путей государственного регулирования отношений в сфере обращения ЛС является эффективная политика цено регулирования на ЛС из перечня жизненно важных лекарственных средств (ЖНВЛС).

Основные нормативные правовые акты, применяемые в регулировании цен на ЛС, отображающие государственную лекарственную политику согласно экономическим и социальным возможностям, определяют единую государственную политику ценообразования на внутреннем рынке республики, устанавливают правовые основы, методы ценового регулирования, процедуры их введения и применения. Данные документы определяют необходимость государственного регулирования цен на товары (работы, услуги) хозяйствующих субъектов, государственных и муниципальных органов и физических лиц. Правила регулирования цен на ЛС утверждены 31 мая 2023 г. Постановлением кабинета министров Кыргызской Республики «Об утверждении правил регулирования цен на лекарственные средства в Кыргызской Республике» №292.

Анализ нормативно-правовых актов экономического, политического социального развития региона, национальных особенностей, а также изучение научной литературы позволил определить, что ценообразование в Кыргызской Республике зависит от нескольких ключевых факторов, таких как инфляция, валютный риск, доступность к кредиту и регулирование государством.

Значительная инфляция: снижает покупательскую способность населения и увеличивает ценовую нестабильность.

Валютный риск: в связи с ростом курса доллара США по отношению к национальной валюте Кыргызстана – сому многие компании сталкиваются с риском увеличения стоимости импортных товаров и услуг. Когда стоимость национальной валюты снижается относительно других валют, это приводит к изменению

цен на импортируемые товары, так как для их закупки требуется больше финансов в национальной валюте.

Доступ к кредиту: ограничения доступа к кредиту могут увеличить издержки для предприятий, что может отразиться на ценообразовании и привести к повышению цен.

Регулирование государством: государство может регулировать цены на некоторые важные лекарства, чтобы обеспечить доступность для населения, что может оказывать влияние на цены в определенных секторах экономики.

Кроме того, влияние могут оказывать международные соглашения, уровень конкуренции на рынке, степень вовлеченности государства в здравоохранение и фармацевтическую отрасль, а также налоговая политика.

Также стоит учитывать, что цены на лекарства могут меняться в зависимости от поставок, сезонности спроса, инфляции и других экономических факторов. Важно учитывать как национальные особенности, так и международные требования и стандарты при формировании цен на лекарства в Кыргызстане.

Регулированию подлежат цены на лекарственные средства, включенные в Национальный список ЖНВЛС и разрешенные для медицинского применения на территории Кыргызской Республики. От этих правил освобождены ЛС отечественного производства, лекарства, отпускаемые без рецепта, наркотические средства, психотропные средства и лекарства стоимостью поставки менее 100 сомов [2,6]

На сегодняшний день в республике имеются предельные оптовые и розничные цены всего на 357 ЛС по торговым наименованиям. Регрессивная шкала наценок зависит от базовой цены за единицу товара (см. таблицу).

Таблица
Регрессивная шкала предельных оптовых и розничных наценок на ЛС

Размер базовой цены за единицу:	Предельная оптовая наценка, %	Предельная розничная наценка, %
от 101 до 150 сомов	19	27
от 151 до 250 сомов	17	25
от 251 до 350 сомов	15	23
от 351 до 500 сомов	13	21
от 501 до 800 сомов	12	20
от 801 до 1000 сомов	11	19
от 1001 до 1500 сомов	10	18
свыше 1501 сома	9	17

Процедура ценообразования на лекарственные средства включает в себя несколько этапов (рис.1). Одним из ключевых этапов является расчет средневзвешенной цены, основанный на сравнении цен в референтных странах. Этот этап помогает определить разумную цену на ос-

нове мировых стандартов. Референтными странами для Кыргызской Республики являются: Российская Федерация, Республика Казахстан, Республика Беларусь, Республика Узбекистан, Украина, Венгрия, Турецкая Республика, Республика Хорватия, Республика Молдова, Литовская Республика, Латвийская Республика [6].

Данные о стоимости могут быть предоставлены в одной или нескольких указанных странах для проведения анализа. При выявлении расхождений в предоставленных сведениях в процессе проверки заявителю будет направлено соответствующее уведомление.

Если лекарственное средство не зарегистрировано в указанных странах, заявитель может предоставить информацию о зарегистрированных ценах в других странах или в стране-производителе. Если лекарственное средство зарегистрировано в референтной стране под другим торговым наименованием, необходимо указать это наименование. Такие указания обеспечивают точность и надежность информации при анализе цен на ЛС.

Другие этапы включают анализ издержек на производство, упаковку, транспортировку, налоги, маркетинговые расходы и наценки различных участников рынка. Перевод стоимости в национальную валюту осуществляется на момент проведения расчетов по официальному курсу валют, установленному Национальным банком Кыргызской Республики. Расчет предельной розничной цены также важен, поскольку он определяет верхнюю границу цены, по которой лекарство может быть продано розничным покупателям. Все эти этапы важны для обеспечения справедливых и доступных цен на ЛС для населения.

Если цена производителя ниже заявленной цены, розничная наценка в процедуре ценообразования определяется, исходя из фиксированного значения. Кроме того, правила регулирования цен определяют механизм утверждения цены на новые лекарственные средства, а также процедуры контроля за соблюдением установленных цен. В случае нарушения ценовых правил предусмотрены административные и уголовные санкции, принятые в стране.

Контроль за стоимостью товаров и услуг в сфере обращения ЛС – это непростой процесс, который имеет свои плюсы и минусы. Важно найти баланс между защитой прав населения и сохранением мотивации производителей. Понимание многогранных аспектов ценового регулирования требует изучения всех его сторон и выявления непредвидимых последствий. Позитивные и негативные стороны контроля ценообразования показаны на рис. 2.

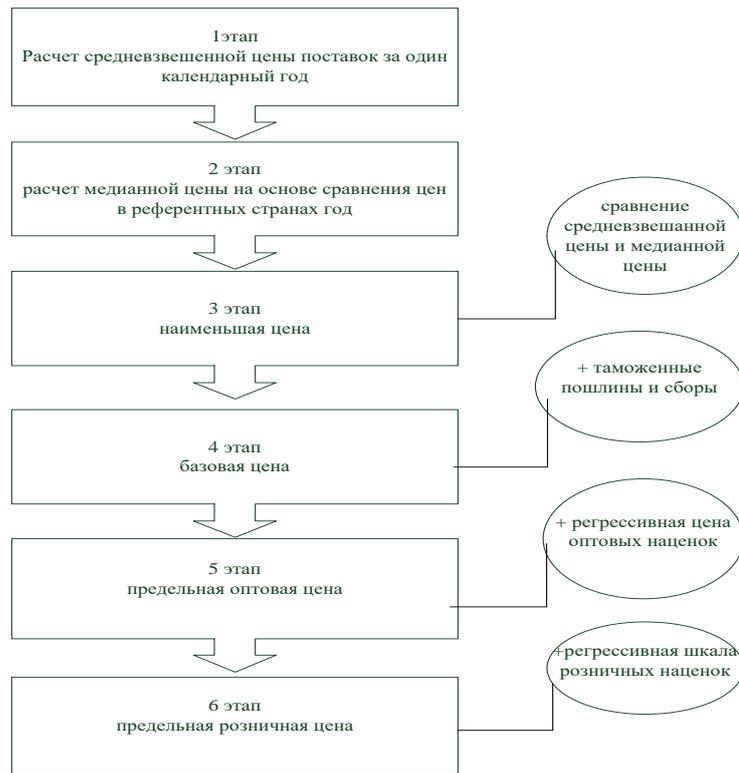


Рис. 1. Процедура ценообразования на лекарственные средства в Кыргызской Республике



Рис. 2. Позитивные и негативные стороны регулирования ценообразования на лекарственные средства

Позитивные стороны регулирования ценообразования на лекарственные средства. *Недопущение инфляции на фармацевтическом рынке.* Одним из основных преимуществ использования регулирования ценообразования на ЛП является то, что оно помогает сдерживать инфляцию. Установив наибольшую (максимальную) цену на определенные товары (ЖНВЛС) или фармацевтические услуги, государство может дать гарантию в том, что цены не будут недоступными для пациентов, что важно во время неустой-

чивой экономики или во время внезапного увеличения спроса ЖНВЛС. Например, во время различных всплесков разнообразных заболеваний (эпидемий, пандемий), стихийных бедствий или чрезвычайных ситуаций контроль цен на ЛП может помешать беспринципным продавцам использовать ситуацию и устанавливать непомерные цены на жизненно важные лекарственные средства.

Доступность для потребителей. Контроль над ценами может помочь обеспечить доступность ЛС для более широких слоев

населения, особенно для граждан или семей с низкими доходами

Защита прав потребителей. Контроль цен предотвращает взвинчивание цен и практику несправедливого ценообразования, защищая потребителей ЛС от эксплуатации со стороны предприятий, стремящихся получить чрезмерную прибыль. Это может помочь гарантировать то, что цены останутся рациональными и справедливыми в течение значительного времени.

Социальная справедливость. Контроль стоимости ЛС может способствовать сокращению неравенства доходов, обеспечивая доступность ЖНВЛС для всех членов общества, независимо от их финансовых возможностей. Это может способствовать более справедливому распределению ресурсов.

Стабильность на рынках. Регулирование цен может обеспечить стабильность на рынках, предупреждая резкие колебания цен. Это может предотвратить инфляцию и дефляцию, которые могут привести к экономическим кризисам.

Коррекции рынка. Поощрение внутреннего производства и инноваций путем создания стабильной и предсказуемой рыночной среды с учетом территориальных особенностей региона.

Важно отметить, что эффективность регулирования цен зависит от его реализации и конкретного контекста, также необходимо внимательно рассматривать негативное воздействие на изменения рынка.

Негативные стороны регулирования ценообразования на лекарственные средства. *Уход поставщиков с рынка.* Регулирование цен может привести к уходу поставщиков с рынка, поскольку они могут оказаться неспособными поставлять товары или услуги по установленной цене. Это может снизить конкуренцию и ограничить доступность товаров первой необходимости, таких как ЛС.

Отказ дистрибьюторов от импорта убыточной продукции. При регулировании цен дистрибьюторы могут отказаться от импорта продукции, которая считается убыточной из-за ценовых ограничений. Это может привести к ограничению доступа к определенным товарам, особенно если альтернативные поставщики недоступны.

Увеличение нелегального импорта, появление теневой экономики и «черных» рынков. Регулирование цен может создать стимулы для незаконного импорта товаров, которые находятся в дефиците или недоступны из-за регулируемых цен. Это может привести к ро-

сту активности на «черном рынке» и подорвать законную деловую практику.

Хотя регулирование цен направлено на обеспечение доступности и защиту прав потребителей. Эти негативные аспекты подчеркивают некоторые потенциальные непредвиденные последствия, которые могут возникнуть в каких-либо ситуациях.

Для оперативного сбора и анализа информации о стоимости и доступности лекарственных препаратов в лечебно-профилактических учреждениях и центрах мониторинга цен до и после регистрации цен на ЛП в Кыргызской Республике было использовано инновационное многоязычное мобильное приложение WHO Essential Medicines and Health Products Price and Availability Monitoring Mobile Application (WHO EMP MedMon) [1].

Для того чтобы сделать работу по регулированию цен более понятной и открытой, а также предоставить населению и фармацевтическим компаниям доступ к информации, был создан электронный каталог цен. Он интегрирован с национальной электронной базой данных лекарственных средств и медицинских изделий. Доступ к нему обеспечивается на сайте Департамента лекарственных средств и медицинских изделий КР (www.pharm.kg) через э-каталог цен в НБД (<https://ndb.med.kg/>)

Данные о ЛС в электронной базе данных лекарственных средств и медицинских изделий (ЭБД ЛС и МИ) стандартизованы на основе международных классификаций. Это обеспечивает унификацию данных, которые могут быть использованы для цифровизации различных задач в сфере здравоохранения: назначение ЛС в медицинской карте пациента и выписка рецептов, предоставление льгот на ЛС и МИ (система возмещения расходов), государственные закупки ЛС и МИ и улучшение контроля над бюджетом, отпуск ЛС в розничной аптечной сети и фискализация реализации ЛС, система маркировки и прослеживаемости ЛС и МИ от производителя до потребителя и др.

В целом, внедрение ЭБД ЛС и МИ создает большие потенциальные возможности от государства как регулятора, осуществляющего эффективный контроль над сферой обращения ЛС в республике.

Для получения общественности необходимой информации о ЛС (производитель, импортер, срок годности, дата производства, номер партии, цену и статус ЛС) разработано мобильное приложение, доступное в Google Play Market для пользователей Android по адресу: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.ndbNDBProductScanner&hl=en&gl=US> [3].

Выводы

Ценообразование в Кыргызской Республике определяется множественными компонентами, включая государственное регулирование, рыночные механизмы, инфляцию, конкуренцию, социальные факторы, таможенные пошлины и налоги, а также валютные колебания. Все эти факторы влияют на цены на товары и услуги в стране, делая их разнообразными и

зависящими от различных условий. Правильный баланс между обеспечением доступности ЛС и поддержкой инноваций в фармацевтической промышленности имеет решающее значение для эффективной системы здравоохранения. Регулярный пересмотр и обновление системы ценообразования на лекарственные средства в Кыргызской Республике могут способствовать достижению этого баланса.

Сведения об авторах статьи:

Сатыбалдиев Кубатбек Жумабекович – преподаватель кафедры фармакогнозии и химии лекарств КГМА им. И.К. Ахунбаева. Адрес: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92.

Ибрагимова Гузэль Яруллоевна – д.фарм.н., профессор кафедры фармации ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: iguzel27@yandex.ru.

Ахметова Элиза Апышовна – аспирант кафедры фармации ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: eliza_mirlan84@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Всеобъемлющее и справедливое решение проблемы цен на лекарства [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/ru/news-room/commentaries/detail/a-comprehensive-and-fair-solution-to-the-price-of-medicines> <https://www.who.int/activities/ensuring-fair-prices-for-medicines> (дата обращения: 23.10.2024).
- Джиенбекова, Ч.М. Льготное лекарственное обеспечение населения кыргызской республики в рамках обязательного медицинского страхования / Ч.М. Джиенбекова, И.З. Исмаилов, Т.С. Сабирова // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 3; [Электронный ресурс] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32692> (дата обращения: 23.10.2024).
- Мобильное приложение ВОЗ для мониторинга цен и доступности основных лекарственных средств и товаров медицинского назначения URL: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/medicines-selection-ip-and-affordability/affordability-pricing/medmon-mobile-monitoring> (дата обращения: 23.10.2024).
- Мусина, Н.З. Анализ систем ценообразования и ценового регулирования стоимости лекарственных препаратов в зарубежных странах / Н.З. Мусина, В.К. Федяева, О.И. Ивахненко [и др.] // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2017. – № 2(28). – С. 30-39. [Электронный ресурс] URL: [file:/C:/Users/Downloads/28mt_2_2017_\(28\).pdf](file:/C:/Users/Downloads/28mt_2_2017_(28).pdf). (дата обращения: 23.10.2024).
- Предложение Открытой рабочей группы по целям устойчивого развития. Платформа знаний об устойчивом развитии. Организация Объединенных Наций. [Электронный ресурс] URL: <https://sustainabledevelopment.un.org/sdgsproposal> (дата обращения 1.11.2024)
- Порядок регистрации цен на лекарственные средства в Кыргызской Республике (с изменениями согласно Постановлению Кабинета министров от 20 мая 2022г.№268). Практическое руководство. – МЗ КР. – Бишкек, 2021.-25 с.
- Ровбель, Р.Л. Анализ проблем и возможностей использования референтного ценообразования органами государственной власти и местного самоуправления в сфере закупок и жилищного строительства // Управленческие науки [Электронный ресурс] Р.Л. Ровбель / Финансовый менеджмент 2018;8(2):44-51. URL: <https://managementscience.fa.ru/jour/article/view/148/152> (дата обращения: 1.11.2024).
- Цели по преобразованию нашего мира. [Электронный ресурс] URL: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/blog/2015/08/transforming-our-world-document-adoption/> (дата обращения 1.11.2024)

REFERENCES

- WHO. A comprehensive and equitable solution to drug pricing [Elektronnyi resurs] URL: <https://www.who.int/ru/news-room/commentaries/detail/a-comprehensive-and-fair-solution-to-the-price-of-medicines> <https://www.who.int/activities/ensuring-fair-prices-for-medicines> (data obrashcheniya: 23.10.2024) (in Russ)
- Dzhienbekova Ch.M., Ismailov I.Z., Sabirova T.S. Preferential drug provision to the population of the Kyrgyz Republic within the framework of compulsory medical insurance. Modern problems of science and education. 2023;3.; [Elektronnyi resurs] URL: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/medicines-selection-ip-and-affordability/affordability-pricing/medmon-mobile-monitoring> (data of access 23.02.2024) (in Russ).
- WHO. Essential Medicines and Health Products Price and Availability Monitoring Mobile Application [Elektronnyi resurs] URL: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/medicines-selection-ip-and-affordability/affordability-pricing/medmon-mobile-monitoring> (data of access 23.10.2024). (in Russ)
- Musina N.Z. [et al.] Analysis of pricing schemes and price regulation of the cost of drugs in foreign countries. Medical Technologies Assessment and Choice. 2017; 2(28):30-39. [Elektronnyi resurs] URL: [file:/C:/Users/Downloads/28mt_2_2017_\(28\).pdf](file:/C:/Users/Downloads/28mt_2_2017_(28).pdf). (data of access 23.10.2024). (in Russ)
- Open Working Group proposal for Sustainable Development Goals. Sustainable Development Knowledge Platform. United Nations. [Elektronnyi resurs] URL: <https://sustainabledevelopment.un.org/sdgsproposal> (data of access 23.10.2024). (in Russ)
- Poryadok registratsii tsen na lekarstvennyye sredstva v Kyrgyzskoi Respublike (s izmeneniyami soglasno Postanovleniyu Kabineta ministrov ot 20 maya 2022g.№268) (The procedure for registration of prices for medicines in the Kyrgyz Republic (as amended by Resolution of the Cabinet of Ministers dated May 20, 2022 No. 268)) Prakticheskoe rukovodstvo.-MZ KR. Bishkek, 2021:25. (data of access 23.10.24) (in Russ).
- Rovbel R.L. Analyzing the Problems and Opportunities of Reference Pricing for the Use by State Government and Local Self-Government Bodies in Procurement Activities and Housing Development. Management Sciences. 2018;8(2):44-51. [Elektronnyi resurs] URL: <https://managementscience.fa.ru/jour/article/view/148/152> (data of access 1.11.2024). (in Russ)
- Goals to Transform Our World [Электронный ресурс] URL: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/blog/2015/08/transforming-our-world-document-adoption/> (data of access 23.10.24) (in Russ)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.728.3-018.3
© Коллектив авторов, 2024

А.Р. Хурамшина, А.В. Масленников, Н.Н. Почуева, В.Р. Иманова,
М.Ф. Галаутдинов, Ф.Ф. Кильмухаметов, Д.Ю. Рыбалко
**ХАРАКТЕРИСТИКА ТОЛЩИНЫ 3D-МОДЕЛЕЙ
МЕНИСКОВ КОЛЕННОГО СУСТАВА ЧЕЛОВЕКА**
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования – сравнить толщину различных частей менисков правого и левого коленных суставов.

Материал и методы. Проанализировано тридцать 3D-моделей менисков ампутированных нижних конечностей лиц пожилого возраста. В исследование были включены мениски без визуальных повреждений. Определение морфометрических показателей проводилось на 3D-модели менисков, полученных путем сканирования на 3D-сканере (RangeVision Spectrum, Россия) с последующим измерением толщины тела и рогов по наружному контуру мениска в программе Blender 4.3. Статистическая обработка проводилась в программе IBM SPSS Statistics 22.

Результаты. Получены линейные размеры латерального и медиального менисков обоих коленных суставов. Сравнение значений толщины одноименных частей латерального и медиального менисков в пределах каждого коленного сустава, а также с одноименными менисками контралатеральных сторон не выявило статистически значимых различий ($p > 0,05$). Статистически значимая разница была выявлена между задним рогом и телом мениска ($p = 0,006$) в пользу заднего рога при сравнении толщины медиального мениска левого коленного сустава.

Выводы. Полученные нами данные свидетельствуют о неоднородности толщины как медиального, так и латерального мениска по наружному контуру во всех его частях.

Ключевые слова: коленный сустав, мениски, 3D-моделирование, аддитивные технологии, биомеханика.

A.R. Khuramshina, A.V. Maslennikov, N.N. Pochueva, V.R. Imanova,
M.F. Galautdinov, F.F. Kilmuhametov, D.Yu. Rybalko
**CHARACTERISTICS OF THE THICKNESS OF 3D MODELS
OF THE HUMAN KNEE JOINT MENISCI**

The aim of the study was to compare the thickness of different parts of the meniscus of the right and left knee joints.

Material and methods. Thirty 3D models of meniscus from amputated lower limbs of elderly individuals were analyzed. Menisci without visual damage were included in the study. Morphometric parameters were determined on a 3D model of meniscus obtained by scanning on a 3D scanner (RangeVision Spectrum, Russia) with subsequent measurement of the thickness of the body and horns along the outer contour of the meniscus in Blender 4.3. Statistical processing was performed in IBM SPSS Statistics 22.

Results. Linear dimensions of the lateral and medial meniscus of both knee joints were obtained. Comparison of the thickness values of the same parts of the lateral and medial meniscus within each knee joint, as well as with the same meniscus of the contralateral sides, did not reveal statistically significant differences ($p > 0.05$). A statistically significant difference was found between the posterior horn and the body of the meniscus ($p = 0.006$) in favor of the posterior horn when comparing the thickness of the medial meniscus of the left knee joint.

Conclusions. The data we obtained indicate heterogeneity in the thickness of both the medial and lateral meniscus along the outer contour in all its parts.

Key words: knee joint, menisci, 3D modeling, additive technologies, biomechanics.

Мениски – это вспомогательные элементы коленного сустава, выполняющие роль амортизатора, кроме того они стабилизируют коленный сустав. Они располагаются между мышечками бедренной и большеберцовой костей, увеличивая конгруэнтность контактирующих поверхностей [9,13].

В настоящее время, наряду с травматическими повреждениями, широко распространен остеоартроз коленного сустава. Рост этой патологии прогнозируется в ближайшие десятилетия [10,11]. При этом поражение менисков является одним из патогенетических звеньев остеоартроза. При травмах зачастую возникает необходимость в резекции мениска. Резекция 15-34% размера мениска увеличивает контактное давление в суставе более чем на 350% [5], что подтверждает важную роль менисков в функционировании коленного сустава.

Раннее выявление патологических изменений менисков коленного сустава, а также применение возможных способов их протезирования являются актуальной проблемой. Для этого необходимо иметь подробные данные о форме, размерах и положении менисков в суставе.

Цель исследования – сравнение толщины тела, переднего и заднего рогов менисков на 3D-моделях правого и левого коленных суставов.

Материал и методы

Проанализированы 3D-модели, полученные путем сканирования менисков, полученных от 30 коленных суставов (14 правых и 16 левых) лиц пожилого возраста, взятых из музейного фонда кафедры анатомии человека Башкирского государственного медицинского университета. Этические нормы и принципы при проведении исследования бы-

ли соблюдены (выписка из протокола заседания локального этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России №258 от 19 октября 2022 г.).

В исследование были включены мениски без визуальных повреждений. Коленные суставы, в которых обнаружены поврежденные структуры, были исключены из исследования. Определение морфометрических показателей осуществлялось на 3D-модели менисков. Сканирование менисков проводилось в лаборатории аддитивных технологий БГМУ на 3D-сканере (RangeVision Spectrum, Россия). Обработка полученного материала проводилась в программном обеспечении Scan Center NG 2022.1, морфометрия полученных 3D-моделей – в программе Blender 4.3.

Границы между телом и рогами менисков были определены с применением методики В.Ш. Вагаповой, О.В. Самоходовой, Д.Ю. Рыбалко [2-4]. На моделях латерального и медиального менисков измерялись тол-

щина тела, переднего и заднего рогов по наружному контуру. Полученные значения толщины различных частей медиального и латерального менисков сравнивались в пределах одного и с таковыми контралатерального суставов.

Статистическая обработка проводилась в программе IBM SPSS Statistics 22. Нормальность распределения определялась на основе критерия Шапиро-Уилка. Характеристика вариационных рядов для количественных признаков с непараметрическим распределением представлена с помощью мер центральной тенденции – среднего (M) и межквартильного интервала [P₂₅; P₇₅]. При сравнении двух независимых выборок непараметрических данных использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Результаты

Полученные линейные размеры латерального и медиального менисков правого и левого коленных суставов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Параметры	Линейные показатели менисков коленных суставов (мм)					
	Латеральный мениск			Медиальный мениск		
	Правый коленный сустав (1)	Левый коленный сустав (2)	(P ₁₋₂)	Правый коленный сустав (1)	Левый коленный сустав (2)	(P ₁₋₂)
Толщина тела мениска	6,82 [5,46; 7,55]	7,05 [5,89; 7,88]	0,480	6,84 [6,66; 7,66]	6,48 [5,18; 7,22]	0,124
Толщина переднего рога мениска	6,02 [4,65; 6,68]	6,23 [5,50; 8,32]	0,212	6,55 [4,37; 7,39]	7,45 [5,42; 8,18]	0,170
Толщина заднего рога мениска	6,59 [5,18; 8,16]	7,49 [6,36; 8,17]	0,329	7,57 [5,66; 8,43]	7,93 [6,36; 9,56]	0,418

При сравнении толщины переднего и заднего рогов медиального мениска правого коленного сустава между собой, установлено, что толщина переднего рога была несколько меньше, чем толщина заднего (при оценке различий по U-критерию Манна-Уитни эта разница статистически значимой не является).

задним рогом и телом $p=0,006$ (табл. 2): задний рог толще по сравнению с телом мениска.

Статистически значимых различий и тенденций ($p>0,05$) при сравнении частей латерального мениска правого и левого коленных суставов не обнаружено (табл. 3).

Таблица 2

Сравнительная характеристика толщины частей медиального мениска правого и левого коленных суставов (мм)

Параметры	Левый коленный сустав	Правый коленный сустав
Толщина переднего рога мениска (1)	7,45 [5,42-8,18]	6,55 [4,37-7,39]
Толщина заднего рога мениска (2)	7,93 [6,36-9,55]	7,57 [5,66-8,43]
Толщина тела мениска (3)	6,47 [5,1-7,22]	6,84 [6,66-7,66]
Значение P	P ₁₋₂ =0,17 P ₁₋₃ =0,16 P ₂₋₃ =0,006	P ₁₋₂ =0,069 P ₁₋₃ =0,241 P ₂₋₃ =0,462

Статистически значимое различие значений толщины частей медиального мениска левого коленного сустава было выявлено между

Таблица 3
Сравнительная характеристика толщины частей латерального мениска правого и левого коленных суставов (мм)

Параметры	Левый коленный сустав	Правый коленный сустав
Толщина переднего рога мениска (1)	6,23 [5,49-8,32]	6,02 [4,65-6,68]
Толщина заднего рога мениска (2)	7,49 [6,36-8,17]	6,59 [5,18-8,16]
Толщина тела мениска (3)	7,05 [5,89-7,88]	6,82 [5,46-7,55]
Значение P	P ₁₋₂ =0,408 P ₁₋₃ =0,724 P ₂₋₃ =0,515	P ₁₋₂ =0,108 P ₁₋₃ =0,135 P ₂₋₃ =0,713

Сравнение значений толщины одноименных частей латерального и медиального менисков в пределах каждого коленного сустава не выявило статистически значимых различий ($p>0,05$) (табл. 4).

Линейные показатели менисков правого и левого коленных суставов (мм)

Структура	Правый коленный сустав			Левый коленный сустав		
	Толщина тела мениска	Толщина переднего рога мениска	Толщина заднего рога мениска	Толщина тела мениска	Толщина переднего рога мениска	Толщина заднего рога мениска
Медиальный мениск (1)	6,84 [6,66-7,66]	6,55 [4,37-7,39]	7,57 [5,66-8,43]	6,48[5,18-7,22]	7,45[5,42-8,18]	7,93[6,36-9,56]
Латеральный мениск (2)	6,82 [5,46-7,55]	6,02 [4,65-6,68]	6,59 [5,18-8,16]	7,05[5,89-7,88]	6,23[5,5-8,32]	7,49[6,36-8,17]
Значение P	P ₁₋₂ =0,454	P ₁₋₂ =0,3	P ₁₋₂ =0,285	P ₁₋₂ =0,287	P ₁₋₂ =0,724	P ₁₋₂ =0,210

Обсуждение

Детальные антропометрические характеристики мениска необходимы для определения соответствия контактирующих суставных поверхностей с целью подбора подходящего аллотрансплантата поврежденного мениска при невозможности его восстановления или частичного сохранения.

Удаление мениска приводит к уменьшению площади контакта большеберцово-бедренного сустава и к увеличению контактного давления ввиду несоответствия кривизны между мыщелками бедра и тибияльного плато. Это повышенное давление на сустав приводит к повреждению суставного хряща и развитию артроза [13]. При некоторых исследованиях выявлена относительная взаимосвязь структурных изменений коленного сустава при остеоартрозе с толщиной передних и задних рогов менисков [12].

Полученные нами результаты согласуются с данными ряда исследователей [7,8]: передний рог медиального мениска имеет большую толщину, чем передний рог латерального мениска. Эти же авторы указывают, что у латерального мениска наиболее толстой частью по сравнению с рогами является тело.

Наши данные подтверждают это, однако разница между частями не является статистически значимой. По данным ряда авторов, полученным с помощью ультразвукового метода и магнитно-резонансной томографии, размеры менисков не зависят от пола, величины роста и индекса массы тела [1,14]. Однако у ряда исследователей имеются по этому вопросу противоречивые сведения [6].

Выводы

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о неоднородности толщины как медиального, так и латерального менисков по наружному контуру всех его частей. Однако разница в этих показателях незначительна (от 0,29 до 0,73 мм), составляет не более 5-10% от усредненного значения толщины мениска и не является статистически значимой. Это важный анатомический факт, который наравне с другими характеристиками мениска может быть использован при подборе трансплантата. Кроме того, отсутствие достоверной разницы в значениях толщины между контралатеральными менисками позволяет осуществить планирование оперативного вмешательства, основываясь на размерах одноименного интактного мениска.

Сведения об авторах статьи:

Хурамшина Айгуль Рафкатовна – аспирант кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gibakur@mail.ru. ORCID: 0009-0002-6388-9954.

Маслеников Антон Васильевич – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mas-anton@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1349-747X.

Почуева Наталья Николаевна – к.б.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pochueva1975@bk.ru. ORCID: 0009-0009-6173-1580.

Иманова Вилена Раисовна – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: v.g.imanova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0808-0802.

Галаутдинов Марс Фларитович – заведующий лабораторией аддитивных технологий ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mars.galautdinov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4284-5696.

Кильмухаметов Фанир Фанисович – инженер лаборатории аддитивных технологий ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ffkilmuhametov@bashgmu.ru. ORCID: 0009-0003-2314-1965.

Рыбалко Дмитрий Юрьевич – к.м.н., заведующий кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rybalco_dy@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5033-1305.

ЛИТЕРАТУРА

- Гринберг, Е.Б. Вариативная анатомия коленного сустава человека в юношеском, зрелом, пожилом и старческом возрастах: автореф. дис.. канд. мед. наук. – Астрахань, 2012. – 21 с.
- Рыбалко, Д.Ю. Строение менисков коленного сустава человека и их фиксирующего аппарата в зрелом, пожилом и старческом возрастах: автореф. дис.. канд. мед. наук. – Уфа, 2006. – 23 с.
- Самоходова, О.В. Развитие менисков коленного сустава и их фиксирующего аппарата в пренатальном онтогенезе: автореф. дис.. канд. мед. наук. – Уфа, 2004. – 24 с.
- Функциональная морфология элементов коленного сустава / В.Ш. Вагапова, Д.Ю. Рыбалко. – Уфа: Гилем, Башк. энцикл., 2015. – 352 с., 236 илл.
- Fox A.J. The human meniscus: a review of anatomy, function, injury, and advances in treatment / A.J. Fox, F. Wanivenhaus, A.J. Burge, R.F. Warren, S.A. Rodeo // Clin Anat. – 2015. – Vol.28, №2. – P.269-287.

6. Liu, Y. Meniscal anterior and posterior horn heights are associated with MRI-defined knee structural abnormalities in middle-aged and elderly patients with symptomatic knee osteoarthritis. / Y. Liu, G. Du, J. Liu // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2022. – №23. – P.218.
7. Markes A.R. Meniscus Form and Function / A.R. Markes, J.D. Hodax, C.B. Ma // *Clin Sports Med.* – 2020. – Vol.39, №1. – P.1-12.
8. Meniscus Anatomy and Basic Science / S.M. Gee, M. Posner // *Sports Medicine and Arthroscopy Review.* – 2021. – Vol.29, №3. – P.18-23.
9. Shen X. Morphological Analysis of Normal Meniscus on Magnetic Resonance Imaging (MRI)-Based Three-Dimensional Reconstruction Models in Healthy Chinese Adults / X. Shen, J. Zuo, Z. Li, J. Xiao, T. Liu // *Med Sci Monit.* – 2020. – Vol. 26. – P. 1-9.
10. Amoczky SP, McDevitt CA. The meniscus: Structure, function, repair and replacement. In: Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR, editors. *Orthopaedic Basic Science. American Academy of Orthopaedic Surgeons*; 2000. pp. 531–545.
11. GBD2019. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 2020;396:1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
12. Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:780–5. doi: 10.2106/JBJS.F.00222.
13. Braz P. R. P., Silva W. G. Meniscus morphometric study in humans // *Journal of Morphological Sciences.* – 2017. – Т. 27. – №. 2. – С. 62-66.
14. Bloecker K. et al. Morphometric differences between the medial and lateral meniscus in healthy men—a three-dimensional analysis using magnetic resonance imaging // *Cells Tissues Organs.* – 2012. – Т. 195. – №. 4. – С. 353-364.
15. Berhouet J. et al. Meniscus matching: evaluation of direct anatomical, indirect radiographic, and photographic methods in 10 cadaver knees // *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research.* – 2013. – Т. 99. – №. 3. – С. 291-297.

REFERENCES

1. Grinberg, E.B. Variativnaya anatomiya kolennogo sustava cheloveka v yunosheskom, zrelom, pozhilom i starcheskom vozrastakh: avtoref. dis.. kand. med. nauk. – Astrakhan', 2012. – 21 s. (In Russ).
2. Rybalko, D.Yu. Stroenie meniskov kolennogo sustava cheloveka i ikh fiksiruyushchego apparata v zrelom, pozhilom i starcheskom vozrastakh: avtoref. dis.. kand. med. nauk. – Ufa, 2006. – 23 s. (In Russ).
3. Samokhodova, O.V. Razvitie meniskov kolennogo sustava i ikh fiksiruyushchego apparata v prenatal'nom ontogeneze: avtoref. dis.. kand. med. nauk. – Ufa, 2004. – 24 s. (In Russ).
4. Funktsional'naya morfologiya elementov kolennogo sustava / V.Sh. Vagapova, D.Yu. Rybalko. – Ufa: Gilem, Bashk. entsikl., 2015. – 352 s., 236 ill. (In Russ).
5. Fox A.J. The human meniscus: a review of anatomy, function, injury, and advances in treatment / A.J. Fox, F. Wanivenhaus, A.J. Burge, R.F. Warren, S.A. Rodeo // *Clin Anat.* – 2015. – Vol.28, №2. – P.269-287. (in Engl).
6. Liu, Y. Meniscal anterior and posterior horn heights are associated with MRI-defined knee structural abnormalities in middle-aged and elderly patients with symptomatic knee osteoarthritis. / Y. Liu, G. Du, J. Liu // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2022. – №23. – P.218. (in Engl).
7. Markes A.R. Meniscus Form and Function / A.R. Markes, J.D. Hodax, C.B. Ma // *Clin Sports Med.* – 2020. – Vol.39, №1. – P.1-12. (in Engl).
8. Meniscus Anatomy and Basic Science / S.M. Gee, M. Posner // *Sports Medicine and Arthroscopy Review.* – 2021. – Vol.29, №3. – P.18-23. (in Engl).
9. Shen X. Morphological Analysis of Normal Meniscus on Magnetic Resonance Imaging (MRI)-Based Three-Dimensional Reconstruction Models in Healthy Chinese Adults / X. Shen, J. Zuo, Z. Li, J. Xiao, T. Liu // *Med Sci Monit.* – 2020. – Vol. 26. – P. 1-9. (in Engl).
10. Amoczky SP, McDevitt CA. The meniscus: Structure, function, repair and replacement. In: Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR, editors. *Orthopaedic Basic Science. American Academy of Orthopaedic Surgeons*; 2000. pp. 531–545. (in Engl).
11. GBD2019. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 2020;396:1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. (in Engl).
12. Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:780–5. doi: 10.2106/JBJS.F.00222. (in Engl).
13. Braz P. R. P., Silva W. G. Meniscus morphometric study in humans // *Journal of Morphological Sciences.* – 2017. – Т. 27. – №. 2. – С. 62-66. (in Engl).
14. Bloecker K. et al. Morphometric differences between the medial and lateral meniscus in healthy men—a three-dimensional analysis using magnetic resonance imaging // *Cells Tissues Organs.* – 2012. – Т. 195. – №. 4. – С. 353-364. (in Engl).
15. Berhouet J. et al. Meniscus matching: evaluation of direct anatomical, indirect radiographic, and photographic methods in 10 cadaver knees // *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research.* – 2013. – Т. 99. – №. 3. – С. 291-297. (in Engl).

