

ISSN 1608-6228 (Print)
ISSN 2541-9544 (Online)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
29
Vol.

№ 5, 2022



KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ФГБОУ ВО «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АДЫГЕЯ

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1920 Г.
ВОССОЗДАН В 1993 Г.
ПЕРИОДИЧНОСТЬ: 6 ВЫПУСКОВ В ГОД
ТОМ 29, №5, 2022

KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION
MINISTRY OF HEALTH OF THE KRASNODAR KRAI
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF ADYGEA

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

THE JOURNAL HAS BEEN PUBLISHED SINCE 1920.
REOPENED IN 1993.
FREQUENCY: BI-MONTHLY
VOL. 29, #5, 2022

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Миссия журнала «Кубанский научный медицинский вестник» — содействие развитию теоретических и практических исследований ученых Юга России, Российской Федерации и других стран, консолидации научной общности и объединению современных инновационных разработок, а также распространению знаний в области перспективных направлений современной медицинской науки. Предназначение журнала включает внесение весомого вклада региональных медицинских изданий в российское и международное научно-информационное пространство с формированием научных коммуникаций, созданием широкого авторского актива и массовой читательской аудитории.

Публикационная политика журнала направлена на широкий круг проблем медицины с акцентированием внимания на региональных

особенностях этиологии, течения, диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал ориентирован на предоставление научно-практической, информационно-аналитической и методической помощи в профессиональной деятельности специалистов, нацеленных на разработку передовых медицинских технологий и раскрытие новейших достижений науки.

Журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины, материалы с описанием клинических случаев, сведения биографического и историко-медицинского характера.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Почешхова Эльвира Аслановна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Заведующий редакцией

Ковалева Лида Константиновна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Аникин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Ашрафян Левон Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Бакулев Андрей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратов, Россия);

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Галенко-Ярошевский Павел Александрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Ди Ренцо Жан Карло — профессор, заведующий Центром перинатологии и репродуктивной медицины, Университет Перуджи (Италия);

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Заболотских Игорь Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Зефилов Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Россия);

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор МНИОИ имени П.А. Герцена (Москва, Россия);

Киров Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия);

Коган Михаил Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии–андрологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия);

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Кубышкин Анатолий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, Член регионального экспертного совета РФФИ, эксперт РАН, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (Симферополь, Россия)

Кулаков Анатолий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий отделением клинической и экспериментальной имплантологии стоматологической клиники федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Лобзин Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии им. академика С.Н. Давиденкова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (Санкт-Петербург, Россия);

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института НМФО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Мартов Алексей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последипломного профессионального образования государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия);

Монни Джованни — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной генетической диагностики, Детская больница «А. Сао», (Кальяри, Сардиния, Италия);

Ноздрачев Александр Данилович — доктор биологических наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий лабораторией общей физиологии кафедры общей физиологии биологического факультета федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия);

Ноймайер Кристоф — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, отделение сосудистой хирургии, Венский медицинский университет (Вена, Австрия);

Олисова Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных болезней лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Осадчий Олег Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Пиголкин Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Покровский Владимир Михайлович (почетный редактор) — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии «Кубанского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Поморцев Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Породенко Валерий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Порханов Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Радзинский Виктор Евсеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Семенов Федор Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лор-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, академик Академии наук Грузии, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Сирак Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Скоромец Александр Анисимович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии федерального государственного

го бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербурга, Россия);

Славинский Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Червенак Франк — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в колледже Уэйл Медикал Корнелльского университета (Нью-Йорк, США);

Шашель Виктория Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Щеттле Филипп Бастиан — профессор, заведующий отделением ортопедии и травматологической хирургии, ИЗАР Клиника (Мюнхен, Германия).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеевко Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии (Краснодар, Россия)

Члены редакционного совета

Абдулкеримов Хийир Тагирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Россия);

Барбухатти Кирилл Олегович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия);

Гайворонская Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Зайратьянц Олег Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Иванова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Калмыкова Ангелина Станиславовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Ковелина Татьяна Афанасьевна — доктор философских наук, профессор, заведующая кафедрой философии, психологии и педагогики фе-

дерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Мазурок Вадим Альбертович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Медведев Владимир Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сенча Александр Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Смирнов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии и хирургических технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министер-

ства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия), ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Тлиш Марина Моссова — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и медицинского права федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербурге, Россия);

Харитоновна Любовь Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного постдипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделением реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского» (Москва, Россия);

Чередник Ирина Леонидовна (ответственный секретарь) — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Черноусов Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, директор клиники факультетской хирургии им. Н. Н. Бурденко, профессор кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия).

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
Периодичность:	6 выпусков в год
Префикс DOI:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Свидетельство о регистрации средства массовой информации № P0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
Стоимость одного выпуска:	Свободная цена.
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Учредители:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020 Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
Издатель:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
Редакция:	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Тираж:	500 экземпляров.
Типография:	Отпечатано в ООО «БЕАН» ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003
Подписано в печать:	17.10.2022

FOCUS AND SCOPE

The mission of the journal "Kuban Scientific Medical Bulletin" is to promote the development of theoretical and practical research conducted by scientists from the South of Russia, the Russian Federation and other countries, consolidate the scientific community and unite modern innovative developments, and spread knowledge in the field of promising areas of modern medical science. The purpose of the journal includes the contribution of regional medical publications to the Russian and international scientific and information space with the creation of scientific communications and broad authorial asset and a mass readership.

Publication policy of the journal is aimed at a wide range of problems of medicine and pharmacy focusing on regional features of the etiology, state, diagnosis and treatment of diseases,

development of medicines, and the specifics of healthcare in the South of Russia.

The journal is focused on providing scientific and practical, information-analytical and methodological assistance in professional work of specialists aimed at developing advanced medical technologies and discovering the latest achievements of science.

The journal publishes original scientific articles presenting the results of experimental and clinical research, scientific reviews demonstrating results of research in various fields of medicine and pharmacy, materials describing clinical cases, biographical information and data related to the history of medicine. Discussion and brief messages platform is also provided. Special issues of the journal are regularly published.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Elvira A. Pocheshkhova — *Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department of Biology with a Course in Medical Genetics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)*

Managing Editor

Lida K. Kovaleva — *Cand. Sci. (Biology), Research Assistant, Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)*

EDITORIAL BOARD

Igor A. Anikin — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Development and Implementation of High-Tech Treatment Methods, Saint Petersburg Institute of Ear, Nose, Throat, and Speech (Saint Petersburg, Russia);*

Levon A. Ashrafyan — *Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Deputy Director, V. I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia);*

Andrey L. Bakulev — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatology, Venerology and Cosmetology, Saratov State Medical University (Saratov, Russia);*

Ilya M. Bykov — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);*

Pavel A. Galenko-Yaroshevskiy — *Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Pharmacology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);*

Gian C. Di Renzo — *Professor, Head of the Centre of Perinatology and Reproductive Medicine, University of Perugia (Perugia, Italy);*

Vladimir M. Durlshter — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgery No. 3, Faculty of Advanced*

Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Igor' B. Zabolotskikh — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation Science and Transfusiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);*

Andrey L. Zefirov — *Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Head of the Department of Human Physiology, Kazan State Medical University (Kazan, Russia).*

Sergey G. Kanorskiy — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy No. 2, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);*

Andrei D. Kaprin — *Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician; Managing Director of the National Medical Research Centre of Radiology; Director, Hertsen Moscow Oncology Research Institute (Moscow, Russia);*

Mikhail Yu. Kirov — *Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, North State Medical University (Arkhangelsk, Russia);*

Mikhail I. Kogan — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology and Reproductive Human Health with the Course of Childhood Urology-Andrology, Faculty of Advanced Training and Professional Re-*

training of Specialists, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia);

Anna V. Kontsevaya — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science and Analytical Work, National Medical Research Centre of Therapy and Disease Prevention (Moscow, Russia);

Anatoly V. Kubyshkin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Regional Expert Council of the RFFR, Expert of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology of the S.I. Georgievsky Medical Academy of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “V.I. Vernadsky Crimean Federal University” (Simferopol, Russia)

Anatoliy A. Kulakov — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Head of the Department of Clinical and Experimental Implant Dentistry, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia);

Sergey V. Lobzin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the S. N. Davidenkov Department of Neurology, Mechnikov North-Western State Medical University (Saint Petersburg, Russia);

Yuriy M. Lopatin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia);

Aleksey G. Martov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology and Andrology, Institute of Post-Graduate Education, A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre (Moscow, Russia);

Giovanni Monni — Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, Prenatal and Preimplantation Genetic Diagnosis, A. Cao Pediatric Hospital (Cagliari, Italy);

Aleksandr D. Nozdrachev — Dr. Sci. (Biology), Prof., RAS Academician, Head of the Laboratory of General Physiology, Department of General Physiology, Biological Faculty, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia);

Christoph Neumayer — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

Olga Yu. Olisova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia);

Oleg E. Osadchiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pharmacology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Yuriy I. Pigolkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Forensic Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia);

Vladimir M. Pokrovskiy (honorary editor) — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Human Physiology at the

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

Alexey V. Pomortsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of X-Ray Diagnostics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Vladimir A. Porkhanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Head of the Department of Oncology with Thoracic Surgery Course, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Viktor E. Radzinskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples’ Friendship University of Russia (Moscow, Russia);

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Public Health, Health Care and History of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Fedor V. Semenov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of ENT Diseases, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Revaz I. Sepiashvili — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Academician of the Georgian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Immunology, Peoples’ Friendship University of Russia (Moscow, Russia);

Sergey V. Sirak — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dentistry, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia);

Vitaliy V. Skibitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Aleksandr A. Skoromets — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia);

Aleksandr A. Slavinskiy — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Frank A. Chervenak — Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Weill Medical College, Cornell University (New York, USA);

Viktoriya A. Shashel — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Philip B. Schoettle — Prof., Head of the Department of Orthopedics and Trauma Surgery, Rechts der Isar Klinikum (Munich, Germany);

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Sergey N. Alekseenko — *Dr. Sci. (Med.)*, Assoc. Prof., Rector of Kuban State Medical University, Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology (Krasnodar, Russia)

Editorial council

Khiyir T. Abdulkherimov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia);

Kirill O. Barbukhatti — *Dr. Sci. (Med.)*, Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Anatoliy T. Bykov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Medical Rehabilitation of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sochi, Russia);