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.62-002:612.6.06+618.15-002]-08
© Коллектив авторов, 2024

В.А. Воробьев^{1,2}, А.Р. Тухиев², Г.М. Хасанова¹, Г.А. Галиева¹,
Р.Т. Мурзабаева¹, Г.А. Мавзютова¹, Л.И. Ратникова³, В.Х. Фазылов^{4,5}, В.Н. Дубровин^{5,6}

ПОСТКОИТАЛЬНЫЙ ЦИСТИТ И БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Иркутск

³ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Челябинск

⁴Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ МЗ РТ, г. Казань

⁵ФГОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Казань

⁶ГБУ РМЭ «Республиканская клиническая больница», г. Йошкар-Ола

Посткоитальный цистит является распространенной формой инфекций мочевыводящих путей, которая возникает у женщин после полового акта. Данная обзорная статья направлена на анализ этиологии, факторов риска, диагностики, лечения и профилактики посткоитального цистита.

В статье систематизируются данные современных научных исследований, касающихся этиологии посткоитального цистита, распространенности заболевания, современных методов диагностики, лечения и профилактики, включая использование антибактериальной терапии, пробиотиков и гормональных препаратов. Особое внимание уделено взаимосвязи между посткоитальным циститом и бактериальным вагинозом.

Основными возбудителями посткоитального цистита являются кишечная палочка (*Escherichia coli*) и другие бактерии из влагалища, которые проникают в мочевыводящие пути во время полового акта. Бактериальный вагиноз значительно увеличивает риск развития рецидивирующего цистита, так как нарушает микробный баланс во влагалище, ослабляя естественные защитные механизмы. Современные методы лечения включают антибактериальную терапию, гормональную терапию и использование пробиотиков. Профилактические меры, такие как мочеиспускание после полового акта, соблюдение гигиены и использование альтернативных методов контрацепции, снижают частоту рецидивов.

Посткоитальный цистит и бактериальный вагиноз имеют тесную взаимосвязь, что требует комплексного подхода к лечению и профилактике. Перспективными профилактическими мерами в лечении посткоитального цистита являются вакцинация и использование альтернативных антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: сексуальное здоровье, цистит, посткоитальный цистит, баквагиноз, бактериальный вагиноз, инфекция уrogenитального тракта.

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
POSTCOITAL CYSTITIS AND BACTERIAL VAGINOSIS

Postcoital cystitis is a common form of urinary tract infection that occurs in women after sexual intercourse. This review article is aimed at analyzing the etiology, risk factors, diagnosis, treatment and prevention of postcoital cystitis.

The article systematizes the data of modern scientific research on the etiology of postcoital cystitis, the prevalence of the disease, modern methods of diagnosis, treatment and prevention, including the use of antibacterial therapy, probiotics and hormonal drugs. Particular attention is paid to the relationship between postcoital cystitis and bacterial vaginosis.

The main causative agents of postcoital cystitis are *Escherichia coli* and other bacteria that enter the urinary tract during sexual intercourse. Bacterial vaginosis significantly increases the risk of recurrent cystitis, as it disrupts the microbial balance in the vagina, weakening the natural defense mechanisms. Modern treatment methods include antibacterial therapy, hormonal therapy and the use of probiotics. Preventive measures such as urinating after intercourse, maintaining hygiene and using alternative methods of contraception reduce the frequency of relapses. Postcoital cystitis and bacterial vaginosis are closely related, which requires a comprehensive approach to treatment and prevention. Vaccination and alternative antibacterial drugs also represent promising areas for preventing relapses.

Key words: sexual health, cystitis, postcoital cystitis, bacterial vaginosis, urogenital tract infection.

Посткоитальный цистит – это особая форма инфекционного цистита, который развивается у женщин после полового акта, вследствие проникновения бактерий в мочеиспускательный канал и мочевого пузыря. Основным возбудителем в большинстве случаев является кишечная палочка (*Escherichia coli*). По течению различают острый и хронический рецидивирующий посткоитальный цистит [20].

Посткоитальный цистит является распространенной проблемой среди женщин детородного возраста. Согласно данным исследований, до 60% женщин сталкиваются с симптомами цистита хотя бы раз в жизни, и около 20–30% из них с рецидивами, связанными с половым актом. Этот тип цистита значительно снижает качество жизни пациенток, вызывает боль, дискомфорт, ограничивает

половую активность и необходимость частого медицинского вмешательства [5].

Данная проблема становится еще более актуальной в свете растущей резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам. В таких случаях традиционные методы лечения менее эффективны и требуют разработки новых стратегий для профилактики и терапии посткоитального цистита [14].

Целью данной обзорной статьи являются систематизация и анализ существующих данных о посткоитальном цистите, его причинах, методах диагностики, лечения и профилактики.

Посткоитальный цистит является одной из наиболее распространенных форм инфекций мочевых путей (ИМП) у женщин, особенно детородного возраста. Посткоитальный цистит наиболее часто встречается у женщин в возрасте 20–40 лет, что связано с их активной половой жизнью и некоторыми анатомическими особенностями женской мочевыделительной системы [23].

Женщины, живущие регулярной половой жизнью, имеют в 2–3 раза более высокий риск развития цистита после полового акта по сравнению с женщинами, которые не имеют регулярных половых контактов. Около 50% всех случаев рецидивирующих инфекций мочевых путей можно отнести к посткоитальным циститам [21].

Определены несколько групп риска, в которые входят женщины с анатомическими особенностями мочеиспускательного канала, такими как его короткая длина или близкое расположение уретры к влагалищу, а также наличие уретрогемальных спаек, что увеличивает риск заноса бактерий во время полового акта [20, 22]. Риск развития посткоитального цистита повышается у женщин, использующих определенные методы контрацепции, такие как спермициды и диафрагмы, которые могут нарушать баланс микрофлоры влагалища, что создает благоприятные условия для инфекции.

Факторами риска являются частые половые акты, нетрадиционные сексуальные практики, смена полового партнера или несколько партнеров, гормональные изменения (например в постменопаузе) и наличие сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, который также может ослаблять иммунную систему и увеличивать восприимчивость к инфекциям [5].

Этиология и патогенез посткоитального цистита. Посткоитальный цистит развивается в результате проникновения патоген-

ных микроорганизмов в мочевой пузырь через уретру во время или после полового акта. Основной причиной являются бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, чаще всего кишечная палочка (*Escherichia coli*), которая является возбудителем в 70–90% случаев инфекций мочевыводящих путей. Бактерии могут попадать в уретру из области влагалища и ануса, особенно при несоблюдении гигиенических мер перед и после полового акта. Факторами риска развития заболевания являются нарушения вагинальной микрофлоры с формированием бактериального вагиноза [10].

Половое сношение играет центральную роль в развитии посткоитального цистита. Во время полового акта возможен механический перенос бактерий в уретру, особенно если она расположена близко к влагалищу, а также при уретрогемальных спайках. Это объясняет, почему у женщин, имеющих регулярные половые контакты, выше риск развития данного заболевания. Микротравмы уретры во время полового акта также могут способствовать снижению местного иммунитета, что облегчает проникновение бактерий [13].

У женщин с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей, часто наблюдаются анатомические особенности в строении мочеиспускательного канала (гипермобильная уретра или короткая уретра), которые облегчают попадание бактерий в мочевой пузырь [13].

Анальные половые контакты, распространенные среди различных групп населения, могут быть причиной повышенного риска передачи инфекций и развития заболеваний мочеполовой системы. При переходе от анального к вагинальному сексу без смены презерватива или без соблюдения гигиенических мер происходит прямой перенос бактерий из прямой кишки во влагалище [35].

Оральные половые контакты могут потенциально увеличивать риск развития цистита из-за передачи бактерий из полости рта на гениталии. Соблюдение гигиенических мер и использование барьерных методов защиты помогают снизить этот риск [30].

К дополнительным факторам, способствующим развитию посткоитального цистита, относятся: использование агрессивных моющих средств и интимных гелей, которые могут разрушать естественный защитный барьер влагалища; гормональные изменения, такие как снижение уровня эстрогена в постменопаузе, которые могут привести к истончению слизистой оболочки влагалища и снижению ее защиты от инфекций [9]. Иммунные нарушения

и хронические заболевания, ослабляют защитные функции организма и увеличивают риск инфекций мочевыводящих путей [38].

Влияние нарушений иммунитета на развитие цистита обусловлено несколькими основными механизмами [28]:

1. Снижение местного иммунитета в мочевыводящих путях вследствие уменьшения выделения секреторного IgA и снижение активности антимикробных пептидов.

2. Снижение фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов как ключевых клеток, участвующих в уничтожении бактерий, что приводит к персистенции инфекции.

3. Изменение реакции на патогены в виде недостаточного (неэффективная элиминация бактерий) или избыточного (повреждение тканей мочевого пузыря) воспалительного ответа – неэффективная элиминация бактерий.

Декомпенсированный сахарный диабет вследствие глюкозурии создает благоприятные условия для роста бактерий. Нефропатии, связанные с нарушенной функцией почек, влияют на иммунитет мочевых путей. Прием иммунодепрессантов также увеличивает риск инфекции, особенно после трансплантации органов и при наличии аутоиммунных заболеваний [31].

Нарушения иммунитета играют значимую роль в повышении риска развития бактериального вагиноза и цистита. Понимание механизмов взаимодействия между иммунной системой и микробиотой позволяет разработать более эффективные стратегии профилактики и лечения этих заболеваний. [38].

Диагностика бактериального вагиноза. Одним из значимых факторов риска развития посткоитального цистита является наличие бактериального вагиноза, состояния, при котором нарушается нормальный бактериальный баланс влагалища. В норме во влагалище преобладают полезные бактерии, такие как *Lactobacillus*, которые поддерживают кислую среду и препятствуют росту патогенных микроорганизмов (в том числе вследствие выработки перекиси водорода) [24]. При бактериальном вагинозе численность *Lactobacillus* снижается, а их место занимают анаэробные бактерии (например *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*), что создает более щелочную среду и способствует росту патогенной флоры [34].

Для диагностики бактериального вагиноза предложена шкала Нюджента, основанная на микроскопическом анализе окрашенных по Граму мазков из влагалища. Баллы присваиваются в зависимости от количества лактобацилл, гарднерелл и мобилункусов.

Баллы от 7 до 10 указывают на наличие бактериального вагиноза, применяются критерии Амсея. Диагноз ставится при наличии трёх из четырёх признаков: однородные серобелые выделения, pH влагалища выше 4,5, положительный аминотест (рыбный запах при добавлении щёлочи), наличие ключевых клеток при микроскопии. Степень дисбиоза по шкале Нюджента и по критериям Амсея коррелирует с риском развития посткоитального цистита. Чем выраженнее дисбиотические изменения, тем выше вероятность колонизации уропатогенами и их проникновения в мочевые пути после полового акта [8].

Возможно применение более современных диагностических тестов, таких как молекулярно-биологические методы. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет выявлять ДНК специфических микроорганизмов с высокой чувствительностью и специфичностью, а мультиплексная ПЦР позволяет одновременно детектировать несколько патогенов. Тесты амплификации нуклеиновых кислот (NAATs) используются для определения присутствия бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* и др. Метагеномное секвенирование позволяет анализировать полный состав микробиоты влагалища. Пока оно используется преимущественно в научных исследованиях из-за высокой стоимости и сложности. Биомаркерные тесты, такие как Sialidase Activity Test, определяют активность сиалидазы, фермента, повышенного при бактериальном вагинозе. Влагалищная микроскопия в темном поле позволяет визуализировать бактерии без окрашивания. Преимущество современных методов заключается в высокой чувствительности и специфичности по сравнению с традиционными методами и в быстром получении результатов, что важно для своевременного начала лечения и в автоматизации процессов, уменьшающей влияние человеческого фактора [40].

Связь посткоитального цистита и бактериального вагиноза. У женщин с хроническим рецидивирующим посткоитальным циститом часто диагностируется бактериальный вагиноз, что подчеркивает тесную взаимосвязь между этими двумя состояниями. Женщины с бактериальным вагинозом имеют в 2-4 раза повышенный риск развития инфекций мочевых путей. В клинической практике важно не только лечить цистит, но и устранить бактериальный вагиноз, поскольку рецидивы последнего могут провоцировать новые эпизоды цистита [32].

Механизм влияния бактериального вагиноза на развитие посткоитального цистита [12]: нарушение защитной микрофлоры влагалища, т.к. бактериальный вагиноз приводит к снижению количества *Lactobacillus*, что уменьшает естественные защитные механизмы влагалища от проникновения патогенов, таких как *Escherichia coli*, которые могут легко проникать в уретру во время полового акта и вызывать инфекцию мочевого пузыря. *Gardnerella vaginalis* способна адгезироваться к эпителиальным клеткам мочевого тракта и выделяет протеазы и муциназы, повреждающие слизистый барьер [29,36]. У женщин с бактериальным вагинозом наблюдается повышенное количество анаэробных бактерий, которые могут мигрировать в уретру во время полового акта, что в свою очередь это увеличивает вероятность инфицирования мочевыводящих путей и развития посткоитального цистита. Бактериальный вагиноз не только нарушает баланс микрофлоры, но и снижает местные иммунные механизмы защиты, что делает женщин более восприимчивыми к инфекциям мочевыводящих путей [1].

Для снижения риска развития посткоитального цистита у женщин с бактериальным вагинозом важна комплексная терапия, включающая применение антибактериальных препаратов, таких как метронидазол или клиндамицин, для восстановления нормальной микрофлоры влагалища и предотвращения рецидивов. Вагинальные пробиотики с *Lactobacillus* также могут помочь в восстановлении здорового бактериального баланса [1,12]. В последнее время появилось большое количество работ, демонстрирующих высокую эффективность трансплантации микробиоты с целью лечения бактериального вагиноза [2].

Клиническая картина и диагностика. Посткоитальный цистит проявляется через 24-72 часа после полового акта и характеризуется рядом типичных для инфекций мочевыводящих путей симптомов. Основными клиническими проявлениями являются: частые позывы к мочеиспусканию, ощущение жжения и боли при мочеиспускании, болезненные ощущения в области над лобковой кости, усиливающиеся при наполнении мочевого пузыря, примесь крови в моче (в некоторых случаях), а также усталость, слабость и незначительное повышение температуры [13].

Интенсивность симптомов может варьировать от легкого дискомфорта до выраженных болевых ощущений и серьезного нарушения качества жизни. При рецидивирующих формах посткоитального цистита женщины

могут страдать от длительных эпизодов заболевания, требующих постоянного лечения.

Для подтверждения диагноза посткоитального цистита существуют несколько диагностических подходов, основанных на клинических проявлениях и результатах лабораторных исследований [12].

Для оценки выраженности симптомов и их частоты рекомендуется ведение дневника мочеиспускания. Однако эта рекомендация более актуальна для длительно страдающих от рецидивирующего цистита пациенток. Общий анализ мочи: выявление лейкоцитурии (повышенное содержание лейкоцитов), микрогематурии и нитритов свидетельствует о бактериальной инфекции. Бактериологическое исследование мочи: золотой стандарт диагностики, позволяющий выявить возбудителя и определить чувствительность к антибиотикам. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мочевой системы помогает исключить другие патологии (например, мочекаменную болезнь), а также оценить состояние мочевого пузыря и наличие воспалительных изменений. УЗИ может быть полезным при хронических формах цистита для исключения структурных аномалий мочевыводящих путей.

Цистоскопия может быть назначена в случае рецидивирующих форм заболевания, чтобы исключить другие серьезные патологии, такие как интерстициальный цистит или опухоли мочевого пузыря. Цистоскопия позволяет визуализировать слизистую оболочку мочевого пузыря и выявить воспалительные изменения.

Поскольку посткоитальный цистит может быть ассоциирован с инфекциями, передающимися половым путем (например, хламидиоз, трихомониаз), рекомендуется проведение анализов на половые инфекции в случае рецидивирующего заболевания или отсутствия улучшений после стандартного лечения [32].

Лечение и профилактика посткоитального цистита. Основным методом лечения посткоитального цистита является антибактериальная терапия. Важно правильно подобрать антибиотик на основе данных о чувствительности возбудителя (обычно *Escherichia coli*) к препаратам. Стандартные антибиотики для лечения посткоитального цистита включают: нитрофурантоин (используется как препарат первой линии для лечения и профилактики рецидивов); фосфомицин (одноразовая доза этого препарата может эффективно устранить инфекцию); триметоприм/сульфаметоксазол (эффективен, но его использование ограничено в регионах с высокой устойчивостью бактерий) [17,26].

Для пациентов с рецидивирующим посткоитальным циститом антибактериальная профилактика часто применяется сразу после полового акта. Подобный подход называется посткоитальной профилактикой. Эта стратегия снижает частоту рецидивов и помогает избежать длительного применения антибиотиков. Пациентка, страдающая от рецидивирующего цистита, может принимать решение о приеме препарата самостоятельно [33].

Лечение посткоитального цистита требует индивидуального подхода. Учитываются такие факторы, как частота половых актов, наличие других заболеваний, иммунный статус пациентки и ее реакция на антибиотики. В некоторых случаях, особенно при анатомических особенностях мочеполовой системы, может быть рекомендована хирургическая коррекция уретры, что помогает уменьшить риск рецидивов [21]. Хирургическое лечение обычно включает в себя процедуры устранения влияния дистопии и гипермобильности уретры. Так, например, при положительных пробах О'Доннелла и прочих, когда подтверждается влияние интроитуса (введения полового члена во влагалище) на смещение наружного отверстия уретры во влагалище и ее выворот, выполняется разобщение уретры и уретрогименальных спаек, транспозиция уретры и введение филлеров, также при короткой уретре возможно ее удлинение [3]. Эффективность указанных процедур колеблется в широких пределах, достигая 90%, но зависит от точности установленных показаний и ряда сопутствующих факторов.

Профилактическое лечение важно для женщин с частыми рецидивами посткоитального цистита. Некоторые профилактические меры включают: антибактериальная профилактика – применение небольших доз антибиотиков сразу после полового акта или ежедневно в течение длительного времени для предотвращения рецидивов [11]; употребление большого количества жидкости, что увеличивает частоту мочеиспускания и способствует вымыванию бактерий из мочевыводящих путей [7]; использование пробиотиков: пробиотики (например *Lactobacillus*) помогают поддерживать нормальную микрофлору влагалища и снижают риск возникновения инфекции [4]; гигиенические меры, такие как соблюдение личной гигиены перед и после полового акта, отказ от использования агрессивных гигиенических средств [7].

Для женщин, страдающих рецидивирующим посткоитальным циститом, существуют альтернативные методы лечения, которые

включают фитотерапию с использованием растительных препаратов, таких как экстракт клюквы, который предотвращает адгезию бактерий к стенкам мочевого пузыря. Однако эффективность клюквы остается спорной и требует дальнейших исследований [7]. Применение препаратов, содержащих D-маннозу, позволяет снижать вероятность повторных атак цистита [7,15]. Использование вагинальных эстрогенов для женщин в постменопаузе позволяют уменьшить риск рецидивов хронического посткоитального цистита за счет восстановления нормальной микрофлоры и усиления защитных функций слизистой оболочки мочеполовой системы [9,16].

Женщинам с частыми рецидивами посткоитального цистита, следует выбрать другие методы контрацепции. Спермициды и диафрагмы нередко ассоциируются с увеличенным риском инфекций мочевыводящих путей, они могут нарушать естественный баланс микрофлоры [18,25].

Современные тенденции в исследовании посткоитального цистита. С развитием медицинских технологий появляются новые методы диагностики, которые позволяют более точно и эффективно выявлять причины и особенности посткоитального цистита. Современные исследования направлены на разработку молекулярных тестов, способных быстро и точно идентифицировать возбудителей инфекции и их устойчивость к антибиотикам. Например, технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяют не только подтвердить наличие бактерий, но и определить их видовой состав, что значительно ускоряет диагностику по сравнению с традиционными методами, такими как бактериологический посев [19].

Другим перспективным направлением является использование биомаркеров воспаления в моче для ранней диагностики цистита [37].

Одной из наиболее актуальных проблем в лечении посткоитального цистита является растущая устойчивость бактерий к антибиотикам. Частое использование антибиотиков для лечения и профилактики рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей приводит к тому, что многие бактерии, включая *Escherichia coli*, становятся резистентными к обычным схемам лечения. Исследования направлены на поиск новых антибиотиков или комбинированных препаратов, способных справляться с резистентными штаммами. Современные разработки включают тестирование препаратов, которые воздействуют на

бактериальные биоплёнки, что может значительно улучшить результаты лечения [14].

Одним из перспективных направлений исследований является разработка вакцины против рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей. Вакцинация (например вакциной Strovac) может стать эффективным способом предотвращения инфекций у женщин с рецидивирующим посткоитальным циститом [27].

Также перспективным направлением в лечении бактериального вагиноза и профилактики посткоитального цистита считается трансплантация микробиоты влагалища, которая позволяет восстановить структуру микрофлоры и уменьшить продукцию провоспалительных цитокинов [39].

Кроме того, активно исследуются возможности применения новых терапевтических средств, таких как антибактериальные пептиды и фаги, которые обладают способностью разрушать патогенные бактерии, не вызывая резистентности. В будущем это направление может изменить подходы к лечению посткоитального цистита [6].

Заключение

Посткоитальный цистит является распространенной проблемой среди женщин детородного возраста, влияющей на их качество жизни. Стандартные методы лечения включают антибактериальную терапию, которая эффективна при острых эпизодах, но сталки-

вается с проблемами устойчивости бактерий к антибиотикам при рецидивирующих формах.

Современные исследования открывают новые подходы к диагностике и лечению, включая молекулярные методы выявления патогенов и альтернативные терапевтические средства. Также важную роль играют профилактические меры, такие как гигиенические процедуры и индивидуализированные схемы антибактериальной профилактики. Гормональная терапия и пробиотики также могут помочь в профилактике рецидивов, особенно у женщин в постменопаузе.

Понимание причин и механизмов посткоитального цистита позволяет разработать индивидуальные стратегии лечения и профилактики для женщин с частыми рецидивами. Важно повышать осведомленность врачей и пациенток о факторах риска и эффективных мерах профилактики, таких как своевременное мочеиспускание после полового акта и поддержание здоровой вагинальной микрофлоры.

Будущие исследования должны сосредоточиться на разработке вакцин, изучении эффективности новых терапевтических средств и борьбе с антибактериальной резистентностью. Развитие молекулярной диагностики также поможет быстрее и точнее выявлять инфекции, адаптировать лечение под конкретные патогены.

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 ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

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: rmurzaeva@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: fazylov47@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. Бактериофаговая терапия вагинальной инфекции при беременности как способ ее благоприятного исхода / П. А. Кошулько, Д. М. Анисин, Е. Г. Томилина [и др.] // Репродуктивное Здоровье. Восточная Европа. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 357-365.
2. Гарифуллова (Фалеева), Ю. В. Бактериальный вагиноз: современные оценки осложнений и стратегия лечения / Ю. В. Гарифуллова (Фалеева), Л. И. Мальцева // Практическая Медицина. – 2024. – Т. 22, № 3. – С. 8-13.
3. Дорохова, Е. А. Трансплантация Микробиоты Влагалища Для Лечение Бактериального Вагиноза / Е. А. Дорохова // Молодежный Инновационный Вестник. – 2023. – Т. 12, S2. – С. 14-16.
4. Климов, Н. А. Нарушения микробиоты при бактериальном вагинозе и возможности персонализированной терапии заболевания с применением пробиотиков (обзор Литературы) / Н. А. Климов, О. В. Шамова // Российский Журнал Персонализированной Медицины. – 2022. – Т. 2, № 6. – С. 78-90.
5. Кузьмин, И. В. Неантибактериальная профилактика посткоитального цистита у женщин / И. В. Кузьмин, М. Н. Слесаревская, Аль-Шукри Сальман Хасунович // Русский медицинский журнал. Мать и Дитя. – 2021. – Т. 4, № 3. – С. 209-217.

6. Неймарк, А. И. Лечение рецидивирующего цистита и профилактика его обострений у женщины / А. И. Неймарк, М. В. Раздорская (Ряполова), П. А. Оберемок // Экспериментальная И Клиническая Урология. – 2019. – № 2. – С. 92-97.
7. Персонализированный подход к диагностике и лечению рецидивирующих форм бактериального вагиноза / Т. Ю. Пестрикова, А. В. Котельникова, Е. А. Юрасова (Пестрикова) [и др.] // Клинический разбор в общей медицине. – 2024. – Т. 5, № 4. – С. 54-60.
8. Онто-филогенетические предпосылки хронизации цистита у женщин / Е. В. Кульчавеня, Л. С. Трейвиш, Е. В. Телина [и др.] // Урология. – 2023. – № 6. – С. 30-37
9. Посткоитальный цистит в менопаузе / Е. В. Кульчавеня, Л. С. Трейвиш, Е. В. Телина [и др.] // Урология. – 2024. – № 3. – С. 21-27.
10. Посткоитальный цистит как причина сексуальной дисфункции у женщин / Б. К. Комяков, В. А. Очеленко, М. В. Шевнин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 134-139.
11. Посткоитальный цистит: хирургическое лечение / Д. Э. Елисеев, Ж. Л. Холодова, Р. С. Абакумов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 130-134.
12. Хасанова, Г.М. Проблема здорового образа жизни студенческой молодежи / Г.М. Хасанова, А.Н. Хасанова // Духовное и физическое оздоровление человека в XXI веке: традиции и новации. - 2015. - С. 170-174.
13. Рациональное использование антимикробных препаратов в акушерской практике с учетом растущей антибиотикорезистентности / А. З. Хашукова, М. И. Агаева, Т. Н. Савченко [и др.] // Лечащий Врач. – 2024. – Т. 27, № 6. – С. 52-57.
14. Современные аспекты этиологической структуры хронического рецидивирующего цистита / В. К. Мамедов, К. А. Шабанова, Х. Х. Ильясов, Б. М. Казиллов // Урология. – 2022. – № 5. – С. 123-126.
15. Хронический рецидивирующий посткоитальный цистит: современный взгляд на проблему / Н. А. Сильчук, А. Н. Нечипоренко, В. Э. Корсаков, А. С. Князюк // Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета. – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 374-379.
16. Association between bacterial vaginosis and acute cystitis in women using diaphragms / T. M. Hooton, S. D. Fihn, C. Johnson [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 1989. – Vol. 149, № 9. – P. 1932-1936.
17. Barea, B. M. and others. Nonantibiotic treatments for urinary cystitis: an update / B. M. Barea, R. Veeratterapillay, C. Harding // Current Opinion in Urology. – 2020. – Vol. 30, № 6. – P. 845-852.
18. Efficacy of vaccination with StroVac for recurrent urinary tract infections in women: a comparative single-centre study / S. Nestler, B. Grüne, L. Schilchegger et al. // International Urology and Nephrology. – 2021. – Vol. 53, № 11. – P. 2267-2272.
19. Gardnerella vaginalis in Recurrent Urinary Tract Infection Is Associated with Dysbiosis of the Bladder Microbiome / J.-J. Yoo, J. S. Song, W. B. Kim [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11, № 9. – P. 2295.
20. Genome Investigation of Urinary Gardnerella Strains and Their Relationship to Isolates of the Vaginal Microbiota / C. Putonti, K. Thomas-White, E. Crum [et al.] // mSphere. – 2021. – Vol. 6, № 3. – P. e00154-21.
21. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women / M. Kwok, S. McGeorge, J. Mayer-Coverdale [et al.] // BJU international. – 2022. – Vol. 130, № 3. – P. 11-22.
22. Kelly, B. N. UTI detection by PCR: Improving patient outcomes / B. N. Kelly // Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical Lab. – 2023. – Vol. 28. – P. 60-62.
23. McKertich, K. Recurrent UTIs and cystitis symptoms in women / K. McKertich, U. Hanegbi // Australian Journal of General Practice. – 2021. – Vol. 50, № 4. – P. 199-205.
24. Mei, Z. The role of probiotics in vaginal health / Z. Mei, D. Li // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2022. – Vol. 12. – P. 963868.
25. Pharmacological agents to decrease new episodes of recurrent lower urinary tract infections in postmenopausal women. a systematic review / O. F. Dueñas-García, G. Sullivan, C. D. Hall et al. // Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery. – 2016. – Vol. 22, № 2. – P. 63-69.
26. Pinto, H. Prevalence and Impact of Biofilms on Bloodstream and Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Pinto, M. Simões, A. Borges // Antibiotics (Basel, Switzerland). – 2021. – Vol. 10, № 7. – P. 825.
27. Yueh, H.-Z. Risk of Autoimmune Diseases in Patients With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan / H.-Z. Yueh, M.-H. Yang, J.-Y. Huang, J. C.-C. Wei // Frontiers in Medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 747098.
28. Ala-Jaakkola, R. Role of D-mannose in urinary tract infections - a narrative review / R. Ala-Jaakkola, A. Laitila, A. C. Ouweland, L. Lehtoranta // Nutrition Journal. – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 18.
29. Sabharwal, A. Associations between dental caries and systemic diseases: a scoping review / A. Sabharwal, E. Stellrecht, F. A. Scannapieco // BMC Oral Health. – 2021. – Vol. 21. – P. 472.
30. Sabih, A. Complicated Urinary Tract Infections / A. Sabih, S. W. Leslie. – Online // StatPearls. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436013/> (accessed: 22.09.2024).
31. Schaeffer, A. J. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections / A. J. Schaeffer, B. A. Stuppy // The Journal of Urology. – 1999. – Vol. 161, № 1. – P. 207-211.
32. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 / K. A. Workowski, L. H. Bachmann, P. A. Chan et al. // MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports. – 2021. – Vol. 70, № 4. – P. 1-187.
33. Stapleton, A. E. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection / A. E. STAPLETON // Microbiology spectrum. – 2016. – Vol. 4, № 6. – P. 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016.
34. Surgical treatments of post coital cystitis / P. Kyzlasov, A. Kazhera, Y. Udalov, M. Zabelin // MOJ Women's Health. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 00157.
35. The Efficacy of CO2 Vaginal Laser in the Treatment of Recurrent, Post-Coital and Interstitial Cystitis: A Multicentric Prospective Study / D. Luvero, A. Silvagni, A. M. Angioli et al. // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13, № 12. – P. 3550.
36. The Role of the Gut, Urine, and Vaginal Microbiomes in the Pathogenesis of Urinary Tract Infection in Women and Consideration of Microbiome Therapeutics / A. Naji, D. Siskin, M. H. Woodworth et al. // Open Forum Infectious Diseases. – 2024. – Vol. 11, № 9. – P. ofae471.
37. The use of chemotherapeutic agents as prophylaxis for recurrent urinary tract infection in healthy nonpregnant women: A network meta-analysis / S. Nalliah, J. S. H. Fong, A. Y. Yi Thor, O. H. Lim // Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India. – 2019. – Vol. 35, № 2. – P. 147-155.
38. Yu, W.-R. Use of Urinary Biomarkers in Discriminating Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome from Male Lower Urinary Tract Dysfunctions / W.-R. Yu, Y.-H. Jiang, J.-F. Jhang, H.-C. Kuo // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 15. – P. 12055.
39. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis / V. S. Saraf, S. A. Sheikh, A. Ahmad et al. // Archives of Microbiology. – 2021. – Vol. 203, № 7. – P. 3793-3802.
40. The effectiveness of vaginal microbiota transplantation for vaginal dysbiosis and bacterial vaginosis: a scoping review / H. Luo, C. Zhou, L. Zhou et al. // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2024. – Vol. 310. – № 2. – P. 643-653
41. Savicheva A. M., Molecular Testing for the Diagnosis of Bacterial Vaginosis / A. M. Savicheva // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 25. – № 1. – P. 449

REFERENCES

1. Koshul'ko PA, Anisin DM, Tomilina EG, et al. Bacteriophage therapy of vaginal infection during pregnancy as a way to improve its favorable outcome. *Reproduktivnoe Zdorov'e Vostochnaya Evropa*. 2024;14(3):357-365. doi:10.34883/PI.2024.14.3.006 (In Russ)
2. Garifullova (Faleeva) YuV, Mal'tseva LI. Bacterial vaginosis: current estimates of complications and treatment strategy. *Prakticheskaya Meditsina*. 2024;22(3):8-13. doi:10.32000/2072-1757-2024-3-8-13 (In Russ)

3. Dorokhova EA. Vaginal Microbiota Transplantation for the Treatment of Bacterial Vaginosis. *Molodezhnyi Innovatsionnyi Vestnik*. 2023;12(S2):14-16. (In Russ)
4. Klimov NA, Shamova OV. Microbiota Disturbances in Bacterial Vaginosis and Possibilities of Personalized Therapy of the Disease Using Probiotics (literature review). *Rossiiskii Zhurnal Personalizirovannoi Meditsiny*. 2022;2(6):78-90. doi:10.18705/2782-3806-2022-2-6-78-90 (In Russ)
5. Kuz'min IV, Slesarevskaya MN, Al'-Shukri SK. Non-antibacterial prophylaxis of postcoital cystitis in women. *Rmzh Mat' I Ditya*. 2021;4(3):209-217. doi:10.32364/2618-8430-2021-4-3-209-217 (In Russ)
6. Neimark AI, Razdorskaya (Ryapolova) MV, Oberemok PA. Treatment of recurrent cystitis and prevention of its exacerbations in women. *Eksperimental'naya I Klinicheskaya Urologiya*. 2019;2(2):92-97. doi:10.29188/2222-8543-2019-11-2-92-96 (In Russ)
7. Pestrikova TYu, Kotel'nikova AV, Yurasova (Pestrikova) EA, Strel'nikova (Panfilova) NV, Yurasov IV. Personalized approach to the diagnosis and treatment of recurrent forms of bacterial vaginosis. *Klinicheskii Razbor V Obshchei Meditsine*. 2024;5(4):54-60. doi:10.47407/kr2024.5.4.00419 (In Russ)
8. Kulchavenya E V, Treyvish L S, Telina E V, Tsukanov A Y, Neimark A I, Neimark A B, Khol'tobin D P, Razdorskaya M V. Onto-phylogenetic prerequisites for development of chronic cystitis in women. *Urologiya*. 2023 Dec;(6):30-37. Russian. PMID: 38156680. (In Russ)
9. Kul'chavenya EV, Treivish LS, Telina EV, Khol'tobin DP, Brizhatyuk (Esaulova) EV, Shevchenko SYu. Postcoital cystitis in menopause. *Urologiya*. 2024;(3):21-27. doi:10.18565/urology.2024.3.21-27 (In Russ)
10. Komyakov BK, Ochelenko VA, Shevnin MV, Tarasov VA, Melikov RA. Postcoital cystitis as a cause of sexual dysfunction in women. *Eksperimental'naya I Klinicheskaya Urologiya*. 2023;16(2):134-139. doi:10.29188/2222-8543-2023-16-2-134-139 (In Russ)
11. Eliseev DE, Kholodova ZhL, Abakumov RS, Dobrokhotova YuE, Shaderkina VA. Postcoital cystitis: surgical treatment. *Eksperimental'naya I Klinicheskaya Urologiya*. 2021;14(1):130-134. doi:10.29188/2222-8543-2021-14-1-130-134 (In Russ)
12. Khasanova G.M., Khasanova A.N. The problem of healthy lifestyle of student youth. Spiritual and physical health of a person in the 21st century: traditions and innovations. 2015: 170-174. (in Russ)
13. Khashukoeva AZ, Agaeva MI, Savchenko TN, Agaeva ZA, Burdenko MV, Lobacheva YuI. Rational use of antimicrobial drugs in obstetric practice, taking into account growing antibiotic resistance. *Lechashchii Vrach*. 2024;27(6):52-57. doi:10.51793/OS.2024.27.6.007 (In Russ)
14. Mamedov VK, Shabanova KA, Il'yasov KhKh, Kazilov BM. Modern aspects of the etiological structure of chronic recurrent cystitis. *Urologiya*. 2022;(5):123-126. doi:10.18565/urology.2022.5.123-126 (In Russ)
15. Sil'chuk NA, Nechiporenko AN, Korsak VE, Knyazyuk AS. Chronic Recurrent Postcoital Cystitis: A Modern View of the Problem. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2022;20(4):374-379. doi:10.25298/2221-8785-2022-20-4-374-379 (In Russ)
16. Hooton TM, Fihn SD, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. Association between bacterial vaginosis and acute cystitis in women using diaphragms. *Arch Intern Med*. 1989;149(9):1932-1936. (in Engl)
17. Barea BM, Veeratterapillay R, Harding C. Nonantibiotic treatments for urinary cystitis: an update. *Curr Opin Urol*. 2020;30(6):845-852. (in Engl) doi:10.1097/MOU.0000000000000821
18. Nestler S, Grüne B, Schilchegger L, Suna A, Perez A, Neisius A. Efficacy of vaccination with StroVac for recurrent urinary tract infections in women: a comparative single-centre study. *Int Urol Nephrol*. 2021;53(11):2267-2272. (in Engl) doi:10.1007/s11255-021-02987-4
19. Yoo JJ, Song JS, Kim WB, et al. Gardnerella vaginalis in Recurrent Urinary Tract Infection Is Associated with Dysbiosis of the Bladder Microbiome. *J Clin Med*. 2022;11(9):2295. (in Engl) doi:10.3390/jcm11092295
20. Putonti C, Thomas-White K, Crum E, Hilt EE, Price TK, Wolfe AJ. Genome Investigation of Urinary Gardnerella Strains and Their Relationship to Isolates of the Vaginal Microbiota. *mSphere*. 2021;6(3):e00154-21. (in Engl) doi:10.1128/mSphere.00154-21
21. Kwok M, McGeorge S, Mayer-Coverdale J, [et al.] Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU Int*. 2022;130 Suppl 3(Suppl 3):11-22. (in Engl) doi:10.1111/bju.1575620.
22. Kelly BN. UTI detection by PCR: Improving patient outcomes. *J Mass Spectrom Adv Clin Lab*. 2023;28:60-62. (in Engl)
23. McKertich K, Hanegbi U. Recurrent UTIs and cystitis symptoms in women. *Aust J Gen Pract*. 2021;50(4):199-205. (in Engl)
24. Mei Z, Li D. The role of probiotics in vaginal health. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:963868. (in Engl)
25. Dueñas-García OF, Sullivan G, Hall CD, Flynn MK, O'Dell K. Pharmacological Agents to Decrease New Episodes of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. A Systematic Review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2016;22(2):63-69. (in Engl)
26. Pinto H, Simões M, Borges A. Prevalence and Impact of Biofilms on Bloodstream and Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiot Basel Switz*. 2021;10(7):825. (in Engl) doi:10.3390/antibiotics10070825
27. Yueh HZ, Yang MH, Huang JY, Wei JCC. Risk of Autoimmune Diseases in Patients With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *Front Med*. 2021;8:747098. (in Engl) doi:10.3389/fmed.2021.747098
28. Ala-Jaakkola R, Laitila A, Ouwehand AC, Lehtoranta L. Role of D-mannose in urinary tract infections - a narrative review. *Nutr J*. 2022;21(1):18. (in Engl) doi:10.1186/s12937-022-00769-x
29. Sabharwal A, Strelrecht E, Scannapieco FA. Associations between dental caries and systemic diseases: a scoping review. *BMC Oral Health*. 2021;21:472. (in Engl) doi:10.1186/s12903-021-01803-w
30. Sabih A, Leslie SW. Complicated Urinary Tract Infections. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. Accessed September 22, 2024. (in Engl) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436013/>
31. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 1999;161(1):207-211. (in Engl)
32. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, [et al.] Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187. (in Engl) doi:10.15585/mmwr.r7004a1
33. Stapleton AE. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectr*. 2016;4(6). (in Engl)
34. Kyzlasov P, Kazhera A, Udalov Y, Zabelin M. Surgical treatments of post coital cystitis. *MOJ Womens Health*. 2018;Vol. 7 (Issue 1): 00157. (in Engl) doi:10.15406/mojwh.2018.07.00157
35. Luvero D, Silvagni A, Angioli AM, [et al.] The Efficacy of CO2 Vaginal Laser in the Treatment of Recurrent, Post-Coital and Interstitial Cystitis: A Multicentric Prospective Study. *J Clin Med*. 2024;13(12):3550. (in Engl) doi:10.3390/jcm13123550
36. Naji A, Siskin D, Woodworth MH, Lee JR, Kraft CS, Mehta N. The Role of the Gut, Urine, and Vaginal Microbiomes in the Pathogenesis of Urinary Tract Infection in Women and Consideration of Microbiome Therapeutics. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(9):ofae471. (in Engl) doi:10.1093/ofid/ofae471
37. Nalliah S, Fong JSH, Yi Thor AY, Lim OH. The use of chemotherapeutic agents as prophylaxis for recurrent urinary tract infection in healthy nonpregnant women: A network meta-analysis. *Indian J Urol IJU Urol Soc India*. 2019;35(2):147-155. (in Engl)
38. Yu WR, Jiang YH, Jhang JF, Kuo HC. Use of Urinary Biomarkers in Discriminating Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome from Male Lower Urinary Tract Dysfunctions. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12055. (in Engl) doi:10.3390/ijms241512055
39. Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, Gillevet PM, Bokhari H, Javed S. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Arch Microbiol*. 2021;203(7):3793-3802. (in Engl) doi:10.1007/s00203-021-02414-3
40. Luo H, Zhou C, Zhou L, He Y, Xie RH. The effectiveness of vaginal microbiota transplantation for vaginal dysbiosis and bacterial vaginosis: a scoping review. *Arch Gynecol Obstet*. 2024 Aug;310(2):643-653. doi:10.1007/s00404-024-07611-1.
41. Savicheva AM. Molecular Testing for the Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 28;25(1):449.

В.А. Воробьев^{1,2}, А.Р. Тухиев², Г.М. Хасанова¹, Г.А. Галиева¹,
Р.Т. Мурзабаева¹, Г.А. Мавзютова¹, Л.И. Ратникова³, В.Х. Фазылов^{4,5}, В.Н. Дубровин^{5,6}

ОВЕРЛАПС-ОПЕРАЦИИ В УРОЛОГИИ

И ДРУГИХ ХИРУРГИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЯХ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Иркутск

³ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Челябинск

⁴Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ МЗ РТ, г. Казань

⁵ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Казань

⁶ГБУ РМЭ «Республиканская клиническая больница», г. Йошкар-Ола

Оверлапс-хирургия (или оверлаппинг) – это подход к выполнению оперативных вмешательств, когда основной хирург задействован в нескольких операциях с перекрытием по времени или происходит смена оперирующего хирурга во время выполнения симультанной операции. Данный подход в российской научной литературе практически не освещен.

В данной статье представлен обзор особенностей применения оверлапс-хирургии, а также дана оценка перспективам внедрения данного подхода при симультанных операциях на органах мочеполовой системы.

Основная цель оверлаппинга – повысить эффективность работы хирургов и уменьшить время ожидания пациентов. Эта практика особенно актуальна в крупных медицинских центрах и при сложных хирургических вмешательствах.

Преимущества этого подхода заключаются в увеличении количества операций, обучении младших хирургов и оптимизации использования операционных ресурсов. Однако при этом подходе существует риск, связанный с опасностью для пациента, если хирург не успевает вовремя среагировать на возможные осложнения. Важно, чтобы пациенты были информированы о такой организации операций и давали на это свое согласие.

Ключевые слова: оверлаппинг, оверлапс-хирургия, смена хирурга, симультанная хирургия.

V.A. Vorobyov, A.R. Tukhiev, G.M. Khasanova, G.A. Galieva,

R.T. Murzabaeva, G.A. Mavzyutova, L.I. Ratnikova, V.Kh. Fazylov, V.N. Dubrovin

OVERLAPPING SURGERY IN UROLOGY AND OTHER SURGICAL SPECIALTIES

Overlapping surgery is an approach to performing surgical interventions when the primary surgeon is involved in several operations with overlapping time, or the operating surgeon is changed during a simultaneous operation. This approach is practically not covered in the Russian scientific literature.

This article presents an overview of the features of the application of the overlapping surgery principle, and an assessment of the prospects for implementing this approach in simultaneous operations on the genitourinary system.

The main goal of overlapping is to improve the efficiency of surgeons and reduce patient waiting time. This practice is especially relevant in large medical centers and for complex surgical interventions.

The benefits include an increase in the number of operations, training of junior surgeons, and optimization of the use of surgical resources. However, there are risks associated with patient safety if the surgeon does not have time to respond to complications in time. It is important that patients are informed about this organization of operations and give their consent.

Key words: overlapping, overlapping surgery, change of surgeon, simultaneous surgery.

Оверлапс-хирургия – операции со сменной или переходом оперирующего хирурга; в настоящее время этот общеупотребимый термин в русском языке не принят. Оверлапс-хирургия – это подход в организации хирургической операции, при котором ведущий хирург-эксперт может быть одновременно задействован в нескольких хирургических операциях, выполняя отдельные критические этапы и делегируя остальные другим специалистам, либо выполняется одновременно две симультанные операции, в ходе которых происходит смена оперирующих бригад для выполнения определенных этапов, например, эндоурологи и онкоурологи при выполнении лазерной энуклеации простаты и резекции почки. Данный пример актуален при взаимо-

действии хирургов разных специальностей [2]. Этот подход особенно популярен в крупных медицинских центрах, в которых хирурги особенно загружены. Среди хирургов нет единой точки зрения по вопросам, касающимся безопасности и качества оказания медицинской помощи.

Симультанные операции – это два или несколько хирургических вмешательств, которые выполняются пациенту в рамках одного оперативного случая, когда требуется провести несколько операций на разных органах или системах органов при независимых заболеваниях, что позволяет сократить общее время, кратность хирургических вмешательств и уменьшить количество сеансов анестезии, а также ускорить выздоровление, сократить

время нетрудоспособности и финансовые издержки пациента, увеличить экономическую эффективность хирургических центров [20].

Оверлаппинг, возник в ответ на увеличивающийся спрос на хирургические вмешательства, особенно в крупных медицинских центрах и университетских клиниках. С начала 20-го века по мере развития технологий и хирургических методов возрастала специализация и потребность в высококвалифицированных хирургических кадрах. В условиях, когда опытные хирурги могут выполнять ограниченное количество операций за день, встал вопрос об оптимизации их времени и доступности качественных услуг населению [16].

Основной принцип оверлаппинга заключается в том, что хирург концентрируется на самых критичных этапах операции, таких как непосредственное удаление опухоли или трансплантация, а начальная фаза вмешательства (разрез, доступ к органам) и заключительная фаза (закрытие разреза, восстановление тканей) выполняются ассистентами или младшими хирургами. Таким образом, хирург может одновременно находиться в нескольких операционных, контролируя несколько операций с минимальным временным пересечением [7]. Например, в кардиохирургии и ортопедии, где операции могут длиться несколько часов, хирург может начать одну операцию, выполнить наиболее сложные манипуляции, затем передать работу младшему хирургу, а сам перейти к следующему пациенту. В этом случае операция проходит под постоянным контролем, однако основной хирург физически присутствует лишь на ключевых этапах [12]. В некоторых случаях, когда для выполнения операции требуется длительное нахождение в операционной, оверлаппинг может включать использование видеонаблюдения или другие средства дистанционного контроля. Это позволяет хирургу отслеживать процесс даже в его отсутствие, что обеспечивает безопасность пациента.

В декабре 2015 года резонансное исследование Boston Globe в отношении Массачусетской больницы стало импульсом для изучения практики совмещения и одновременного проведения хирургических операций (оверлапс-хирургии). Высказано мнение, что оверлапс-операции являются этически недопустимыми и должны быть запрещены в медицинских учреждениях согласно правилам участия в программе Medicare (США). Практика таких операций распространена в США. Она включает в себя делегирование этапов операции при обучении хирургов, за исключением критиче-

ски важных. Подобный подход позволяет сократить время на кривой обучения [18].

С возможностью внедрения оверлапс-хирургии растет и необходимость пересмотра организации медицинской помощи. Планирование работы операционных бригад может быть затруднено неверной оценкой длительности операции и неправильным распределением ресурсов медицинской организации [11]. Пересмотр концепции планирования хирургических вмешательств становится актуальным, учитывая, что примерно 70% доходов хирургических центров приходится на работу операционных [3]. Традиционный менеджмент задействует ресурсы хирургических центров на 60-70% [9].

Оверлапс-хирургия имеет ряд недостатков и сопутствующие этические и юридические проблемы. Так, в США практика использования оверлаппинга регулируется на уровне отдельных штатов и больниц. В некоторых регионах пациентам необходимо давать письменное согласие на проведение операции с использованием этого метода. Американская коллегия хирургов рекомендует соблюдать прозрачность и информировать пациентов обо всех аспектах предстоящей операции. Этический вопрос заключается в том, кто несет основную ответственность за исход операции, если хирург физически отсутствует в операционной в критический момент. Основная ответственность ложится на хирурга, начавшего операцию, однако его отсутствие может создавать юридические сложности. Существует также проблема прозрачности. Пациенты, как правило, считают, что хирург, с которым они обсуждали операцию, будет присутствовать на всех ее этапах. Однако в рамках практики оверлаппинга это не всегда так, что вызывает вопросы о необходимости информирования пациентов и их согласия на такую организацию процесса. Пациент должен быть осведомлен и согласен на подобный вид оперативной помощи. В противном случае возможные осложнения и некачественная оказанная помощь приведут к снижению доверия пациентов к медицине в целом [10]. Подобный подход может быть связан с увеличением судебных исков и репутационными потерями медицинских центров. Разделение внимания ведущего хирурга между несколькими операционными и пациентами может увеличивать вероятность ошибок, особенно в критические моменты операции [29].

В процессе оверлаппинга возникают сложности в координации и взаимодействии между оперирующими хирургами, операци-

онными сёстрами, анестезиологической бригадой и администраторами. Данный метод требует слаженной работы между подразделениями хирургического центра. Недостаточная коммуникация или неправильное планирование могут привести к снижению эффективности лечения и управления [4], увеличению времени анестезии и риска осложнений для пациентов [25]. Одновременное управление несколькими операционными может вызывать дополнительный стресс как для хирурга, так и для всей операционной команды, что потенциально будет влиять на качество выполнения операции.

К возможным преимуществам внедрения оверлаппинга относятся сокращение времени ожидания операции для пациента, увеличение общего количества оперативных вмешательств, повышение качества подготовки врачей-ординаторов и менее опытных врачей-хирургов [21], оптимизация использования ресурсов операционных, повышение эффективности работы хирургической бригады и возможность проводить симультанные и комплексные вмешательства, тем самым вызывая удовлетворенность пациентов лечением и сокращая экономические издержки [1]. Младшие хирурги и ассистенты получают возможность участвовать в большем числе операций и на практике применять полученные знания, что способствует повышению их квалификации, а также улучшает командную работу в операционной.

Данный метод по наблюдению многих авторов не способствует росту риска послеоперационных осложнений, не увеличивает количество повторных обращений и операций, интенсифицирующих оборот койки, а при правильном организационном подходе этот метод безопасен и эффективен [5]. При одной операции отмечаются увеличение времени и удорожание лечения, а при этапных операциях затраты сокращаются [2].

Положительный опыт оверлапс-хирургии конкретного центра не может быть экстраполирован повсеместно [8]. Хотя выделить общие черты и критерии соответствия хирургических клиник, подходящих для внедрения, все-таки возможно. Необходимыми требованиями является наличие высококвалифицированных специалистов различных отраслей медицины, которые всегда смогут прийти на помощь при непредвиденных ситуациях в процессе оверлапс-операций, а также наличие большого количества молодых хирургов или клинических ординаторов, достаточно обученных для самостоятельного проведения

определенных этапов операции, а при необходимости быть способными закончить ее [13]. Руководству центра важно иметь реальные представления о практической подготовке врачей-ординаторов, молодых хирургов и их возможной самостоятельности в принятии решений [19].

Увеличение количества проводимых операций благодаря параллельному выполнению некоторых этапов хирургического вмешательства позволит медицинским учреждениям увеличить общее количество проводимых операций и повысить пропускную способность операционных, а также снизить время ожидания для пациентов [22]. Это актуально в условиях растущего спроса и длительных листов ожидания, особенно при онкологических заболеваниях, ведь вовремя проведенная операция может значительно улучшить прогноз [28].

Более тщательный подход к информированию пациентов, планированию их лечения, детальное объяснение хода предстоящего вмешательства, возможных рисков и осложнений будут способствовать качественной предоперационной подготовке, короткому сроку госпитализации и реабилитации, что в совокупности с использованием симультанных операций и концепции ERAS (ускоренного выздоровления после хирургического лечения) может стать эффективным современным методом [14].

Обучение молодых врачей миниинвазивным техникам и бережному отношению к тканям и органам пациента может снизить общий хирургический стресс и ускорить восстановление пациентов после операции. Доверие большего количества этапов операции менее опытным докторам будет способствовать их дальнейшему профессиональному росту. Стоит отметить, что подобный метод уже широко применяется в некоторых хирургических специальностях, таких как травматология и ортопедия, нейрохирургия, кардиохирургия [28].

Проблема оверлаппинга изучена фрагментарно. Ретроспективный обзор 2319 операций на позвоночнике ($n = 848$ (оверлаппинг); 1471 оперативных вмешательств без замены хирурга), выполненные тремя врачами-нейрохирургами в период с 2012 по 2015 год в Калифорнийском университете Сан-Франциско (2017), продемонстрировал, что срочные операции на позвоночнике чаще всего выполнялись с оверлаппингом ($p < 0,01$). Такие операции были наиболее продолжительными (ОШ 26,17; $p < 0,001$), с эквивалентными показателями 30-дневной смертности, ремиссии,

повторной операции, предполагаемой кровопотери, продолжительности госпитализации и общих больничных расходов ($p > 0,05$). Авторы пришли к выводу, что данный метод может быть использован нейрохирургами в условиях центра, однако для этого необходимо дальнейшее наблюдение за исходом [27].

Аналогичное исследование 7358 нейрохирургических операций (оверлаппинг в $n = 3725$ случаях), проведенных с 2012 по 2015 гг., продемонстрировало, что при оверлаппинге было затрачено большее количество хирургического времени (214 против 172 мин; $p < 0,0001$), но более короткая продолжительность пребывания в стационаре (7,3 против 7,9 дней; $p = 0,01$) и меньшее расчетное количество потерянной крови (312 против 363 мл; $p = 0,003$). Пациенты после оверлапс-операций охотнее выписывались домой (73,6% против 66,2%; $p < 0,0001$), имели низкие показатели смертности (1,3% против 2,5%; $p = 0,0005$) и острой дыхательной недостаточности (1,8% против 2,6%; $p = 0,021$). В многофакторных моделях не было значимых различий по любым исходам для пациентов, кроме длительности операции (ОШ 23,03; $p < 0,001$) [26]. К аналогичным выводам пришли и другие авторы [6].

Систематический обзор литературы выявил, а мета-анализ не выявили существенных различий в 30-дневной смертности (ОР = 0,84; $p = 0,277$) или общей заболеваемости (ОР = 0,96; $p = 0,632$) между пациентами, перенесшими оверлаппинг и перенесшими обычную операцию. При увеличении времени оперативного вмешательства не было выявлено увеличения оцениваемых рисков для пациентов [5].

Более масштабный систематический обзор литературы и мета-анализ в соответствии с рекомендациями PRISMA для проведения операций при эндопротезировании суставов (35 938 пациентов: 17 677 с оверлапс и 18 261 стандартных), также продемонстрировали отсутствие значимой разницы в исходах. Общий процент ревизионных операций составил 1,2% и 1,1% соответственно (ОШ 1,19; $p > 0,05$). Общий процент операционных осложнений составил 1,6% для обеих групп (ОР 0,98; $p > 0,05$), а общий процент послеоперационных ортопедических осложнений составил 2,0% и 1,95% соответственно (ОР 1,07; $p > 0,05$). Процент повторных госпитализаций составил 4,6% в группе с оверлаппингом и 4,2% в стандартной группе (ОР 0,88; $p > 0,05$) [17].

По данным мета-анализа Национальной программы по улучшению качества хирургических вмешательств хирургов Американского колледжа за 2014-2015 годы операции счита-

лись оверлапс, если они перекрывались по времени на 60 минут или полностью. Проведено сравнение смертности, незапланированных повторных операций и незапланированных повторных госпитализаций. С участием 1430 (32,3%) хирургов и 390 (77,7%) больницах были выполнены 12,010 (2,3%) оверлапс-операций (пластическая хирургия, $n = 393$ [13,7%]; отоларингология, $n = 470$ [11,2%]; нейрохирургия, $n = 2067$ [8,4%]). Логистический анализ не продемонстрировал достоверной разницы и связи оверлаппинга с риском повторных операций (ОР 1,16; $p > 0,05$) или повторных госпитализаций (ОР 1,14; $p > 0,05$) [15].

Два аналогичных систематических обзора и мета-анализа в общехирургических и ортопедических дисциплинах подтвердили, что оверлапс-хирургия может увеличивать время хирургического вмешательства, но не было выявлено достоверной разницы в риске развития осложнений. Оверлаппинг увеличивает стоимость случая госпитализации, однако это компенсируется возможностью выполнения большего количества операций за тот же период, что в целом приводит к увеличению чистой прибыли [2, 5].

Развитие современных технологий, включая роботизированную хирургию и системы телемедицины, открывает новые возможности для улучшения практики оверлаппинга. Например, роботизированные системы могут выполнять рутинные задачи с высокой точностью, что снижает нагрузку на хирургов и уменьшает риск ошибок. Это позволяет хирургу сосредоточиться на более сложных манипуляциях, в то время как ассистенты и роботы выполняют остальную часть работы [23]. Кроме того, системы телемедицины и видеонаблюдения позволяют хирургам контролировать процесс на расстоянии, что обеспечивает большую гибкость и безопасность. Хирург может одновременно наблюдать за ходом нескольких операций, находясь в одной из операционных или даже за пределами больницы. Это существенно расширяет возможности контроля и минимизирует риск, связанный с отсутствием хирурга на своем месте [24].

Практика оверлапс-операций, вероятно, будет продолжать развиваться по мере совершенствования технологий и увеличения спроса на хирургические услуги. Однако успех этой методики будет зависеть от ряда факторов: развития стандартов безопасности, повышения уровня подготовки младших хирургов, а также прозрачности взаимодействия с пациентами. Однако важно помнить, что человеческий фактор остается решающим элементом успешного

хирургического вмешательства. Хирурги и медицинский персонал должны быть хорошо подготовлены к работе в условиях оверлаппинга, а пациенты – полностью информированы обо всех этапах операции.

Таким образом, оверлаппинг в хирургии представляет собой спорную, но эффектив-

ную методику, которая при соблюдении всех стандартов и мер безопасности может значительно улучшить доступ к оказанию качественной медицинской помощи. Основными нерешенными проблемами остаются вопросы безопасности для пациентов, а также юридической ответственности хирургов.

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 ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

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 Тимерьяровна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rmurzaeva@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. Симультантные операции в бариатрической хирургии / А.В. Смирнов [и др.] // Клиническая Практика. - 2020. - № 4 (11). - С. 55–63.
2. Overlapping Surgery in Orthopaedics: A Review of Efficacy, Surgical Costs, Surgical Outcomes, and Patient Safety / Ahmed M. [et al.] // The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. - 2024. - № 2 (32). - P. 75–82.
3. Bandi, P. Operating Room Staffing and Scheduling / Bandi P., Gupta D. // Manufacturing & Service Operations Management. 2020. № 5 (22). P. 958–974.
4. Blake J. T., Carter M. W. Surgical process scheduling: a structured review / J. T. Blake, M. W. Carter // Journal of the Society for Health Systems. - 1997. - № 3 (5). - P. 17–30.
5. Does overlapping surgery result in worse surgical outcomes? A systematic review and meta-analysis / R. M. Gartland [et al.] // American Journal of Surgery. - 2019. - № 1 (218). - P. 181–191.
6. Managing overlapping surgery: an analysis of 1018 neurosurgical and spine cases / Guan J. [et al.] // Journal of Neurosurgery. - 2017. - № 5 (127). - P. 1096–1104.
7. Hoyt D. B. Overlapping Surgery: Safety Data and Ongoing Concerns / D. B. Hoyt // Annals of Surgery. - 2017. - № 4 (265). - P. 645–646.
8. Safety of Overlapping Surgery at a High-volume Referral Center / J. A. Hyder [et al.] // Annals of Surgery. - 2017. - № 4 (265). - P. 639–644.
9. Jackson R. L. The Business of Surgery / R. L. Jackson // Health Management Technology. - 2002. - № 7 (23). - P. 20–22.
10. Public Perceptions of Overlapping Surgery / Kent M. [et al.] // Journal of the American College of Surgeons. - 2017. - № 5 (224). - P. 771–778.e4.
11. Khaniyev, T. Next-day operating room scheduling with uncertain surgery durations: Exact analysis and heuristics / T. Khaniyev, E. Kayış, R. Güllü // European Journal of Operational Research. - 2020. - № 1 (286). - P. 49–62.
12. Overlapping surgery in arthroplasty - a systematic review and meta-analysis / Kim R. G. [et al.] // Orthopaedics & traumatology, surgery & research: OTSR. - 2023. - № 4 (109). - P. 103299.
13. Langerman A. Concurrent Surgery and Informed Consent / A. Langerman // JAMA Surgery. - 2016. - № 7 (151). - P. 601–602.
14. Increased Healthcare Utilization for Medical Comorbidities Prior to Surgery Improves Postoperative Outcomes / Leeds I. L. [et al.] // Annals of Surgery. - 2020. - № 1 (271). - P. 114.
15. Outcomes of Concurrent Operations: Results From the American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program / J. B. Liu [et al.] // Annals of Surgery. - 2017. - № 3 (266). - P. 411.
16. Livingston E. H. Overlapping Surgery and Perioperative Outcomes / E. H. Livingston // JAMA. - 2019. - № 8 (321). - P. 772.
17. Outcomes and Patient Safety in Overlapping vs. Nonoverlapping Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.-A. Malahias [et al.] // The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. - 2021. - № 24 (29). - P. e1387–e1395.
18. Mello M. M., Livingston E. H. The Evolving Story of Overlapping Surgery / M. M. Mello, E. H. Livingston // JAMA. - 2017. - № 3 (318). - P. 233–234.
19. Defining the autonomy gap: when expectations do not meet reality in the operating room / S. L. Meyerson [et al.] // Journal of Surgical Education. - 2014. - № 6 (71). - P. e64–72.
20. Simultaneous multisystem surgery: An important capability for the civilian trauma hospital / Moore J. M. [et al.] // Clinical Neurology and Neurosurgery. - 2016. - (148). - P. 13–16.
21. Association Between Operative Autonomy of Surgical Residents and Patient Outcomes / Oliver J. B. [et al.] // JAMA Surgery. - 2022. - № 3 (157). - P. 211–219.
22. Pandit, J. J. The effect of overlapping surgical scheduling on operating theatre productivity: a narrative review / J. J. Pandit, S. K. Ramachandran, M. Pandit // Anaesthesia. - 2022. - № 9 (77). - P. 1030–1038.
23. An appraisal of the learning curve in robotic general surgery / L. I. M. Pernar [et al.] // Surgical Endoscopy. - 2017. - № 11 (31). - P. 4583–4596.
24. Augmentation of haptic feedback for teleoperated robotic surgery / P. Schleier [et al.] // International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery. - 2020. - № 3 (15). - P. 515–529.
25. Stucky P. H. Surgical Team Familiarity: An Integrative Review / P. H. Stucky, M. J. De Jong // AORN Journal. - 2021. - № 1 (113). - P. 64–75.
26. Comparison of Patient Outcomes in 3725 Overlapping vs 3633 Nonoverlapping Neurosurgical Procedures Using a Single Institution's Clinical and Administrative Database / Zygorakis P. P. [et al.] // Neurosurgery. - 2017. - № 2 (80). - P. 257–268.

27. Comparison of Patient Outcomes and Cost of Overlapping Versus Nonoverlapping Spine Surgery / Zygourakis P. P. [et al.] // World Neurosurgery. - 2017. - (100). - P. 658-664.e8.
28. Current State of Overlapping, Concurrent, and Multiple-Room Surgery in Otolaryngology: A National Survey - David M. Cognetti, Brian Nussenbaum, Michael J. Brenner, David H. Chi, Michael E. McCormick, Giri Venkatraman, Tingting Zhan, Alex J. McKinlay, 2017 [Электронный ресурс]. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0194599817723897> (дата обращения: 28.08.2024).
29. Concurrent and Overlapping Surgeries: Additional Measures Warranted. | PSNet [Электронный ресурс]. URL: <https://psnet.ahrq.gov/issue/concurrent-and-overlapping-surgeries-additional-measures-warranted> (дата обращения: 08.09.2024).

REFERENCES

1. Smirnov A. V. [et al.]. Simultaneous surgeries in bariatric surgery (literature review). *Klinicheskaya praktika*. 2020;4(11):55–63. (in Engl)
2. Ahmed M. [et al.]. Overlapping Surgery in Orthopaedics: A Review of Efficacy, Surgical Costs, Surgical Outcomes, and Patient Safety. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2024;2(32):75–82. (in Engl)
3. Bandi P., Gupta D. Operating Room Staffing and Scheduling. *Manufacturing & Service Operations Management*. 2020;5(22):958–974. (in Engl)
4. Blake J. T., Carter M. W. Surgical process scheduling: a structured review. *Journal of the Society for Health Systems*. 1997;3(5):17–30. (in Engl)
5. Gartland R. M. [et al.]. Does overlapping surgery result in worse surgical outcomes? A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Surgery*. 2019;1(218):181–191. (in Engl)
6. Guan J. [et al.]. Managing overlapping surgery: an analysis of 1018 neurosurgical and spine cases. *Journal of Neurosurgery*. 2017;5(127):1096–1104. (in Engl)
7. Hoyt D. B. Overlapping Surgery: Safety Data and Ongoing Concerns. *Annals of Surgery*. 2017;4(265):645–646. (in Engl)
8. Hyder J. A. [et al.]. Safety of Overlapping Surgery at a High-volume Referral Center. *Annals of Surgery*. 2017;4(265):639–644. (in Engl)
9. Jackson R. L. The Business of Surgery. *Health Management Technology*. 2002;7 (23):20–22. (in Engl)
10. Kent M. [et al.]. Public Perceptions of Overlapping Surgery. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017;5(224):771-778.e4. (in Engl)
11. Khaniyev T., Kayış E., Güllü R. Next-day operating room scheduling with uncertain surgery durations: Exact analysis and heuristics. *European Journal of Operational Research*. 2020;1(286):49–62. (in Engl)
12. Kim R. G. [et al.]. Overlapping surgery in arthroplasty - a systematic review and meta-analysis. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research: OTSR*. 2023; 4 (109):103299. (in Engl)
13. Langerman A. Concurrent Surgery and Informed Consent. *JAMA Surgery*. 2016;7(151):601–602. (in Engl)
14. Leeds I. L. [et al.]. Increased Healthcare Utilization for Medical Comorbidities Prior to Surgery Improves Postoperative Outcomes. *Annals of Surgery*. 2020;1 (271):114. (in Engl)
15. Liu J. B. [et al.]. Outcomes of Concurrent Operations: Results From the American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program. *Annals of Surgery*. 2017;3(266):411. (in Engl)
16. Livingston E. H. Overlapping Surgery and Perioperative Outcomes. *JAMA*. 2019;8(321):772. (in Engl)
17. Malahias M.-A. [et al.]. Outcomes and Patient Safety in Overlapping vs. Nonoverlapping Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2021;4(29):e1387–e1395. (in Engl)
18. Mello M. M., Livingston E. H. The Evolving Story of Overlapping Surgery. *JAMA*. 2017;3(318):233–234. (in Engl)
19. Meyerson S. L. [et al.]. Defining the autonomy gap: when expectations do not meet reality in the operating room. *Journal of Surgical Education*. 2014;6(71): e64-72. (in Engl)
20. Moore J. M. [et al.]. Simultaneous multisystem surgery: An important capability for the civilian trauma hospital. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2016;(148):13–16. (in Engl)
21. Oliver J. B. [et al.]. Association Between Operative Autonomy of Surgical Residents and Patient Outcomes. *JAMA Surgery*. 2022;3(157):211–219. (in Engl)
22. Pandit J. J., Ramachandran S. K., Pandit M. The effect of overlapping surgical scheduling on operating theatre productivity: a narrative review. *Anaesthesia*. 2022;9 (77):1030–1038. (in Engl)
23. Pernar L. I. M. [et al.]. An appraisal of the learning curve in robotic general surgery. *Surgical Endoscopy*. 2017;11(31):4583–4596. (in Engl)
24. Schleer P. [et al.]. Augmentation of haptic feedback for teleoperated robotic surgery. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. 2020;3 (15):515–529. (in Engl)
25. Stucky P. H., De Jong M. J. Surgical Team Familiarity: An Integrative Review. *AORN Journal*. 2021;1(113):64–75. (in Engl)
26. Zygourakis P. P. [et al.]. Comparison of Patient Outcomes in 3725 Overlapping vs 3633 Nonoverlapping Neurosurgical Procedures Using a Single Institution's Clinical and Administrative Database. *Neurosurgery*. 2017;2(80):257–268. (in Engl)
27. Zygourakis P. P. [et al.]. Comparison of Patient Outcomes and Cost of Overlapping Versus Nonoverlapping Spine Surgery. *World Neurosurgery*. 2017; (100):658-664.e8. (in Engl)
28. Current State of Overlapping, Concurrent, and Multiple-Room Surgery in Otolaryngology: A National Survey - David M. Cognetti, Brian Nussenbaum, Michael J. Brenner, David H. Chi, Michael E. McCormick, Giri Venkatraman, Tingting Zhan, Alex J. McKinlay, 2017 [Electronic resource]. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0194599817723897> (access date: 28.08.2024).
29. Concurrent and Overlapping Surgeries: Additional Measures Warranted. | PSNet [Electronic resource]. URL: <https://psnet.ahrq.gov/issue/concurrent-and-overlapping-surgeries-additional-measures-warranted> (access date: 08.09.2024).

УДК 616.61:616-092

© Коллектив авторов, 2024

К.С. Гумерова¹, Р.Т. Мурзабаева¹, Д.С. Сарксян², Д.А. Валишин¹
**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТЕОПОНТИНА
 ПРИ СОМАТИЧЕСКИХ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Ижевск

В представленном обзоре приведены данные литературы о биологических эффектах остеопонтина (ОП) как маркера, отражающего выраженность иммуновоспалительного синдрома и степень тяжести различной патологии.

Цель работы. Провести анализ биологических эффектов и клинико-патогенетического значения остеопонтина при соматических и инфекционных заболеваниях по данным литературы.

Материал и методы. Проведен поиск источников литературы в базах PubMed, eLibrary, cyberleninka с целью анализа клинико-патогенетического значения остеопонтин при различной патологии.

Результаты. Из данных литературы следует, что остеопонтин является гликофосфопротеином, который вырабатывается различными типами клеток и играет важную функциональную роль во многих биологических процессах при соматических и инфекционных заболеваниях. Выявлено повышение уровня остеопонтин в крови на ранних стадиях неинфекционной и инфекционной патологий. При воспалительном процессе остеопонтин и его фрагменты участвуют в координации провоспалительных и противовоспалительных реакций, оказывая влияние на секрецию интерлейкинов 10,12,3, хемотаксис нейтрофилов, пролиферацию макрофагов, Т-клеток. Установлено, что ОП, секретируемый поврежденным эпителием почечных канальцев, оказывает деструктивное воздействие на альвеолярный эпителий при развитии ренопультмонарного синдрома.

Вывод. Остеопонтин может стать биомаркером для ранней диагностики, оценки степени тяжести соматических и инфекционных заболеваний и межорганных взаимодействий.

Ключевые слова: остеопонтин, иммуновоспалительный синдром, ренопультмональный синдром.

K.S. Gumerova, R.T. Murzabaeva, D.S. Sarksyanyan, D.A. Valishin CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF OSTEOPONTIN IN SOMATIC AND INFECTIOUS DISEASES

This review presents literature data on the biological effects of osteopontin (OP) as a marker reflecting the severity of the immune-inflammatory syndrome and the severity of various pathologies.

Purpose of work. To analyze the biological effects and clinical and pathogenetic significance of osteopontin in somatic and infectious diseases according to literature data.

Material and methods. A search of literature sources was conducted in the PubMed, eLibrary, cyberleninka databases in order to analyze the clinical and pathogenetic significance of osteopontin in various pathologies.

Results. It follows from the literature data that osteopontin is a glycoposphoprotein that is produced by various types of cells and plays an important functional role in many biological processes in somatic and infectious diseases. An increase in the level of osteopontin in the blood at the early stages of non-infectious and infectious pathology was revealed. In the inflammatory process, osteopontin and its fragments participate in the coordination of proinflammatory and antiinflammatory reactions, influencing the secretion of interleukins 10, 12, 3, neutrophil chemotaxis, proliferation of macrophages, T-cells. It has been established that OP secreted by damaged renal tubular epithelium has a destructive effect on the alveolar epithelium during the development of renopulmonary syndrome.

Conclusion. Osteopontin may become a biomarker for early diagnosis and assessment of the severity of somatic and infectious diseases and interorgan interactions.

Key words: Osteopontin, immune-inflammatory syndrome, renopulmonary syndrome.

Продолжается активное изучение ведущих звеньев патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), определяющих особенности клинического течения болезни, развитие осложнений и полиорганных нарушений. В связи с этим актуально подробное изучение как известных, так и новых биомаркеров, отражающих выраженность иммуновоспалительного синдрома, межорганных взаимосвязей как в норме, так и при различных патологических состояниях. Одним из таких биомаркеров может быть белок остеопонтин (ОП), изучение биологической роли и функциональных показателей которого интенсивно развивается [1-3].

Цель работы – провести анализ биологических эффектов и клинико-патогенетического значения остеопонтин при соматических и инфекционных заболеваниях по данным доступной литературы.

Проведен поиск источников литературы в базах PubMed, eLibrary, cyberleninka с целью анализа значения остеопонтин при различных заболеваниях.

Остеопонтин – адгезионный фосфорилированный гликопротеин с молекулярной массой 32,6 кДа – был впервые выделен из костной ткани крупного рогатого скота в 1985 году [4].

Он производится иммунными клетками (макрофагами, натуральными киллерами, Т- и

В-лимфоцитами), костными (остеоцитами, остеокластами, остеобластами), нервными (в астроглии), эпителиальными, эндотелиальными, гладкомышечными клетками и фибробластами, и обнаруживается в различных тканях и биологических жидкостях организма, включая кровь, мочу, молоко и желчь [1-3].