Tatyana V. Gayvoronskaya — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Mikhail L. Gordeev — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Head of the Department of Surgical Diseases, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia);

Oleg V. Zayratyants — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia);

Natalya E. Ivanova — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Scientific Department, Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute (branch of Almazov National Medical Research Centre) (Saint Petersburg, Russia);

Angelina S. Kalmykova — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia);

Tatyana A. Kovelina — *Dr. Sci. (Philos.)*, Prof., Head of the Department of Philosophy, Psychology and Pedagogy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Irina I. Kutsenko — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Vadim A. Mazurok — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia);

Vladimir L. Medvedev — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Urology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Grigoriy A. Penzhoyan — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Aleksandr N. Sencha — *Dr. Sci. (Med.)*, Head of the Department of Visual Diagnostics, Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia);

Aleksey V. Smirnov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia);

Yulia A. Stepanova — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Department of Surgery and Surgical Technology, Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University (Moscow, Russia); Academic Secretary, Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia);

Marina M. Tlish — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Dermatology, Venerology and Cosmetology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Igor' A. Tolmachyev — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia);

Lubov A. Kharitonova — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Pediatrics with the Course of Childhood Infectious Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia);

Eduard R. Charchyan — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Restorative Cardiovascular Surgery, Petrovskiy Russian Research Centre of Surgery (Moscow, Russia);

Irina L. Cherednik (Executive Secretary) — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Department of Human Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Aleksandr F. Chernousov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Academician, Director, Burdenko Clinic of Theoretical Surgery No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia).

Journal publishing history:	The journal has been published since 1920. Reopened in 1993.
Frequency:	Bi-monthly
DOI Prefix:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Mass media registration certificate:	Registered at the Ministry of Press and Information of the Russian Federation under the number № P0382, 18.01.1993.
The cost of one issue:	Free price.
Content distribution terms:	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
Founders:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation
Publisher:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation
Editorial office:	Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Circulation:	500 copies.
Printing house:	Printed at BEAN, LCC Barrikad str., 1, building 5, Nizhny Novgorod, 603003
Signed for printing:	17 October 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Т. А. Кривоуцкая, А. Н. Емельянова, А. С. Емельянов, Ю. А. Витковский

Генетический полиморфизм Toll-подобных рецепторов у больных ветряной оспой: наблюдательное когортное исследование 14

М. С. Крутикова, А. Н. Вострикова, Э. Ф. Якубова, Л. В. Польская, С. Н. Крутиков

Гендерные особенности функционального состояния почек и мочевого синдрома у больных циррозом печени алкогольной этиологии: наблюдательное исследование 29

М. Д. Перова, Д. Д. Самохвалова, А. А. Халафян, В. А. Акиншина

Определение относительного риска прогрессирования пародонтита с помощью нейросетевого моделирования: когортное ретроспективное исследование 44

Ю. В. Савосин, С. К. Шафранова, Т. В. Гайворонская, М. Г. Авдеева, С. А. Вартамян

Риноцеребральная форма инвазивных микозов у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19: клиника, диагностика, опыт лечения. Проспективное неконтролируемое одномоментное исследование 63

Э. Н. Шубров, А. Г. Барышев, К. В. Триандафилов, В. А. Аладьина, В. В. Федюшкин, Р. К. Амирова

Анализ результатов применения нового способа пластики послеоперационного раневого дефекта крестцово-копчиковой области после иссечения пилонидальной кисты: рандомизированное исследование 80

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

К. И. Мелконян, К. И. Попандопуло, С. Б. Базлов, Т. В. Русинова, О. А. Москалюк, И. М. Быков

Сравнительная оценка биомеханических характеристик ацеллюлярного дермального матрикса для герниопластики 94

К. Ю. Калитин, Г. В. Придворов, А. А. Спасов, О. Ю. Муха

Влияние Клозапина и 5-HT₂A антагониста РУ-31 на электроэнцефалограмму и двигательную активность крыс в модели шизофрении с неонатальным разрушением вентрального гиппокампа 108

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Н. Т. Чекеева, С. Г. Шлейфер, Е. В. Андрианова, А. Т. Жусупова

Состояние вегетативной регуляции у больных с ишемическим инсультом в острейшем и остром периодах: наблюдательное когортное исследование 123

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

Tatyana A. Krivolutskaya, Alvina N. Emelyanova, Artur S. Emelyanov,
Yuri A. Vitkovsky, Marina S. Krutikova, Alexandra N. Vostrikova, Elvina F. Yakubova,
Lyudmila V. Polskaya, Sergey N. Krutikov
Gene polymorphism of toll-like receptors in chickenpox patients: Observational cohort study ····· 14

Marina S. Krutikova*, Alexandra N. Vostrikova, Elvina F. Yakubova,
Lyudmila V. Polskaya, Sergey N. Krutikov
Gender-specific renal function and urinary syndrome in patients with liver cirrhosis
of alcoholic etiology: Observational study ····· 29

Marina D. Perova, Dina D. Samochvalova, Aleksander A. Khalafyan, Vera A. Akinshina
Assessment of relative risk for periodontitis progression using neural network modeling:
Cohort retrospective study ····· 44

Yuriy V. Savosin, Svetlana K. Shafranova, Tatyana V. Gaivoronskaya,
Marina G. Avdeeva, Seyran A. Vartanyn
Rhino cerebral form of invasive mycosis in COVID-19 patients: Clinical course, diagnosis,
treatment experience. Prospective uncontrolled cross-sectional trial ····· 63

Erik N. Shubrov, Alexander G. Baryshev, Konstantin V. Triandafilov, Valeria A. Aladina,
Vladimir V. Fedyushkin, Regina K. Amirova
Analysis of the outcomes of a new method for plastic surgery for postoperative
wound of sacrococcygeal region after excision of the pilonidal cyst: Randomized trial ····· 90

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

Karina I. Melkonian, Konstantin I. Popandopulo, Sergey B. Bazlov, Tatyana V. Rusinova,
Olga A. Moskalyuk, Ilya M. Bykov
Comparative evaluation of biomechanical characteristics defining acellular dermal matrix
for hernioplasty ····· 94

Konstantin Y. Kalitin, Gleb V. Pridvorov, Alexander A. Spasov, Olga Y. Mukha
Effect of clozapine and 5-NT2A of antagonist RU-31 on electroencephalography
and motor activity of rats in a model of schizophrenia with neonatal destruction
of the ventral hippocampus ····· 108

SHORT COMMUNICATIONS

Alexey N. Anipchenko, Elena V. Chernogorova, Alexander A. Allakhverdyan,
Natalya N. Anipchenko
Current role and potential of oesophageal and gastric fluoroscopy in the choice
of surgical treatment for achalasia of cardia ····· 123

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ: НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Т.А. Криволицкая*, А.Н. Емельянова, А.С. Емельянов, Ю.А. Витковский

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Горького, 39а, г. Чита, 672000, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Толл-подобные рецепторы (*TLR*) являются основными в системе врожденного иммунитета, так как именно они первые распознают чужеродный агент и инициируют защитный механизм организма человека. В настоящее время вопрос о роли Толл-подобных рецепторов в прогнозировании инфекционной заболеваемости требует дальнейшего изучения.

Цель исследования — изучить генетический полиморфизм *TLR3(Phe412Leu)*, *TLR9(A2848G)* и *TLR9(T1237C)* среди здоровых лиц и больных ветряной оспой.

Методы. Проведено наблюдательное когортное исследование, в котором участвовал 201 военнослужащий по призыву европеоидной расы в возрасте от 18 до 24 лет, добровольно согласный на участие, являющийся уроженцем и проходивший службу в Забайкальском крае. Основная группа представлена 105 молодыми мужчинами, которые проходили лечение в военном госпитале с диагнозом «ветряная оспа» в 2019 году. Контрольная группа состоит из 96 здоровых военнослужащих по призыву. Научная работа проводилась на базе федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и включала в себя физикальный осмотр, антропометрию, определение SNP генов методом полимеразной цепной реакции. Амплификацию фрагментов генов *TLR3* и *TLR9* проводили в термоциклере, модель «Бис»-M111. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 «International Business Machines Corporation, licenseNo. Z125-3301-14» (США).

Результаты. Произведен скрининг 354 человек, из них 87 не соответствовали критериям включения, 19 отказались от участия в исследовании. 134 молодых человека исключены в процессе, из них у 47 выявились обострение хронических заболеваний, 21 был не европеоидной расы, 64 — не уроженцы Забайкальского края, двое не соответствуют возрастным критериям. Всего в исследование включен 201 военнослужащий по призыву. Созданы исследовательские группы: больные ветряной оспой ($n = 105$) и здоровые (контроль $n = 96$). В группе больных ветряной оспой в 1,8 раза реже выявлялась аллель *-412Leu* с частотой 0,138, тогда как у здоровых она составила 0,250 ($\chi^2 = 8,11$; $p = 0,004$). В основной группе превалировала аллель *-412Phe* с частотой 0,862, тогда как в группе контроля ее встречаемость оказалась 0,750 ($\chi^2 = 8,11$; $p = 0,004$). У пациентов превалировал генотип *Phe412Phe* (75,2%), реже регистрировался генотип *Leu412Leu* — 2,9% ($\chi^2 = 7,09$; $p = 0,03$). В группе здоровых резидентов распределение генотипов следующее: *Phe412Phe* — 60,4%, *Phe412Leu* — 30,2%, *Leu412Leu* — 9,4% ($\chi^2 = 7,09$; $p = 0,03$). Шанс развития ветряной оспы повышается у носителей аллели *-412Phe* (OR = 2,08 [95% доверительный интервал (ДИ): 1,25–3,47]) и генотипа *Phe412Phe* (OR = 2,08 [95%