В клетках организма человека продуцируется полноразмерный остеопонтин (FL-OPN), который под воздействием протеолитических ферментов (тромбин, матриксные металлопротеазы, каспаза 8/3, катепсин D, плазмин и энтерокиназа) расщепляется на многочисленные фрагменты с разными биологическими функциями – как провоспалительными, так и противовоспалительными.

В эксперименте и в клинических исследованиях показано, что в результате альтернативного сплайсинга ОП образуется от 3 до 7 изоформ, которые выполняют множество биологических функций в физиологических и патологических условиях [2].

Одной из важных функций ОП в организме человека является участие в костном гомеостазе, поскольку он является одним из главных неколлагеновых белков костного матрикса и синтезируется остеобластами, остеоцитами и остеокластами, а также контролирует процессы минерализации [1].

В здоровой почке взрослого человека ОП локализован преимущественно в дисталь-

ном отделе нефрона и активно продуцируется толстой восходящей ветвью петли Генле и эпителием собирательных протоков. Но при повреждении почечной ткани ОП начинает экспрессироваться во всех сегментах канальцев, включая проксимальные [6].

Также было установлено, что определенную роль в экспрессии ОП играет ангиотензин II. Усиление экспрессии ангиотензина II в условиях при повреждении проксимальных канальцев приводит к повышенной продукции мРНК остеопонтина, который способствует привлечению макрофагов в почечную систему [7].

Остеопонтин экспрессируется во многих органах и тканях. Его можно выделить из слюны человека, желчи, костного мозга, почек, дентина зуба, внутреннего уха, головного мозга, слюнных и потовых желез, желчных и панкреатических протоков, а также из эндотелиальных, гладкомышечных и скелетных клеток.

Авторами различных исследований было показано, что при развитии воспалительного процесса в организме ОП способствует увеличению количества Т-клеток и макрофагов в очаге воспаления [3]. При этом активация иммунокомпетентных клеток и продукция ими провоспалительных цитокинов – интерлейкина-12 (IL-12), интерлейкина-10 (IL-10), интерферона- γ (IFN- γ), ядерного фактора каппа В (NF- κ B) – могут усугублять иммуновоспалительные патологические процессы [3].

Остеопонтин в большом количестве высвобождается в плазму крови в ходе роста злокачественной опухоли и метастазирования. По-видимому, он может экспрессироваться непосредственно самой опухолью или клетками стромы в зависимости от типа клеток и микроокружения опухоли [9].

Таким образом, авторами многочисленных экспериментальных и клинических исследований по определению различных биологических эффектов ОП выяснено, что данный биомаркер оказывает многофакторное воздействие на организм, влияя на функции различных органов и систем.

Остеопонтин и соматические заболевания. Представляет интерес анализ данных литературы по определению патогенетического значения ОП при соматической патологии. При сердечно-сосудистых заболеваниях ОП, являясь ингибитором кальцификации, подавляет эктопическую кальцификацию сосудов за счет адгезии к кристаллам апатита и блокирования их роста. При гистологическом исследовании было выяснено, что ОП в наибольшей степени скапливается в местах кальцифициро-

ванных атеросклеротических бляшек. Непосредственно ОП экспрессируется макрофагами, эндотелиоцитами и сосудистыми гладкомышечными клетками в области бляшек [1,10].

При нарушении функционального состояния трансплантированного органа выявлено повышение уровня ОП в плазме крови, что позволяет предполагать, что он может стать информативным биомаркером риска отторжения трансплантата [11].

Проводились исследования уровня ОП в крови пациентов при трансплантации почек [12]. У реципиентов почек в послеоперационном периоде при появлении признаков отторжения трансплантата определялись повышенные показатели ОП в сыворотке крови. Также выяснилось, что при отторжении почечной ткани в ранние сроки после трансплантации повышается уровень КИМ-1 (молекулы повреждения почек -1). Таким образом, высокие уровни ОП и КИМ-1 в крови реципиентов позволяют определить риск отторжения почек в ранние сроки после пересадки, еще до повышения уровня креатинина сыворотки крови [13].

При онкопатологии ОП участвует во многих патологических процессах. Играет ключевую роль в уклонении опухоли от иммунного ответа за счёт регулирования поляризации (программирования) макрофагов и подавления активации Т-клеток в микроокружении опухоли. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что уровень ОП коррелирует с темпами прогрессии и метастазирования различных злокачественных опухолей (рак молочной железы, рак предстательной железы, карцинома печени, рак легких и др.). Также выявлена связь общей выживаемости, выраженности клинических проявлений патологии и уровня ОП в крови пациентов. Полученные данные свидетельствуют о том, что ОП может стать маркером для ранней диагностики опухолей [14].

При определении уровня ОП в крови у пациентов с сепсисом выявлено, что в разгар болезни в крови регистрировались высокие показатели ОП, достигавшие максимума при септическом шоке. Полученные данные могут использоваться при оценке тяжести течения сепсиса [15].

При сравнительном изучении значений ОП в сыворотке крови у пациентов с интерстициальной пневмонией и саркоидозом легких было установлено, что уровень ОП в плазме значительно выше у больных с пневмонией. Он обратно коррелирует с парциальным давлением кислорода в артериальной

крови (PaO_2) и прямо – со степенью дыхательной недостаточности. При иммуногистохимическом исследовании легочной ткани пациентов с интерстициальной пневмонией было выявлено, что ОП локализован преимущественно в макрофагах и эпителиальных клетках дыхательных путей [16].

Гомеостаз многоклеточных организмов зависит от межорганной коммуникации. Повреждение тканей одного органа может привести к заболеванию нескольких органов или полиорганной недостаточности. В ряде исследований последних двух десятилетий были выявлены межорганные коммуникационные сети почки–легкие и легкие–почки, включающие различные воспалительные цитокины, метаболиты и иммунные клетки. В то же время необходимы дальнейшие исследования для выяснения механизмов межорганных взаимодействий и разработки эффективных методов лечения полиорганной недостаточности при тяжелом течении различных заболеваний [17].

Были проведены многочисленные исследования по изучению повреждающего воздействия ОП, вырабатываемого в дистальном отделе почечных канальцев, на легочную систему при ренопультмонарном синдроме. Остеопонтин повреждает эпителиальные клетки альвеол путем некроптоза, что приводит к снижению продукции сурфактанта, развитию интерстициального пневмонита и дыхательной недостаточности. При ингибировании выработки ОП можно предотвратить повреждение легких и тем самым избежать их острого повреждения (ОПЛ) или острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [8,18].

Остеопонтин участвует в защите от чрезмерной выработки оксида азота (NO) при развитии ОРДС путем подавления экспрессии мРНК iNOS в макрофагах. Установлено, что ОП экспрессируется в макрофагах альвеол [19].

Остеопонтин играет важную роль при мочекаменной болезни (МКБ). Он может ингибировать образование почечных камней *in vivo* за счет подавления кристаллообразования. Также отмечено, что синтетический фосфопептид, являющийся аналогом остеопонтина, эффективно снижает количество оксалатных камней в почках. Авторы указывают, что прием синтетического фосфопептида является многообещающим терапевтическим подходом при лечении МКБ у людей [20].

Проводилось изучение роли ОП в развитии острого почечного повреждения (ОПП) при гипоксическо-ишемическом поражении (ГИП) ЦНС у новорожденных. Было установ-

лено, что при ГИП ЦНС развиваются некроз эпителия проксимальных канальцев, особенно чувствительных к гипоксии, и дистрофические изменения эндотелия клубочков почек, приводящие в конечном итоге к ОПП. Для диагностики ОПП на ранней стадии (до повышения уровня креатинина сыворотки крови) можно использовать определение уровня ОП как раннего биомаркера повреждения почек [21].

При изучении концентрации ОП и КИМ-1 в моче у новорожденных недоношенных детей выявлено, что уровень этих веществ повышается в первые дни после рождения и остается высоким в течение трех недель, что связано с недоразвитостью почечной системы у недоношенных детей и ее невозможностью в полном объеме выполнять свои функции. Впоследствии функциональное состояние почек восстанавливается и уровень ОП и КИМ-1 в сыворотке крови постепенно снижается [22].

Остеопонтин и инфекционные заболевания. Уровень полноразмерного остеопонтина (ОП) в плазме крови может повышаться при различных заболеваниях инфекционного происхождения. Ранее было показано, что ОП под действием определенных протеаз расщепляется на фрагменты, которые циркулируют в крови и могут оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное действие при различных заболеваниях, в частности инфекционного характера [2]. Изменения уровня ОП в динамике болезни изучались при вирусных гепатитах, шистоматозе Мэнсона, ВИЧ-инфекции, лихорадке Денге, лептоспирозе, гриппе, COVID-19 и других заболеваниях [23-32].

Установлено, что при развитии воспалительных заболеваний печени происходит гиперэкспрессия ОП. Так, при реактивации хронического гепатита В выявлено значительное повышение в крови уровня ОП, а также ИЛ-17, которые в совокупности участвуют в развитии воспалительного процесса в печени [23].

При хроническом гепатите С (ХГС) выявлена связь между концентрацией ОП в крови и внепеченочными проявлениями болезни. Циркулирующий в крови ОП может усилить иммунную реакцию Th1-типа на белки вируса гепатита С и способствовать патологическим изменениям не только печени, но и других органов, а также развитию заболеваний с аутоиммунным компонентом (красный плоский лишай, интерстициальная пневмония, мембранопрлиферативный гломерулонефрит и др.) [24].

При шистоматозе Мэнсона [25] – паразитарном заболевании с поражением легких, печени, селезенки, кишечника, мочеполового тракта – наблюдалось повышение уровня ОП в сыворотке крови в период разгара (7-11-я неделя болезни), сопровождающееся острым повреждением печени с развитием гранулематозных реакций, и постепенное снижение сывороточной концентрации ОП при угасании воспалительного процесса. Установлено, что при данном заболевании источником экспрессии ОП являются макрофаги.

ВИЧ-инфекция является одним из распространенных заболеваний в XXI веке. Вместе с тем течение этой патологии можно контролировать путем постоянной антиретровирусной терапии (АРВТ). Для контроля соблюдения приема противоретровирусных препаратов (ПРВП) было использовано определение уровня ОП. До начала приема ПРВП у ВИЧ-инфицированных пациентов концентрация ОП в сыворотке крови была значительно повышена, а на фоне АРВТ отмечалось постепенное снижение его уровня [26]. Несмотря на регулярный прием ПРВП, у ВИЧ-инфицированных уровень ОП в крови все же оставался повышенным, что свидетельствует о том, что даже на фоне полноценной АРВТ иммунная система не может полностью контролировать оппортунистические инфекции, сопровождающие СПИД.

При регулярном приеме ПРВП выживаемость пациентов с ВИЧ-инфекцией повысилась, однако у больных с поражением ЦНС купировать нейрокогнитивные нарушения не удалось, что, по-видимому, связано с глубоким иммунодефицитом, высокой репликативной активностью вируса и недостаточным проникновением ПРВП через гемато-энцефалический барьер. У данной группы пациентов определялся высокий уровень ОП в плазме крови и в ликворе [27]. Также было установлено, что у ВИЧ-инфицированных уровень ОП в плазме крови повышался задолго до того, как наступала деменция. Это можно использовать для начала и коррекции ПРВТ [27].

У пациентов с лихорадкой Денге было выявлено повышение уровня ОП в плазме крови, коррелирующее с тяжестью инфекционного процесса и нарушениями в свертывающей системе крови [28].

Определение уровня ОП в крови проводилось при повреждении почек у больных с лептоспирозом. Была установлена прямая взаимосвязь между значениями ОП в сыворотке крови и степенью повреждения почек [29].

Установлено, что ОП вызывает некроптоз макрофагов при гриппе А, утяжеляет патологический процесс, подтверждающий наличием корреляции тяжести течения заболевания с уровнем ОП в крови [30,31].

У пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течений впервые 48 часов после госпитализации была определена прямая корреляция между содержанием ОП в сыворотке крови и частотой развития острой дыхательной недостаточности или ОРДС [32].

Заключение

В соответствии с данными литературы уровень остеопонтинина и его фрагментов в сыворотке и плазме крови повышается в ранние сроки различных инфекционных и соматических заболеваний – часто еще – до клинических проявлений болезни, что свидетельствует о высокой чувствительности, но недостаточной специфичности ОП как биомаркера повреждения тканей. В то же время возможность сочетанного исследования ОП с традиционными биомаркерами обеспечивает более раннюю диагностику и позволяет определить прогноз заболевания. Остеопонтин можно считать доступным маркером, поскольку есть возможность определить его уровень во многих биологических жидкостях (кровь, моча, плевральная жидкость, ликвор и др.).

Таким образом, результаты проведенных исследований подчеркивают перспективность изучения патогенетического значения ОП при различных видах инфекционной и неинфекционной патологий с поражением органов и тканей, в том числе почек.

Сведения об авторах статьи:

Гумерова Камила Сергеевна – ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: yaernst@mail.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: rmurzaeva@yandex.ru.

Сарксян Денис Сосович – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426068, г. Ижевск, ул. Труда, 17, корпус 2. Тел.: 8(3412)64-64-39. E-mail: bizi1973@gmail.com.

Валишин Дамир Асхатович – д.м.н., зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дрыгина, Л.Б. Роль белков костного матрикса в регуляции сосудистой кальцификации / Л.Б. Дрыгина, Н.Е. Корсакова // Клинико-лабораторный консилиум. - 2009. - № 5 (30). - С. 14-20.
2. Остеопонтин общие сведения. [Электронный ресурс] URL: <http://humbio.ru/humbio/eclin/00186819.htm> (Дата обращения: 21.01.2024)

3. Both full-length and protease-cleaved products of osteopontin are elevated in infectious diseases / T. Hattori [et al.] // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9, № 8. – P. 1006. doi: 10.3390/biomedicines9081006.
4. Franzén, A. Isolation and characterization of two sialoproteins present only in bone calcified matrix / A. Franzén, D. Heinegård // *Biochem. J.* – 1985. – Vol. 232. – P. 715–724.
5. Osteopontin expression in fetal and mature human kidney / K.L. Hudkins, C.M. Giachelli, Y. Cui [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol. 10, № 3. – P. 444–57. doi: 10.1681/ASN.V103444.
6. Regulation of proximal tubular osteopontin in experimental hydronephrosis / J.R. Diamond, R. Kreisberg, R. Evans, T.A. Nguyen // *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 54, № 5. – P. 1501–9. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00137.x.
7. Остеопонтин как фактор нейровоспаления при хронических неинфекционных заболеваниях / М.В. Матвеева [и др.] // *Молекулярная медицина*. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 27–31. DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-03-04>
8. Icer, M.A. The multiple functions and mechanisms of osteopontin / M.A. Icer, M. Gezmen-Karadag // *Clin. Biochem.* – 2018. – Vol. 59. – P. 17–24. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003.
9. Osteopontin at the crossroads of inflammation and tumor progression / L.M. Castello [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2017. – 2017. – P. 4049098. doi: 10.1155/2017/4049098.
10. Shirakawa, K. Osteopontin in cardiovascular diseases / K. Shirakawa, M. Sano // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, № 7. – P. 1047.
11. The most promising biomarkers of allogeneic kidney transplant rejection / K. Rogulska, I. Wojciechowska-Koszkowska, B. Dołęgowska [et al.] // *J. Immunol. Res.* – 2022. – 2022. – P. 6572338. doi: 10.1155/2022/6572338.
12. Association of serum osteopontin with first hospitalization and all-cause mortality after kidney transplantation / H.H. Yang, B.G. Hsu, C.C. Ho, M.C. Lee // *Tzu Chi Med. J.* – 2021. – Vol. 34, № 2. – P. 200–206. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_269_20.
13. Prediction of acute renal allograft rejection by combined HLA-G 14-bp insertion/deletion genotype analysis and detection of kidney injury molecule-1 and osteopontin in the peripheral blood / C.X. Xu, Y.L. Zhang, X.Y. Huang [et al.] // *Transpl. Immunol.* – 2021. – Vol. 65. – P. 101371. doi: 10.1016/j.trim.2021.101371.
14. Osteopontin: a key regulator of tumor progression and immunomodulation / H.R. Moorman, D. Poschel, J.D. Klement [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 12, № 11. – P. 3379. doi: 10.3390/cancers12113379.
15. The role of osteopontin as a diagnostic and prognostic biomarker in sepsis and septic shock / L.M. Castello, M. Baldrighi, L. Molinari [et al.] // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 174. doi: 10.3390/cells8020174.
16. High plasma concentrations of osteopontin in patients with interstitial pneumonia / J. Kadota, S. Mizunoe, K. Mito [et al.] // *Respir. Med.* – 2005. – Vol. 99, № 1. – P. 111–7. doi: 10.1016/j.rmed.2004.04.018.
17. Interorgan communication networks in the kidney-lung axis / Y. Komaru, Y.Z. Bai, D. Kreisel, A. Herrlich // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2024. Vol. 20, № 2. – P. 120–136. doi: 10.1038/s41581-023-00760-7.
18. Osteopontin mediates necroptosis in lung injury after transplantation of ischaemic renal allografts in rats / H. Zhao, Q. Chen, H. Huang [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 123, № 4. – P. 519–530. doi: 10.1016/j.bja.2019.05.041.
19. Osteopontin is strongly expressed by alveolar macrophages in the lungs of acute respiratory distress syndrome / F. Takahashi, K. Takahashi, K. Shimizu [et al.] // *Lung*. – 2004. – Vol. 182, № 3. – P. 173–85. doi: 10.1007/s00408-004-0309-1.
20. The interaction between female sex hormone receptors and osteopontin in a rat hyperoxaluric model / J. Miyajima, T. Hayashi, K. Saito [et al.] // *Kurume Med. J.* – 2010. – Vol. 57, № 3. – P. 73–80. doi: 10.2739/kurumemedj.57.73.
21. The potential role of Osteopontin in the maintenance of commensal bacteria homeostasis in the intestine / K. Ito, A. Nakajima, Y. Fukushima [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. e0173629. doi: 10.1371/journal.pone.0173629.
22. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy increases acute kidney injury urinary biomarkers in a rat model / A.M. Groves, C.J. Johnston, G.G. Beutner [et al.] // *Physiol. Rep.* – 2022. – Vol. 10, № 24. – P. e15533. doi: 10.14814/phy2.15533.
23. Biomarkers of renal function in preterm neonates at 72h and 3weeks of life / L.P. Correa, A.C.S. Marzano, R. Silva Filha [et al.] // *J. Pediatr. (Rio J)*. – 2021. – Vol. 97, № 5. – P. 508–513. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.006.
24. Osteopontin regulates interleukin-17 production in hepatitis / H. Diao, X. Liu, Z. Wu [et al.] // *Cytokine*. – 2012. – Vol. 60, № 1. – P. 129–37. doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.287.
25. Extrahepatic manifestations in transgenic mice of osteopontin in hepatocytes-A clue to advent of pathological state in various organs of chronic hepatitis C patients / E. Saitoh, A. Matsui, M. Inao [et al.] // *Hepatol. Res.* – 2005. – Vol. 31, № 4. – P. 197–202. doi: 10.1016/j.hepres.2005.01.010.
26. Osteopontin Is Upregulated in Human and Murine Acute Schistosomiasis Mansoni / J.F. Morais, W.-K.Syn, F.F. Amâncio [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis.* – 2016. – Vol. 10, № 10. – P. 50–57. doi: 10.1371/j.pntd.0005057.
27. Systemic inflammation before and after antiretroviral therapy initiation as a predictor of immune response among HIV-infected individuals in Manitoba / Q. Richert, A. Trajtmann, L. Arroyave [et al.] // *Cytokine*. – 2017. – Vol. 91. – P. 74–81. doi: 10.1016/j.cyto.2016.12.010.
28. Burdo, T.H. Osteopontin is increased in HIV-associated dementia / T.H. Burdo, R.J. Ellis, H.S. Fox // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 198, № 5. – P. 715–22. doi: 10.1086/590504.
29. Elevated levels of full-length and thrombin-cleaved osteopontin during acute dengue virus infection are associated with coagulation abnormalities / H. Chagan-Yasutan, T.L. Lacuesta, L.C. Ndhlovu [et al.] // *Thromb. Res.* – 2014. – Vol. 134, № 2. – P. 449–54. doi: 10.1016/j.thromres.2014.05.003.
30. Plasma osteopontin levels is associated with biochemical markers of kidney injury in patients with leptospirosis / H. Chagan-Yasutan, F. Hanan, T. Niki [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2020. – Vol. 10, № 7. – P. 439. doi: 10.3390/diagnostics10070439.
31. Osteopontin aggravates acute lung injury in influenza virus infection by promoting macrophages necroptosis / J. Wang, X. Li, Y. Wang [et al.] // *Cell Death Discov.* – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. 97. doi: 10.1038/s41420-022-00904-x.
32. Osteopontin exacerbates pulmonary damage in influenza-induced lung injury / Y. Zhu, Y. Wei, J. Chen [et al.] // *Jpn J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 68, № 6. – P. 467–73. doi: 10.7883/yoken.JJID.2014.467.
33. Circulating osteopontin levels and outcomes in patients hospitalized for Covid-19 / S.S. Hayek, C. Roderburg, P. Blakely [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 17. – P. 3907. doi: 10.3390/jcm10173907.

REFERENCES

1. Drygina L.B., Korsakova N.E. Rol' belkov kostnogo matriksa v regulyacii sosudistoj kal'cifikacii (*The role of bone matrix proteins in the regulation of vascular calcification*). Clinical and laboratory consultation. 2009;5(30):14–20. (In Russ.)
2. Osteopontin obshhie svedeniya (*Osteopontin general information*). URL: <http://humbio.ru/humbio/eclin/00186819.htm> (Access date: 01/21/2024) (In Russ.)
3. Hattori T., Iwasaki-Hozumi H., Bai G. [et al.] Both full-length and protease-cleaved products of osteopontin are elevated in infectious diseases. *Biomedicines*. 2021;9(8):1006. (in Engl) doi: 10.3390/biomedicines9081006.
4. Franzén A., Heinegård D. Isolation and characterization of two sialoproteins present only in bone calcified matrix. *Biochem. J.* 1985;232(3):715–24. (in Engl) doi: 10.1042/bj2320715.
5. Hudkins K.L., Giachelli C.M., Cui Y. [et al.] Osteopontin expression in fetal and mature human kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999;10(3):444–57. (in Engl) doi: 10.1681/ASN.V103444.

6. Diamond J.R., Kreisberg R., Evans R., Nguyen T.A. Regulation of proximal tubular osteopontin in experimental hydronephrosis. *Kidney Int.* 1998;54(5):1501-9. (in Engl) doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00137.x.
7. Matveeva M.V., Samojlova YU.G., Kudlaj D.A. [et al.] Osteopontin as a factor of neuroinflammation in chronic non-infectious diseases. *Molecular medicine.* 2021;19(3):27-31. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-03-04>
8. Icer M.A., Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clin. Biochem.* 2018;59:17-24. (in Engl) doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003.
9. Castello L.M., Raineri D., Salmi L. [et al.] Osteopontin at the crossroads of inflammation and tumor progression. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:4049098. (in Engl) doi: 10.1155/2017/4049098.
10. Shirakawa K., Sano M. Osteopontin in cardiovascular diseases. *Biomolecules.* 2021;11(7):1047. (in Engl)
11. Rogulska K., Wojciechowska-Koszko I., Dołęgowska B. [et al.] The most promising biomarkers of allogeneic kidney transplant rejection. *J. Immunol. Res.* 2022;2022:6572338. (in Engl) doi: 10.1155/2022/6572338.
12. Yang H.H., Hsu B.G., Ho C.C., Lee M.C. Association of serum osteopontin with first hospitalization and all-cause mortality after kidney transplantation. *Tzu Chi Med. J.* 2021;34(2):200-206. (in Engl) doi: 10.4103/tcmj.tcmj_269_20.
13. Xu C.X., Zhang Y.L., Huang X.Y. [et al.] Prediction of acute renal allograft rejection by combined HLA-G 14-bp insertion/deletion genotype analysis and detection of kidney injury molecule-1 and osteopontin in the peripheral blood. *Transpl. Immunol.* 2021;65:101371. (in Engl) doi: 10.1016/j.trim.2021.101371.
14. Moorman H.R., Poschel D., Klement J.D. [et al.] Osteopontin: a key regulator of tumor progression and immunomodulation. *Cancers (Basel).* 2020;12(11):3379. (in Engl) doi: 10.3390/cancers12113379.
15. Castello L.M., Baldrighi M., Molinari L. [et al.] The role of osteopontin as a diagnostic and prognostic biomarker in sepsis and septic shock. *Cells.* 2019;8(2):174. (in Engl) doi: 10.3390/cells8020174.
16. Kadota J., Mizunoe S., Mito K. [et al.] High plasma concentrations of osteopontin in patients with interstitial pneumonia. *Respir. Med.* 2005;99(11):111-7. (in Engl) doi: 10.1016/j.rmed.2004.04.018.17.
17. Komaru Y., Bai Y.Z., Kreisel D., Herrlich A. Interorgan communication networks in the kidney-lung axis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2024;20(2):120-136. (in Engl) doi: 10.1038/s41581-023-00760-7.
18. Zhao H., Chen Q., Huang H. [et al.] Osteopontin mediates necroptosis in lung injury after transplantation of ischaemic renal allografts in rats. *Br. J. Anaesth.* 2019;123(4):519-530. (in Engl) doi: 10.1016/j.bja.2019.05.041.
19. Takahashi F., Takahashi K., Shimizu K. [et al.] Osteopontin is strongly expressed by alveolar macrophages in the lungs of acute respiratory distress syndrome. *Lung.* 2004;182(3):173-85. (in Engl) doi: 10.1007/s00408-004-0309-1.
20. Miyajima J., Hayashi T., Saito K. [et al.] The interaction between female sex hormone receptors and osteopontin in a rat hyperoxaluric model. *Kurume Med. J.* 2010;57(3):73-80. (in Engl) doi: 10.2739/kurumemedj.57.73.
21. Ito K., Nakajima A., Fukushima Y. [et al.] The potential role of osteopontin in the maintenance of commensal bacteria homeostasis in the intestine. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173629. (in Engl) doi: 10.1371/journal.pone.0173629.
22. Groves A.M., Johnston C.J., Beutner G.G. [et al.] Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy increases acute kidney injury urinary biomarkers in a rat model. *Physiol. Rep.* 2022;10(24):e15533. (in Engl) doi: 10.14814/phy2.15533.
23. Correa L.P., Marzano A.C.S., Silva Filha R. [et al.] Biomarkers of renal function in preterm neonates at 72h and 3weeks of life. *J. Pediatr. (Rio J).* 2021;97(5):508-513. (in Engl) doi: 10.1016/j.jpmed.2020.11.006.
24. Diao H., Liu X., Wu Z. [et al.] Osteopontin regulates interleukin-17 production in hepatitis. *Cytokine.* 2012;60(1):129-37. (in Engl) doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.287.
25. Saitoh E., Matsui A., Inao M. [et al.] Extrahepatic manifestations in transgenic mice of osteopontin in hepatocytes-A clue to advent of pathological state in various organs of chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 2005;41(4):197-202. (in Engl) doi: 10.1016/j.hepres.2005.01.010.
26. Morais J.F., Syn W.-K., Amâncio F.F. [et al.] Osteopontin Is Upregulated in Human and Murine Acute Schistosomiasis *Mansoni*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(10): 50-57. (in Engl) doi: 10.1371/j.pntd.0005057.
27. Richert Q., Trajtman A., Arroyave L. [et al.] Systemic inflammation before and after antiretroviral therapy initiation as a predictor of immune response among HIV-infected individuals in Manitoba. *Cytokine.* 2017;91:74-81. (in Engl) doi: 10.1016/j.cyto.2016.12.010.
28. Burdo T.H., Ellis R.J., Fox H.S. Osteopontin is increased in HIV-associated dementia. *J. Infect. Dis.* 2008;198(5):715-22. (in Engl) doi: 10.1086/590504.
29. Chagan-Yasutan H., Lacuesta T.L., Ndhlovu L.C. [et al.] Elevated levels of full-length and thrombin-cleaved osteopontin during acute dengue virus infection are associated with coagulation abnormalities. *Thromb. Res.* 2014;134(2):449-54. (in Engl) doi: 10.1016/j.thromres.2014.05.003.
30. Chagan-Yasutan H., Hanan F., Niki T. [et al.] Plasma osteopontin levels is associated with biochemical markers of kidney injury in patients with leptospirosis. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(7):439. (in Engl) doi: 10.3390/diagnostics10070439.
31. Wang J., Li X., Wang Y. [et al.] Osteopontin aggravates acute lung injury in influenza virus infection by promoting macrophages necroptosis. *Cell Death Discov.* 2022;8(1):97. (in Engl) doi: 10.1038/s41420-022-00904-x.
32. Zhu Y., Wei Y., Chen J. [et al.] Osteopontin exacerbates pulmonary damage in influenza-induced lung injury. *Jpn J. Infect. Dis.* 2015;68(6):467-73. (in Engl) doi: 10.7883/yoken.JJID.2014.467.
33. Hayek S.S., Roderburg C., Blakely P. [et al.] Circulating osteopontin levels and outcomes in patients hospitalized for Covid-19. *J. Clin. Med.* 2021;10(17):3907. (in Engl) doi: 10.3390/jcm10173907.

УДК 681.625.9

© Коллектив авторов, 2024

А.И. Файрушина, Р.А. Заманова, Н.И. Абдуллина,
Д.З. Махьянов, Р.Ш. Иванова, С.В. Пятницкая

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДОВ 3D-БИОПЕЧАТИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Институт фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный
медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа*

Дефицит тканей и органов является серьезной медицинской проблемой. Трехмерная биопечать представляет собой мультисциплинарную технологию для проектирования трехмерных биологических тканей со сложной архитектурой и составом. Данная технология является многообещающей благодаря точному нанесению клеток пациента или донора в со-

стае гелей, которые выступают в качестве каркас-матриц, что позволяет создавать индивидуальные тканеинженерные конструкты для тканевой инженерии и регенеративной медицины. Весьма привлекательным для применения в клинической практике является появление технологии in-situ биопечати. Например, данная технология представляет собой прямую печать в месте дефекта, что значительно повышает возможности ее использования в регенеративной медицине.

Цель данного обзора – провести сравнительную характеристику основных и новых стратегий 3D-биопечати. Проведён анализ публикаций и исследований, находящихся в открытом доступе, отражающем основные результаты научных работ за последние 20 лет. По результатам проведенного анализа представлены основные типы биопечати, их достоинства и недостатки, возможности их применения для создания конструктов для тканевой инженерии и регенеративной медицины.

Ключевые слова: биопечать, биочернила, тканевая инженерия, регенеративная медицина, печать in-situ.

A.I. Fairushina, R.A. Zamanova, N.I. Abdullina,
D.Z. Makh'yanov, R.Sh. Ivanova, S.V. Piatnitskaia

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF 3D BIOPRINTING TYPES AND POSSIBILITIES OF THEIR APPLICATION IN CLINICAL PRACTICE

Tissue and organ deficiency is a serious medical problem. Three-dimensional bioprinting is actively developing at present and is a multidisciplinary technology for designing of three-dimensional biological tissues with complex architecture and composition. This technology is promising due to the precise application of patient or donor cells in gels that act as scaffold matrices, which allows creating individual tissue-engineered constructs for tissue engineering and regenerative medicine. The emergence of in-situ bioprinting technology is very attractive for use in clinical practice. For example, this technology is direct printing at the site of a defect, which significantly increases the possibilities of its use for regenerative medicine.

Aim of this review is to comparatively analyze the main types of 3D bioprinting strategies. The analysis of publications and research studies over the past 20 years in the public database has been performed. Results: the main types of bioprinting, their advantages and disadvantages, the possibilities of their application for the creation of tissue-engineered constructs for tissue engineering and regenerative medicine are presented.

Key words: bioprinting, bioink, tissue engineering, regenerative medicine, bioprinting in-situ.

Технология 3D-биопечати – это быстро развивающееся направление для создания биоэквивалентов органов и тканей для регенеративной медицины и тканевой инженерии. Биопечать представляет собой послойное нанесение биочернил, являющихся смесью живых клеток и гидрогелей на основе натуральных, синтетических полимеров или их сочетания для создания структур, точно имитирующих натуральные ткани и органы [1].

Родоначальницей биопечати можно считать 3D-печать. В 1983 году Чарльз Халл изобрёл стереолитографию для печати 3D-объектов на основе цифровых данных, что символизировало рождение 3D-печати. Биопечать была впервые продемонстрирована в 1988 году, когда Klebe R.J. использовал стандартный струйный принтер Hewlett-Packard для нанесения клеток с помощью технологии цитоскрайбирования [2]. В 1999 году Odde D.J. и Renn M.J. впервые использовали лазерную биопечать для нанесения живых клеток с целью разработки аналогов со сложной структурой [3]. В дальнейшем было представлено много новых продуктов, созданных при помощи технологии биопечати, таких как суставной хрящ и искусственная печень, перфузируемое уменьшенное сердце.

Широко применяемыми методиками биопечати являются: экструзионный, струйный, лазерный и стереолитографический. В последнее время набирает популярность технология биопечати in situ, которая представляет собой печать живыми клетками непосредственно на месте дефекта, что может способствовать лучшему приживлению трансплантата [4].

Технология 3D-биопечати предъявляет жёсткие требования к выбору материалов. Подходящие полимеры должны обладать такими свойствами, как хорошая биосовместимость и биоразлагаемость, легкий механизм сшивания, надежные механические свойства и т.д. [5]. Ключевым моментом работы является сохранение высокой жизнеспособности клеток во время и после печати. Было обнаружено, что все эти четыре метода 3D-биопечати в разной степени отрицательно влияют на жизнеспособность клеток, что значительно ограничивает использование напечатанных конструкций [6]. Например, при биопечати на основе экструзии напряжение в основном возникает из-за напряжения сдвига, а величина общего напряжения сдвига определяется несколькими параметрами, включая размер сопла, давление, скорость печати и вязкостью биочернил [7].

Целью данного обзора является анализ основных типов биопечати с описанием достоинств и недостатков каждой технологии и возможности их применения для создания конструктов для тканевой инженерии и регенеративной медицины.

Классическая биопечать. Классическая биопечать охватывает ранние методы 3D-печати, используемые для создания живых тканей и органов. Появившаяся в начале 2000-х годов, эта технология подразумевает укладку клеток в биоматериалы для формирования трехмерных структур, повторяющих архитектуру тканей. Несмотря на то, что данные методы имели ограниченное разрешение и структурную сложность, они заложили основу для современных передовых методов биопе-

чати. Классический биопринтинг ознаменовал значительный прогресс в тканевой инженерии и регенеративной медицине. Хотя с тех пор появились новые технологии, основные принципы классического биопринтинга остаются центральными для достижений в этой быстро развивающейся области.

Струйная биопечать. Струйная биопечать представляет собой доступный, программируемый, бесконтактный метод, позволяющий печатать биочернила с высоким разрешением, сохраняя жизнеспособность клеток и обеспечивает быструю печать как двухмерных (2D), так и трёхмерных (3D) структур [8]. Изначально технология струйной печати была разработана для издательской индустрии, где она широко использовалась для создания текста и изображений [9]. Первые биопринтеры базировались на модифицированных 2D-принтерах, где картриджи с чернилами заменяли биоматериалами, а бумага была заменена подложками на электронно-управляемых лифтовых платформах [10]. Первое исследование, посвящённое биомедицинскому применению струйной печати, было проведено Klebe R.J. в 1988 году [2]. Wilson W.C. и Bolland T. в 2003 году одними из первых использовали модифицированный струйный биопринтер собственного изготовления для печати жизнеспособных клеток на двумерной подложке [11]. В настоящее время технология струйной печати была успешно интегрирована в область медицины и биомедицинской инженерии.

Существует две формы струйной биопечати: струйная печать по требованию (DOD) и непрерывная струйная печать (CIJ) [12]. Основное отличие их заключается в том, что в случае биопечати CIJ выбрасывается непрерывный поток жидкости, который имеет очень высокую скорость осаждения, но из-за переработки может произойти загрязнение [12], а метод DOD, выбрасывая капли только при необходимости, позволяет избежать перекрёстного загрязнения, что является предпочтительной технологией среди материаловедов и клеточных биологов [13]. Обе технологии позволяют создавать капли размером от 20 до 300 мкм, которые регулируются такими параметрами, как скорость осаждения капель и размер сопла, а также физическими свойствами биочернил [14]. При струйной биопечати обычно используются биочернила низкой вязкости, чтобы предотвратить засорение сопел, а заявленная скорость печати может достигать 200 мм/с [15].

Струйная биопечать успешно применяется для создания конструкций кожи [16], ко-

стей [17], хрящей [18], сердца [19] и демонстрирует потенциал для регенерации органов. Например, использование систем термоструйной пипетки (TIPS) позволяет целенаправленно доставлять клетки, в результате чего получают биоповязки, которые способствуют заживлению и восстановлению тканей [20]. Несмотря на эти достижения, остаются нерешёнными многие проблемы, такие как необходимость улучшения васкуляризации и выбора оптимальных источников клеток для конкретных целей [21].

Лазерная биопечать. Биопечать с помощью лазера (LAB) – это технология, основанная на LIFT (лазерно-индуцированном прямом переносе) [22], методе прямой лазерной записи, при котором печатаются узоры из биомолекул с высоким пространственным разрешением [23]. Эта технология была представлена более 30 лет назад Bohandy J. и др. [24]. В 2004 году Barron J.A. и соавт. разработали биологический лазерный принтер (BioLP) для переноса биологических узоров на подложки с пространственной точностью более 5 мкм [25]. При лазерной биопечати через адсорбирующий слой производится прямой высокоточный лазерно-индуцированный перенос одиночных клеток (тканевых сфероидов) на полимерную подложку любой вязкости [26] без использования сопла [27].

Максимальная заявленная скорость биопечати составляет ~20–500 мм/с [15]. Диапазон вязкости биочернил, с которыми может работать LAB, находится в диапазоне от 1 до 8000 мПа [28]. Биочернила, предназначенные для лазерной биопечати, должны обладать оптимальными характеристиками, такими как вязкость [29], плотность клеток и взаимодействие с принимающей подложкой (то есть поверхностное натяжение и смачиваемость) [30]. Несмотря на схожий со струйной печатью механизм LAB, как и другие методы на основе света, не требует использования сопла в процессе биопечати, что значительно снижает напряжение сдвига в клетках и повышает их жизнеспособность (>95%) [31]. Работа без сопел устраняет проблемы, связанные с засорением, даже при использовании биочернил с высокой вязкостью. Чтобы оценить влияние лазерной биопечати на клетки, Karakaidos P. и соавт. провели сравнительное исследование повреждений ДНК, сосредоточившись на субклеточном уровне. Они обнаружили, что LIFT безопасно печатает образцы клеток рака молочной железы с высокой жизнеспособностью и минимальным их повреждением [32].

LIFT успешно применяется для биопечати многоклеточных сфероидов, которые необходимы для тканевой инженерии благодаря улучшенному взаимодействию клеток [33]. Значительный прогресс был достигнут в биопечати трансплантируемых тканей для таких органов, как кожа [34], кровеносные сосуды [35], кости [36] и сердце [20], что подчеркивает универсальность LIFT при создании различных биологических структур [37].

Лазерная биопечать, как революционное достижение в области тканевой инженерии, позволяет печатать живые клетки с высоким разрешением, повышая их жизнеспособность и адаптивность в различных областях применения. Однако ее основными недостатками являются низкая точность формы, частая замена донорских слайдов, длительное время выполнения работ [38], а также дорогостоящие и невозможные для дозирования вязкоупругие материалы [39].

Экструзионная биопечать. Экструзионная биопечать наиболее популярный тип печати благодаря своей коммерческой доступности, универсальности и способности создавать сложные и полые конструкции [40]. Процесс включает экструзию биочернил через сопло с послойным осаждением на подложку [41]. Основные методы экструзионной биопечати: пневматическая, использующая сжатый газ для подачи биочернил и механическая, использующая силу давящего поршня или шнека [42]. Последний метод обладает большей точностью и возможностью исправлять ошибки путем удаления избыточного материала благодаря отводу биочернил.

Экструзионная биопечать позволяет эффективно работать с широким спектром фото-, химически и термически сшиваемых гидрогелей, отличающихся различной вязкостью [43]. Этот метод позволяет создавать структуры с высокой концентрацией клеток и имитировать живые ткани. Однако механическое напряжение и повышенное давление во время печати могут негативно влиять на жизнеспособность клеток [44].

Применение экструзионной биопечати охватывает широкий спектр биомедицинских исследований и разработок, включая биопечать кожных покровов [45], кровеносных сосудов [46], костной ткани [47], хрящевой ткани [48], мышечной ткани [49], искусственных яичников [50], а также для моделирования опухолей [51]. Постоянное совершенствование биочернил и оборудования расширяет возможности экструзионной биопечати в создании функциональных и сложных биологических структур.

Новые направления биопечати. В современной классической 3D-биопечати имеется несколько недостатков: сложность точно и равномерно распределения компонентов биочернил в 3D-структуре, печатать клетки разных типов в заданных пропорциях, сохраняя при этом достаточную их жизнеспособность. Все это может серьезно ограничить пролиферативную активность клеток, их взаимодействие и функции.

В последние годы в регенеративной медицине и тканевой биологии набирают популярность такие методы, как акустическая (акустофлюидная) биопечать, магнитная биопечать и биопечать *in-situ*.

Акустическая биопечать. Это новейшая технология управления клеточным материалом при помощи звуковых волн [52], генерируемых «3D-акустическими пинцетами». Считается многообещающим методом неинвазивного и бесконтактного манипулирования благодаря отсутствию сопла и платформы [53]. С помощью специальных пинцетов возможна печать как отдельными клетками, так и клеточными агрегатами (сфероидами и органоидами), а также манипуляцией ими: захватывать, доставлять в нужные места, позволять им адгезировать и распространяться по поверхности или поверх ранее нанесённых клеток (послойная печать). При этом живые клетки ограждены от вредных стрессовых факторов, таких как нагревание, напряжение, давление и сила сдвига. Они присутствуют в классических подходах к биопечати [54].

На сегодняшний день метод активно применяется для имитации структуры тканей и органов различных систем: многослойной модели мозга [55], упорядоченных конструкций мышечной ткани [56], объемного синцития кардиомиоцитов [57], трубчатых уретральных трансплантатов [58], многослойной конструкции коленного мениска [59]. Акустическая биопечать также нашла применение как метод капельного введения опухолевых сфероидов и органоидов, чтобы воссоздать архитектуру первичной опухоли для моделирования инвазии и прогнозирования реакции на лечение [60].

Трёхмерные акустические пинцеты также могут стать вспомогательным инструментом, например при работе с конфокальными микроскопами обеспечивают точную транспортировку целевой клетки или небольшого участка ткани в фокусную область микроскопической линзы [61].

Магнитная биопечать. Это метод создания сложных тканевых структур, основан-

ный на работе внешних магнитных полей, интегрированных с процессами биопечати. Внутри этого метода существует два способа для объединения клеток в сформированные конструкции [62]. В первом случае клетки смешиваются с парамагнитным буфером, после чего подвергаются воздействию внешнего магнитного поля. В результате клетка ведет себя как диамагнитный материал, который мигрирует в область с меньшей напряженностью магнитного поля [63] для формирования клеточных агрегатов. Второй способ основан на противоположном механизме, при котором магнитные наночастицы намагничивают сами клетки, а не среду, после чего такими клетками можно управлять с помощью слабых магнитных сил. Ни наночастицы, ни магнитные поля не влияют на пролиферацию клеток, жизнеспособность, метаболизм, воспалительный и окислительный стрессы [64].

Метод магнитной биопечати используется в создании 3D-структур, имитирующих раковые образования [65], в оценке цитотоксичности [64], исследованиях по регенерации тканей и органов. Eugene E. [66] и соавт. сконструировали сложную структуру, такую как скелетная мышечная ткань на основе геля и мышечных миоцитов C2C12, которые достигли функциональной дифференцировки мио-трубки на 7-й день. Souza G.R. и соавт. [67] впервые предложили 3D-модель *in vitro* для оценки сократительной способности матки человека, сконструированную с помощью магнитной биопечати. Авторы обнаружили, что намагниченные клетки миомерии человека можно напечатать в виде колец и тем самым продемонстрировать разные паттерны сокращения и реакции на клинически значимые ингибиторы.

Магнитная биопечать также может быть применена для создания биосовместимых полимерных матриц с магнитным управлением. Данные системы могут применяться для регенерации тканей, а также для контролируемого высвобождения лекарственных препаратов. Подобную матрицу создала команда Kryuchkova A. [68], объединив шелк паутины, наночастицы Mn-Zn ферритов и липосомы для комплексной регенерации хряща.

Биопечать *in-situ*. Это актуальный альтернативный метод, заключающийся в прямом автоматическом нанесении биочернил, клеток и биоактивных факторов в место повреждения. Эта идея, предложенная Campbell P.G. и Weiss L.E. в 2007 году [69] обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционной биопечатью *ex situ*: оптимизирует хирургические вмешательства, ускоряет время

восстановления повреждений, адаптирует лечение под индивидуальные потребности пациента. Однако для полного раскрытия потенциала этого типа печати необходимо выполнить два основных требования: во-первых, требуется точное сканирование каждого дефекта, которые часто обладают неправильной геометрией; во-вторых, автоматизированная система биопечати должна обеспечивать необходимое свободное рабочее пространство для печати внутри дефектов [70].

Выделяют два основных подхода к биопечати *in situ* – роботизированными манипуляторами и ручными устройствами [71] Изначально под биопечать *in situ* были адаптированы классические варианты биопринтирования, но не так давно был представлен ферромагнитный робот-катетер, примененный *in situ* для минимально инвазивного восстановления печени на животной модели [72].

Биочернила как важнейший компонент основы, поддерживающий жизнеспособность клеток и развитие тканей, играют ключевую роль в успехе биопечати *in situ*. На сегодняшний день применяют разные варианты биочернил, например фибриновые [16,69] на основе гиалуроновой кислоты [73] и модифицированные метакрилатом [74], альгинатом [75], желатин-метакрилоилом [76]. Некоторые исследователи рекомендуют добавлять биоактивные вещества, такие как, например, факторы роста [77], наночастицы металлов и проводящие полимеры [78], что может иметь решающее значение, например, в процессах регенерации нервов и сердечной ткани. Однако подбор и адаптация биочернил под печать *in situ* все еще является широким полем для исследований.

Биопечать *in situ* в первую очередь зарекомендовала себя при лечении глубоких и поверхностных кожных ран [16,73]. Однако круг исследований расширяется и на другие системы органов. В своем исследовании Russell C.S. и соавт. [79] сообщают о применении портативного биопринтера *in situ* для лечения повреждений скелетных мышц. Напечатанные скаффолды адгезировали и интегрировались в окружающие ткани, обеспечили пролиферацию клеток и формирование многоядерных миотрубок в течение 28 дней после имплантации без признаков сильного воспаления.

Приведено успешное применение процесса биопечати *in situ* для восстановления костной ткани в модели, имитирующей травму черепа [80]. Роботизированный принтер смог правильно восстановить дефект черепа площадью 40 см² за короткое время. Данный способ биопечати существенно сокращает

продолжительность рабочего процесса по восстановлению костных травм в сравнении с традиционной хирургической операцией.

Ugicuo A. и соавт. предложили концепцию интравитального 3D-биопринтинга (i3D-биопринтинг), в основе которого лежит изготовление пространственно-контролируемых 3D-конструкций внутри тканей. Биосовместимость данного метода была доказана авторами на мышах путем печати светочувствительными гидрогелями внутри дермы, скелетных мышц и мозга [81].

Подводя итог, можно сказать, что описанные разработки способны развить область биопечати, что позволит создавать более функциональные ткани, органы или модели заболеваний. Необходимо изучить потенциал данных технологий для объединения нескольких типов клеток и биоматериалов для печати трёхмерных биологических структур.

Заключение

Биопечать имеет огромный потенциал применения во многих научных областях и

биоинженерии. Данная технология предполагает создание для пациентов индивидуальных конструкций с возможностью проектирования сложных и гетерогенных структур тканей. Оптимальное поддержание жизнеспособности клеток в составе биочернил и последующая печать в точной архитектуре конструкта требуют четкого понимания методов печати и тщательного контроля качества напечатанной конструкции. Дальнейшее совершенствование технологий биопечати способствует устранению текущих ограничений, открывает широкие возможности в регенеративной медицине с последующим применением результатов в клинической практике.

Информация о финансировании: работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Сведения об авторах статьи:

Файрушина Аделия Ильдаровна – м.н.с. лаборатории биопринтинга Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: adelia_ildariovna@mail.ru.

Заманова Розалия Артуровна – м.н.с. лаборатории биопринтинга Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: razamanova@bashgmu.ru.

Абдулина Нурия Ильдаровна – лаборант лаборатории биопринтинга Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: abdullinanuri@gmail.com.

Махьянов Динар Забирович – лаборант-исследователь лаборатории биопринтинга Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: makhyanovdinar@mail.ru.

Иванова Расима Шамиловна – магистрант первого года обучения по направлению Биология Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Simaufa@mail.ru.

Пятницкая Светлана Викторовна – заведующий лабораторией биопринтинга Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: svpyatnickaya@bashgmu.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Three-Dimensional Bioprinting: A Comprehensive Review for Applications in Tissue Engineering and Regenerative Medicine / N. A. Mirsky [et al.] // Bioengineering (Basel). – 2024. – Vol. 11. – No. 8. – P. 777. – DOI: 10.3390/bioengineering11080777.
2. Klebe, R. J. Cytoscribing: a method for micropositioning cells and the construction of two- and three-dimensional synthetic tissues / R. J. Klebe // Exp. Cell Res. – 1988. – Vol. 179. – No. 2. – P. 362–373. – DOI: 10.1016/0014-4827(88)90275-3.
3. Odde, D. J. Laser-guided direct writing for applications in biotechnology / Odde D. J., Renn M. J. // Trends Biotechnol. – 1999. – Vol. 17. – No. 10. – P. 385–389. – DOI: 10.1016/s0167-7799(99)01355-4.
4. Bioinks adapted for in situ bioprinting scenarios of defect sites: a review / Li R. [et al.] // RSC Adv. – 2023. – Vol. 13. – No. 11. – P. 7153–7167.
5. A review on cell damage, viability, and functionality during 3D bioprinting / Xu H. Q. [et al.] // Mil. Med. Res. – 2022. – Vol. 9. – No. 1. – P. 70.
6. An Introduction to 3D Bioprinting: Possibilities, Challenges and Future Aspects / Kačarević Ž. P. [et al.] // Materials (Basel). – 2018. – Vol. 11. – No. 11. – P. 2199. – DOI: 10.3390/ma11112199.
7. Godar, D. E. 3D Bioprinting with UVA1 Radiation and Photoinitiator Irgacure 2959: Can the ASTM Standard L929 Cells Predict Human Stem Cell Cytotoxicity? / Godar D. E., Gurunathan C., Ilev I. // Photochem. Photobiol. – 2019. – Vol. 95. – No. 2. – P. 581–586.
8. Nakamura, M. 3D micro-fabrication by inkjet 3D biofabrication for 3D tissue engineering / Nakamura M., Nishiyama Y., Henmi C. // In: 2008 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science; 2008; Nagoya, Japan. Piscataway (NJ): IEEE; 2008. – P. 451–456.
9. Inkjet Bioprinting of Biomaterials / Li X. [et al.] // Chem. Rev. – 2020. – Vol. 120. – No. 19. – P. 10793–10833.
10. 3D bioprinting of microorganisms: principles and applications / Herzog J. [et al.] // Bioprocess Biosyst Eng. – 2024. – Vol. 47. – No. 4. – P. 443–461.
11. Wilson, W. C. Jr. Cell and organ printing 1: protein and cell printers / Wilson W. C. Jr, Boland T. // Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol. – 2003. – Vol. 272. – No. 2. – P. 491–496. – DOI: 10.1002/ar.a.10057.
12. Scaffolds for tissue engineering produced by inkjet printing / Zhang Y. [et al.] // Open Eng. – 2012. – Vol. 2. – No. 3. – P. 325–335. –
13. Effective bioprinting resolution in tissue model fabrication / Miri A. K. [et al.] // Lab Chip. – 2019. – Vol. 19. – No. 11. – P. 2019–2037.
14. Inkjet and inkjet-based 3D printing: connecting fluid properties and printing performance / Guo Y. [et al.] // Rapid Prototyping J. – 2017. – Vol. 23. – No. 3. – P. 562–576. – DOI: 10.1108/RPJ-05-2016-0076.
15. Tetsuka, H. Materials and technical innovations in 3D printing in biomedical applications / Tetsuka H., Shin S.R. // J. Mater. Chem. B. – 2020. – Vol. 8. – No. 11. – P. 2311–2334. – DOI: 10.1039/c9tb02871k.
16. In situ bioprinting of autologous skin cells accelerates wound healing of extensive excisional full-thickness wounds / Albanna M. [et al.] // Sci Rep. – 2019. – T. 9. – № 1. – C. 1856. – doi: 10.1038/s41598-018-38366-w.
17. 3D printing of composite calcium phosphate and collagen scaffolds for bone regeneration / Inzana J. A. [et al.] // Biomaterials. – 2014. – T. 35. – № 13. – C. 4026–4034. – doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.01.064.
18. Direct human cartilage repair using three-dimensional bioprinting technology / Cui X. [et al.] // Tissue Eng. Part A. – 2012. – Vol. 18. – No. 11–12. – P. 1304–1312. – DOI: 10.1089/ten.TEA.2011.0543.

19. Fabrication and characterization of bio-engineered cardiac pseudo tissues / Xu T. [et al.] // *Biofabrication*. – 2009. – T. 1. – № 3. – C. 035001. – doi: 10.1088/1758-5082/1/3/035001.
20. Application of a 3D bioprinter: jet technology for 'biopatch' development using cells on hydrogel supports / DeMel D. C. [et al.] // *Bio-techniques*. – 2024. – T. 76. – № 2. – C. 52-62. – doi: 10.2144/btn-2023-0052.
21. Advancements of 3D bioprinting in regenerative medicine: Exploring cell sources for organ fabrication / Ma Y. [et al.] // *Heliyon*. – 2024. – T. 10, № 3. – e24593. – doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24593.
22. Bioinks and biofabrication techniques for biosensors development: A review / Byrne R. [et al.] // *Mater Today Bio*. – 2024. – T. 28. – 101185. – doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101185.
23. DNA deposition through laser induced forward transfer / Colina M. [et al.] // *Biosens Bioelectron*. – 2005. – T. 20. – № 8. – C. 1638-1642. – doi: 10.1016/j.bios.2004.08.047.
24. Bohandy, J. Metal deposition from a supported metal film using an excimer laser / Bohandy J., Kim B. F., Adrian F. J. // *J Appl Phys*. – 1986. – T. 60. – № 4. – C. 1538-1539. – <https://doi.org/10.1063/1.337287>.
25. Biological laser printing: a novel technique for creating heterogeneous 3-dimensional cell patterns / Barron J. A. [et al.] // *Biomed Microdevices*. – 2004. – Vol. 6. – No. 2. – P. 139-147. <https://doi.org/10.1023/b:bmmd.0000031751.67267.9f>.
26. Application of laser printing to mammalian cells / Barron J. A. [et al.] // *Thin Solid Films*. – 2004. – Vol. 453. – P. 383-387. <https://doi.org/10.1016/J.TSF.2003.11.161>.
27. Bioprinting by laser-induced forward transfer for tissue engineering applications: jet formation modeling / Mézel C. [et al.] // *Biofabrication*. – 2010. – Vol. 2. – No. 1. – P. 014103. <https://doi.org/10.1088/1758-5082/2/1/014103>.
28. Freeform drop-on-demand laser printing of 3D alginate and cellular constructs / Xiong R. [et al.] // *Biofabrication*. – 2015. – Vol. 7. – No. 4. – P. 045011. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/7/4/045011>.
29. Recent Advances in Bioprinting Techniques: Approaches, Applications and Future Prospects / Li J. [et al.] // *J Transl Med*. – 2016. – Vol. 14. – P. 1-15. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1028-0>.
30. Bioinks for 3D Bioprinting: A Scientometric Analysis of Two Decades of Progress / Pedroza-González S. C. [et al.] // *Int J Bioprint*. – 2021. – Vol. 7. – No. 2. – P. 333. <https://doi.org/10.18063/ijb.v7i2.337>.
31. Study of gelatin as an effective energy absorbing layer for laser bioprinting / Xiong R. [et al.] // *Biofabrication*. – 2017. – Vol. 9. – No. 2. – P. 024103. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aa74f2>.
32. Laser Bioprinting of Cells Using UV and Visible Wavelengths: A Comparative DNA Damage Study / Karakaidos P. [et al.] // *Bioengineering (Basel)*. – 2022. – Vol. 9. – No. 8. – P. 378. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9080378>.
33. Laser-assisted bioprinting of targeted cartilaginous spheroids for high density bottom-up tissue engineering / Hall GN. [et al.] // *Biofabrication*. – 2024. – T. 16. – № 4. – C. 045011. – DOI: 10.1088/1758-5090/ad6e1a.
34. Tissue engineered skin substitutes created by laser-assisted bioprinting form skin-like structures in the dorsal skin fold chamber in mice / Michael S. [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – T. 8. – № 3. – C. e57741. – DOI: 10.1371/journal.pone.0057741.
35. Freeform drop-on-demand laser printing of 3D alginate and cellular constructs / Xiong R. [et al.] // *Biofabrication*. – 2015. – T. 7. – № 4. – C. 045011. – DOI: 10.1088/1758-5090/7/4/045011.
36. Laser-assisted bioprinting for creating on-demand patterns of human osteoprogenitor cells and nano-hydroxyapatite / Catros S. [et al.] // *Biofabrication*. – 2011. – T. 3. – № 2. – C. 025001. – DOI: 10.1088/1758-5082/3/2/025001.
37. Chang, J. Laser-induced forward transfer based laser bioprinting in biomedical applications / Chang J, Sun X. // *Front Bioeng Biotechnol*. – 2023. – T. 11. – C. 1255782. – DOI: 10.3389/fbioe.2023.1255782.
38. Zennifer, A. Design considerations of bioinks for laser bioprinting technique towards tissue regenerative applications / Zennifer A, Subramanian A, Sethuraman S. // *Bioprinting*. – 2022. – T. 27. – C. e00205. – DOI: 10.1016/j.bprint.2022.e00205.
39. Budharaju, H. Embedded 3D bioprinting: An emerging strategy to fabricate biomimetic & large vascularized tissue constructs / Budharaju H., Sundaramurthi D., Sethuraman S. // *Bioact. Mater.* – 2023. – T. 32. – C. 356-384. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.10.012>.
40. Advances in extrusion 3D bioprinting: A focus on multicomponent hydrogel-based bioinks / Cui X. [et al.] // *Adv. Healthc. Mater.* – 2020. – T. 9. – № 15. – C. e1901648. <https://doi.org/10.1002/adhm.201901648>.
41. 3D extrusion bioprinting / Zhang Y.S. [et al.] // *Nat. Rev. Methods Primers*. – 2021. – T. 1. – C. 75. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00073-8>.
42. Emerging technologies in multi-material bioprinting / Ravanbakhsh H. [et al.] // *Adv. Mater.* – 2021. – T. 33. – № 49. – C. e2104730. <https://doi.org/10.1002/adma.202104730>.
43. 3D bioprinting for engineering complex tissues / Mandrycky C. [et al.] // *Biotechnol. Adv.* – 2016. – T. 34. – № 4. – C. 422-434. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.12.011>.
44. 3D bioprinting and its innovative approach for biomedical applications / Tripathi S. [et al.] // *MedComm*. – 2022. – T. 4. – № 1. <https://doi.org/10.1002/mco2.194>.
45. Perez-Valle A. Overview of Current Advances in Extrusion Bioprinting for Skin Applications / Perez-Valle A, Del Amo C, Andia I. // *Int J Mol Sci*. – 2020 – T. 21 – №18 – C. 6679. doi: 10.3390/ijms21186679
46. In vitro evaluation of carbon-nanotube-reinforced bioprintable vascular conduits / F. Dolati [et al.] // *Nanotechnology*. – 2014. – Vol. 25, № 14.
47. Nedrelow, D.S. Osteochondral Regeneration With Anatomical Scaffold 3D-Printing-Design Considerations for Interface Integration / D.S. Nedrelow, J.M. Townsend, M.S. Detamore // *J Biomed Mater Res A*. – 2024. – P. 1-17.
48. You, F. Application of Extrusion-Based Hydrogel Bioprinting for Cartilage Tissue Engineering / F. You, B.F. Eames, X. Chen // *Int J Mol Sci*. – 2017. – Vol.18, №7.
49. A novel extrusion-based 3D bioprinting system for skeletal muscle tissue engineering / E. Fornetti [et al.] // *Biofabrication*. – 2023. – Vol. 15, № 2.
50. Three-dimensional bioprinting of artificial ovaries by an extrusion-based method using gelatin-methacryloyl bioink / T. Wu [et al.] // *Climacteric*. – 2022. – Vol. 25, № 2. – P.170-178.
51. Extrusion bioprinting of hydroxyethylcellulose-based bioink for cervical tumor model / A. Gospodinova [et al.] // *Carbohydr Polym*. – 2021. – Vol. 260.
52. Acoustofluidics for cell patterning and tissue engineering / Wu Z. [et al.] // *Eng. Regen*. – 2022. – T. 3, № 4. – C. 397-406. <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2022.08.005>.
53. Capillary wave tweezer / Orme B. [et al.] // *Sci. Rep*. – 2024. – T. 14. – № 1. – C. 12448. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63154-0>.
54. Mierke, C.T. Bioprinting of cells, organoids, and organs-on-a-chip together with hydrogels improves structural and mechanical cues / Mierke C.T. // *Cells*. – 2024. – T. 13, № 19. – C. 1638. <https://doi.org/10.3390/cells13191638>.
55. A bio-acoustic levitational (BAL) assembly method for engineering of multilayered, 3D brain-like constructs, using human embryonic stem cell derived neuro-progenitors / Bouyer C. [et al.] // *Adv. Mater*. – 2016. – T. 28. – № 1. – C. 161-167. <https://doi.org/10.1002/adma.201503916>.
56. Engineering anisotropic muscle tissue using acoustic cell patterning / Armstrong J.P.K. [et al.] // *Adv. Mater*. – 2018. – T. 30. – № 43. – C. e1802649. <https://doi.org/10.1002/adma.201802649>.
57. Bioacoustic-enabled patterning of human iPSC-derived cardiomyocytes into 3D cardiac tissue / Serpooshan V. [et al.] // *Biomaterials*. – 2017. – T. 131. – C. 47-57. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.03.037>.

58. Biofabrication of a functional tubular construct from tissue spheroids using magnetoacoustic levitational directed assembly / Parfenov V.A. [et al.] // *Adv. Healthc. Mater.* – 2020. – T. 9. – № 24. – C. e2000721. <https://doi.org/10.1002/adhm.202000721>.
59. Incorporation of conductive materials into hydrogels for tissue engineering applications / Chansoria P. [et al.] // *Polymers (Basel)*. – 2018. – T. 10. – № 10. – C. 1078. <https://doi.org/10.3390/polym10101078>.
60. Acoustic bioprinting of patient-derived organoids for predicting cancer therapy responses/ Chen H. [et al.] // *Adv. Healthc. Mater.* – 2022. – T. 11. – № 13. – C. e2102784. <https://doi.org/10.1002/adhm.202102784>.
61. Three-dimensional manipulation of single cells using surface acoustic waves / Guo F. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2016. – T. 113. – No 6. – C. 1522-1527. <https://doi.org/10.1073/pnas.1524813113>.
62. Progress in bioprinting technology for tissue regeneration / Sabzevari A. [et al.] // *J. Artif. Organs*. – 2023. – T. 26. – № 4. – C. 255-274.
63. In situ 3D label-free contactless bioprinting of cells through diamagnetophoresis / Abdel Fattah A. R. [et al.] // *ACS Biomater. Sci. Eng.* – 2016. – Dec 12. – Vol. 2. – № 12. – P. 2133-2138. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.6b00614>.
64. A spheroid toxicity assay using magnetic 3D bioprinting and real-time mobile device-based imaging / Tseng H. [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015. – Sep 14. – Vol. 5. – P. 13987. <https://doi.org/10.1038/srep13987>.
65. 3D cellular structures and co-cultures formed through the contactless magnetic manipulation of cells on adherent surfaces / Abdel Fattah A. R. [et al.] // *Biomater. Sci.* – 2018. – Feb 27. – Vol. 6. – № 3. – P. 683-694. <https://doi.org/10.1039/c7bm01050h>.
66. Magnetically actuated GelMA-based scaffolds as a strategy to generate complex bioprinted tissues / Ergene E. [et al.] // *Adv. Mater. Technol.* – 2024. – Vol. 9. – P. 2400119. <https://doi.org/10.1002/admt.202400119>.
67. Magnetically bioprinted human myometrial 3D cell rings as a model for uterine contractility / Souza G. R. [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Mar 23. – Vol. 18. – № 4. – P. 683. <https://doi.org/10.3390/ijms18040683>.
68. Magnetothermal spider silk-based scaffolds for cartilage regeneration / Kryuchkova A. [et al.] // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2023. – Dec 31. – Vol. 253 (Pt 6). – P. 127246. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127246>.
69. Campbell, P. G. Tissue engineering with the aid of inkjet printers / Campbell P. G., Weiss L. E. // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2007. – Aug. – Vol. 7. – № 8. – P. 1123-1127. <https://doi.org/10.1517/14712598.7.8.1123>.
70. In situ bioprinting: intraoperative implementation of regenerative medicine / Samandari M. [et al.] // *Trends Biotechnol.* – 2022. – Oct. – Vol. 40. – № 10. – P. 1229-1247. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2022.03.009>.
71. In situ bioprinting – Bioprinting from bedside to bedside? / Singh S. [et al.] // *Acta Biomater.* – 2020. – Jan 1. – Vol. 101. – P. 14-25. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.08.045>.
72. Minimally invasive bioprinting for in situ liver regeneration / Yang Y. [et al.] // *Bioact. Mater.* – 2023. – Mar 29. – Vol. 26. – P. 465-477. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.03.011>.
73. Handheld instrument for wound-conformal delivery of skin precursor sheets improves healing in full-thickness burns / Cheng R. Y. [et al.] // *Biofabrication*. – 2020. – Feb 3. – Vol. 12. – № 2. – P. 025002. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ab6413>.
74. Application of robotic-assisted in situ 3D printing in cartilage regeneration with HAMA hydrogel: An in vivo study / Ma K. [et al.] // *J. Adv. Res.* – 2020. – Jan 28. – Vol. 23. – P. 123-132. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.01.010>.
75. 4D printing of a sodium alginate hydrogel with step-wise shape deformation based on variation of crosslinking density / Cao P. [et al.] // *ACS Appl. Polym. Mater.* – 2021. – Nov 5. – Vol. 3. – № 12. – P. 6167-6175. <https://doi.org/10.1021/acsapm.1c01034>.
76. In situ 3D bioprinting with bioconcrete bioink / Xie M. [et al.] // *Nat. Commun.* – 2022. – Jun 23. – Vol. 13. – № 1. – P. 3597. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30997-y>.
77. In vivo printing of nanoenabled scaffolds for the treatment of skeletal muscle injuries / Quint J. P. [et al.] // *Adv. Healthc. Mater.* – 2021. – T. 10. – № 10. – C. e2002152. doi: 10.1002/adhm.202002152.
78. Min, J. H. Incorporation of conductive materials into hydrogels for tissue engineering applications / Min J. H., Patel M., Koh W. G. // *Polymers (Basel)*. – 2018. – T. 10. – № 10. – C. 1078. doi: 10.3390/polym10101078.
79. In situ printing of adhesive hydrogel scaffolds for the treatment of skeletal muscle injuries / Russell C. S. [et al.] // *ACS Appl. Bio Mater.* – 2020. – T. 3. – № 3. – C. 1568-1579. doi: 10.1021/acsbm.9b01176.
80. Analysis of the robotic-based in situ bioprinting workflow for the regeneration of damaged tissues through a case study / Fortunato G. M. [et al.] // *Bioengineering*. – 2023. – T. 10. – № 5. – C. 560. doi: 10.3390/bioengineering10050560.
81. Intravital three-dimensional bioprinting / Urciuolo A. [et al.] // *Nat. Biomed. Eng.* – 2020. – T. 4. – № 9. – C. 901-915.

REFERENCES

1. Mirsky NA, Ehlen QT, Greenfield JA, Antonietti M, Slavin BV, Nayak VV, Pelaez D, Tse DT, Witek L, Daunert S, Coelho PG. Three-Dimensional Bioprinting: A Comprehensive Review for Applications in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Bioengineering (Basel)*. 2024 Jul 31;11(8):777. doi: 10.3390/bioengineering11080777. (in Engl)
2. Klebe RJ. Cytoscribing: a method for micropositioning cells and the construction of two- and three-dimensional synthetic tissues. *Exp Cell Res*. 1988 Dec;179(2):362-73. doi: 10.1016/0014-4827(88)90275-3. (in Engl)
3. Odde DJ, Renn MJ. Laser-guided direct writing for applications in biotechnology. *Trends Biotechnol*. 1999 Oct;17(10):385-9. doi: 10.1016/s0167-7799(99)01355-4. (in Engl)
4. Li R, Zhao Y, Zheng Z, Liu Y, Song S, Song L, Ren J, Dong J, Wang P. Bioinks adapted for in situ bioprinting scenarios of defect sites: a review. *RSC Adv*. 2023 Mar 3;13(11):7153-7167. (in Engl)
5. Xu HQ, Liu JC, Zhang ZY, Xu CX. A review on cell damage, viability, and functionality during 3D bioprinting. *Mil Med Res*. 2022 Dec 16;9(1):70. doi: 10.1186/s40779-022-00429-5. (in Engl)
6. Kačarević ŽP, Rider PM, Alkildani S, Retnasingh S, Smeets R, Jung O, Ivanišević Z, Barbeck M. An Introduction to 3D Bioprinting: Possibilities, Challenges and Future Aspects. *Materials (Basel)*. 2018 Nov 6;11(11):2199. doi: 10.3390/ma11112199. (in Engl)
7. Godar DE, Gurunathan C, Ilev I. 3D Bioprinting with UVA1 Radiation and Photoinitiator Irgacure 2959: Can the ASTM Standard L929 Cells Predict Human Stem Cell Cytotoxicity? *Photochem Photobiol*. 2019 Mar;95(2):581-586. (in Engl)
8. Nakamura M, Nishiyama Y, Henmi C. 3D micro-fabrication by inkjet 3D biofabrication for 3D tissue engineering. In: 2008 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science; 2008; Nagoya, Japan. Piscataway (NJ): IEEE; 2008: 451-6. doi:10.1109/MHS.2008.4752495. (in Engl)
9. Li X, Liu B, Pei B, Chen J, Zhou D, Peng J, Zhang X, Jia W, Xu T. Inkjet Bioprinting of Biomaterials. *Chem Rev*. 2020 Oct 14;120(19):10793-10833. (in Engl)
10. Herzog J, Franke L, Lai Y, Gomez Rossi P, Sachtleben J, Weuster-Botz D. 3D bioprinting of microorganisms: principles and applications. *Bioprocess Biosyst Eng*. 2024 Apr;47(4):443-461. doi: 10.1007/s00449-023-02965-3. (in Engl)
11. Wilson WC Jr, Boland T. Cell and organ printing 1: protein and cell printers. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2003 Jun;272(2):491-6. doi: 10.1002/ar.a.10057. (in Engl)
12. Zhang, Yi, Tse, Christopher, Rouholamin, Davood and Smith, Patrick. «Scaffolds for tissue engineering produced by inkjet printing» *Open Engineering*. 2012;2(3):325-335. (in Engl)
13. Miri AK, Mirzaee I, Hassan S, Mesbah Oskui S, Nieto D, Khademhosseini A, Zhang YS. Effective bioprinting resolution in tissue model fabrication. *Lab Chip*. 2019 Jun 7;19(11):2019-2037. doi: 10.1039/c8lc01037d. Epub 2019 May 13. (in Engl)
14. Guo, Y., Patanwala, H.S., Bognet, B. and Ma, A.W.K., «Inkjet and inkjet-based 3D printing: connecting fluid properties and printing performance», *Rapid Prototyping Journal*, 2017;23(3):562-576. <https://doi.org/10.1108/RPJ-05-2016-0076>(in Engl)