ДИ: 1,14–3,80]). Вероятность развития заболевания для лиц, имеющих мажорную аллель *A* генотипа *TLR9(A2848G)*, составляет 0,29 [95% ДИ: 0,19–0,43], для резидентов, несущих мутантную аллель *G* генотипа *TLR9(A2848G)*, 3,50 [95% ДИ: 2,32–5,29]. Распространенность *TLR9(T1237C)* в основной группе достоверно не отличалась от таковой среди обследованных лиц группы контроля ($p > 0,05$). Вероятность развития заболевания для лиц, имеющих мажорную аллель *A*, составляет 0,29 [95% ДИ: 0,19–0,43], для резидентов, несущих мутантную аллель *G*, — 3,50 [95% ДИ: 2,32–5,29]. При анализе SNP *TLR9(A2848G)* установлено, что у больных превалировала аллель *G* с частотой 0,614, а аллель *A* — с частотой 0,386, что в 1,9 раза реже, чем в контрольной группе ($\chi^2 = 36,67$; $p < 0,001$). У пациентов гомозиготы *AA* встречались в 9,5%, гетерозиготы *AG* обнаружены в 58,1% случаев, в остальных — гомозиготные варианты *GG* ($\chi^2 = 40,11$; $p < 0,001$). В контрольной группе выявлялись все возможные генотипы с преобладанием гетерозиготного генотипа *AG* — 47,9%. При оценке относительного риска ассоциаций сочетания генетических вариантов, связанных с развитием ветряной оспы, установлено, что полиморфизм генов *TLR9(A2848G)* *AG/GG* увеличивает риск развития заболевания, обусловленного вирусом ветряной оспы, в исследуемой категории в 3,4 раза, а полиморфизм *TLR3(Phe412Leu)* *Phe/Phe* — в 1,42 раза. Осуществлен ROC-анализ, площадь под ROC-кривой составила 0,77 (95% ДИ: 0,70–0,83); $p < 0,001$; специфичность — 0,62; чувствительность — 0,8. Разработанная модель — относительно хороший идентификатор, в качестве дискриминатора обладает удовлетворительными свойствами.

Заключение. По результатам нашего исследования можно предположить, что аллель *-412Phe* и гомозиготный вариант *Phe412Phe* гена *TLR3 (Phe412Leu)*, а также аллель *G* и гомозиготный вариант *GG* гена *TLR9 (A2848G)* предрасполагают к развитию ветряной оспы. В то же время носительство аллели *-412Leu* гена *TLR3 (Phe412Leu)*, аллели *A* и гомозиготного варианта *AA* гена *TLR9 (A2848G)* снижают вероятность развития ветряной оспы.

Ключевые слова: ветряная оспа, военнослужащие по призыву, Toll-подобные рецепторы, генетический полиморфизм

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Криволицкая Т.А., Емельянова А.Н., Емельянов А.С., Витковский Ю.А. Генетический полиморфизм Toll-подобных рецепторов у больных ветряной оспой: наблюдательное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(5): 14–28. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-14-28>

Получена: 13.12.2021

Получена после доработки: 01.07.2022

Принята к публикации: 17.08.2022

GENE POLYMORPHISM OF TOLL-LIKE RECEPTORS IN CHICKENPOX PATIENTS: OBSERVATIONAL COHORT STUDY

Tatyana A. Krivolutskaya*, Alvina N. Emelyanova, Artur S. Emelyanov,
Yuri A. Vitkovsky

Chita State Academy of Medicine
Gorkogo str., 39a, Chita, Russia, 672000

ABSTRACT

Background. Toll-like receptors (*TLR*) play a key role in the innate immune system, as they are the first to recognize a foreign agent and initiate the human body defense mechanism. At present, the role of toll-like receptors in predicting infectious diseases requires further investigation.

Objectives. To study *TLR3 (Phe412Leu)*, *TLR9 (A2848G)* and *TLR9 (T1237C)* polymorphisms in healthy individuals and chickenpox patients.

Methods. An observational cohort study involved 201 conscripted soldiers of Caucasian race, aged between 18 and 24, who was born in) and served in Zabaykalsky Krai. All of them agreed to participate voluntarily. The main group was represented by 105 males who received treatment at a military hospital with a diagnosis of chickenpox in 2019. The control group consisted of 96 healthy conscripts. The study was carried out on the basis of Chita State Academy of Medicine, Russia, and included a physical examination, anthropometry, determination of SNP genes by PCR. Amplification of *TLR3* and *TLR9* gene fragments was carried out by means of thermocycler BIS-M111. IBM SPSS Statistics 25.0 (International Business Machines Corporation, License No. Z125-3301-14, USA) was used for statistical processing of the results.

Results. A total of 354 people were screened, 87 of them did not meet the inclusion criteria and 19 refused to participate in the study. 134 males were excluded in the process, 47 of which appeared to have an exacerbation of chronic diseases, 21 were not of Caucasian race, 64 were not born in Zabaykalsky Krai, and 2 did not meet the age criteria. Totally, the study included 201 conscripted soldiers. The study groups were established as follows: chickenpox patients ($n = 105$) and healthy individuals (controls, $n = 96$). The -412Leu allele was 1.8 times less frequent in the chickenpox group, with a frequency of 0.138, compared with 0.250 in healthy controls ($Z = 8.11$; $p = 0.004$). In the main group, allele -412Phe prevailed with a frequency of 0.862, whereas in the control group its frequency was 0.750 ($\chi^2 = 8.11$; $p = 0.004$). In patients group, the genotype Phe412Phe prevailed (75.2%), the genotype Leu412Leu was less common — 2.9% ($Z = 7.09$; $p = 0.03$). In the group of healthy individuals, the distribution of genotypes was as follows: Phe412Phe — 60.4%, Phe412Leu — 30.2%, Leu412Leu — 9.4% ($Z = 7.09$; $p = 0.03$). Carriers of allele -412Phe (OR = 2.08 [CI95%: 1.25–3.47]) and genotype Phe412Phe (OR = 2.08 [CI95%: 1.14–3.80]) are more likely to develop chickenpox. The probability of developing the disease for persons having the major allele A of the genotype TLR9 (A2848G) is 0.29 [CI95%: 0.19–0.43], for individuals with the mutant allele G of the genotype TLR9 (A2848G) — 3.50 [CI95%: 2.32–5.29]. The prevalence of TLR9 (T1237C) in the main group was not significantly different from that in the control group ($p > 0.05$). The probability of developing the disease for persons having the major allele A is 0.29 [95% CI 0.19–0.43], for carriers of the mutant allele G — 3.50 [95% CI 2.32–5.29]. When analyzing SNP TLR9 (A2848G), it was found that allele G prevailed with a frequency of 0.614, and allele A — with a frequency of 0.386, which is 1.9 times less than in the control group ($Z = 36.67$; $p < 0.001$). In patients group, homozygotes AA were found in 9.5% of cases, heterozygotes AG — in 58.1%, the rest cases were homozygous variants GG ($Z = 40.11$; $p < 0.001$). In the control group, all possible genotypes with a predominance of the heterozygous genotype AG were identified and comprised 47.9%. When assessing the relative risk of gene variation associations connected with the development of chickenpox, we found that the polymorphism of genes TLR9 (A2848G) AG/GG increases the risk of the development of disease caused by varicella virus in the studied category by 3.4 times, and the polymorphism TLR3 (Phe412Leu) Phe/Phe — by 1.42 times. The ROC analysis was carried out, the area under curve was 0.77 (95% CI 0.70–0.83); $p < 0.001$; specificity — 0.62; sensitivity — 0.8. The developed model, being a relatively good identifier, has satisfactory properties as a discriminator.

Conclusion. Our study suggests that allele -412Phe and homozygous variant Phe412Phe of gene TLR3 (Phe412Leu), as well as allele G and homozygous variant GG of gene TLR9 (A2848G) predispose to chickenpox development. Meanwhile, the allele -412Leu of gene TLR3 (Phe412Leu), allele A, and homozygous variant AA of gene TLR9 (A2848G) reduce the probability of chickenpox development.

Keywords: chickenpox, conscripted soldiers, toll-like receptors, gene polymorphism

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

For citation: Krivolutskaya T.A., Emelyanova A.N., Emelyanov A.S., Vitkovsky Y.A. Gene Polymorphism of Toll-Like Receptors in Chickenpox Patients: Observational Cohort Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(5): 14–28 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-14-28>

Received: 13.12.2021

Received after revision: 01.07.2022

Accepted: 17.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

Противовирусные ответы инициируются взаимодействием рецепторов врожденного иммунитета, которые обнаруживают присутствие вирусных продуктов в инфицированных клетках. Эти так называемые рецепторы распознавания образов (PRR), как известно, распознают как молекулярные паттерны, связанные с патогенами (PAMP), включая вирусные нуклеиновые кислоты (vDNA, vRNA), вирусные белки, так и молекулярные паттерны, связанные с повреждениями, которые продуцируются как следствие вызванного вирусом повреждения тканей и гибели клеток [1, 2]. Врожденные PRR включают представителей нескольких семейств генов, включая Toll-подобные рецепторы (TLR). Врожденные PRR стимулируют выработку интерферона I типа (IFN), цитокинов и хемокинов. IFN типа I (например, IFN- α и IFN- β) являются важными противовирусными белками, которые управляют экспрессией IFN-стимулированных генов (ISG) и играют решающую роль в борьбе с вирусными инфекциями [2, 3]. Дефекты продукции IFN типа I и/или чувствительности к IFN приводят к неограниченной репликации вируса и связаны с тяжелым герпетическим энцефалитом (HSE) у пациентов и в моделях на животных. Связывание IFN-типа I с рецептором IFN- α/β (IFNAR) индуцирует экспрессию сотен ISG, что приводит к резкому перепрограммированию клеток для согласованного противовирусного состояния у млекопитающих-хозяев [4]. Производство цитокинов и хемокинов ниже PRR играет важную роль в вирусном заболевании, приводя к рекрутированию иммунных клеток (т. е. воспалительному ответу и привлечению лейкоцитов), развитию вирус-специфического адаптивного иммунитета (т. е. созреванию антигенпрезентирующих клеток) и разрешению ответа (т.е. созреванию противовоспалительных цитокинов и стимулированию восстановления тканей) [5, 6]. Воспалительная реакция жестко регулируется; избыточное производство воспалительных цитокинов во время вирусной инфекции может повредить ткани хозяина и способствовать заболеваемости и смертности, если его не остановить [7, 8].

Цель исследования — изучение генетического полиморфизма *TLR3(Phe412Leu)*, *TLR9(A2848G)* и *TLR9(T1237C)* среди здоровых лиц и больных ветряной оспой.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн работы построен в виде наблюдательного когортного исследования. Проведен анализ биологического материала, полученно-

го от 201 военнослужащего по призыву, являющихся уроженцами и проходящих службу в Забайкальском крае. Из них 105 военнослужащих по призыву проходили стационарное лечение в инфекционном отделении военного госпиталя с типичной нетяжелой ветряной оспой. Контрольная группа представлена 96 здоровыми военнослужащими по призыву.