15. Tetsuka H, Shin SR. Materials and technical innovations in 3D printing in biomedical applications. *J Mater Chem B*. 2020 Apr 21;8(15):2930-2950. doi: 10.1039/d0tb00034e. (in Engl)
16. Albanna M, Binder KW, Murphy SV, Kim J, Qasem SA, Zhao W, Tan J, El-Amin IB, Dice DD, Marco J, Green J, Xu T, Skardal A, Holmes JH, Jackson JD, Atala A, Yoo JJ. In Situ Bioprinting of Autologous Skin Cells Accelerates Wound Healing of Extensive Excisional Full-Thickness Wounds. *Sci Rep*. 2019 Feb 12;9(1):1856. doi: 10.1038/s41598-018-38366-w. (in Engl)
17. Inzana JA, Olvera F, Fuller SM, Kelly JP, Graeve OA, Schwarz EM, Kates SL, Awad HA. 3D printing of composite calcium phosphate and collagen scaffolds for bone regeneration. *Biomaterials*. 2014 Apr;35(13):4026-34. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.01.064. (in Engl)
18. Cui X, Breitenkamp K, Finn MG, Lotz M, D'Lima DD. Direct human cartilage repair using three-dimensional bioprinting technology. *Tissue Eng Part A*. 2012 Jun;18(11-12):1304-12. doi: 10.1089/ten.TEA.2011.0543. (in Engl)
19. Xu T, Baicu C, Aho M, Zile M, Boland T. Fabrication and characterization of bio-engineered cardiac pseudo tissues. *Biofabrication*. 2009 Sep;1(3):035001. doi: 10.1088/1758-5082/1/3/035001. (in Engl)
20. DeMel DC, Wagner GA, Maresca JA, Geibel JP. Application of a 3D bioprinter: jet technology for 'biopatch' development using cells on hydrogel supports. *Biotechniques*. 2024 Feb;76(2):52-62. doi: 10.2144/btn-2023-0052. (in Engl)
21. Ma Y, Deng B, He R, Huang P. Advancements of 3D bioprinting in regenerative medicine: Exploring cell sources for organ fabrication. *Heliyon*. 2024 Jan 17;10(3):e24593. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24593. (in Engl)
22. Byrne R, Carrico A, Lettieri M, Rajan AK, Forster RJ, Cumba LR. Bioinks and biofabrication techniques for biosensors development: A review. *Mater Today Bio*. 2024 Aug 5;28:101185. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101185. (in Engl)
23. Colina M, Serra P, Fernández-Pradas JM, Sevilla L, Morenza JL. DNA deposition through laser induced forward transfer. *Biosens Bioelectron*. 2005 Feb 15;20(8):1638-42. doi: 10.1016/j.bios.2004.08.047. (in Engl)
24. Bohandy J, Kim BF, Adrian FJ. Metal deposition from a supported metal film using an excimer laser. *J Appl Phys*. 1986;60(4):1538-9. <https://doi.org/10.1063/1.337287> (in Engl)
25. Barron JA, Wu P, Ladouceur HD, Ringeisen BR. Biological laser printing: a novel technique for creating heterogeneous 3-dimensional cell patterns. *Biomed Microdevices*. 2004 Jun;6(2):139-47. doi: 10.1023/b:bmmd.0000031751.67267.9f. (in Engl)
26. Barron JA, Ringeisen BR, Kim H, Spargo BJ, Chrisey DB. Application of laser printing to mammalian cells. *Thin Solid Films*. 2004;453:383-7. DOI:10.1016/J.TSF.2003.11.161 (in Engl)
27. Mézel C, Souquet A, Hallo L, Guillemot F. Bioprinting by laser-induced forward transfer for tissue engineering applications: jet formation modeling. *Biofabrication*. 2010 Mar;2(1):014103. doi: 10.1088/1758-5082/2/1/014103. (in Engl)
28. Xiong R, Zhang Z, Chai W, Huang Y, Chrisey DB. Freeform drop-on-demand laser printing of 3D alginate and cellular constructs. *Biofabrication*. 2015 Dec 22;7(4):045011. doi: 10.1088/1758-5090/7/4/045011. (in Engl)
29. Li J, Chen M, Fan X, et al. Recent Advances in Bioprinting Techniques: Approaches, Applications and Future Prospects. *J Transl Med*. 2016;14:1-15. doi: 10.1186/s12967-016-1028-0. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1028-0>. (in Engl)
30. Pedrosa-González SC, Rodríguez-Salvador M, Pérez-Benítez BE, Alvarez MM, Santiago GT. Bioinks for 3D Bioprinting: A Scientometric Analysis of Two Decades of Progress. *Int J Bioprint*. 2021 Apr 20;7(2):333. doi: 10.18063/ijb.v7i2.337. (in Engl)
31. Xiong R, Zhang Z, Chai W, Chrisey DB, Huang Y. Study of gelatin as an effective energy absorbing layer for laser bioprinting. *Biofabrication*. 2017 Jun 9;9(2):024103. doi: 10.1088/1758-5090/aa74f2. (in Engl)
32. Karakaidos N, Kryou C, Simigdala N, Klinakis A, Zergioti I. Laser Bioprinting of Cells Using UV and Visible Wavelengths: A Comparative DNA Damage Study. *Bioengineering (Basel)*. 2022 Aug 9;9(8):378. doi: 10.3390/bioengineering9080378. (in Engl)
33. Hall GN, Fan Y, Viellerobe B, Iazzolino A, Dimopoulos A, Poiran C, Clapies A, Luyten FP, Guillemot F, Papantoniou I. Laser-assisted bioprinting of targeted cartilaginous spheroids for high density bottom-up tissue engineering. *Biofabrication*. 2024 Aug 22;16(4). doi: 10.1088/1758-5090/ad6e1a. (in Engl)
34. Michael S, Sorg H, Peck CT, Koch L, Deiwick A, Chichkov B, Vogt PM, Reimers K. Tissue engineered skin substitutes created by laser-assisted bioprinting form skin-like structures in the dorsal skin fold chamber in mice. *PLoS One*. 2013;8(3):e57741. doi: 10.1371/journal.pone.0057741. (in Engl)
35. Xiong R, Zhang Z, Chai W, Huang Y, Chrisey DB. Freeform drop-on-demand laser printing of 3D alginate and cellular constructs. *Biofabrication*. 2015 Dec 22;7(4):045011. doi: 10.1088/1758-5090/7/4/045011. (in Engl)
36. Catros S, Fricain JC, Guillotin B, Pippenger B, Bareille R, Remy M, Lebraud E, Desbat B, Amédée J, Guillemot F. Laser-assisted bioprinting for creating on-demand patterns of human osteoprogenitor cells and nano-hydroxyapatite. *Biofabrication*. 2011 Jun;3(2):025001. doi: 10.1088/1758-5082/3/2/025001. (in Engl)
37. Chang J, Sun X. Laser-induced forward transfer based laser bioprinting in biomedical applications. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023 Aug 21;11:1255782. doi: 10.3389/fbioe.2023.1255782. (in Engl)
38. Zennifer A, Subramanian A, Sethuraman S. Design considerations of bioinks for laser bioprinting technique towards tissue regenerative applications. *Bioprinting*. 2022; 27: e00205. DOI:10.1016/j.bprint.2022.e00205 (in Engl)
39. Budharaju H, Sundaramurthi D, Sethuraman S. Embedded 3D bioprinting - An emerging strategy to fabricate biomimetic & large vascularized tissue constructs. *Bioact Mater*. 2023 Oct 21;32:356-384. doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.10.012. (in Engl)
40. Cui X, Li J, Hartanto Y, Durham M, Tang J, Zhang H, Hooper G, Lim K, Woodfield T. Advances in Extrusion 3D Bioprinting: A Focus on Multicomponent Hydrogel-Based Bioinks. *Adv Healthc Mater*. 2020 Aug;9(15):e1901648. doi: 10.1002/adhm.201901648. (in Engl)
41. Zhang YS, Haghiashiani G, Hübscher T, et al. 3D extrusion bioprinting. *Nat Rev Methods Primers*. 2021;1:75. doi:10.1038/s43586-021-00073-8. (in Engl)
42. Ravanbakhsh H, Karamzadeh V, Bao G, Mongeau L, Juncker D, Zhang YS. Emerging Technologies in Multi-Material Bioprinting. *Adv Mater*. 2021 Dec;33(49):e2104730. doi: 10.1002/adma.202104730. (in Engl)
43. Mandrycky C, Wang Z, Kim K, Kim DH. 3D bioprinting for engineering complex tissues. *Biotechnol Adv*. 2016 Jul-Aug;34(4):422-434. doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.12.011. (in Engl)
44. Tripathi S, Mandal SS, Bauri S, Maiti P. 3D bioprinting and its innovative approach for biomedical applications. *MedComm*. 2022 Dec 24;4(1). doi:10.1002/mco2.194. (in Engl)
45. Perez-Valle A, Del Amo C, Andia I. Overview of Current Advances in Extrusion Bioprinting for Skin Applications. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 12;21(18):6679. doi: 10.3390/ijms21186679 (in Engl)
46. Dolati F, Yu Y, Zhang Y, De Jesus AM, Sander EA, Ozbolat IT. In vitro evaluation of carbon-nanotube-reinforced bioprintable vascular conduits. *Nanotechnology*. 2014 Apr 11;25(14):145101. doi: 10.1088/0957-4484/25/14/145101 (in Engl)
47. Nedrelov DS, Townsend JM, Detamore MS. Osteochondral Regeneration With Anatomical Scaffold 3D-Printing-Design Considerations for Interface Integration. *J Biomed Mater Res A*. 2024 Oct 10. doi: 10.1002/jbm.a.37804 (in Engl)
48. You F, Eames BF, Chen X. Application of Extrusion-Based Hydrogel Bioprinting for Cartilage Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul 23;18(7):1597. doi: 10.3390/ijms18071597. Chen K, Jiang E, Wei X, Xia Y, Wu Z, Gong Z, Shang Z, Guo S. The acoustic droplet printing of functional tumor microenvironments. *Lab Chip*. 2021 Apr 20;21(8):1604-1612. doi: 10.1039/d1lc00003a. (in Engl)
49. Fornetti E, De Paolis F, Fuoco C, Bernardini S, Giannitelli SM, Rainer A, Seliktar D, Magdinier F, Baldi J, Biagini R, Cannata S, Testa S, Gargioli C. A novel extrusion-based 3D bioprinting system for skeletal muscle tissue engineering. *Biofabrication*. 2023 Feb 3;15(2). doi: 10.1088/1758-5090/acb573 (in Engl)
50. Wu T, Gao YY, Su J, Tang XN, Chen Q, Ma LW, Zhang JJ, Wu JM, Wang SX. Three-dimensional bioprinting of artificial ovaries by an extrusion-based method using gelatin-methacryloyl bioink. *Climacteric*. 2022 Apr;25(2):170-178. doi: 10.1080/13697137.2021.1921726 (in Engl)

51. Gospodinova A, Nankov V, Tomov S, Redzheb M, Petrov PD. Extrusion bioprinting of hydroxyethylcellulose-based bioink for cervical tumor model. *Carbohydr Polym*. 2021 May 15;260:117793. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.117793 (in Engl)
52. Wu, Z., Pan, M., Wang, J., Wen, B., Lu, L., and Ren, H. (2022). Acoustofluidics for cell patterning and tissue engineering. *Eng. Regen*. 3 (4), 397–406. doi:10.1016/j.engreg.2022.08.005 (in Engl)
53. Orme B, Torun H, Unthank M, Fu YQ, Ford B, Agrawal P. Capillary wave tweezer. *Sci Rep*. 2024 May 30;14(1):12448. doi: 10.1038/s41598-024-63154-0. (in Engl)
54. Mierke CT. Bioprinting of Cells, Organoids and Organs-on-a-Chip Together with Hydrogels Improves Structural and Mechanical Cues. *Cells*. 2024 Oct 1;13(19):1638. doi: 10.3390/cells13191638.(in Engl)
55. Bouyer C, Chen P, Güven S, Demirtaş TT, Nieland TJ, Padilla F, Demirci U. A Bio-Acoustic Levitational (BAL) Assembly Method for Engineering of Multilayered, 3D Brain-Like Constructs, Using Human Embryonic Stem Cell Derived Neuro-Progenitors. *Adv Mater*. 2016 Jan 6;28(1):161-7. doi: 10.1002/adma.201503916. (in Engl)
56. Armstrong JPK, Puetzer JL, Serio A, Guex AG, Kapnisi M, Breant A, Zong Y, Assal V, Skaalure SC, King O, Murty T, Meinert C, Franklin AC, Bassindale PG, Nichols MK, Terracciano CM, Huttmacher DW, Drinkwater BW, Klein TJ, Perriman AW, Stevens MM. Engineering Anisotropic Muscle Tissue using Acoustic Cell Patterning. *Adv Mater*. 2018 Oct;30(43):e1802649. doi: 10.1002/adma.201802649. (in Engl)
57. Serpooshan V, Chen P, Wu H, Lee S, Sharma A, Hu DA, Venkatraman S, Ganesan AV, Usta OB, Yarmush M, Yang F, Wu JC, Demirci U, Wu SM. Bioacoustic-enabled patterning of human iPSC-derived cardiomyocytes into 3D cardiac tissue. *Biomaterials*. 2017 Jul;131:47-57. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.03.037. (in Engl)
58. Parfenov VA, Koudan EV, Krokmal AA, Annenkova EA, Petrov SV, Pereira FDAS, Karalkin PA, Nezhurina EK, Gryadunova AA, Bulanova EA, Sapozhnikov OA, Tsysar SA, Liu K, Oosterwijk E, van Beuningen H, van der Kraan P, Granneman S, Engelkamp H, Christianen P, Kasyanov V, Khesuani YD, Mironov VA. Biofabrication of a Functional Tubular Construct from Tissue Spheroids Using Magnetoacoustic Levitational Directed Assembly. *Adv Healthc Mater*. 2020 Dec;9(24):e2000721. doi: 10.1002/adhm.202000721. (in Engl)
59. Chansoria P, Narayanan LK, Schuchard K, Shirwaiker RMin JH, Patel M, Koh WG. Incorporation of Conductive Materials into Hydrogels for Tissue Engineering Applications. *Polymers (Basel)*. 2018 Sep 28;10(10):1078. doi: 10.3390/polym10101078. (in Engl)
60. Chen H, Wu Z, Gong Z, Xia Y, Li J, Du L, Zhang Y, Gao X, Fan Z, Hu H, Qian Q, Ding Z, Guo S. Acoustic Bioprinting of Patient-Derived Organoids for Predicting Cancer Therapy Responses. *Adv Healthc Mater*. 2022 Jul;11(13):e2102784. doi: 10.1002/adhm.202102784. (in Engl)
61. Guo F, Mao Z, Chen Y, Xie Z, Lata JP, Li P, Ren L, Liu J, Yang J, Dao M, Suresh S, Huang TJ. Three-dimensional manipulation of single cells using surface acoustic waves. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Feb 9;113(6):1522-7. doi: 10.1073/pnas.1524813113.(in Engl)
62. Sabzevari A, Rayat Pisheh H, Ansari M, Salati A. Progress in bioprinting technology for tissue regeneration. *J Artif Organs*. 2023 Dec;26(4):255-274. doi: 10.1007/s10047-023-01394-z. (in Engl)
63. Abdel Fattah AR, Meleca E, Mishriki S, Lelic A, Geng F, Sahu RP, Ghosh S, Puri IK. In Situ 3D Label-Free Contactless Bioprinting of Cells through Diamagnetophoresis. *ACS Biomater Sci Eng*. 2016 Dec 12;2(12):2133-2138. doi: 10.1021/acsbomaterials.6b00614. (in Engl)
64. Tseng H, Gage JA, Shen T, Haisler WL, Neeley SK, Shiao S, Chen J, Desai PK, Liao A, Hebel C, Raphael RM, Becker JL, Souza GR. A spheroid toxicity assay using magnetic 3D bioprinting and real-time mobile device-based imaging. *Sci Rep*. 2015 Sep 14;5:13987. doi: 10.1038/srep13987.(in Engl)
65. Abdel Fattah AR, Mishriki S, Kammann T, Sahu RP, Geng F, Puri IK. 3D cellular structures and co-cultures formed through the contactless magnetic manipulation of cells on adherent surfaces. *Biomater Sci*. 2018 Feb 27;6(3):683-694. doi: 10.1039/c7bm01050h. (in Engl)
66. Ergene E, Liman G, Yilgor P, Demirel G. Magnetically actuated GelMA-based scaffolds as a strategy to generate complex bioprinted tissues. *Adv Mater Technol*. 2024;9:2400119. doi:10.1002/admt.202400119. (in Engl)
67. Souza GR, Tseng H, Gage JA, Mani A, Desai P, Leonard F, Liao A, Longo M, Refuerzo JS, Godin B. Magnetically Bioprinted Human Myometrial 3D Cell Rings as A Model for Uterine Contractility. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 23;18(4):683. doi: 10.3390/ijms18040683.(in Engl)
68. Kryuchkova A, Savin A, Kiseleva A, Dukhinova M, Krivoschapkina E, Krivoschapkin P. Magnetothermal spider silk-based scaffolds for cartilage regeneration. *Int J Biol Macromol*. 2023 Dec 31;253(Pt 6):127246. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127246. (in Engl)
69. Campbell PG, Weiss LE. Tissue engineering with the aid of inkjet printers. *Expert Opin Biol Ther*. 2007 Aug;7(8):1123-7. doi: 10.1517/14712598.7.8.1123. (in Engl)
70. Samandari M, Mostafavi A, Quint J, Memic A, Tamayol A. In situ bioprinting: intraoperative implementation of regenerative medicine. *Trends Biotechnol*. 2022 Oct;40(10):1229-1247. doi: 10.1016/j.tibtech.2022.03.009. (in Engl)
71. Singh S, Choudhury D, Yu F, Mironov V, Naing MW. In situ bioprinting - Bioprinting from benchside to bedside? *Acta Biomater*. 2020 Jan 1;101:14-25. doi: 10.1016/j.actbio.2019.08.045. (in Engl)
72. Yang Y, Yu Z, Lu X, Dai J, Zhou C, Yan J, Wang L, Wang Z, Zang J. Minimally invasive bioprinting for in situ liver regeneration. *Bioact Mater*. 2023 Mar 29;26:465-477. doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.03.011. (in Engl)
73. Cheng RY, Eylert G, Gariepy JM, He S, Ahmad H, Gao Y, Priore S, Hakimi N, Jeschke MG, Günther A. Handheld instrument for wound-conformal delivery of skin precursor sheets improves healing in full-thickness burns. *Biofabrication*. 2020 Feb 3;12(2):025002. doi: 10.1088/1758-5090/ab6413. (in Engl)
74. Ma K, Zhao T, Yang L, Wang P, Jin J, Teng H, Xia D, Zhu L, Li L, Jiang Q, Wang X. Application of robotic-assisted in situ 3D printing in cartilage regeneration with HAMA hydrogel: An in vivo study. *J Adv Res*. 2020 Jan 28;23:123-132. doi: 10.1016/j.jare.2020.01.010. (in Engl)
75. Cao P, Tao L, Gong J, Wang T, Wang Q, Ju J, Zhang Y. 4D printing of a sodium alginate hydrogel with step-wise shape deformation based on variation of crosslinking density. *ACS Applied Polymer Materials*. 2021 Nov 5;3(12):6167-75. doi: 10.1021/acscpm.1c01034 (in Engl)
76. Xie M, Shi Y, Zhang C, Ge M, Zhang J, Chen Z, Fu J, Xie Z, He Y. In situ 3D bioprinting with bioconcrete bioink. *Nat Commun*. 2022 Jun 23;13(1):3597. doi: 10.1038/s41467-022-30997-y. (in Engl)
77. Quint JP, Mostafavi A, Endo Y, Panayi A, Russell CS, Nourmahad A, Wiseman C, Abbasi L, Samandari M, Sheikhi A, Nuutila K, Sinha I, Tamayol A. In Vivo Printing of Nanoenabled Scaffolds for the Treatment of Skeletal Muscle Injuries. *Adv Healthc Mater*. 2021 May;10(10):e2002152. doi: 10.1002/adhm.202002152.(in Engl)
78. Min JH, Patel M, Koh WG. Incorporation of Conductive Materials into Hydrogels for Tissue Engineering Applications. *Polymers (Basel)*. 2018 Sep 28;10(10):1078. doi: 10.3390/polym10101078.(in Engl)
79. Russell CS, Mostafavi A, Quint JP, Panayi AC, Baldino K, Williams TJ, Daubendiek JG, Hugo Sánchez V, Bonick Z, Trujillo-Miranda M, Shin SR, Pourquie O, Salehi S, Sinha I, Tamayol A. In Situ Printing of Adhesive Hydrogel Scaffolds for the Treatment of Skeletal Muscle Injuries. *ACS Appl Bio Mater*. 2020 Mar 16;3(3):1568-1579. doi: 10.1021/acscabm.9b01176.(in Engl)
80. Fortunato GM, Sigismond S, Nicoletta M, Condino S, Montemurro N, Vozzi G, Ferrari V, De Maria C. Analysis of the Robotic-Based In Situ Bioprinting Workflow for the Regeneration of Damaged Tissues through a Case Study. *Bioengineering*. 2023; 10(5):560. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10050560> (in Engl)
81. Urciuolo A, Poli I, Brandolino L, Raffa P, Scattolini V, Laterza C, Giobbe GG, Zambaiti E, Selmin G, Magnussen M, Brigo L, De Coppi P, Salmaso S, Giomo M, Elvassore N. Intravital three-dimensional bioprinting. *Nat Biomed Eng*. 2020 Sep;4(9):901-915. doi: 10.1038/s41551-020-0568-z. (in Engl)

Р.Р. Язгарова
**РОЛЬ МИКРОБИОТЫ ПОВЕРХНОСТИ ГЛАЗА
КАК ВОЗМОЖНОГО ПРЕДИКТОРА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ КОНЬЮНКТИВЫ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

В статье описан современный подход к изучению микробиоты поверхности глаза. Рассматриваются недостатки традиционных методов культивирования в выявлении полного состава микроорганизмов.

Исследования показывают, что с помощью традиционных методов культивирования нельзя выявить все виды микроорганизмов, так как многие из них требуют специфических условий для роста или являются некультивируемыми. В последние годы, благодаря применению генетических методов, таких как секвенирование 16S рДНК, стало возможным составить более полное представление о составе микробиоты глазной поверхности. Современные методы позволили выявить в нормальной конъюнктиве разнообразие бактерий, таких как *Corynebacterium*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* и другие.

Ключевые слова: микробиота поверхности глаза, обзор, микробиом конъюнктивы, воспалительные заболевания глаз, секвенирование 16S рРНК, бактериологическое исследование.

R.R. Yazgarova
**THE ROLE OF THE MICROBIOTA
OF THE OCULAR SURFACE AS A POSSIBLE PREDICTOR
OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE CONJUNCTIVA**

The article discusses modern approaches to the study of the microbiota of the eye surface, considering the disadvantages of traditional cultivation methods in identifying the full composition of microorganisms.

Studies show that traditional cultivation methods cannot identify all types of microorganisms, as many of them require specific conditions for growth or are uncultivated. In recent years, thanks to the use of genetic methods such as 16S rDNA sequencing, a more complete understanding of the composition of the microbiota of the ocular surface has become possible. These modern methods have made it possible to identify a variety of bacteria, such as *Corynebacterium*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, and others, in the normal microbiota of the conjunctiva.

Key words: microbiota of the eye surface, review, conjunctival microbiome, inflammatory eye diseases, 16S rRNA sequencing, bacteriological examination.

Большинство исследований о составе микроорганизмов поверхности глаза основываются на традиционных методах культивирования, но это не дает полной картины, так как некоторые бактерии требуют специфических условий для роста [9,19]. Виды, которые могут расти на питательных средах, показывают только маленькую часть популяций в образцах.

Воспалительные заболевания глаз являются одними из самых распространенных заболеваний органа зрения. В Российской Федерации примерно 16 миллионов человек обращаются за помощью каждый год [4]. Эти заболевания могут привести к временной нетрудоспособности до 80%, госпитализации до 50%, а также к слепоте до 10-30% случаев [4].

Заболевания, связанные с воспалением роговицы (кератит), представляет собой большую проблему во всем мире, так как заболеваемость растет с каждым годом. Так по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) слепота из-за кератита занимает 4-е место по причине непрозрачности роговицы [2], связанной с тем, что роговица подвергается физическим, химическим и механическим факторам внешней среды, а также находится под постоянным влиянием биологических факторов [2].

По статистике в большинстве регионов России воспалительные заболевания глаз занимают 2-е место после проблем со зрением [1]. Доля таких заболеваний составляет от 27 до 64% всех случаев обращений за медицинской помощью. Самыми распространенными формами являются конъюнктивиты (до 60%) и кератиты (10%). Борьба с проблемой потери зрения из-за воспалений глаз и роговицы – одно из главных направлений работы офтальмологов России [1].

Самым распространенным типом глазной инфекции является конъюнктивит – поражение роговицы и внутренних оболочек конъюнктивы глаза. Количество больных с конъюнктивитом составляет 66,7%, с блефаритами – 23,3%. Кератиты встречаются у 4,2% пациентов [5].

Систематический анализ нормального состава микроорганизмов глазной поверхности человека может значительно расширить понимание механизмов возникновения воспалительных заболеваний глаз и создать новые методики диагностики и лечения, учитывающие индивидуальный состав микробиоты у каждого пациента. Этот подход соответствует современному вектору развития медицины «Концепция 4П» [7].

4П-медицина представляет собой инновационную модель здравоохранения, основанную на четырёх ключевых принципах [7]:

1. Персонализация – индивидуализированный подход к каждому пациенту.

2. Предсказательность – определение предрасположенностей на основе генетического профиля и формирование прогноза состояния здоровья.

3. Превентивность – полное предотвращение или снижение вероятности возникновения заболеваний.

4. Партисипативность – активное участие пациента в процессе лечения.

Основные цели 4П-медицины заключаются в доклиническом обнаружении заболеваний и разработке комплекса мер по их профилактике [7].

Глазные инфекции и воспалительные заболевания глаз являются серьёзной проблемой, требующей внимания и своевременного лечения. Исследования микробиоты поверхности глаза открывают новые перспективы в области диагностики и лечения глазных инфекций. Современные методы идентификации микроорганизмов могут повысить эффективность диагностики и лечения, что делает эту область офтальмологии особенно актуальной.

Стоит отметить, что традиционные методы культивирования имеют определенные ограничения в идентификации микроорганизмов, поскольку имеются бактерии, не способные к культивированию, то есть некультивируемые формы прокариот [9,19]. В связи с этим увеличивается количество данных о нормальной микробиоте поверхности глаза, полученных при использовании генетических методов исследования [18,22,23].

Состав микробиоты определяется множественными факторами, включая пол, возраст и климатические условия. Кроме того, ношение контактных линз, наличие травм или хирургических вмешательств, а также снижение местного и общего иммунитета могут оказывать влияние на количественные и качественные характеристики микробиоты глазной поверхности [10,26].

Различные бактериологические исследования конъюнктивальной поверхности показали, что микробиота конъюнктивы похожа на состав микробиоты лица, шеи, ушей, при условии, что не было каких-либо видимых клинических воспалений [6]. Из этого можно предположить, что при определенных условиях различные участки кожных покровов и слизистой оболочки глаза могут обмениваться между собой бактериальным составом.

В исследованиях микробиоты глаза в России, проведенных в 2022 году Кравчиком М.В, использовались иммерсионная проба и сканирующая электронная микроскопия [3]. В исследование участвовало 22 добровольца, средний возраст которых составляет 23 года. Лица, не достигшие 18 лет, исключались из эксперимента, также не включались в выборку люди с заболеваниями, такими как сахарный диабет, гипертония и лица с синдромом сухого глаза, а также все участники не принимавшие антибиотики в течение двух недель до начала исследования. Результаты показали, что в большинстве проб (16 из 22) визуализировались коккоморфные, палочковидные или грибоподобные микроорганизмы. Однако в шести пробах не удалось идентифицировать микроорганизмы. Это исследование не подтверждает преобладание ни коккоморфных бактерий, как указывают культурные данные, ни палочковидных бактерий, как показывает метагеномное секвенирование. При использовании метода импрессионной пробы на сканирующем электронном микроскопе с лантаноидным контрастированием обнаружено примерно одинаковое количество коккоморфных и палочковидных организмов. С помощью новой методики удалось впервые быстро и детально изучить клеточную и микробиотическую составляющую глазного поверхностного слоя. Исследователи смогли показать разнообразие микроорганизмов на глазной поверхности. Результаты исследований, проведенных с использованием других методов, совпали с данными других исследований. Они обнаружили, что «визуальный» метод позволяет обнаружить бактерии с такой же эффективностью, как и метод культивирования. Кокковидные и палочковидные микроорганизмы удалось обнаружить примерно с одинаковой частотой [3].

В работе Ю. Хуанг со своими коллегами (2016 год) в Китае для определения нормального микробиома конъюнктивы использовали технологию секвенирования Illumina (MiSeq Illumina Sequencing Platform) для секвенирования гипервариабельной области 16S рДНК всех бактерий в образцах мазка из конъюнктивы [22]. Образцы были собраны у здоровых людей, у которых не было заболеваний глазной поверхности, сетчатки или травмы глаза, а также они не использовали глазные капли с антибиотиками в течение 6 месяцев. Всего удалось собрать 31 образец ДНК (16 мужчин и 15 женщин в возрасте 41-84 года). Были идентифицированы 526 родов бактерий. Обнаружено, что основной набор

микроорганизмов на поверхности глаза состоит из *Corynebacterium*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Streptococcus*, *Millisia*, *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Simonsiella* и *Veillonella* [22]. Из проведенного исследования видно, что нормальный микробиом конъюнктивы у здоровых людей включает в себя разнообразное сообщество бактерий.

В другом исследовании Ю. Хуангом с соавт. (2009) было идентифицировано 14 родов бактерий в 135 образцах, собранных у здоровых людей [21]. Результат показал, что общая положительная частота посевов составила 66,7%, то есть 90 из 135, 58,5% составили грамположительные бактерии, включая *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Enterococcus faecalis*. При этом доля грамотрицательных бактерий составила 8,1%, то есть, 11 из 135 [21].

Эти результаты могут служить основой для дальнейших исследований потенциальной роли микробиоты в возникновении заболеваний, связанных с глазной поверхностью. Кроме того, участие лиц различных полов и возрастных категорий позволяет сделать вывод о наличии определенной стабильности и консистентности микробиома конъюнктивы у здоровых людей.

Китайское исследование, проведенное в 2023 году, также показало значительные различия в составе бактериальной популяции в зависимости от метода сбора образцов [14]. Цель данного исследования – узнать различаются ли бактериальный состав глазной поверхности, обнаруженные двумя различными методами отбора проб, и изучить возможность использования слезной бумаги вместо конъюнктивных мазков для микробиологического исследования поверхности глаза. Всего было собрано 158 образцов мазка из глаза у людей пожилого возраста, старше 60 лет. Кроме того, они разделили пациентов на страдающих сахарным диабетом (79 человек) и недиабетических – также было 79. Стоит отметить, что заболеваниями глаз никто из пациентов не страдал. Chen Z. с соавт. (2023) проанализировали состав бактериальных сообществ в образцах слезной бумаги и конъюнктивных мазков с помощью высокопроизводительного секвенирования гена 16S рРНК. В ходе исследования в группе пациентов с сахарным диабетом наблюдалось преобладание бактерий рода *Proteobacteria*, в то время как *Actinobacteria* встречались реже. При этом было замечено, что определенные виды микроорганизмов более активно присутствовали на слезной бумаге как у пациентов с сахарным диабетом, так и у

здоровых участников исследования по сравнению с конъюнктивными мазками. При более глубоком анализе на уровне родов выяснилось, что количество некоторых родов бактерий варьировало между группами с сахарным диабетом и без него. В частности, уровень *Corynebacterium* оказался ниже у пациентов с диабетом, тогда как уровень *Curvibacter* был выше. Кроме того, общее количество бактерий на слезной бумаге превышало таковое на конъюнктивных мазках как в группе с диабетом, так и в контрольной группе пациентов без сахарного диабета [14]. Исследование также показало, что разнообразие микроорганизмов на поверхности глаз не различалось значительно между группами с сахарным диабетом и без него при использовании слезной бумаги и конъюнктивных мазков. Однако в группе без сахарного диабета были обнаружены значимые различия в разнообразии микроорганизмов между использованием слезной бумаги и конъюнктивных мазков [14].

Два различных метода сбора образцов бактерий с поверхности глаз – использование слезной бумаги и взятие конъюнктивных мазков – позволяют выявить различия в составе микроорганизмов. Однако использование только слезной бумаги для анализа не может полностью заменить конъюнктивные мазки при изучении прокариот, связанных с заболеваниями поверхности глаза.

Грэм Дж. Э. и Мур Дж. Э. были пионерами в использовании методов, не зависящих от культуры для изучения бактериальной популяции на поверхности глаза [19]. В 2011 году Донг К. и соавт. впервые применили секвенирование ампликона 16S рРНК для исследования микробиома глаза [17]. Исследование выявило преобладание *Proteobacteria*, *Acinetobacter* и *Firmicutes* на поверхности глаза. Несколько родов, таких как *Pseudomonas*, *Propionibacterium*, *Bradyrhizobium*, *Corynebacterium*, *Acinetobacter* и другие, были обнаружены у всех добровольцев [17]. Другие исследования также показали разнообразие микроорганизмов на поверхности глаза, включая обнаружение рода *Pseudomonas* у всех участников [18,22,28].

Озкан Дж. и коллеги провели исследование, в котором изучали стабильность микробиоты на поверхности глаза у 43 участников в течение трех месяцев [25]. Они выделили 183 операционные таксономические единицы (ОТЕ), из которых более 90% были отнесены к *Proteobacteria*, *Firmicutes* или *Acinetobacter*. Род *Corynebacterium* был самым распространенным. Исследование показало,

что ни одна ОТЕ не была обнаружена у всех участников одновременно. Было предложено понятие персонализированная микробиота глаза, так как определенные ОТЕ были постоянно присутствующими у участников в течение трех месяцев [25].

Также в 2021 году была опубликована статья, обобщающая знания об исследованиях микробиоты глазной поверхности. Особый акцент Дельбеке Х. и его коллеги был направлен на данные, полученные с применением культурально-независимого секвенирования ампликона 16S рРНК и метагеномного секвенирования (также известного как секвенирование всего генома) [15]. Исследование показало, что в норме на поверхности глаза чаще встречаются такие бактерии, как *Corynebacterium*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Streptococcus* [15].

В результате анализа доступных статей, посвящённых микробиому глазной поверхности, основанных на секвенировании 16S рРНК и проведённых среди здоровых пациентов старше 18 лет, было выявлено преобладание двух основных групп бактерий – Proteobacteria и Actinobacteria [16-18,20,22,24]. Данные исследователей из Австралии показали некоторые различия, так как Actinobacteria были менее распространены (9%), а Firmicutes составляли большую часть (36%) [25]. В целом, Cyanobacteria обнаруживались лишь в небольших количествах [11-13,15,25]. При анализе данных участников моложе 18 лет Proteobacteria и Actinobacteria также были наиболее распространёнными типами [11]. Различия в составе микробиома глаз между

взрослыми и несовершеннолетними не оказались статистически значимыми.

Из проведенного обзора доступных статей по микробиоте глазной поверхности у взрослых пациентов без заболеваний глаза и не носящих линзы можно сделать вывод, что разные способы изучения бактериального сообщества глазной поверхности дают различные представления о преобладающих микроорганизмах. Согласно культурным данным нормальная микрофлора глазной поверхности обычно состоит из *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Propionibacterium* и *Micrococcus* [3,8,15,21,25]. Анализ метагеномных данных указывает на присутствие *Corynebacterium*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Streptococcus* как основных представителей микрофлоры глазной поверхности [11-16,18,20,21,26,27].

Заключение

Изучение микробиоты поверхности глаза позволяет понять, как она влияет на здоровье глаза и связана ли с развитием глазных заболеваний, что может привести к разработке новых индивидуальных методов лечения глазных заболеваний, корректирующих состав микроорганизмов.

Исследование бактериального состава поверхности глаза представляет огромный потенциал для улучшения диагностики, лечения и профилактики глазных заболеваний. С развитием технологий секвенирования и анализа данных мы можем расширить наши знания об этой малоисследованной области и открыть новые возможности для медицины.

Сведения об авторе статьи:

Язгарова Розалия Рафилевна – лаборант-исследователь молодежной научной лаборатории «Биоинженерные тест-системы для персонализированной медицины» ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rozaliuyazgarova@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ динамики некоторых воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза в Республике Башкортостан / М.М. Бикбов [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология – 2016. – Т. 17. – № 1. – С. 34-39.
2. ВОЗ публикует первый Всемирный доклад о проблемах зрения. – 2019. [Электронный ресурс] / – 2019. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/08-10-2019-who-launches-first-world-report-on-vision/> (дата обращения 12.11.20024)
3. Визуализация нормальной микрофлоры глазной поверхности посредством импрессионной пробы с использованием сканирующего электронного микроскопа и лантаноидного контрастирования / М.В. Кравчик [и др.] // Современные наукоемкие технологии. – 2022. – Т. 138. – № 6. – С. 5-13.
4. Лебедев, О.И. Особенности верификации воспалительных заболеваний глаз (на примере субъекта федерации) / О.И. Лебедев, А.В. Суоров, Е.В. Акентьева // Офтальмологические ведомости – 2014. – Т. 7. – № 2. – С. 13-17.
5. Майчук, Ю.Ф. Глазные инфекции / Ю.Ф. Майчук // Русский медицинский журнал. – 1999. – № 1. – С. 1-7.
6. Околов, И.Н. Нормальная микрофлора конъюнктивы у офтальмохирургических пациентов / И.Н. Околов, П.А. Гурченко, А.В. Вохмяков // Офтальмологические ведомости. – 2008. – Т. 1. – № 3. – С. 18-21.
7. Пальцев, М.А. 4П-медицина как новая модель здравоохранения в Российской Федерации / М.А. Пальцев, Н.Н. Белушкина, Е.А. Чабан // Оргздрав: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ – 2015. – № 2. – С. 48-54.
8. Микробиота глазной поверхности в норме и связь изменений ее состава с офтальмопатологией / Г.Н. Резбаева [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2024. – Т. 17. – № 1. – С. 144-148.
9. Соколенко, А.В. Некультивируемые формы бактерий: распространение в природе, индукторы не культивируемого состояния и реверсии / А.В. Соколенко // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 2. – С. 11-15.
10. Microbial keratitis in South India: influence of risk factors, climate, and geographical variation / M.J. Bharathi [et al.] // Ophthalmic Epidemiol. – 2007. – Vol. 14. – № 2. – P. 61-69.
11. Active Trachoma Cases in the Solomon Islands Have Varied Polymicrobial Community Structures but Do Not Associate with Individual Non-Chlamydial Pathogens of the Eye / R.M.R. Butcher [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2017. – Vol. 4. – P. 251.