Условия проведения исследования

Лабораторные исследования выполнены на базе Научно-исследовательского института молекулярной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России). Отбор материала на исследование осуществлялся в 2019–2020 гг. Промежуточные контрольные точки: анализ стационарных историй болезни и медицинских карт военнослужащих по призыву для выяснения критериев соответствия исследованию. Взятие биологического материала (крови) пациентам производилось в период разгара ветряной оспы в первые сутки госпитализации; натощак или не ранее чем через 3 часа после приема пищи из локтевой вены одноразовой иглой в пробирки с K_3 -ЭДТА.

Критерии соответствия

Критерии включения

Военнослужащие по призыву, являющиеся уроженцами Забайкальского края и проходящие службу там же, европеоидной расы, в возрасте от 19 до 24 лет; согласие на участие в исследовании и наличие подписанного информированного согласия.

Критерии невключения

Военнослужащие по контракту, женского пола, пенсионеры, члены семей и другие категории лиц; отсутствие согласия на проведение исследования; наличие осложнений в течении ветряной оспы.

Критерии исключения

Наличие в период проведения исследования острых заболеваний или обострение хронических заболеваний; отказ от исследования в период его проведения.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Основными критериями соответствия проводимого исследования у военнослужащих по призыву диагностической и группы контроля являлись

показатели взаимосвязи между ветряной оспой и генетическим полиморфизмом *TLR3(Phe412Leu)*, *TLR9(A2848G)* и *TLR9(T1237C)*.

Подбор участников в группы

Произведен скрининг 354 человек, из них 87 не соответствовали критериям включения. 66 военнослужащих по призыву были исключены при проведении научной работы, из них у 47 выявились острые и обострение хронических заболеваний, а 19 отказались от участия. Всего включен 201 военнослужащий по призыву, это количество было разделено на две группы: больные ветряной оспой и здоровые (контроль).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Оценить генетический полиморфизм *TLR3(Phe412Leu)*, *TLR9(A2848G)* и *TLR9(T1237C)*.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные показатели исследования не предусматривались.

Методы измерения целевых показателей

Определение SNP генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва, Россия). Амплификацию фрагментов генов *TLR3* и *TLR9* проводили в термоциклере, модель «Бис»-M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск, Россия). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации. Детекцию продукта амплификации проводили в 3% агарозном геле.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Для коррекции результатов исследования учитывались демографические и этнические критерии, а также наличие верифицированного диагноза «ветряная оспа» легкой и средней тяжести, без осложнений и обострения хронических заболеваний.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет размера выборки заранее не проводился. Нами были проанализированы все военнослужащие по призыву, находящиеся на лечении в инфекционном отделении военного госпиталя в 2019 году с неосложненным течением ветряной оспы. В исследование включены военнослужащие по призыву в соответствии с критериями

включения. Военнослужащие в соответствии с критерием невключения и исключения не были задействованы в научной работе. В качестве группы контроля взято сопоставимое число здоровых военнослужащих по призыву.

Статистические методы

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, (США).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для проведения сравнительной оценки номинальных данных (показатели генетического полиморфизма *TLR3(Phe412Leu)*, *TLR9(A2848G)* и *TLR9(T1237C)*) использовался критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса, который позволяет оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую исследуемую группу, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы [9]. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий V Крамера. Учитывая проспективный анализ результатов (наличие или отсутствие ветряной оспы) и факторных признаков (полиморфизм генов), оценка значимости различий показателей проводилась за счет определения относительного риска. Статистическая значимость относительного риска (p) оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала. Для оценки вероятности развития ветряной оспы использовали метод бинарной логистической регрессии [10]. Диагностическую ценность разработанной модели определяли путем построения ROC-кривой с последующим расчетом площади под ней [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование и характеристика выборки

В исследование включен 201 военнослужащий по призыву от 19 до 24 лет, которые были разделены на две группы. Основная группа представлена 105 пациентами инфекционного отделения госпиталя, которым был установлен диагноз ветряной оспы. Контрольная группа состоит из 96 молодых мужчин из числа военнослужащих по призыву. Группы сопоставимы по возрасту.

Основные результаты исследования

В ходе молекулярно-генетического исследования обнаружены все искомые мутации в гомо-



Рис. 1. Схема проведения исследования.
Fig 1. Study schematic design.

и гетерозиготном состоянии с частотным подчинением закону Харди — Вайнберга ($p > 0,05$). Частота генотипов обследованных пациентов соответствовала равновесию Харди — Вайнберга, что позволило нам сравнивать носительство этих мутаций в исследуемых группах.

Выявлено, что в группе больных ветряной оспой встречаемость полиморфных вариантов *TLR3(Phe412Leu)* существенно отличались от контрольной группы (табл. 1).

У них в 1,8 раза реже выявлялась аллель *-412Leu* с частотой 0,138, тогда как среди здоровых она составила 0,250 ($\chi^2 = 8,11$; $p = 0,004$). У пациентов значительно превалировала аллель *-412Phe* с частотой 0,862, тогда как в группе здоровых ее встречаемость оказалась 0,750 ($\chi^2 = 8,11$; $p = 0,004$).

Распределение генотипов среди здоровых резидентов оказалось следующим: *Phe412Phe* —

60,4%, *Phe412Leu* — 30,2%, *Leu412Leu* — 9,4% ($\chi^2 = 7,09$; $p = 0,032$). Среди пациентов с ветряной оспой превалировал генотип *Phe412Phe* (75,2%) и реже всего регистрировался генотип *Leu412Leu* — 2,9% ($\chi^2 = 7,09$; $p = 0,032$) (табл. 1).

Полученные данные показывают, что шанс развития ветряной оспы выше общепопуляционного у носителей аллели *-412Phe* (RR = 2,08 [95% ДИ: 1,25–3,47], $p < 0,05$) и генотипа *Phe412Phe* (RR = 2,08 [95% ДИ: 1,14–3,80], $p < 0,05$).

Установлено, что распространенность полиморфных вариантов *TLR9(T1237C)* в основной группе достоверно не отличалась от таковой среди обследованных лиц группы контроля ($p > 0,05$) (табл. 2).

Носительство SNP *TLR9(T2848G)* у пациентов с ветряной оспой и здоровых лиц также оказалось различным. Среди больных превалировала аллель *G* с частотой 0,614, а аллель *A* — с частотой

Таблица 1. Частота встречаемости полиморфизма генов *TLR3(Phe412Leu)* при ветряной оспе
Table 1. Frequency of *TLR3 (Phe412Leu)* gene polymorphism in chickenpox

Исследуемые группы	Аллель	Частота аллели	Тестовая статистика	Генотип	Частота генотипа	Тестовая статистика
Группа контроля	<i>Phe</i>	0,75	$\chi^2 = 7,4$ $df = 1,0$ $p = 0,007$	<i>PhePhe</i>	60,4%	$\chi^2 = 7,1$ $df = 2,0$ $p = 0,032$
	<i>Leu</i>	0,25		<i>PheLeu</i>	30,2%	
				<i>LeuLeu</i>	9,4%	
Больные ветряной оспой	<i>Phe</i>	0,86	$\chi^2 = 7,4$ $df = 1,0$ $p = 0,007$	<i>PhePhe</i>	75,2%	$\chi^2 = 7,1$ $df = 2,0$ $p = 0,032$
	<i>Leu</i>	0,14		<i>PheLeu</i>	21,9%	
				<i>LeuLeu</i>	2,9%	

Таблица 2. Частота встречаемости полиморфизма генов TLR9(T1237C) при ветряной оспе
Table 2. Frequency of TLR9 (T1237C) gene polymorphism in chickenpox

Исследуемые группы	Аллель	Частота аллели	Тестовая статистика	Генотип	Частота генотипа	Тестовая статистика
Группа контроля	T	0,85	$\chi^2 = 0,05$ $df = 1,0$ $p = 0,832$	TT	75,0%	$\chi^2 = 0,3$ $df = 2,0$ $p = 0,881$
	C	0,15		TC	20,8%	
Больные ветряной оспой	T	0,87		CC	4,2%	
	C	0,13		TT	76,2%	
				TC	21,0%	
				CC	2,9%	

Таблица 3. Частота встречаемости полиморфизма генов TLR9(A2848G) при ветряной оспе
Table 3. Frequency of TLR9 (A2848G) gene polymorphism in chickenpox

Исследуемые группы	Аллель	Частота аллели	Тестовая статистика	Генотип	Частота генотипа	Тестовая статистика
Группа контроля	A	0,69	$\chi^2 = 35,5$ $df = 1,0$ $p < 0,001$	AA	44,8%	$\chi^2 = 40,1$ $df = 2,0$ $p = 0,001$
	G	0,31		AG	47,9%	
	Больные ветряной оспой	A		0,39	GG	
G		0,61		AA	9,5%	
				AG	58,1%	
				GG	33,4%	

Таблица 4. Оценка роли полиморфизма генов TLR9(A2848G) AG/GG, TLR3 (Phe412Leu) PhePhe и TLR9 (T1237C) TT в патогенезе ветряной оспы

Table 4. Evaluation of the role of TLR9 (A2848G) AG/GG, TLR3 (phe412leu) PhePhe and TLR9 (T1237C) TT gene polymorphism in the pathogenesis of chickenpox

Полиморфизм генов	EER	CER	RR	95% CI	S	RRR	RD	Se	Sp	p
TLR9 (A2848G) AG/GG	0,64	0,19	3,40	1,92–6,02	0,29	2,40	0,45	0,91	0,45	0,001
TLR3 (Phe412Leu) PhePhe	0,58	0,41	1,42	1,02–1,97	0,17	0,42	0,17	0,75	0,40	0,032
TLR9 (T1237C) TT	0,53	0,51	1,03	0,75–1,41	0,16	0,03	0,02	0,76	0,25	0,881

Примечание: EER — абсолютный риск в основной группе (№ 2 — больные ветряной оспой военнослужащие Забайкальского края по призыву); CER — абсолютный риск в контрольной группе (№ 1 — здоровые военнослужащие по призыву); RR — относительный риск; 95% CI — 95%-ный доверительный интервал относительного риска; S — стандартная ошибка относительного риска; RRR — снижение относительного риска; RD — разность рисков; Se — чувствительность; Sp — специфичность; p — значимость.