12. Effect of clinical parameters on the ocular surface microbiome in children and adults / K. M. Cavuoto [et al.] // *Clinical Ophthalmology*. – 2018. – Vol. 12. – P. 1189-1197.
13. Composition and Comparison of the Ocular Surface Microbiome in Infants and Older Children / K. M. Cavuoto [et al.] // *Translational Vision Science & Technology*. – 2018. – Vol. 7. – № 6. – P. 1-16.
14. Significantly different results in the ocular surface microbiome detected by tear paper and conjunctival swab / Z. Chen [et al.] // *BMC Microbiology*. – 2023. – Vol. 23. – № 31 – P. 1-31.
15. Current knowledge on the human eye microbiome: a systematic review of available amplicon and metagenomic sequencing data / H. Delbeke [et al.] // *Acta Ophthalmologica*. – 2021. – Vol. 99. – № 1. – P. 16-25.
16. Paucibacterial Microbiome and Resident DNA Virome of the Healthy Conjunctiva / T. Doan [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2016. – Vol. 57. – № 13. – P. 5116-5126.
17. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva / Q. Dong [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2011. – Vol. 52. – № 8. – P. 5408-5413.
18. Composition and Diversity of Bacterial Community on the Ocular Surface of Patients With Meibomian Gland Dysfunction / X. Dong [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2019. – Vol. 60. – № 14. – P. 4774-4783.
19. Ocular pathogen or commensal: a PCR-based study of surface bacterial flora in normal and dry eyes / J. E. Graham [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2007. – Vol. 48. – № 12. – P. 5616-5623.
20. Distribution and Diversity of Ocular Microbial Communities in Diabetic Patients Compared with Healthy Subjects / B. Ham [et al.] // *Current Eye Research*. – 2018. – Vol. 43. – № 3. – P. 314-324.
21. Study of different methods in reducing conjunctival bacteria before cataract surgery / Y. S. Huang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2009. – Vol. 89. – № 35. – P. 2458-2461
22. Huang, Y. Defining the normal core microbiome of conjunctival microbial communities / Y. Huang, B. Yang, W. Li // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2016. – Vol. 22. – № 7. – P. 643-643.
23. How Ocular Surface Microbiota Debuts in Type 2 Diabetes Mellitus / S. Li [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2019. – P. 1-9.
24. Comparative ocular microbial communities in humans with and without blepharitis / S.H. Lee [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci* – 2012. – P. 5585-93.
25. Temporal Stability and Composition of the Ocular Surface Microbiome / J. Ozkan [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 9880.
26. Changes in the Eye Microbiota Associated with Contact Lens Wearing / H. Shin [et al.] // *mBio*. – 2016. – Vol. 7. – № 2. – P. e00198.
27. Willcox, M. D. Characterization of the normal microbiota of the ocular surface / M. D. Willcox // *Experimental Eye Research*. – 2013. – Vol. 117. – P. 99-105.
28. The conjunctival microbiome in health and trachomatous disease: a case control study / Y. Zhou [et al.] // *Genome Med*. – 2014. – Vol. 6. – P. 99.

REFERENCES

1. Bikbov M. M., Babushkin A. E., Zainutdinova G. Kh., Matyukhina E. N. Analysis of the dynamics of some inflammatory diseases of the anterior segment of the eye in the Republic of Bashkortostan. *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2016;16(1):34-39. (In Russ).
2. WHO launches first World report on vision [Electronic resource] URL: <https://www.who.int/ru/news/item/08-10-2019-who-launches-first-world-report-on-vision> (accessed 12.11.20024). 2019. (in Engl).
3. Kravchik M. V., Rodina E. S., Subbot A. M., Pimonova O. I., Fetsler E. I., Novikov I. A. Visualization of normal ocular surface microflora via impression cytology sample using scanning electron microscopy with lanthanide contrasting. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2022;138(6):5-13. (In Russ) DOI 10.17116/oftalma20221380615.
4. Lebedev O.I., Surov A.V., Akent'eva E.V. Features of ophthalmic inflammatory diseases results of a federal study. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2014;7(2):13-17. (In Russ).
5. Maichuk Yu.F. Glaznye infektsii (Eye infections) *RMZh*. 1999;(1):1-7. (In Russ).
6. Okolov I.N., Gurchenok P.A., Vokhmyakov A.V. Normal conjunctival microflora in patients undergoing ophthalmic surgery. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2008;1(3):18-21. (In Russ).
7. Pal'tsev M. A., Belushkina N. N., Chaban E. A. 4p-medicine as a new model of healthcare in the Russian Federation. *Orgzdrav. Novosti, mneniya, obuchenie*. 2015;(2):48-54. (In Russ).
8. Rezbayeva G.N., Orenburkina O.I., Gimranova I.A., Babushkin A.E., Gazizullina G.R. The normal microbiota of the ocular surface and the connection between the changes in its composition and ophthalmic pathologies. *Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal*. 2024;17(1):144-148. (In Russ) DOI 10.21516/2072-0076-2024-17-1-144-148.
9. Sokolenko A.V. Uncultivated forms of bacteria: spread in nature, inductors of uncultivated condition and backward mutation. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2006;(2):11-15. (In Russ).
10. Bharathi M.J., Ramakrishnan R., Meenakshi R., Padmavathy S., Shivakumar C., Srinivasan M. Microbial keratitis in South India: influence of risk factors, climate, and geographical variation. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14(2):61-69. (in Engl) DOI: 10.1080/09286580601001347.
11. Butcher R.M.R., Sokana O., Jack K., Kalae E., Sui L., Russell C., Houghton J., Palmer C., Holland M. J., Le Mesurier R. T., Solomon A. W., Mabey D. C. W., Roberts C. H. Active Trachoma Cases in the Solomon Islands Have Varied Polymicrobial Community Structures but Do Not Associate with Individual Non-Chlamydial Pathogens of the Eye. *Frontiers in Medicine*. 2018;4:251. (in Engl) DOI: 10.3389/fmed.2017.00251.
12. Cavuoto K. M., Banerjee S., Miller D., Galor A. Effect of clinical parameters on the ocular surface microbiome in children and adults. *Clinical Ophthalmology*. 2018;2;12:1189-1197. (in Engl) DOI: 10.2147/OPHT.S166547.
13. Cavuoto K.M., Banerjee S., Sharma S., Galor A. Composition and Comparison of the Ocular Surface Microbiome in Infants and Older Children. *Translational Vision Science & Technology*. 2018;7(6):16. (in Engl) DOI: 10.1167/tvst.7.6.16.
14. Chen Z., Xiang Z., Cui L., Qin X., Chen S., Jin H., Zou H. Significantly different results in the ocular surface microbiome detected by tear paper and conjunctival swab. *BMC Microbiology*. 2023;23(1):31. (in Engl) DOI: 10.1186/s12866-023-02775-3.
15. Delbeke H., Younas, S., Casteels, L., Joossens, M. Current knowledge on the human eye microbiome: a systematic review of available amplicon and metagenomic sequencing data. *Acta Ophthalmologica*. 2021;99(1):16-25. (in Engl) DOI: 10.1111/aos.14508.
16. Doan T., Akileswaran L., Andersen D., Johnson B., Ko N., Shrestha A., Shestopalov V., Lee C. S., Lee A. Y., Van Gelder R. N. Paucibacterial Microbiome and Resident DNA Virome of the Healthy Conjunctiva. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(13):5116-5126. (in Engl) DOI: 10.1167/iovs.16-19803. PMID: 27699405; PMCID: PMC5054734.
17. Dong Q., Brulc J. M., Iovieno A., Bates B., Garoutte A., Miller D., Revanna K. V., Gao X., Antonopoulos D. A., Slepak V. Z., Shestopalov V. I. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(8):5408-5413. (in Engl) DOI: 10.1167/iovs.10-6939. PMID: 21571682; PMCID: PMC3176057.
18. Dong X, Wang Y, Wang W, Lin P, Huang Y. Composition and Diversity of Bacterial Community on the Ocular Surface of Patients With Meibomian Gland Dysfunction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019;60(14):4774-4783. DOI: 10.1167/iovs.19-27719. Erratum in: *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(13):26. (in Engl) DOI: 10.1167/iovs.61.13.26.
19. Graham J. E., Moore J. E., Jiru X., Moore J. E., Goodall E. A., Dooley J. S., Hayes V. E., Dartt D. A., Downes C. S., Moore T. C. Ocular pathogen or commensal: a PCR-based study of surface bacterial flora in normal and dry eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48(12):5616-23. (in Engl) DOI: 10.1167/iovs.07-0588.

20. Ham B., Hwang H. B., Jung S. H., Chang S., Kang K. D., Kwon M. J. Distribution and Diversity of Ocular Microbial Communities in Diabetic Patients Compared with Healthy Subjects. *Current Eye Research*. 2018;43(3):314-324. (in Engl) DOI: 10.1080/02713683.2017.1406528.
21. Huang Y. S., Dai Y. H., Sun S. Y., Lan J., Xie L. X. Study of different methods in reducing conjunctival bacteria before cataract surgery. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009;89(35):2458-61. (In Chinese)
22. Huang Y., Yang B., Li W. Defining the normal core microbiome of conjunctival microbial communities. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(7):643-643. (in Engl) DOI: 10.1016/j.cmi.2016.04.008. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27102141.
23. Li S., Yi G., Peng H., Li Z., Chen S., Zhong H., Chen Y., Wang Z., Deng Q., Fu M. How Ocular Surface Microbiota Debuts in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;1-9. (in Engl) DOI: 10.3389/fcimb.2019.00202.
24. Lee S.H., Oh D.H., Jung J.Y., Kim J.C., Jeon C.O. Comparative ocular microbial communities in humans with and without blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9):5585-93. (in Engl) DOI: 10.1167/iovs.12-9922.
25. Ozkan J., Nielsen S., Diez-Vives C., Coroneo M., Thomas T., Willcox M. Temporal Stability and Composition of the Ocular Surface Microbiome. *Scientific Reports*. 2017;7(1):9880. (in Engl) DOI: 10.1038/s41598-017-10494-9.
26. Shin H., Price K., Albert L., Dodick J., Park L., Dominguez-Bello M. G. Changes in the Eye Microbiota Associated with Contact Lens Wearing. *mBio*. 2016;7(2):e00198. (in Engl) DOI: 10.1128/mBio.00198-16.
27. Willcox M. D. Characterization of the normal microbiota of the ocular surface. *Experimental Eye Research*. 2013;117:99-105. (in Engl) DOI: 10.1016/j.exer.2013.06.003. Epub 2013 Jun 22.
28. Zhou Y., Holland M. J., Makalo P., Joof H., Roberts C. H., Mabey D. C., Bailey R. L., Burton M. J., Weinstock G. M., Burr S. E. The conjunctival microbiome in health and trachomatous disease: a case control study. *Genome Med*. 2014;6(11):99. DOI: 10.1186/s13073-014-0099-x. (in Engl)

УДК 617.749:617.7-007.681:678.048:612.017
 © Е.В. Медведева, И.М. Быков, 2024

Е.В. Медведева^{1,2}, И.М. Быков¹

**ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ СТАТУС
 ВОДЯНИСТОЙ ВЛАГИ ПЕРЕДНЕЙ КАМЕРЫ ГЛАЗА
 ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ**

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Краснодар

²Краснодарский филиал ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр
 «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, г. Краснодар

В обзоре обобщена информация последних трех десятилетий о состоянии окислительно-восстановительной системы и маркерах оксидативного гомеостаза влаги передней камеры глаза при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ). Известно, что дисбаланс окислительно-восстановительного статуса с формированием окислительного стресса может вызвать развитие многих глазных заболеваний, в том числе и ПОУГ. В настоящее время не установлено высокоинформативных биомаркеров для ранней диагностики и прогноза глаукомы. Маловероятно, что один биомаркер позволит выявить глаукому. Этиологическая и патогенетическая гетерогенность заболевания обуславливает изучения целого ряда различных маркеров оксидативного стресса для раннего выявления и прогнозирования течения ПОУГ. В данном обзоре представлены наиболее информативные биомаркеры окислительного стресса в водянистой влаге передней камеры глаза в контексте патофизиологии заболевания. Можно полагать, что некоторые из них окажутся полезными для клинической диагностики, а также мониторинга клинических ответов на стандартные и экспериментальные методы лечения.

Ключевые слова: окислительно-восстановительная система, биомаркеры, первичная открытоугольная глаукома, окислительный стресс.

E.V. Medvedeva, I.M. Bykov

**THE REDOX STATUS OF THE WATERY MOISTURE
 OF THE ANTERIOR CHAMBER OF THE EYE IN PRIMARY
 OPEN-ANGLE GLAUCOMA**

The review summarizes the information of the last three decades on the state of the redox system and markers of oxidative homeostasis of the aqueous humor of the anterior chamber of the eye in primary open-angle glaucoma (POAG). It is known, that the imbalance of the redox status with the formation of oxidative stress can cause the development of many eye diseases, including POAG. At the same time, highly informative biomarkers for the early diagnosis and prognosis of glaucoma have not been established at present. It is unlikely that one biomarker will be able to help in detecting glaucoma. The etiologic and pathogenetic heterogeneity of the disease will likely require the study of a number of different markers of oxidative stress for early detection and prognosis of POAG. This review presents the most informative biomarkers of oxidative stress in the aqueous humor of the anterior chamber of the eye in the context of the pathophysiology of the disease. It is expected that some of them will be useful for clinical diagnostics and monitoring of clinical responses to standard and experimental treatments.

Key words: redox system, biomarkers, primary open-angle glaucoma, oxidative stress.

Исследования последних трех десятилетий показали, что дисбаланс окислительно-восстановительного статуса прооксидантных/антиоксидантных реакций в клетках с формированием окислительного стресса может вызывать развитие многих глазных заболеваний. В данном обзоре обобщен современ-

ный уровень знаний о состоянии окислительно-восстановительной системы и маркерах оксидативного гомеостаза влаги передней камеры глаза при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ). Исследования биомаркеров во влаге передней камеры глаза, позволяют идентифицировать пациентов с низкой анти-

оксидантной способностью, что можно использовать для профилактики, замедления прогрессирования или лечения глаукомы посредством целевой нормализации окислительно-восстановительного статуса.

По данным, опубликованным в Национальном руководстве по глаукоме в 2019 г Россия занимает 7-е место в мире по заболеваемости первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), являющейся тяжелым, сложно поддающимся лечению нейро-дегенеративным заболеванием неясной этиологии и с недостаточно изученным патогенезом. У офтальмологов нет единого мнения об этиологии и патогенезе ПОУГ. Кроме того, глаукома является одним из самых неблагоприятных по исходу заболевания органа зрения [1]. Ткани глаза постоянно подвергаются различным физическим и химическим воздействиям, которые приводят к образованию активных форм кислорода (АФК) и создают окислительную среду в глазу. Окислительный стресс в основном влияет на ткани переднего сегмента глаза отчасти из-за аваскулярной природы этих тканей [2]. Трабекулярная сеть (ТС) не подвергается прямому воздействию света или УФ-излучения. Однако она наиболее чувствительна к повреждающему воздействию окислительного стресса, поскольку имеет меньшую антиоксидантную защиту, чем роговица и радужная оболочка. У пациентов с ПОУГ в условиях сниженной реактивности антиоксидантной среды клетки ТС контактируют с перекисью водорода (H_2O_2) более высокой концентрации, что вызывает окислительное повреждение структурных и функциональных компонентов митохондрий и других органелл эндотелиальных клеток ТС [3]. Окислительное повреждение является важным патогенетическим фактором глаукомы, который запускает дегенерацию ТС, что затем приводит к внутриглазной гипертензии [4]. Известно, что разные ткани глаза используют схожие системы антиоксидантной защиты, которые участвуют в регуляции выработки АФК. Водянистая влага глаза является ключевым источником антиоксидантов для тканей передней части глаза. Изменения в составе антиоксидантов, обнаруженные в водянистой влаге, могут вызывать морфофункциональные нарушения в ТС, а также в клетках головки зрительного нерва [2,5]. Утверждается, что водянистая влага действует как поток жидкости, вымывающий свободные радикалы [6].

Изменение биохимического состава водянистой влаги играет важную роль в патогенезе глаукомы [3]. Анализ водянистой влаги может считаться информативным способом

обнаружения конкретных молекул, играющих роль в развитие этого заболевания. Водянистая влага может содержать биомаркеры участвующие в реакциях иммунного и окислительного стрессов, которые в конечном итоге приводят к нейродегенерации ганглиозных клеток сетчатки. Определение антиоксидантной активности водянистой влаги может предоставлять информацию об эффективности удаления свободных радикалов и возможном дисбалансе прооксидантов и антиоксидантов [7]. Известно, что концентрация белка в водянистой влаге примерно в сотни раз ниже, чем в плазме, причем в водянистой влаге преобладают белки с более низкой молекулярной массой [8]. Благодаря этим свойствам барьера «кровь – водянистая жидкость» образцы водянистой влаги могут быть более информативными в диагностике, чем образцы крови.

Цель данного обзора – обобщить существующую информацию о окислительно-восстановительной системе водянистой влаги передней камеры глаза и сообщить о последних достижениях в этой области.

Проведен поиск отечественной и зарубежной литературы в базах данных Medline/PubMed, РИНЦ/Elibrary, КиберЛенинка, Google Scholar. Результаты исследования биологических маркеров окислительного стресса в составе водянистой влаги передней камеры глаза при ПОУГ немногочисленны и в основном представлены в зарубежных литературных источниках.

Проанализированы обзоры литературы, оригинальные исследования, клинические случаи.

Дегенеративные заболевания сетчатки удобно отслеживать путем анализа водянистой влаги, которая отвечает за питание аваскулярных структур глаза. Она вырабатывается путем активной секреции непигментированного эпителия цилиарного тела и может свободно диффундировать в заднюю камеру глаза [9]. Недостаточно данных о путях транспорта, используемых реснитчатым эпителием для обеспечения секреции антиоксидантов. Считается, что цилиарное тело активно концентрирует аскорбиновую кислоту (АК) из плазмы с последующей её секрецией в водянистую влагу [10]. Среди тканей передней части глаза цилиарное тело обладает одной из самых высоких активностей супероксиддисмутазы (СОД) [11] и, кроме того, считается, что оно высвобождает глутатионпероксидазу в водянистую влагу, что способствует удалению H_2O_2 [12]. В совокупности эти исследования показывают, что цилиарное тело играет важ-

ную роль в обеспечении водянистой влаги антиоксидантами и антиоксидантными ферментами, которые можно использовать для защиты тканей передней части глаза от окислительного стресса [13].

Подобно сетчатке водянистая влага отделена гемато-водянистым барьером и в норме проявляет антиоксидантные свойства, подавляя как врожденный, так и адаптивный иммунитет [14]. Водянистая влага содержит множество антиоксидантов и играет ведущую роль в защите от свободных радикалов, индуцируемых ультрафиолетовым излучением. Уровень АК значительно больше, а СОД присутствует лишь в небольших количествах в водянистой влаге по сравнению со слезной пленкой [15]. Во многих исследованиях выше сообщалось о внутриглазном окислительном стрессе и различиях между протеомом водянистой влаги у пациентов с ПОУГ и лиц контрольной группы. Показаны существенные различия в уровнях СОД и глутатионтрансферазы (ГТ) в водянистой влаге у пациентов с глаукомой и пациентов контрольной группы. Например, уровни СОД и ГТ во внутриглазной жидкости были значительно ниже у пациентов с глаукомой, а экспрессия как синтазы оксида азота, так и экспрессия глутаминсинтазы (GS) была значительно выше у пациентов с глаукомой, чем у лиц контрольной группы. Эти данные позволяют предположить, что гиперэкспрессия GS может быть связана с повреждением нейронов и может указывать на потенциальную роль глутамата в этом процессе, а снижение экспрессии антиоксидантных ферментов СОД и ГТ может усугублять дисбаланс между кислородом и азотом [16].

В недавних исследованиях биомаркеры, связанные с окислительным стрессом, коррелировали с увеличением внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с ПОУГ. Окислительный стресс изменяет структуру внеклеточного матрикса трабекулярной сети, и тем самым нарушает отток водянистой влаги, что приводит к повышению ВГД [17,18].

Для установления антиоксидантного статуса водянистой влаги у больных ПОУГ Ferreira S.M., et al. (2004) измеряли общий реактивный антиоксидантный потенциал (TRAP) и активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (САТ) и глутатионпероксидазы (ГПО) [19]. Результаты исследования показали, что активность СОД у пациентов с глаукомой была выше на 57% по сравнению с пациентами контрольной группы, а активность глутатиона была в три раза выше у больных глаукомой, чем у пациентов кон-

трольной группы, что указывает на целесообразность определения активности СОД, ГПО и TRAP в качестве маркеров окислительного стресса во внутриглазной жидкости у пациентов с ПОУГ. Никаких существенных изменений в уровнях каталазы обнаружено не было. Ferreira S.M., et al. (2004) установили, что водянистая влага у пациентов с диагнозом ПОУГ имела более низкий общий реактивный антиоксидантный потенциал (эквивалент антиоксидантного статуса), чем у пациентов с катарактой и отметили, что окислительный стресс может иметь значение в патогенезе ПОУГ и что активные формы кислорода (АФК) могут приводить к индукции антиоксидантных ферментов и способствовать снижению реактивных антиоксидантов [19].

В исследовании V. Zanon-Moreno et al. (2008) [20] было выявлено значительное увеличение окислительного статуса и более низкую антиоксидантную активность во внутриглазной жидкости у пациентов с ПОУГ по сравнению с пациентами контрольной группы. Авторами было обнаружено, что общая антиоксидантная способность в водянистой влаге у пациентов с глаукомой [21] значительно ниже, чем у здоровых лиц, а уровни малонового альдегида (МДА) в крови и водянистой влаге у больных глаукомой были достоверно повышены по сравнению с таковыми в контрольной группе. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что окислительный стресс и снижение антиоксидантной защиты способствуют развитию глаукомы. Однако был установлен более высокий общий антиоксидантный статус водянистой влаги у пациентов с ПОУГ по сравнению с пациентами контрольной группы [22]. Более высокий антиоксидантный статус отмечен у пациентов с глаукомой, чем у пациентов контрольной группы [7]. Другими авторами обнаружено, что внутриклеточное производство активных форм кислорода было увеличено в решетчатой пластинке глаз донора с глаукомой по сравнению с глазами человека без патологии органа зрения [23]. Два вышеупомянутых исследования – убедительное доказательство дисбаланса системы окислительного стресса при глаукоме. Учитывая, что антиоксидантная способность обратно пропорциональна окислительному стрессу, водянистая влага у пациентов с глаукомой, по-видимому, содержит либо более низкие уровни свободных радикалов, либо более высокие уровни антиоксидантов, что противоположно тому, что можно было бы ожидать при развитии такого заболевания [24]. Было высказано предположение, что начальные этапы процесса окисле-

ния могут привести к увеличению антиоксидантной активности, тогда как снижение антиоксидантной способности может быть следствием длительного окислительного повреждения [20]. Таким образом, увеличение общей антиоксидантной способности у пациентов с глаукомой может быть связано с защитным механизмом, направленным против окислительного повреждения, поскольку, как упоминалось выше, во внутриглазной жидкости наблюдаются повышенные уровни мощного антиоксиданта АК, кратно превышающие ее уровень в крови. С другой стороны, существенные различия, обнаруженные между двумя когортами, позволяют предположить, что общий антиоксидантный статус водянистой влаги может быть потенциальным биомаркером окислительного стресса при глаукоме.

Метаанализ показал более высокие значения маркеров окислительного стресса в водянистой жидкости у пациентов с глаукомой, что указывает на то, что окислительный стресс способствует развитию глаукомы [25]. Однако изменение общей антиоксидантной способности водянистой влаги у пациентов с глаукомой мало изучено и результаты исследований противоречивы. Так, исследование ряда авторов [21] продемонстрировало, что общая антиоксидантная способность во внутриглазной жидкости снижается у пациентов с глаукомой, тогда как другие свидетельствуют о ее увеличении [7]. В результате исследования первых авторов [21] выдвинуто предположение о том, что высокий окислительный стресс является результатом снижения общей антиоксидантной способности при глаукоме, в то время как последние [7] утверждают, что высокая общая антиоксидантная способность была реакцией на повышенный окислительный стресс при глаукоме. Разные результаты и разные интерпретации еще раз демонстрируют сложность патогенеза глаукомы. Увеличение окислительного стресса может быть связано как с повышением ВГД, так и с патологическим снижением антиоксидантов. Скорее всего обе интерпретации свидетельствуют о возможности различных механизмов развития глаукомы, которые и могут быть причиной противоположных результатов.

Аскорбиновая кислота и глутатион являются ключевыми антиоксидантами, которые присутствуют в водянистой влаге передней камеры глаза человека в концентрациях 1 мМ [26] и 2 мкМ [27] соответственно. Это важные антиоксиданты против активных форм кислорода и азота [28]. Антиоксидантный профиль водянистой влаги напоминает профиль слез-

ной жидкости [29]. В порядке уменьшения содержания в водянистой жидкости человека неферментативные антиоксиданты включают аскорбиновую кислоту (530 мкМ), L-тирозин (78 мкМ), мочевую кислоту (43 мкМ), L-цистеин (14 мкМ) и глутатион (2-5,5 мкМ). GSH – это мощный антиоксидант, выполняющий ряд важнейших функций – защищает тиоловые группы белка, обеспечивая защиту от АФК, а также необходим для функционирования нескольких глутатионзависимых антиоксидантных ферментов, которые нейтрализуют АФК [30]. Ферменты, связанные с GSH, включают глутатионредуктазу, которая способствует превращению окисленного глутатиона (GSSG) в восстановленный глутатион (GSH), тем самым поддерживая пул общего глутатиона в его восстановленной и активной форме. В физиологических условиях более 98% общего количества GSH находится в восстановленной форме [31]. Соотношение глутатион восстановленный/ глутатион окисленный (GSH/GSSG) – определяющий фактор в формировании клеточного редокс-статуса – характеризует уровень активности антиоксидантной тиосульфидной системы. Нормальное физиологическое соотношение GSH/GSSG у человека позволяет полностью нивелировать окислительное воздействие АФК и других реакционно способных молекул [32]. Последствием дефицита GSH являются повышенные стрессовые состояния, которые лежат в основе патофизиологии многих органных или тканеспецифичных заболеваний. Важными антиоксидантами для глаз является глутатионпероксидаза (ГПО), селенопротеин, который защищает клетки от окислительного повреждения путем восстановления перекисей липидов. Существует несколько изоферментов ГПО. Их важная антиоксидантная функция показана в различных местах и клеточных структурах: ГПО1 повсеместно присутствует в цитозоле и митохондриях, ГПО2 – в эпителии кишечника, ГПО3 – в плазме; все три работают в водной фазе, восстанавливая H_2O_2 и пероксиды свободных жирных кислот [33], ГПО4 защищает главным образом мембраны за счет восстановления пероксидов фосфолипидов и холестерина [34]. Обнаружено, что общая активность ГПО увеличивается в водянистой влаге у пациентов с ПОУГ [9,19,35]. Некоторые исследования показали, что ГПО4 защищает сетчатку от окислительного повреждения [36]. Вместе с глутатионредуктазой глутатионпероксидаза использует GSH для детоксикации органических гидропероксидов и перекиси водорода (H_2O_2). Было показано,

что GSH является буфером H_2O_2 в передней камере глаз [37].

Жирорастворимый антиоксидант токоферол (витамин E) считается наиболее важным липофильным антиоксидантом в организме человека. При пероральном приеме токоферола обнаружен повышенный уровень глутатиона в плазме, а также в водянистой влаге человека [38], что позволило предположить косвенное стимулирующее действие витамина E на антиоксидантный потенциал водянистой влаги.

Считается, что АК является наиболее важным антиоксидантом водянистой влаги [39]. Уровни АК существенно более значительны в водянистой влаге, а супероксиддисмутаза присутствует лишь в небольших количествах по сравнению со слезной пленкой [15,40]. Концентрация АК в водянистой влаге в 20 раз выше, чем в плазме [8]. Предполагалось, что водянистая влага действует как УФ-фильтр, защищающий расположенные позади структуры. Считается, что в таком защитном эффекте аскорбиновой кислоты, компартиментализированной в водянистой влаге, участвуют три различных механизма: прямое поглощение УФ-излучения; тушение флуоресценции биомолекул; контроль биотрансформации, опосредованной флуоресценцией [41]. Чрезвычайно высокие значения АК в водянистой влаге, очевидно, играют ключевую роль во всех вышеуказанных процессах. Таким образом, АК одновременно увеличивала поглощение и подавляла флуоресценцию излучения с длиной волны ниже примерно 310 нм. Высокий уровень АК предполагает ее активный транспорт через двухслойный мерцательный эпителий из крови в водянистую влагу [42]. Известно, что АК находящаяся в водянистой влаге передней камеры глаза в больших концентрациях способна поглощать УФ – излучение и таким образом защищать ткани переднего отрезка глаза от фотоиндуцированного окислительного стресса. Это можно использовать для защиты структур глаза от повреждения [8]. АК окисляется АФК, что приводит к детоксикации гидроксильных и супероксидных анионных радикалов [43]. В водянистой влаге АК поглощает 75-85% свободных радикалов [44] и поэтому является наиболее значительным нейтрализатором свободных радикалов.

Повреждение трабекулярной сети влияет на отток водянистой влаги, что приводит к повышению ВГД и увеличивает риск развития глаукомы. АК в значительной степени защищает трабекулярную сеть от окислительного стресса и повреждения [45]. Исследования

показали, что у больных глаукомой уровень АК существенно ниже, чем у пациентов контрольной группы [19]. Известно, что АК защищает восстанавливающую способность других антиоксидантов, таких как α -токоферол (витамин E) [46]. Хотя АК является основным антиоксидантом водянистой влаги, она не так эффективна в детоксикации АФК, как антиоксидантные ферменты, такие как СОД [47]. Во внеклеточных глазных жидкостях, включая водянистую влагу, было установлено присутствие мочевой кислоты [48]. Эта молекула обладает высокой реакционной способностью по отношению к синглетному кислороду и гидроксильным радикалам, являясь мощным поглотителем этих АФК [49]. Кроме того, было высказано предположение, что мочевая кислота регулирует окислительно-восстановительное состояние системы GSH-аскорбат [50].

В передней камере глаза, защита от свободных радикалов заметно снижается при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ), что приводит к выраженному окислительному стрессу со всеми его последствиями. Это установлено в исследовании, показавшем, что у пациентов с ПОУГ обычно имеются митохондриальные аномалии [51,52], которые ослабляют подачу энергии в клетки и могут привести к морфологическим и структурным клеточным изменениям. Несколько исследовательских групп проанализировали биомаркеры, связанные с окислительным стрессом, в образцах водянистой влаги. Например, остеопонтин сильно активируется при острых и хронических воспалительных реакциях и участвует в нескольких физиологических и патофизиологических процессах. У пациентов с ПОУГ по сравнению с контролем выявлены изменения концентрации остеопонтин в водянистой влаге. Остеопонтин является наиболее распространенным белком водянистой влаги с высоким уровнем экспрессии [53]. Dammak A., et al. (2023) [2] исследовали концентрации предполагаемых биомаркеров окислительного стресса и воспаления у пациентов с ПОУГ по сравнению с пациентами контрольной группы. Результаты, полученные авторами, показали, что в водянистой влаге больных ПОУГ наблюдалось достоверное увеличение остеопонтин, матриксной металлопротеиназы 9, фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-10 по сравнению с контрольной группой, а также установили, что водянистая влага больных ПОУГ содержала существенно больше остеопонтин по сравнению с таковым у больных

контрольной группы. У пациентов с ПОУГ и пациентов контрольной группы наблюдались различные профили экспрессии биомаркеров, связанных с окислительным стрессом и воспалением. Это подтверждает сообщения об участии путей воспалительного и окислительного стресса в патофизиологии ПОУГ.

Была проанализирована возможность использования факторов, связанных с окислительным стрессом, в качестве биомаркеров для ранней диагностики глаукомы [54]. У пациентов с ПОУГ по сравнению с контрольной группой оценивали уровень экспрессии мРНК ряда биомаркеров окислительного стресса в водянистой влаге. Авторы доказали, что уровень экспрессии мРНК супероксиддисмутазы 1 (СОД1) у пациентов с ПОУГ значительно ниже, чем у лиц контрольной группы. АФК приводят к разрывам или модификациям оснований ДНК, включая 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин (8-ОН-dG). Следовательно, степень окислительного повреждения ДНК можно измерить по уровню 8-ОН-dG. Показано, что окислительное повреждение ДНК вызывает увеличение образования АФК и/или снижение антиоксидантного статуса в водянистой влаге и сыворотке у пациентов с глаукомой [55]. Содержание 8-ОН-dG в водянистой влаге больных ПОУГ значительно выше, чем в группе здоровых [56]. Кроме того, в ТС больных ПОУГ обнаружен повышенный уровень 8-ОН-dG, что предполагает повреждение мтДНК и не ограничивается сетчаткой, а распространяется на другие ткани глаза.

Исследования уровня антиоксидантных ферментов СОД, САТ, ГПО и неферментативных антиоксидантов (витамины С и Е) в водянистой влаге больных ПОУГ показали значительное статистически значимое увеличение активности СОД и ГПО и существенно более низкие уровни витаминов С и Е по сравнению с контрольной группой (пациенты с катарактой) [9]. В активности каталазы существенных изменений не наблюдалось. Эти результаты подтверждают, что значительное усиление окислительного стресса имеет значение в патогенезе ПОУГ. Определение окислительного стресса во влаге передней камеры глаза помогает понять течение этого заболевания, а окислительное повреждение может стать актуальной целью для профилактики и для терапии.

Достоверное увеличение уровней ферментов ГПО, СОД и МДА водянистой влаги у пациентов с ПОУГ по сравнению с группой сравнения пациентов с катарактой выявили Ghanem A.A., et al. (2010) [35]. Никакой существенной разницы в активности фермента

САТ в водянистой влаге у пациентов с ПОУГ и пациентов с катарактой не выявлено. Была обнаружена значимая корреляция между уровнем МДА и выраженной потерей полей зрения у пациентов с ПОУГ. Pinazo-Durán M.D., et al. (2023) [57] доказали, что у пациентов с диагнозом ПОУГ уровни МДА в водянистой влаге были значительно выше, а общая антиоксидантная способность значительно ниже, чем в контрольной группе. Уровень оксида азота в водянистой влаге больных глаукомой был достоверно выше, чем в группе сравнения. Таким образом, оксид азота является маркером нитрозативного стресса.

В исследовании «случай-контроль» [20] авторы определяли образование свободных радикалов за счет перекисного окисления липидов с помощью теста реактивных веществ МДА и тиобарбитуровой кислоты (ТВБАРС) и общий антиоксидантный статус в образцах водянистой влаги у пациентов обеих групп. При ПОУГ выявлено достоверно более высокое значение МДА-ТВБАРС по сравнению с группой сравнения (пациенты с катарактой). Антиоксидантная активность была значительно ниже в группе ПОУГ, чем в группе пациентов с катарактой. Авторы констатировали, что образцы водянистой влаги могут быть использованы для определения окислительного и антиоксидантного статуса при патологических процессах. У пациентов с ПОУГ наблюдалось значительное увеличение окислительного статуса и снижение антиоксидантной активности во внутриглазной жидкости. Позже обнаружены значительно более низкие уровни витамина С, ГПО и других антиоксидантов в водянистой влаге у пациентов с ПОУГ, по сравнению с лицами, оперированными по поводу катаракты [9,20].

Представляет существенный интерес оценка изменений, наблюдаемых для конкретных антиоксидантов в водянистой влаге у пациентов с глаукомой. В мета-анализах, проведенных в 2019 и 2021 годах, было обнаружено увеличение количества СОД, ГПО и САТ, трех распространенных антиоксидантных маркеров в водянистой влаге у пациентов с глаукомой [58,59]. Было высказано предположение, что увеличение количества антиоксидантов является результатом усиления окислительного стресса и в долгосрочной перспективе уровень антиоксидантов будет снижаться. Если предположение верно, то неудивительно, что другие исследования показали пониженную регуляцию SOD1/2 и GST1 в водянистой влаге у пациентов с ПОУГ. Утверждают, что критические медиаторы кислородного гомеостаза в водянистой влаге и функции нейтронов значи-

тельно нарушаются при глаукоме [60].

Рядом авторов [61] обнаружено, что содержание антиоксидантных агентов, таких как таурин и глутатион, в водянистой влаге у пациентов с глаукомой значительно снизилось по сравнению с пациентами с катарактой (контрольная группа). Снижение глутатиона отражало степень потери поля зрения у пациентов с ПОУГ. Эти результаты показали, что профилирование водянистой влаги может помочь в диагностике глаукомы и что различные метаболиты водянистой влаги коррелируют с клиническими параметрами у пациентов с глаукомой. Авторы также отметили то, что антиоксидантные агенты в водянистой влаге отражают глаукомное повреждение зрительного нерва и что чрезмерный окислительный стресс может быть вовлечен в патогенез глаукомы.

Заключение

В настоящее время не установлено высокоинформативных молекулярных биомаркеров для диагностики глаукомы и прогноза прогрессирования заболевания. Однако достигнут очевидный прогресс. Несмотря на существование клинически адаптированных биомаркеров для

диагностики и лечения глаукомы, сохраняется потребность в новых биомаркерах с более высокой чувствительностью и специфичностью. Маловероятно, что один биомаркер сможет оказать большую помощь в выявлении глаукомы из-за этиологической гетерогенности заболевания, существования различных подтипов и генетической изменчивости среди пациентов. Скорее, панель биомаркеров, имея лучшую чувствительность и специфичность может предоставить больше полезной информации для клинического прогнозирования. Это особенно важно для глаукомы, поскольку прогрессирование этого заболевания можно значительно снизить за счет ранней диагностики и своевременного лечения.

В данном обзоре представлены наиболее информативные биомаркеры окислительного стресса при глаукоме в контексте патофизиологии заболевания. Можно полагать, что некоторые из обсуждаемых здесь новых биомаркеров глаукомы окажутся полезными для клинической диагностики, а также мониторинга клинических ответов на стандартные и экспериментальные методы лечения.