Note: EER — absolute risk in the main group (No.2 — chickenpox conscripted soldiers from Zabaykalsky Krai); CER — absolute risk in the control group (No. 1 — healthy conscripted soldiers); RR — relative risk; CI 95% — 95% confidence interval of relative risk; S — standard error of relative risk; RRR — reduction of relative risk; RD — risks difference; Se — sensitivity; Sp — specificity; p — pertinence.

0,386, что в 1,9 раза реже, чем в контрольной группе ($\chi^2 = 36,67$; $p < 0,001$). Соответственно этому распределение генотипов у больных ветряной оспой также значительно отличалось от здоровых лиц. Установлено, что у пациентов гомозиготы AA встречались в 9,5%, гетерозиготы AG обнаружены в 58,1% случаев, в остальных — гомозиготные варианты GG ($\chi^2 = 40,11$; $p < 0,001$). В контрольной группе выявлялись все возможные генотипы с преобладанием гетерозиготного генотипа AG — 47,9% (табл. 3).

Исходя из полученных данных о распределении частот, шанс развития ветряной оспы у носителей генотипа AA гена TLR9(A2848G) ниже общепопуляционных (RR = 0,13 [95% ДИ: 0,06–0,28], $p < 0,001$), а у обладателей генотипа GG

гена TLR9(A2848G) — выше (RR = 6,09 [95% ДИ: 2,55–14,55], $p < 0,001$).

Вероятность развития заболевания для лиц, имеющих мажорную аллель A, составляет 0,29 [95% ДИ: 0,19–0,43], для резидентов, несущих мутантную аллель G, — 3,50 [95% ДИ: 2,32–5,29].

При оценке относительного риска ассоциаций сочетания генетических вариантов, связанных с развитием ветряной оспы, было установлено, что полиморфизм генов TLR9(A2848G) AG/GG увеличивает риск развития заболевания, обусловленного вирусом ветряной оспы, в исследуемой категории в 3,4 раза, а полиморфизм TLR3(Phe412Leu) Phe/Phe — в 1,42 раза (табл. 4).

Таблица 5. Переменные в уравнении
Table 5. The equation variables

Переменные	B	Вальд	P	Exp (B)	95% CI EXP(B)
TLR3(Phe412Leu)	-0,520	3,536	0,06	0,594	0,346–1,002
TLR9(A2848G)	1,516	30,852	0,001	4,556	2,668–7,928
Константа	-1,123	12,859	0,001	0,325	

Полиморфизм *TLR9* (A2848G) AG/GG по сравнению с полиморфизмами *TLR3* (Phe412Leu) PhePhe обладает большей специфичностью ($Sp = 0,45$), большей чувствительностью ($Se = 0,91$) и высоким значением относительного риска ($RR = 3,40$), что определяет повышение вероятности заболевания ветряной оспой при контакте с возбудителем. В свою очередь, полиморфизм *TLR9* (T1237C) TT обладает незначительными специфичностью ($Sp = 0,25$), чувствительностью ($Se = 0,76$) и значением относительного риска ($RR = 1,03$), что обуславливает его незначимость в патогенезе ветряной оспы.

Учитывая дихотомичность результативной переменной, для построения модели использовалась бинарная логистическая регрессия (табл. 5).

В результате получено уравнение вида:

$$K = \frac{1}{1 + e^{1,123 + 0,52 \cdot TLR3(Phe412Leu) - 1,516 \cdot TLR9(A2848G)}}, \quad (1)$$

где 1,123 — константа (регрессионный коэффициент b_0); 0,52, 1,516 — нестандартизованные коэффициенты b ; e — основание натурального логарифма ($e \approx 2,72$); *TLR3*(Phe412Leu) — полиморфный вариант Toll-подобного рецептора *TLR3*, принимающий значение 0 при генотипе (PhePhe), значение 1 при генотипе (PheLeu), значение 2 при генотипе (LeuLeu); *TLR9*(A2848G) — полиморфный вариант Toll-подобного рецептора *TLR9*, принимающий значение 0 при генотипе AA, значение 1 при генотипе AG, значение 2 при генотипе GG. Коэффициент K более 0,53 свидетельствует о высокой вероятности заболевания ветряной оспой при контакте с вирусом varicella-zoster. Коэффициент K представляет собой «компромисс» между показателями чувствительности и специфичности. Под чувствительностью понимают способность прогностического метода предопределять положительный результат (например, возникновение заболевания). Чем выше чувствительность метода, тем эффективнее диагностика и прогнозирование заболевания. Высокочувствительные методы рекомендуют применять на ранних этапах диагностического процесса, что позволяет сузить круг гипотетически больных людей [11]. Под специфичностью понимают способность прогностического метода предопределять отрицательный

результат (например, отсутствие заболевания). Чем выше специфичность изучаемого метода, тем он надежнее. Высокоспецифичные методы исследования рекомендуют применять на более поздних этапах диагностического процесса, что позволяет эффективно исключить из дальнейшего исследования здоровых людей [11]. Указанные показатели информативности разработанной модели определены путем ROC-анализа (рис. 2).

Таким образом, коэффициент K представляет собой наиболее оптимальную точку отсечения, которая расположена ближе всего к верхнему левому углу графика или максимально удалена от диагональной прямой линии [11]. Оценка площади под ROC-кривой позволяет оценить информативность модели. Условно между информативностью изучаемого метода и площадью под ROC-кривой имеется следующая зависимость: для высокой информативности характерна площадь, равная 0,9–1,0; для хорошей — 0,8–0,9; для средней — 0,7–0,8; для удовлетворительной — 0,6–0,7; для неудовлетворительной — менее 0,6 [11].

По результатам нашего исследования площадь под ROC-кривой составила 0,77 (95% ДИ:

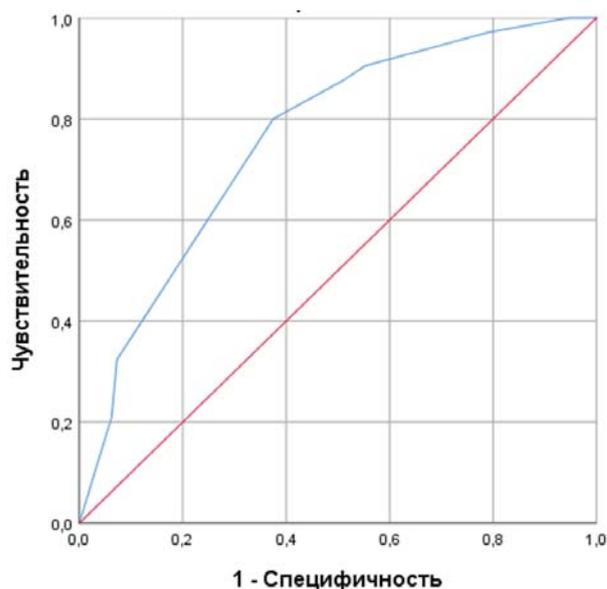


Рис. 2. Площадь под ROC-кривой для разработанной модели.

Fig 2. The area under ROC-curve for the developed model.

0,70–0,83); $p < 0,001$; специфичность — 0,62; чувствительность — 0,8. Это свидетельствует о том, что разработанная модель является относительно хорошим идентификатором, в качестве же дискриминатора обладает удовлетворительными свойствами.

Дополнительные результаты исследования

Не получены.

ОБСУЖДЕНИЯ

Резюме основного результата исследования

Таким образом, нами установлено, что аллель *-412Phe* и гомозиготный вариант *Phe412Phe* гена *TLR3* (*Phe412Leu*), аллель *G* и гомозиготный вариант *GG* гена *TLR9*(*A2848G*) предрасполагают к развитию ветряной оспы. А носительство аллели *-412Leu* гена *TLR3*(*Phe412Leu*), аллели *A* и гомозиготного варианта *AA* гена *TLR9*(*A2848G*) снижает вероятность развития ветряной оспы.

Ограничения исследования

Не выявлены.

Интерпретация результата исследования

Известно, что *TLR3* и *TLR9* экспрессируются в цитоплазматических органеллах, преимущественно в эндосомах, лизосомах, эндолизосомах и эндоплазматическом ретикулуме. *TLR3* распознает двухцепочечную РНК вирусов. *TLR9* распознает метилированную ДНК, преимущественно бактериальной природы. Все *TLR*, за исключением *TLR3*, используют MyD88-зависимый путь передачи сигнала. *TLR3* использует для передачи сигнала адаптерную молекулу *TRIF* (MyD88-независимый путь передачи сигнала). В конечном счете все вышеуказанные сигнальные пути активируют нуклеарный фактор-κB (NF-κB) и активаторный белок-1 (AP-1). Эта особенность является общей для всех *TLR* и приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, основными из которых являются интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8). Toll-подобные рецепторы участвуют в иммунном реагировании, а их точечный полиморфизм связан с восприимчивостью к инфекционным агентам и риском развития воспалительных процессов. *TLR3* и *TLR9* также активируют интерферон-регулирующий фактор (IRF) 3 и/или IRF7, что приводит к синтезу интерферонов α и β. А высокая гетерогенность в продукции цитокинов у больных является одной из причин различий в течении, исходе заболевания и ответе на терапию [12–19].

По результатам литературного обзора научных работ авторов на предмет влияния поли-

морфизма Toll-подобных рецепторов на инфекционные заболевания нами установлены следующие данные. Так, согласно исследованиям Е.С. Богодуховой и соавт. (2018), отмечается повышенная чувствительность к возбудителю туберкулеза с мутацией в генах *TLR4* и *TLR6* [20]. А.С. Емельяновым и соавт. (2021) определено, что аллель *-412Leu* гена Toll-подобного рецептора-3 предрасполагает к развитию гриппа А (H3N2) и В, гомозиготный вариант *Leu412Leu* гена *TLR3* увеличивает вероятность развития гриппа А(H3N2), а гетерозиготный вариант *Leu412Phe* — вероятность развития гриппа В [21]. В научных работах J.N. Siebert и соавт. (2018) предложено, что пониженный уровень экспрессии *TLR4* может быть фактором, лежащим в основе восприимчивости к пневмококковой инфекции [22]. А S.J. Skerrett и соавт. (2017) определили вклад *TLR2* в респираторную защиту от бактериальной инфекции [23]. По данным М.А. Карнаушкина и соавт. (2021), наличие в генотипе пациента аллели *G* по полиморфизму *rs5743551* (*TLR1*) увеличивает риск неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии [24]. S. Aref и соавт. (2020) выявили связь полиморфизма *TLR2* (Arg753Gln) GG с кратчайшей общей выживаемостью и кратчайшей безрецидивной выживаемостью у пациентов с острым миелоидным лейкозом. Также ими была установлена связь между полиморфизмами *TLR2*, полиморфизмами *TLR4* Arg753Gln и риском тяжелых инфекций у пациентов из групп риска [25]. А. Jabłonska и соавт. (2021) считают, что мутация, присутствующая по крайней мере в одном аллеле *SNP TLR9* 2848C/T, может быть связана с активной ЦМВ-инфекцией у лиц, инфицированных ВИЧ/ЦМВ [26]. D.Z. Mhandire и соавт. (2020) выявили, что генетические полиморфизмы Toll-подобных рецепторов и интерлейкинов влияют на статус ЦМВ на поздних сроках беременности у чернокожих зимбабвийцев, что они связывают с возможной модуляцией иммунных реакций на реактивацию ЦМВ в популяции, ранее подвергавшейся ЦМВ-инфекции [27]. Предварительное исследование А. Jabłonska и соавт. (2020) показало, что полиморфизмы *TLR4* 896A/G и *TLR9* 1174G/A связаны с течением острой ВЭБ-инфекции у детей и подростков [28].

По результатам нашего исследования генетический полиморфизм *TLR3*(*Phe412Leu*), *TLR9*(*A2848G*) и *TLR9*(*T1237C*) определяет не только чувствительность к вирусу *Varicella zoster*, но также эффекторные функции иммунокомпетентных клеток в процессе реализации иммунного ответа и патологического процесса при ветряной оспе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллель *-412Phe* и гомозиготный вариант *Phe412Phe* гена *TLR3 (Phe412Leu)*, аллель *G* и гомозиготный вариант *GG* гена *TLR9(A2848G)* предрасполагают к развитию ветряной оспы. Носительство аллели *-412Leu* гена *TLR3(Phe412Leu)*, аллели *A* и гомозиготного варианта *AA* гена *TLR9(A2848G)* снижают вероятность развития ветряной оспы.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение исследования соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Горького, д. 39а, г. Чита, Россия), протокол заседания № 92 от 29.10.2018 г. Перед началом исследования

все военнослужащие по призыву подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the local ethics committee of Chita State Academy of Medicine, Russia (39a Gorkogo Str., Chita, Russia), Minutes No. 92 of October 29, 2018.

All conscripted soldiers provided free written informed consents prior to the study.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FUNDING

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kurt-Jones E.A., Orzalli M.H., Knipe D.M. Innate Immune Mechanisms and Herpes Simplex Virus Infection and Disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol.* 2017; 223: 49–75. DOI: 10.1007/978-3-319-53168-7_3
2. Свитич О.А., Лавров В.Ф., Кукина П.И., Скандарян А.А., Ганковская Л.В., Зверев В.В. Перспективы использования агонистов рецепторов врожденного иммунитета и дефектных вирусных интерферирующих частиц в качестве адъювантов нового поколения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018; 17(1): 76–86. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-1-76-86
3. Киселева Т.С., Гумилевская О.П., Матюхина У.Б., Вахания К.П. Персистенция вируса папилломы человека в шейке матки и аллельный полиморфизм генов толл-подобных рецепторов, интерферона лямбда. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017; 3(63): 56–59. DOI: 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-56-59
4. Савченко Т.Н., Озолина Л.А., Агаева М.И., Шморгунова М.Ю., Головкин Е.Д. Значение толл-подобных рецепторов в прогнозировании активации латентной герпес-вирусной инфекции во время беременности. *Медицинский Совет*. 2021; 4: 185–189. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-185-189
5. Лебедева О.П., Кирко Р. Экспрессия толл-подобных рецепторов в женском репродуктивном тракте и ее гормональная регуляция (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018; 4(3): 3–17. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-1
6. Суспицын Е.Н., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н., Скрипченко Н.В. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям. *Журнал инфектологии*. 2017; 9(1): 40–49. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-1-40-46
7. Барбараш О.Л., Головкин А.С., Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Жидкова И.И., Хуторная М.В., Салахов Р.Р., Барбараш Л.С. Роль полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов в развитии осложненной атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 12: 72–79. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-12-72-79
8. Смирнова С.В., Сальникова Л.Е. Риск развития пневмонии и полиморфизм генов TLR2 и TLR4: мета-анализ. *Общая реаниматология*. 2015; 11(6): 6–18. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-6-6-18
9. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биометрических исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 1: 151–163. DOI: 10.52485/19986173-2020-1-151
10. Мудров В.А. Алгоритмы регрессивного анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 2: 177–190. DOI: 10.52485/19986173-2020-2-177
11. Мудров В.А. Алгоритмы применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021; 1: 148–153. DOI: 10.52485/19986173-2021-1-14811
12. Xie X., Shi X., Liu M. The Roles of TLR Gene Polymorphisms in Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 35,317 Subjects. *Scand. J. Immunol.* 2017; 86(1): 50–58. DOI: 10.1111/sji.12560
13. Кутихин А.Г., Понасенко А.В., Хуторная М.В., Южалин А.Е., Жидкова И.И., Салахов Р.Р., Го-

- ловкин А.С., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Ассоциация полиморфизмов гена TLR и TREM-1 с тяжестью атеросклероза в российской популяции. *Meta-Gene*. 2016; 9; 76–89. DOI: 10.1016/j.mgene.2016.04.001
14. Kuliczowska-Płaksej J., Jończyk M., Jawiarczyk-Przybyłowska A., Stachowska B., Zembska A., Grzegorzóika J., Bolanowski M. The frequency of TLR2 (rs3804099, rs3804100, and rs5743708) and TLR4 (rs4986790 and rs4986791) polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome — preliminary study. *Gynecol. Endocrinol.* 2021;37(11):1027–1034. DOI: 10.1080/09513590.2021.1952975
15. Dębińska A., Danielewicz H., Drabik-Chamerska A., Kalita D., Boznański A. Genetic polymorphisms in pattern recognition receptors are associated with allergic diseases through gene-gene interactions. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2019; 28(8): 1087–1094. DOI: 10.17219/acem/104538
16. Wujcicka W.I., Wilczyński J.S., Nowakowska D.E. Association of SNPs from IL1A, IL1B, and IL6 Genes with Human Cytomegalovirus Infection Among Pregnant Women. *Viral. Immunol.* 2017; 30(4): 288–297. DOI: 10.1089/vim.2016.0129
17. Aktaş T., Celik S.K., Genc G.C., Arpaci D., Can M., Dursun A. Higher Levels of Serum TLR2 and TLR4 in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets.* 2020; 20(1): 118–126. DOI: 10.2174/1871530319666190329114621
18. Zhang Y., Wang H.C., Feng C., Yan M. Analysis of the Association of Polymorphisms rs5743708 in TLR2 and rs4986790 in TLR4 with Atopic Dermatitis Risk. *Immunol. Invest.* 2019; 48(2): 169–180. DOI: 10.1080/08820139.2018.1508228
19. Рамазанова Ф.У., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Азова М.М., Исмаилова А. Роль полиморфных локусов VDR rs10735810, MTHFR rs1801131, MTHFR rs1801133, MTR rs1805087, MTRR rs1801394, VEGFA rs3025039 в патогенезе неразвивающейся беременности: проспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(3): 46–61. DOI: 10.25207/1608-6228-2022-29-3-46-61
20. Богодухова Е.С., Байке Е.Е. Полиморфизм генов Toll-подобных рецепторов как возможный фактор развития туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96(9): 11–16. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-11-16
21. Емельянов А.С., Чупрова Г.А., Емельянова А.Н., Витковский Ю.А. Генетический полиморфизм Toll-подобного рецептора-3 у больных гриппом А(Н3N2) и гриппом В. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021; 1: 17–21. DOI: 10.52485/19986173-2021-1-17
22. Siebert J.N., Hamann L., Verolet C.M., Gameiro C., Grillet S., Siegrist C.A., Posfay-Barbe K.M. Toll-Interleukin 1 Receptor Domain-Containing Adaptor Protein 180L Single-Nucleotide Polymorphism Is Associated With Susceptibility to Recurrent Pneumococcal Lower Respiratory Tract Infections in Children. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1780. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01780
23. Skerrett S.J., Braff M.H., Liggitt H.D., Rubens C.E. Toll-like receptor 2 has a prominent but nonessential role in innate immunity to *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Physiol. Rep.* 2017; 5(21): e13491. DOI: 10.14814/phy2.13491
24. Карнаушкина М.А., Гурьев А.С., Миронов К.О., Дунаева Е.А., Корчагин В.И., Бобкова О.Ю., Васильева И.С., Кассина Д.В., Литвинова М.М. Ассоциации полиморфизмов генов Толл-подобных рецепторов и активности нетоза как прогностические критерии тяжести течения пневмонии. *Современные технологии в медицине*. 2021; 13(3): 47–54. DOI: 10.17691/stm2021.13.3.06
25. Aref S., AbdElmaksoud A.S.M., AbdElaziz S., Mabed M., Ayed M. Clinical Implication of Toll-Like Receptors (TLR2 and TLR4) in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* 2020; 21(11): 3177–3183. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.11.3177
26. Jabłońska A., Jabłonowska E., Studzińska M., Kamerys J., Paradowska E. The TLR9 2848C/T Polymorphism Is Associated with the CMV DNAemia among HIV/CMV Co-Infected Patients. *Cells*. 2021; 10(9): 2360. DOI: 10.3390/cells10092360
27. Mhandire D.Z., Mhandire K., Magadze M., Wonkam A., Kengne A.P., Dandara C. Genetic variation in toll like receptors 2, 7, 9 and interleukin-6 is associated with cytomegalovirus infection in late pregnancy. *BMC Med. Genet.* 2020; 21(1): 113. DOI: 10.1186/s12881-020-01044-8
28. Jabłońska A., Studzińska M., Szenborn L., Wiśniewska-Ligier M., Karlikowska-Skwarnik M., Gęsicki T., Paradowska E. TLR4 896A/G and TLR9 1174G/A polymorphisms are associated with the risk of infectious mononucleosis. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 13154. DOI: 10.1038/s41598-020-70129-4