Сведения об авторах статьи:

Медведева Елена Владимировна – соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, врач-офтальмолог Краснодарского филиала ФГАУ НМИЦ МНТК Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России. Адрес: 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6. E-mail: helenbear@yandex.ru.
Быков Илья Михайлович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4. E-mail: ilya.bh@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальное руководство по глаукоме / под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 3-8.
2. Oxidative Stress in the Anterior Ocular Diseases: Diagnostic and Treatment / A. Dammak [et al.] // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. 292.
3. Sensitivity of ocular anterior chamber tissues to oxidative damage and its relevance to the pathogenesis of glaucoma / A. Izzotti [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2009. – Vol. 50, № 11. – P. 5251-5258.
4. Bissell, M. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Eye Diseases / M. Bissell, I. Fetian, M. Mozaffarieh // hb. TIMES Schw. Aertzje. – 2022. – Vol. 6, № 3-4. – P. 72-77.
5. Tangvarasittichai, O. Oxidative Stress, Ocular Disease and Diabetes Retinopathy / O. Tangvarasittichai, S. Tangvarasittichai // Curr. Pharm. Des. – 2018. – Vol. 24, № 40. – P. 4726-4741.
6. Erb, C. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma / C. Erb, M. Heinke // Front. Biosci. (Elite Ed.). – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 1524-1533.
7. Aranaz M. [et al.] Homeostatic alterations related to total antioxidant capacity, elemental concentrations and isotopic compositions in aqueous humor of glaucoma patients // Anal. Bioanal. Chem. – 2022. – Vol. 414, № 1. – P. 515-524.
8. Ascorbic acid content of human corneal epithelium / R.F. Brubaker [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2000. – Vol. 41, № 7. – P. 1681-683.
9. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients / A. Goyal [et al.] // Curr. Eye Res. – 2014. – Vol. 39, № 8. – P. 823-829.
10. Succi, R.R. Characteristics of ascorbate transport in the rabbit iris-ciliary body / R.R. Succi, N.A. Delamere // Exp. Eye Res. – 1988. – Vol. 46, № 6. – P. 853-861.
11. Superoxide dismutase in ocular structures / N.A. Rao [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1985. – Vol. 26, № 12. – P. 1778-1781.
12. Martín-Alonso, J.M. Cloning of the bovine plasma selenium-dependent glutathione peroxidase (GP) cDNA from the ocular ciliary epithelium: expression of the plasma and cellular forms within the mammalian eye / J.M. Martín-Alonso, S. Ghosh, M. Coca-Prados // J. Biochem. – 1993. – Vol. 114, № 2. – P. 284-291.
13. Umapathy, A. Antioxidant delivery pathways in the anterior eye / A. Umapathy, P. Donaldson, J. Lim // Biomed. Res. Int. – 2013. – Vol. 2013. – P. 207250.
14. Соломатина, М.В. Иммунологические аспекты глаукомы / М.В. Соломатина, В.Г. Лихванцева, А.В. Колесников // Практическая медицина. – 2017. – № 3(104). – С. 16-21.
15. Chen, Y. Antioxidant defenses in the ocular surface / Y. Chen, G. Mehta, V. Vasilou // Ocul. Surf. – 2009. – Vol. 7, № 4. – P. 176-185.
16. Aqueous humor oxidative stress proteomic levels in primary open angle glaucoma / A. Bagnis [et al.] // Exp. Eye Res. – 2012. – Vol. 103. – P. 55-62.
17. Малишевская, Т.Н. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции оксидативного стресса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / Т.Н. Малишевская, И.Г. Долгова // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т. 130, № 5. – С. 67-73.
18. Rusmayani, E. Ischemia Modified Albumin (IMA) as a New Biomarker in the Ophthalmology Field: A Brief Literature Review / E. Rusmayani, W. Artini, M. Sasongko // Open Ophthalmol. J. – 2022. – Vol. 16. – P. e187436412208010.
19. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients / S.M. Ferreira [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 137, № 1. – P. 62-69.
20. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma / V. Zanon-Moreno [et al.] // J. Glaucoma. – 2008. – Vol. 17, № 4. – P. 263-268.

21. Takai, Y. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract / Y. Takai, M. Tanito, A. Ohira // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2012. – Vol. 53, № 1. – P. 241-247.
22. Variability of serum oxidative stress biomarkers relative to biochemical data and clinical parameters of glaucoma patients / K.N. Engin [et al.] // *Mol. Vis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1260-1271.
23. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and calcium overload in human lamina cribrosa cells from glaucoma donors / E.M. McElnea [et al.] // *Mol. Vis.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1182-1191.
24. Young, I.S. Measurement of total antioxidant capacity / I.S. Young // *J. Clin. Pathol.* – 2001. – Vol. 54, № 5. – P. 339.
25. Role of Oxidative Stress in Ocular Diseases: A Balancing Act / D.Y. Shu [et al.] // *Metabolites.* – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 187.
26. Ascorbic acid levels in the aqueous humor of nocturnal and diurnal mammals / G.R. Reiss [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1986. – Vol. 104, № 5. – P. 753-755.
27. Riley, M.V. Glutathione in the aqueous humor of human and other species / M.V. Riley, R.F. Meyer, E.M. Yates // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1980. – Vol. 19, № 1. – P. 94-96.
28. Glutathione is a key player in metal-induced oxidative stress defenses / M. Jozefczak [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 3145-3175.
29. Richer, S.P. Water soluble antioxidants in mammalian aqueous humor: interaction with UV B and hydrogen peroxide / S.P. Richer, R.C. Rose // *Vision Res.* – 1998. – Vol. 38, № 19. – P. 2881-2888.
30. Ganea, E. Glutathione-related enzymes and the eye / E. Ganea, J.J. Harding // *Curr. Eye Res.* – 2006. – Vol. 31, № 1. – P. 1-11.
31. Forman, H.J. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis / H.J. Forman, H. Zhang, A. Rinna // *Mol. Aspects Med.* – 2009. – Vol. 30, № 1-2. – P. 1-12.
32. Мармыш, В.Г. Роль системы глутатиона в поддержании редокс-гомеостаза и антиоксидантной защиты при воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваниях органа зрения / В.Г. Мармыш // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 382-391.
33. Catalytic mechanisms and specificities of glutathione peroxidases: variations of a basic scheme / S. Toppo [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – Vol. 1790, № 11. – P. 1486-1500.
34. A comparison of thiol peroxidase mechanisms / L. Flohé [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 763-780.
35. Ghanem, A.A. Oxidative stress markers in patients with primary open-angle glaucoma / A.A. Ghanem, L.F. Arafa, A. El-Baz // *Curr. Eye Res.* – 2010. – Vol. 35, № 4. – P. 295-301.
36. Increased expression of glutathione peroxidase 4 strongly protects retina from oxidative damage / L. Lu [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2009. – Vol. 11, № 4. – P. 715-724.
37. Costarides, A. P. Roles of catalase and the glutathione redox cycle in the regulation of anterior-chamber hydrogen peroxide / A.P. Costarides, M.V. Riley, K. Green // *Ophthalmic. Res.* – 1991. – Vol. 23, № 5. – P. 284-294.
38. Effect of vitamin E on glutathione content in red blood cells, aqueous humor and lens of humans and other species / C. Costagliola [et al.] // *Exp. Eye Res.* – 1986. – Vol. 43, № 6. – P. 905-914.
39. Evaluation of Redox Profiles of the Serum and Aqueous Humor in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma / Y. Takayanagi [et al.] // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – Vol. 9, № 12. – P. 1305.
40. Commensal microflora-induced T cell responses mediate progressive neurodegeneration in glaucoma / H. Chen [et al.] // *Nat. Commun.* – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 3209.
41. Ringvold, A. The significance of ascorbate in the aqueous humour protection against UV-A and UV-B / A. Ringvold // *Exp. Eye Res.* – 1996. – Vol. 62, № 3. – P. 261-264.
42. Electrogenic Na⁺-ascorbate cotransport in cultured bovine pigmented ciliary epithelial cells / H. Helbig [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1989. – Vol. 256, № 1 Pt 1. – P. C44-C49.
43. Rose, R.C. Ocular oxidants and antioxidant protection / R.C. Rose, S.P. Richer, A.M. Bode // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1998. – Vol. 217, № 4. – P. 397-407.
44. Erb C., [et al.] 2004 Erb, C. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma / C. Erb, M. Heinke // *Front. Biosci. (Elite Ed.)* – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 1524-1533.
45. Ammar, D.A. Antioxidants Protect Trabecular Meshwork Cells From Hydrogen Peroxide-Induced Cell Death / D.A. Ammar, K.M. Hamweyah, M.Y. Kahook // *Transl. Vis. Sci. Technol.* – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 4.
46. Corti, A. Cellular pathways for transport and efflux of ascorbate and dehydroascorbate / A. Corti, A.F. Casini, A. Pompella // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2010. – Vol. 500, № 2. – P. 107-115.
47. Superoxide dismutase isoenzymes in the human eye / A. Behndig [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1998. – Vol. 39, № 3. – P. 471-475.
48. Determination of uric acid concentrations in human tear fluid, aqueous humour and serum / J. Horwath-Winter [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 87, № 2. – P. 188-192.
49. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis / B.N. Ames [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1981. – Vol. 78, № 11. – P. 6858-6862.
50. Role of uric acid as an endogenous radical scavenger and antioxidant / B. F. Becker [et al.] // *Chest.* – 1991. – Vol. 100, 3 Suppl. – P. 176S-181S.
51. Abu-Amero, K.K. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma / K.K. Abu-Amero, J. Morales, T.M. Bosley // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2006. – Vol. 47, № 6. – P. 2533-2541.
52. Decreased total antioxidants in patients with primary open angle glaucoma / K.K. Abu-Amero [et al.] // *Curr. Eye Res.* – 2013. – Vol. 38, № 9. – P. 959-964.
53. Information propagation within the Genetic Network of *Saccharomyces cerevisiae* / S. Chowdhury [et al.] // *BMC Syst. Biol.* – 2010. – Vol. 4. – P. 143.
54. Elevated Plasma Level of 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine Is Associated with Primary Open-Angle Glaucoma / A.A. Kondkar [et al.] // *J. Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 6571413.
55. Decreased paraoxonase1 activity and increased malondialdehyde and oxidative DNA damage levels in primary open angle glaucoma / U.Y. Mumcu [et al.] // *Int. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 9, № 10. – P. 1518-1520.
56. Oxidative DNA damage and total antioxidant status in glaucoma patients / R. Sorkhabi [et al.] // *Mol. Vis.* – 2011. – Vol. 17. – P. 41-46.
57. Biochemical-molecular-genetic biomarkers in the tear film, aqueous humor, and blood of primary open-angle glaucoma patients / M.D. Pinazo-Durán [et al.] // *Front. Med. (Lausanne).* – 2023. – Vol. 10. – P. 1157773.
58. Kodeboyina S.K. [et al.] Aqueous Humor Proteomic Alterations Associated with Visual Field Index Parameters in Glaucoma Patients: A Pilot Study // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 1180.
59. Association between systemic oxidative stress and visual field damage in open-angle glaucoma / M. Tanito [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 25792.
60. Proteomic Analysis of Aqueous Humor from Primary Open Angle Glaucoma Patients on Drug Treatment Revealed Altered Complement Activation Cascade / S.S. Adav [et al.] // *J. Proteome Res.* – 2018. – Vol. 17, № 7. – P. 2499-2510.
61. Reduced glutathione level in the aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma / K. Sato [et al.] // *NPJ Aging.* – 2023. – Vol. 9, № 1. – P. 28.

REFERENCES

1. Natsional'noe rukovodstvo po glaukome (National guideline for glaucoma): pod red. E.A. Egorova, V.P. Elicheva. Moskva: GEOTAR-Media, 2019:3–8. (in Russ.)
2. Dammak A. [et al.]. Oxidative Stress in the Anterior Ocular Diseases: Diagnostic and Treatment. *Biomedicines*. 2023;11(2):292. (in Engl.) DOI: 10.3390/biomedicines11020292.
3. Izzotti A. [et al.]. Sensitivity of ocular anterior chamber tissues to oxidative damage and its relevance to the pathogenesis of glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009;50(11):5251–5258. (in Engl.) DOI: 10.1167/iovs.09-3871.
4. Bissell M., Fetian I., Mozaffarieh M. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Eye Diseases. *hb. TIMES Schw. Aertzj.* 2022;6(3–4):72–77. (in Engl.) DOI: 10.36000/hbT.2022.06.002.
5. Tangvarasittichai O., Tangvarasittichai S. Oxidative Stress, Ocular Disease and Diabetes Retinopathy. *Curr. Pharm. Des.* 2018;24(40):4726–4741. (in Engl.) DOI: 10.2174/1381612825666190115121531.
6. Erb C., Heinke M. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma. *Front. Biosci. (Elite Ed.)*. 2011;3(4):1524–1533. (in Engl.) DOI: 10.2741/e353.
7. Aranaz M. [et al.]. Homeostatic alterations related to total antioxidant capacity, elemental concentrations and isotopic compositions in aqueous humor of glaucoma patients. *Anal. Bioanal. Chem.* 2022;414(1):515–524. (in Engl.) DOI: 10.1007/s00216-021-03467-5.
8. Brubaker R.F. [et al.]. Ascorbic acid content of human corneal epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000;41(7):1681–1683. (in Engl.)
9. Goyal A. [et al.]. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients. *Curr. Eye Res.* 2014;39(8):823–829. (in Engl.) DOI: 10.3109/02713683.2011.556299.
10. Succi R.R., Delamere N.A. Characteristics of ascorbate transport in the rabbit iris-ciliary body. *Exp. Eye Res.* 1988;46(6):853–861. (in Engl.) DOI: 10.1016/s0014-4835(88)80037-x.
11. Rao N.A. [et al.]. Superoxide dismutase in ocular structures. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1985;26(12):1778–1781. (in Engl.)
12. Martín-Alonso J.M., Ghosh S., Coca-Prados M. Cloning of the bovine plasma selenium-dependent glutathione peroxidase (GP) cDNA from the ocular ciliary epithelium: expression of the plasma and cellular forms within the mammalian eye. *J.Biochem.* 1993;114(2):284–291. (in Engl.) DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a124168.
13. Umopathy A., Donaldson P., Lim J. Antioxidant delivery pathways in the anterior eye. *Biomed. Res. Int.* 2013;2013:207250. (in Engl.) DOI: 10.1155/2013/207250.
14. Solomatina M.V., Likhvantseva V.G., Kolesnikov A.V. Immunological aspects of glaucoma. *Practical Medicine*. 2017;(3):16–21. (in Russ.)
15. Chen Y., Mehta G., Vasilou V. Antioxidant defenses in the ocular surface. *Ocul. Surf.* 2009;7(4):176–185. (in Engl.) DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70185-4.
16. Bagnis A. [et al.]. Aqueous humor oxidative stress proteomic levels in primary open angle glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2012;103:55–62. (in Engl.) DOI: 10.1016/j.exer.2012.07.011.
17. Malishevskaya T.N., Dolgova I.G. Options for correction of endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with primary open-angle glaucoma. *Annals of Ophthalmology*. 2014;130(5):67–73. (in Russ.)
18. Rusmayani E., Artini W., Sasongko M. Ischemia Modified Albumin (IMA) as a New Biomarker in the Ophthalmology Field: A Brief Literature Review. *Open Ophthalmol. J.* 2022;16:e187436412208010. (in Engl.) DOI: 10.2174/18743641-v16-e2208010.
19. Ferreira S.M. [et al.]. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am. J. Ophthalmol.* 2004;137(1):62–69. (in Engl.) DOI: 10.1016/s0002-9394(03)00788-8.
20. Zanon-Moreno V. [et al.]. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma. *J. Glaucoma*. 2008;17(4):263–268. (in Engl.) DOI: 10.1097/IJG.0b013e31815c3a7f.
21. Takai Y., Tanito M., Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(1):241–247. (in Engl.) DOI: 10.1167/iovs.11-8434.
22. Engin K.N. [et al.]. Variability of serum oxidative stress biomarkers relative to biochemical data and clinical parameters of glaucoma patients. *Mol. Vis.* 2010;16:1260–1271. (in Engl.)
23. McElnea E.M. [et al.]. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and calcium overload in human lamina cribrosa cells from glaucoma donors. *Mol. Vis.* 2011;17:1182–1191. (in Engl.)
24. Young I.S. Measurement of total antioxidant capacity. *J. Clin. Pathol.* 2001;54(5):3339. (in Engl.) DOI: 10.1136/jcp.54.5.339.
25. Shu D.Y. [et al.]. Role of Oxidative Stress in Ocular Diseases: A Balancing Act. *Metabolites*. 2023;13(2):187. (in Engl.) DOI: 10.3390/metabo13020187.
26. Reiss G.R. [et al.]. Ascorbic acid levels in the aqueous humor of nocturnal and diurnal mammals. *Arch. Ophthalmol.* 1986;104(5):753–755. (in Engl.) DOI: 10.1001/archoph.1986.01050170143039.
27. Riley M.V., Meyer R.F., Yates E.M. Glutathione in the aqueous humor of human and other species. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1980;19(1):94–96. (in Engl.)
28. Jozefczak M. [et al.]. Glutathione is a key player in metal-induced oxidative stress defenses. *Int. J. Mol. Sci.* 2012;13(3):3145–3175. (in Engl.) DOI: 10.3390/ijms13033145.
29. Richer S.P., Rose R.C. Water soluble antioxidants in mammalian aqueous humor: interaction with UV B and hydrogen peroxide. *Vision Res.* 1998;38(19):2881–2888. (in Engl.) DOI: 10.1016/s0042-6989(98)00069-8.
30. Ganea E., Harding J.J. Glutathione-related enzymes and the eye. *Curr. Eye Res.* 2006;31(1):1–11. (in Engl.) DOI: 10.1080/02713680500477347.
31. Forman H.J., Zhang H., Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol. Aspects Med.* 2009;30(1–2):1–12. (in Engl.) DOI: 10.1016/j.mam.2008.08.006.
32. Marmysh V.G. The role of the glutathione system in maintaining redox-homeostasis and antioxidant protection in inflammatory and degenerative diseases of the organ of vision. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(4):382–391. (in Russ.) DOI: 10.25298/2221-8785-2021-19-4-382-391.
33. Toppo S. [et al.]. Catalytic mechanisms and specificities of glutathione peroxidases: variations of a basic scheme. *Biochim. Biophys. Acta*. 2009;1790(11):1486–1500. (in Engl.) DOI: 10.1016/j.bbagen.2009.04.007.
34. Flohé L. [et al.]. A comparison of thiol peroxidase mechanisms. *Antioxid. Redox Signal*. 2011;15(3):763–780. (in Engl.) DOI: 10.1089/ars.2010.3397.
35. Ghanem A.A., Arafa L.F., El-Baz A. Oxidative stress markers in patients with primary open-angle glaucoma. *Curr. Eye Res.* 2010;35(4):295–301. (in Engl.) DOI: 10.3109/02713680903548970.
36. Lu L. [et al.]. Increased expression of glutathione peroxidase 4 strongly protects retina from oxidative damage. *Antioxid. Redox Signal*. 2009;11(4):715–724. (in Engl.) DOI: 10.1089/ars.2008.2171.
37. Costarides A.P., Riley M.V., Green K. Roles of catalase and the glutathione redox cycle in the regulation of anterior-chamber hydrogen peroxide. *Ophthalmic. Res.* 1991;23(5):284–294. (in Engl.) DOI: 10.1159/000267124.
38. Costagliola C. [et al.]. Effect of vitamin E on glutathione content in red blood cells, aqueous humor and lens of humans and other species. *Exp. Eye Res.* 1986;43(6):905–914. (in Engl.) DOI: 10.1016/0014-4835(86)90069-2.
39. Takayanagi Y. [et al.]. Evaluation of Redox Profiles of the Serum and Aqueous Humor in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(12):1305. (in Engl.) DOI: 10.3390/antiox9121305.

40. Chen H. [et al.]. Commensal microflora-induced T cell responses mediate progressive neurodegeneration in glaucoma. *Nat. Commun.* 2018;9(1):3209. (in Engl.) DOI: 10.1038/s41467-018-05681-9.
41. Ringvold A. The significance of ascorbate in the aqueous humour protection against UV-A and UV-B. *Exp. Eye Res.* 1996;62(3):261–264. (in Engl.) DOI: 10.1006/exer.1996.0031.
42. Helbig H. [et al.]. Electrogenic Na⁺-ascorbate cotransport in cultured bovine pigmented ciliary epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 1989;256(1 Pt 1):C44–C49. (in Engl.) DOI: 10.1152/ajpcell.1989.256.1.C44.
43. Rose R.C., Richer S.P., Bode A.M. Ocular oxidants and antioxidant protection. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1998;217(4):397–407. (in Engl.) DOI: 10.3181/00379727-217-44250.
44. Erb, C. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma / C. Erb, M. Heinke // *Front. Biosci. (Elite Ed.)*. – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 1524–1533.
45. Ammar D.A., Hamweyah K.M., Kahook M.Y. Antioxidants Protect Trabecular Meshwork Cells From Hydrogen Peroxide-Induced Cell Death. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2012;1(1):4. (in Engl.) DOI: 10.1167/tvst.1.1.4.
46. Corti A., Casini A.F., Pompella A. Cellular pathways for transport and efflux of ascorbate and dehydroascorbate. *Arch. Biochem. Biophys.* 2010;500(2):107–115. (in Engl.) DOI: 10.1016/j.abb.2010.05.014.
47. Behndig A. [et al.]. Superoxide dismutase isoenzymes in the human eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998;39(3):471–475. (in Engl.)
48. Horwath-Winter J. [et al.]. Determination of uric acid concentrations in human tear fluid, aqueous humour and serum. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(2):188–192. (in Engl.) DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01215.x.
49. Ames B.N. [et al.]. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1981;78(11):6858–6862. (in Engl.) DOI: 10.1073/pnas.78.11.6858.
50. Becker B.F. [et al.]. Role of uric acid as an endogenous radical scavenger and antioxidant. *Chest.* 1991;100(3 Suppl):176S–181S. (in Engl.) DOI: 10.1378/chest.100.3_supplement.176s.
51. Abu-Amero K.K., Morales J., Bosley T.M. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47(6):2533–2541. (in Engl.) DOI: 10.1167/iovs.05-1639.
52. Abu-Amero K.K. [et al.]. Decreased total antioxidants in patients with primary open angle glaucoma. *Curr. Eye Res.* 2013;38(9):959–964. (in Engl.) DOI: 10.3109/02713683.2013.794246.
53. Chowdhury S. [et al.]. Information propagation within the Genetic Network of *Saccharomyces cerevisiae*. *BMC Syst. Biol.* 2010;4:143. (in Engl.) DOI: 10.1186/1752-0509-4-143.
54. Kondkar A.A. [et al.]. Elevated Plasma Level of 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine Is Associated with Primary Open-Angle Glaucoma. *J. Ophthalmol.* 2020;2020:6571413. (in Engl.) DOI: 10.1155/2020/6571413.
55. Mumcu U.Y. [et al.]. Decreased paraoxonase1 activity and increased malondialdehyde and oxidative DNA damage levels in primary open angle glaucoma. *Int. J. Ophthalmol.* 2016;9(10):1518–1520. (in Engl.) DOI: 10.18240/ijo.2016.10.24.
56. Sorkhabi R. [et al.]. Oxidative DNA damage and total antioxidant status in glaucoma patients. *Mol. Vis.* 2011;17:41–46. (in Engl.)
57. Pinazo-Durán M.D. [et al.]. Biochemical-molecular-genetic biomarkers in the tear film, aqueous humor, and blood of primary open-angle glaucoma patients. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023;10:1157773. (in Engl.) DOI: 10.3389/fmed.2023.1157773.
58. Kodeboyina S.K. [et al.]. Aqueous Humor Proteomic Alterations Associated with Visual Field Index Parameters in Glaucoma Patients: A Pilot Study. *J. Clin. Med.* 2021;10(6):1180. (in Engl.) DOI: 10.3390/jcm10061180.
59. Tanito M. [et al.]. Association between systemic oxidative stress and visual field damage in open-angle glaucoma. *Sci. Rep.* 2016;6:25792. (in Engl.) DOI: 10.1038/srep25792.
60. Adav S.S. [et al.]. Proteomic Analysis of Aqueous Humor from Primary Open Angle Glaucoma Patients on Drug Treatment Revealed Altered Complement Activation Cascade. *J. Proteome Res.* 2018;17(7):2499–2510. (in Engl.) DOI: 10.1021/acs.jproteome.8b00244.
61. Sato K. [et al.]. Reduced glutathione level in the aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma. *NPJ Aging.* 2023;9(1):28. (in Engl.) DOI: 10.1038/s41514-023-00124-2.

СТРАНИЦЫ ПАМЯТИ

УДК 61(091)

© А.С. Рахимкулов, О.Р. Султанов, 2024

А.С. Рахимкулов, О.Р. Султанов

БОРИСОВА НИНЕЛЬ АНДРЕЕВНА (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,
Минздрава России, г. Уфа*

7 ноября 2024 года исполнилось 100 лет со дня рождения выдающегося советского и российского невролога, ученого, одного из первых исследователей сирингомиелии в СССР, доктора медицинских наук, профессора Башкирского государственного медицинского университета Борисовой Нинели Андреевны. Данная статья освещает научный и врачебный путь Нинели Андреевны, более полувека посвятившей себя служению медицинской науке. Показаны ранее неизвестные страницы истории ее жизни, многие из которых были взяты из ее личного дела, услышаны непосредственно от ее учеников, взяты из ее трудов.



В управлении кадров Башкирского государственного медицинского университета (г. Уфа, ул. Ленина, д. 3) нами было запрошено личное дело профессора Н.А. Борисовой. По данным автобиографической справки и других источников известно, что Нинель Андреевна родилась в городе Бирске 7 ноября 1924 года. Окончив среднюю школу, она поступила в Башкирский государственный медицинский институт. О своем поступлении в институт она вспоминала: «в сентябре 1942 года приехала из района в Уфу к сестре, которая была студенткой 4 курса, секретарем комсомольской организации института. Сестра повела показать мне институт. В коридоре административного

корпуса встретился нам небольшого роста мужчина, который остановил сестру и спросил: «Это что за создание с тобой?». Мария ответила: «Это моя сестра, она закончила 10-й класс с отличием, работала в колхозе на комбайне и приехала решать, что делать дальше». Этим мужчиной был Геннадий Александрович Пандиков – директор института. Не спрашивая, хочу я или нет, определил мою судьбу, сказав: «Завтра в 9 часов утра быть в «анатомке» в 1 группе у ассистента Бикмуллиной Марьям Магасумовны. И я пошла. Так я стала студенткой мединститута» (который Нинель Андреевна с отличием окончила в 1947 г.). Ее учеба в институте пришлось на голодные и холодные годы Великой Отечественной войны. Училась в ординатуре при кафедре нервных болезней, в свое время стала одним из первых аспирантов нашего института [1-3].

Кафедра неврологии была открыта в 1936 году стараниями ученика известного невролога, профессора Казанского университета А.В. Фаворского Василием Константиновичем Ворошиловым на базе Башкирского областного нервно-физиотерапевтического института. С 1937 года кафедру возглавлял первый наставник Нинели Андреевны, профессор, заслуженный деятель науки БАССР Николай Иванович Савченко (1896-1980), под руководством которого она в 1958 году защитила кандидатскую диссертацию на тему «Состояние нервной системы, содержание глутатиона и холинэстеразы у рабочих-нефтяников» по актуальной тогда для БАССР теме профессиональных заболеваний работников нефтяной промышленности (второй научный руководитель – кандидат биологических наук, доцент И.З. Ильясов). После отъезда профессора Савченко в Омск кафедрой нервных болезней с курсом физиотерапии с 1953 по 1966 годы заведовал к.м.н., доцент, директор (1951-1965 гг.) БГМИ Николай Федорович Воробьев (1904-1976) [4,5].

Докторскую диссертацию на тему «Клинико-биохимический анализ при сирингомиелии (по материалам Башкирии) Нинель

Андреевна защитила в 1971 году в Московском НИИ психиатрии в Москве (научные консультанты – д.м.н., профессор О.А. Хондариан, д.м.н., профессор Э.Г. Ларский). Данный труд явился одной из первых в СССР попыток обобщить имеющиеся знания по клинике, диагностике и лечению такого сложно диагностируемого и практически неизлечимого заболевания, как сирингомиелия. По сирингомиелии в СССР в 1961 году вышла в свет монография профессора Дмитрия Афанасьевича Шамбурова «Сирингомиелия», однако во многом, она носила обзорный характер [6].

В 3-м издании Большой медицинской энциклопедии СССР была опубликована статья Нинель Андреевны «Сирингомиелия» под редакцией академика Б.В. Петровского (в соавт. с В.А. Дьяченко, И.М. Иргером, В.А. Моргуновым, И.А. Переслегиным). Это единственный случай в истории Башкирского государственного медицинского института, когда профессор опубликовал свою статью в Большой медицинской энциклопедии [7].

В 1989 году в московском издательстве «Медицина» вышла в свет ее монография «Сирингомиелия» (в соавт. с И.В. Валиковой, Г.А. Кучаевой), в которой были обобщены результаты 30-летнего исследования сирингомиелии в клинике нервных болезней Башкирского медицинского института. В монографии описаны этиология, патогенез, диагностика данного заболевания. Обсуждены ее эпидемиология и клинический полиморфизм. Представлены подробная характеристика гомеостаза на молекулярном, клеточном и органном уровнях, а также данные генетических исследований, позволяющие рассматривать сирингомиелию как наследственно обусловленное заболевание. Изложены различные методы лечения и экспертиза трудоспособности больных [8].

Немногие деятели науки БГМИ в те годы могли похвастаться публикацией своих научных изысканий в данном научном издательстве, среди них: Лазарева Д.Н., Алехин Е.К., Беляев С.Е., Галеев М.А., Сахаутдинов В.Г. Также в известном медицинском издательстве «Медгиз», например, были опубликованы в разные годы книги Случевского И.Ф., Третьяковой Е.Н. [9-14].

Исследования Нинели Андреевны в области сирингомиелии легли в основу первых в истории нашей страны клинических рекомендаций по лечению сирингомиелии (2017), в написании которых она приняла личное участие [15].

Нинель Андреевна более 70 лет своей жизни посвятила родной Alma mater, пройдя

ступени: студент, ординатор, аспирант, старший лаборант, доцент, профессор, заведующий кафедрой, за что была удостоена медали «За верность БГМУ» (2018). Ей были присвоены звания Врач высшей квалификационной категории, Заслуженный деятель науки БАССР (1979), почетный академик АН РБ (1995), кавалер Ордена Трудового Красного Знамени (1971). Около 20 лет была главным неврологом Минздрава БАССР. С 1967 по 1989 годы возглавляла кафедру нервных болезней БГМИ, с 1989 по 2019 гг. – профессор кафедры неврологии.

С 2000 года она руководителя Центром по профилактике сосудистых заболеваний мозга г. Уфы под эгидой Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ). Является автором более 400 научных работ, в том числе 5 монографий, соавтором 7 учебно-методических пособий, имеет 14 авторских свидетельств на изобретения. Под ее руководством выполнена и защищена 31 кандидатская диссертация. Нинель Андреевна была председателем Башкирского отделения Всероссийского общества неврологов (1966-2014 гг.) членом Правления Всероссийского общества неврологов, членом Европейской Академии Неврологии, членом профильной аттестационной комиссии МЗ РБ по специальностям «неврология», «медицинская генетика» (до 2010 г.). Принимала активное участие в работе IV Всероссийского съезда невропатологов и психиатров (Уфа, 9-11 сентября 1980 г.) [16,17].

В газете «Медик» БГМИ от 6 ноября 1974 года № 35 (251) была опубликована статья, посвященная профессору Н.А. Борисовой (автор – С. Панасенко). Из газетной статьи сказано, что к ней за консультацией и лечением обращались пациенты со всех уголков СССР. Так, например, к ней из Краснодара родители привезли девочку Ирочку, у которого в два года заметили искривление позвоночника и отсутствие чувствительности в правой руке. Даже врачи из Московского института неврологии не смогли помочь развели руками, и только Нинель Андреевна отважилась помочь ребенку [16].

Нинель Андреевна была настоящим врачом. Она часто говорила своим студентам и ординаторам, что необходимо всегда ставить себя на место больного. Она как настоящий врач не позволяла себе покидать свой кабинет, пока все ее пациенты не будут приняты [16].

Имя Нинели Андреевны по праву включено в список наиболее выдающихся профессоров-медиков СССР, которые публиковались с 2007 по 2015 гг. в Москве в сборниках «Медицинская профессура СССР» под эгидой Фе-

дерального агентства научных организаций Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко. В 2015 году опубликован заключительный сборник памяти выдающегося советского и российского историка медицины, профессора, академика РАН А.М. Сточика (1939-2015), который отвечал непосредственно за выход и редактирование столь значимых трудов по истории медицинской науки [18].

«Земной век» Нинели Андреевны оказался продолжительным по людским меркам. Она пережила не только многих своих коллег-неврологов, своих учителей, коллег по Alma mater, но и самых дорогих ее сердцу людей – мужа и двоих сыновей. До последних дней она садилась в трамвай и ехала от улицы С. Халту-

рина в сторону РКБ им. Г.Г. Куватова, на родную кафедру неврологии, чтобы передавать свой огромный опыт студентам, ординаторам, аспирантам и врачам. Ее всегда отличали неимоверная скромность, желание до конца служить людям, от любой помощи она всегда отказывалась. Умерла Нинель Андреевна в Уфе 10 августа 2019 года, похоронена на Южном кладбище Уфы в месте рядом с могилами ее мужа и сыновей (номер квартала – 238, урна). Память о ней увековечена открытием 12 октября 2022 года мемориальной доски на кафедре неврологии Башкирского медицинского университета в РКБ им. Г.Г. Куватова г. Уфы. Кабинет на кафедре неврологии, в котором долгие годы трудилась Нинель Андреевна, получил статус мемориального.

Сведения об авторах статьи:

Рахимкулов Азамат Салаватович – врач-невролог, к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и управления здравоохранением ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Султанов Олег Рамилевич – врач по лечебной физкультуре и спортивной медицине, магистрант 1 года обучения специальности 06.04.01 Биология ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башкирская энциклопедия: В 7-ми томах / главный редактор М.А. Ильгамов. Т. 1. – Уфа: Изд-во Башкирская энциклопедия, 2005. – 623 с. – ISBN 5-88185-053-X.
2. Борисова, Н.А. Воспоминания / Н.А. Борисова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – Т. 3, № 2. – С. 102-103.
3. Личное дело профессора Н.А. Борисовой на 391 с. (начальник управления кадров БГМУ – Л. Назмиева).
4. Магжанов, Р.В. / Р.В. Магжанов, Е.В. Сайфуллина // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2011. – Т. 5, № 2. – С. 50-53.
5. Нинель Андреевна Борисова – к 90-летию со дня рождения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 6. – С. 116-116.
6. Шамбуров Д.А. Сирингомиелия. — М.: Медгиз, 1961. - 220 с.
7. Большая медицинская энциклопедия: [В 30-ти т. АМН СССР]. Гл. ред. Б. В. Петровский. – 3-е изд. – М.: Советская энциклопедия. – Т. 23. САХАРОЗА – СОСУДИСТЫЙ ТОНУС, 1984, 544 с. с ил., 11 л. ил.
8. Борисова Н.А. [и др.]. Сирингомиелия / Н.А. Борисова, И.В. Валикова, Г.А. Кучаева. – М.: Медицина, 1989. – 160 с.: ил. ISBN 5-225-01578-6.
9. Бисярина В.П., Беляев С.Е. Особенности течения ревматизма у детей при этапном лечении. – М.: Медицина, 1983, ил. 144 с.
10. Лазарева, Д.Н. Действие лекарственных средств при патологических состояниях / Д.Н. Лазарева. – 2-е изд., переработанное и дополненное. – М.: «Медицина», 1990. – 288 с. – ISBN 5-225-00689-2.
11. Лазарева, Д.Н. Стимуляторы иммунитета / Д.Н. Лазарева, Е.К. Алехин. – М.: «Медицина», 1985. – 256 с.
12. Остеомиелит / Акжигитов Г.Н., Галеев М.А., Сахаутдинов В.Г., Юдин Я.Б. – М.: «Медицина», 1986. – 208 с., ил. (Б-ка практического врача).
13. Случевский И.Ф. Психиатрия. – Л.: Медгиз, 1957.
14. Третьякова Е.Н., Кобышева Н.В. Хронические неспецифические заболевания легких у детей и их климатическое лечение. – М.: Медгиз, 1961.
15. Сирингомиелия: клинические рекомендации. Всероссийское общество неврологов, 2017.
16. Газета БГМУ «Медик». Изд-во: БГМУ. – 2020. – № 9 (125). – 3 ноября. – 12 с.
17. Памяти Нинель Андреевны Борисовой // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. – Т. 119, № 12. – С. 171-171.
18. Рахимкулов, А. С. Профессор-невролог Башкортостана Борисова Нинель Андреевна / А. С. Рахимкулов // Медицинская профессура СССР, Москва, 22 мая 2015 года. – Москва: [Б.и.], 2015. – С. 224-225.

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 (подрисуночными 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 27.12.2024 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 14,53. Тираж 500 экз. Заказ № 59.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России