REFERENCES

1. Kurt-Jones E.A., Orzalli M.H., Knipe D.M. Innate Immune Mechanisms and Herpes Simplex Virus Infection and Disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol.* 2017; 223: 49–75. DOI: 10.1007/978-3-319-53168-7_3
2. Svitich O.A., Lavrov V.F., Kukina P.I., Iskandaryan A.A., Gankovskaya L.V., Zverev V.V. Agonists of Receptors of the Innate Immunity and Defective Viral Particles as New Generation of Adjuvants. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17(1): 76–86 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-1-76-86
3. Kiseleva T.S., Gumilevskaya O.P., Matohina U.B., Vakhaniya K.P. Persistence of Human Papillomavirus in the Uterine Cervix and Allelic gene Polymorphism of Toll-like Receptors and Interferon LAMBDA allelic gene polymorphism of toll-like receptors and in-

- terferon lambda. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2017; 3(63): 56–59 (In Russ., English abstract). DOI: 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-56-59
4. Savchenko T.N., Ozolinya L.A., Agayeva M.I., Shmorgunova M.Yu., Golovko E.D. The value of toll-like receptors in predicting the activation of latent herpesvirus infection during pregnancy. *Medical Council*. 2021; 4: 185–189 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-185-189
 5. Lebedeva O.P., Qirko R. Expression of toll-like receptors in the female reproductive tract and its hormone regulation (review). *Research Results in Biomedicine*. 2018; 4(3): 3–17 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-1
 6. Susptsin E.N., Skripchenko E.Yu., Imyaninov E.N., Skripchenko N.V. Genetics of susceptibility to infectious diseases. *Journal Infectology*. 2017; 9(1): 40–49 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-1-40-46
 7. Barbarash O.L., Golovkin A.S., Ponasenko A.V., Kutikhin A.G., Zhidkova I.I., Khutornaya M.V., Salakhov R.R., Barbarash L.S. The role of Toll-like receptors polymorphism in atherosclerosis complications development. *Russian Journal of Cardiology*. 2015; 12: 72–79 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1560-4071-2015-12-72-79
 8. Smirnova S.V., Salnikova L.E. Risk for pneumonia and TLR2 and TLR4 gene polymorphisms: a meta-analysis. *General Reanimatology*. 2015; 11(6): 6–18 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15360/1813-9779-2015-6-6-18
 9. Mudrov V.A. Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the spss software package. *Zabai-kal'skiy Meditsinskiy Vestnik*. 2020; 1: 151–163 (In Russ., English abstract). DOI: 10.52485/19986173-2020-1-151
 10. Mudrov V.A. Regression analysis algorithms in biomedical research using the SPSS software package. *Zabai-kal'skiy Meditsinskiy Vestnik*. 2020; 2: 177–190 (In Russ., English abstract). DOI: 10.52485/19986173-2020-2-177
 11. Mudrov V.A. ROC curve analysis algorithm in biomedical research using spss software package. *Zabai-kal'skiy Meditsinskiy Vestnik*. 2021; 1: 148–153 (In Russ., English abstract). DOI: 10.52485/19986173-2021-1-14811
 12. Xie X., Shi X., Liu M. The Roles of TLR Gene Polymorphisms in Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 35,317 Subjects. *Scand. J. Immunol*. 2017; 86(1): 50–58. DOI: 10.1111/sji.12560
 13. Kutikhin A.G., Ponasenko A.V., Khutornaya M.V., Yuzhalin A.E., Zhidkova I.I., Salakhov R.R., Golovkin A.S., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Association of TLR and TREM-1 gene polymorphisms with atherosclerosis severity in a Russian population. *Meta Gene*. 2016; 9: 76–89 (In Russ., English abstract). DOI: 10.1016/j.mgene.2016.04.001
 14. Kuliczowska-Plaksej J., Jończyk M., Jawiarczyk-Przybyłowska A., Stachowska B., Zembska A., Grze-grzółka J., Bolanowski M. The frequency of TLR2 (rs3804099, rs3804100, and rs5743708) and TLR4 (rs4986790 and rs4986791) polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome — preliminary study. *Gynecol. Endocrinol*. 2021; 37(11): 1027–1034. DOI: 10.1080/09513590.2021.1952975
 15. Dębińska A., Danielewicz H., Drabik-Chamerska A., Kalita D., Boznański A. Genetic polymorphisms in pattern recognition receptors are associated with allergic diseases through gene-gene interactions. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2019; 28(8): 1087–1094. DOI: 10.17219/acem/104538
 16. Wujcicka W.I., Wilczyński J.S., Nowakowska D.E. Association of SNPs from IL1A, IL1B, and IL6 Genes with Human Cytomegalovirus Infection Among Pregnant Women. *Viral. Immunol*. 2017; 30(4): 288–297. DOI: 10.1089/vim.2016.0129
 17. Aktaş T., Celik S.K., Genc G.C., Arpacı D., Can M., Dursun A. Higher Levels of Serum TLR2 and TLR4 in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets*. 2020; 20(1): 118–126. DOI: 10.2174/1871530319666190329114621
 18. Zhang Y., Wang H.C., Feng C., Yan M. Analysis of the Association of Polymorphisms rs5743708 in TLR2 and rs4986790 in TLR4 with Atopic Dermatitis Risk. *Immunol. Invest*. 2019; 48(2): 169–180. DOI: 10.1080/08820139.2018.1508228
 19. Ramazanov F.U., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Azova M.M., Ismailova A. Role of polymorphic loci VDR rs10735810, MTHFR rs1801131, MTHFR rs1801133, MTR rs1805087, MTRR rs1801394 AND VEGFA rs3025039 in missed abortion: A prospective cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(3): 46–61 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2022-29-3-46-61
 20. Bogodukhova E.S., Bayke E.E. Polymorphism of genes of Toll-like receptors as a potential factor of predisposition to tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96(9): 11–16 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-11-16
 21. Emelyanov A.S., Chuprova G.A., Emelyanova A.N., Vitkovsky Yu.A. TOLL-like receptor-3 genetic polymorphism in patients with influenza A(H3N2) and influenza B. *Zabai-kal'skiy Meditsinskiy Vestnik*. 2021; 1: 17–21 (In Russ., English abstract). DOI: 10.52485/19986173-2021-1-17
 22. Siebert J.N., Hamann L., Veroleet C.M., Gameiro C., Grillet S., Siegrist C.A., Posfay-Barbe K.M. Toll-Interleukin 1 Receptor Domain-Containing Adaptor Protein 180L Single-Nucleotide Polymorphism Is Associated With Susceptibility to Recurrent Pneumococcal Lower Respiratory Tract Infections in Children. *Front. Immunol*. 2018; 9: 1780. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01780
 23. Skerrett S.J., Braff M.H., Liggitt H.D., Rubens C.E. Toll-like receptor 2 has a prominent but nonessential role in innate immunity to *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Physiol. Rep*. 2017; 5(21): e13491. DOI: 10.14814/phy2.13491
 24. Karnaushkina M.A., Guryev A.S., Mironov K.O., Dunaeva E.A., Korchagin V.I., Bobkova O.Y., Vasily-

- eva I.S., Kassina D.V., Litvinova M.M. Associations of Toll-like Receptor Gene Polymorphisms with NETosis Activity as Prognostic Criteria for the Severity of Pneumonia. *Sovrem. Tekhnologii Med.* 2021; 13(3): 47–53. DOI: 10.17691/stm2021.13.3.06
25. Aref S., AbdElmaksoud A.S.M., AbdElaziz S., Mabel M., Ayed M. Clinical Implication of Toll-Like Receptors (TLR2 and TLR4) in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* 2020; 21(11): 3177–3183. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.11.3177
26. Jabłońska A., Jabłonowska E., Studzińska M., Kamerys J., Paradowska E. The TLR9 2848C/T Polymorphism Is Associated with the CMV DNAemia among HIV/CMV Co-Infected Patients. *Cells.* 2021; 10(9): 2360. DOI: 10.3390/cells10092360
27. Mhandire D.Z., Mhandire K., Magadze M., Wonkam A., Kengne A.P., Dandara C. Genetic variation in toll like receptors 2, 7, 9 and interleukin-6 is associated with cytomegalovirus infection in late pregnancy. *BMC Med. Genet.* 2020; 21(1): 113. DOI: 10.1186/s12881-020-01044-8
28. Jabłońska A., Studzińska M., Szenborn L., Wiśniewska-Ligier M., Karlikowska-Skwarnik M., Gęsicki T., Paradowska E. TLR4 896A/G and TLR9 1174G/A polymorphisms are associated with the risk of infectious mononucleosis. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 13154. DOI: 10.1038/s41598-020-70129-4

ВКЛАД АВТОРОВ

Криволицкая Т.А.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — проведение эксперимента, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, подготовка и участие в научном дизайне, подготовка, создание и презентация опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка методологии, создание модели.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов и иных инструментов для проведения анализа.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или иных формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Емельянова А.Н.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания, подготовка и создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов и иных инструментов для проведения анализа.

Емельянов А.С.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания, подготовка и создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или иных формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Витковский Ю.А.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — проведение эксперимента, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, подготовка и участие в научном дизайне, подготовка, создание и презентация опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка методологии, создание модели.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов и иных инструментов для проведения анализа.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Krivolutskaya T.A.

Conceptualization — concept statement.

Conducting research — conducting experiment, collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Preparation and editing of the text — drafting of the manuscript, contribution to the scientific layout, preparation, creation and presentation of the published paper.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Development of methodology — development of methodology and model.

Visualization — preparation of data visualization.

Resourcing of the study — provision of reagents and other tools for analysis.

Conducting statistical analysis — application of statistical, mathematical, computational or other formal methods for the analysis and synthesis of data.

Emelyanova A.N.

Conceptualization — concept statement; development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; preparation of a manuscript for publication.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Resourcing of the study — provision of reagents and other tools for analysis.

Emelyanov A.S.

Conceptualization — concept statement; development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; preparation of a manuscript for publication.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Visualization — preparation of data visualization.

Conducting statistical analysis — application of statistical, mathematical, computational or other formal methods for the analysis and synthesis of data.

Vitkovsky Y.A.

Conceptualization — concept statement.

Conducting research — conducting experiment, collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Preparation and editing of the text — drafting of the manuscript, contribution to the scientific layout, preparation, creation and presentation of the published paper.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Development of methodology — development of methodology and model.

Visualization — preparation of data visualization.

Resourcing of the study — provision of reagents and other tools for analysis.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Криволицкая Татьяна Александровна* — аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/-0000-0003-4988-2414>

Контактная информация: e-mail: tat.beloz@yandex.ru;

ул. Горького, 39а, г. Чита, 672000, Россия

Емельянова Альвина Николаевна — доктор медицинских наук, доцент; заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/-0000-0001-7036-1125>

Tatyana A. Krivolutsкая* — Postgraduate Student of the Department of Infectious Diseases with courses in Epidemiology, Chita State Academy of Medicine, Russia.

<https://orcid.org/-0000-0003-4988-2414>

Contact information: e-mail: tat.beloz@yandex.ru;

Gorkogo str., 39a, Chita, 672000, Russia

Alvina N. Emelyanova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Head of the Department of Infectious Diseases with courses in Epidemiology, Chita State Academy of Medicine, Russia.

<https://orcid.org/-0000-0001-7036-1125>

Емельянов Артур Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/-0000-0001-6846-1565>

Витковский Юрий Антонович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/-0000-0001-9244-1038>

Artur S. Emelyanov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Normal Physiology, Chita State Academy of Medicine, Russia.

<https://orcid.org/-0000-0001-6846-1565>

Yuri A. Vitkovsky — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of the Department of Normal Physiology, Chita State Academy of Medicine, Russia.

<https://orcid.org/-0000-0001-9244-1038>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК И МОЧЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ: НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.С. Крутикова*, А.Н. Вострикова, Э.Ф. Якубова, Л.В. Польская, С.Н. Крутиков

*Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
бульвар Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295000, Республика Крым, Россия*

АННОТАЦИЯ

Введение. В настоящее время доказано, что гендерные особенности оказывают существенное влияние на развитие, течение и исход большого числа заболеваний, в том числе и алкогольной болезни печени. Употребление алкоголя является одним из ведущих факторов риска развития различных заболеваний. С алкоголь-ассоциированными заболеваниями связано 10% всех смертей в мире среди лиц молодого и среднего возраста. Возникновение почечной дисфункции при циррозе печени — неотъемлемая часть естественного течения заболевания. На данный момент актуальным является диагностика почечной дисфункции, возникающей на фоне цирроза печени, в зависимости от гендерной принадлежности пациентов для разработки эффективных стратегий лечения и повышения выживаемости.

Цель исследования — выявить особенности функционального состояния почек и мочевого синдрома у больных циррозом печени алкогольной этиологии в зависимости от пола и оценить комплексную прогностическую значимость показателей общего анализа мочи в диагностике почечной дисфункции.

Методы. Наблюдательное исследование было проведено по данным медицинских карт 158 больных алкогольным циррозом печени (95 мужчин и 63 женщины), в возрасте от 36 до 72 лет, находившихся на стационарном лечении в период с февраля 2016 по март 2020 года. В работе учитывались данные объективного обследования и данные лабораторной диагностики. По итогам анализа описательных статистик определены бинарные предикторы развития почечной дисфункции у больных циррозом печени алкогольной этиологии. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) и стандартного пакета программ Microsoft Excel (Microsoft Office 2016). При описании результатов использовались методы непараметрической статистики. Анализ количественных результатов проводили с использованием критерия Манна — Уитни, сравнение двух выборок по качественно определенному признаку проводили по методу углового преобразования Фишера. Отличия считали достоверными при значениях $p < 0,05$. Для построения классифицирующей схемы почечной дисфункции (есть/нет) применялась функция многослойной нейронной сети из программного обеспечения Statistica 10 Neural Networks. Оценка качества работы нейронной сети проводилась с применением методов описательной и индуктивной статистики, вычисления чувствительности, специфичности, проведения ROC-анализа и построением кумулятивных карт выигрышей.

Результаты. В результате исследования показателей функции почек были выявлены снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ($p = 0,029$) и повышение соотношения альбумин/креатинин мочи ($p < 0,0001$) у женщин с алкогольным ЦП, чем у мужчин, которые являлись статистически значимыми. Также у женщин с алкогольным ЦП наблюдается более высокая частота встречаемости протеинурии, лейкоцитурии и бакте-

риурии по сравнению с мужчинами. По данным ROC-анализа показатели общего анализа мочи в идентификации почечной дисфункции у мужчин и у женщин с алкогольным ЦП имеют высокую прогностическую значимость (AUROC = 0,902 и чувствительность 81,82%, AUROC = 0,881 и чувствительность 75,00% соответственно).

Заключение. Почечная дисфункция у женщин с алкогольным циррозом печени развивается раньше и встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин. Это подтверждается достоверным снижением скорости клубочковой фильтрации ($p = 0,029$) и повышением соотношения в том же возрасте. Применение нейросетевого механизма для прогнозирования почечной дисфункции у мужчин и женщин с алкогольным циррозом печени по показателям общего анализа мочи обеспечивает высокую предсказательную способность.

Ключевые слова: цирроз печени, почечная дисфункция, общий анализ мочи, прогнозирование

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Крутикова М.С., Вострикова А.Н., Якубова Э.Ф., Польская Л.В., Крутиков С.Н. Гендерные особенности функционального состояния почек и мочевого синдрома у больных циррозом печени алкогольной этиологии: наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(5): 29–43. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-29-43>

Получена: 12.01.2022

Получена после доработки: 22.06.2022

Принята к публикации: 01.08.2022

GENDER-SPECIFIC RENAL FUNCTION AND URINARY SYNDROME IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS OF ALCOHOLIC ETIOLOGY: OBSERVATIONAL STUDY

Marina S. Krutikova*, Alexandra N. Vostrikova, Elvina F. Yakubova, Lyudmila V. Polskaya, Sergey N. Krutikov

*Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University
Lenina boulevard, 5/7, Simferopol, Republic of Crimea, 295000, Russia*

ABSTRACT

Background. Gender has now been proven to have a significant impact on the development, course and outcome of a large number of diseases, including alcoholic liver disease. Alcohol consumption is one of the leading risk factors for various diseases. Alcohol-related diseases cause 10% of all deaths worldwide among young and middle-aged people. The occurrence of renal dysfunction in cirrhosis of the liver is an integral part of the natural course of the disease. At the moment, the diagnosis of gender-specific renal dysfunction that occurs against the background of liver cirrhosis is essential for the development of effective treatment strategies and the improvement of survival.

Objectives. The study is aimed at identifying the features of the gender-specific renal function and urinary syndrome in patients with liver cirrhosis of alcoholic etiology and assessing the comprehensive prognostic significance of the indicators of common urine analysis in the diagnosis of renal dysfunction.

Methods. An observational study was carried out using data from medical records of 158 patients with alcoholic liver cirrhosis (95 men and 63 women), aged 36 to 72 years, who were inpatients between February 2016 and March 2020. Physical examination and laboratory diagnostic data were taken into account. Binary predictors of renal dysfunction progression in patients

with alcoholic liver cirrhosis were determined based on the analysis of descriptive statistics. Statistical data processing was performed using computer program Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) and standard Microsoft Excel software package (Microsoft Office 2016). Non-parametric statistical methods were used to describe the results. Quantitative results were analyzed using the Mann-Whitney test; comparison of two samples by a qualitatively defined feature was performed by means of the Fisher angular transformation method. Differences were considered significant at $p < 0.05$. A multilayer neural network function from the Statistica 10 Neural Networks software was used to construct a classification scheme for renal dysfunction (yes/no). Neural network performance was assessed using descriptive and inductive statistics, calculating sensitivity, specificity, performing ROC analysis and constructing cumulative gains charts.

Results. A renal function test revealed a significant decrease in glomerular filtration rate ($p = 0.029$) and a significant increase in urinary albumin/creatinine ratio ($p < 0.0001$) in women with alcoholic liver cirrhosis as compared with men. Women are also reported to have a high incidence of proteinuria, leukocyturia and bacteriuria. According to ROC-analysis, the urinalysis indicators have a high prognostic significance in identifying renal dysfunction in men and women with alcoholic liver cirrhosis (AUROC = 0.902 and sensitivity 81.82%, AUROC = 0.881 and sensitivity 75.00%, respectively).

Conclusion. Renal dysfunction develops earlier and occurs twice as often in women with alcoholic cirrhosis than in men of the same age. The application of a neural network mechanism to predict renal dysfunction in men and women with alcoholic liver cirrhosis according to the indicators of urinalysis provides a high prognostic ability.

Keywords: liver cirrhosis, renal dysfunction, common urinalysis, prognosis

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

For citation: Krutikova M.S., Vostrikova A.N., Yakubova E.F., Polskaya L.V., Krutikov S.N. Gender-Specific Renal Function and Urinary Syndrome in Patients with Liver Cirrhosis of Alcoholic Etiology: Observational Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(5): 29–43 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-29-43>

Received: 12.01.2022

Received after revision: 22.06.2022

Accepted: 01.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время доказано, что гендерные особенности оказывают существенное влияние на развитие, течение и исход большого числа заболеваний, в том числе и алкогольной болезни печени¹ [1–3].

Употребление алкоголя является одним из ведущих факторов риска развития различных заболеваний. С алкоголь-ассоциированными заболеваниями связано до 10% всех смертей в мире среди лиц молодого и среднего возраста [2, 4, 5].

Женщины более уязвимы к токсическим эффектам злоупотребления алкоголем. В нескольких исследованиях показано, что после употребления одного и того же количества спиртного концентрация алкоголя в крови у мужчин и женщин различна, что в определенной степени можно объяснить врожденной меньшей активностью

алкогольдегидрогеназы, определяющей печеночный метаболизм этанола. Также имеются данные о роли эстроген-связанных рецепторов как транскрипционных регуляторов печеночных СВ1-рецепторов, управляющих алкоголь-индуцированным окислительным стрессом и печеночной травмой в результате индукции микросомальной монооксигеназы CYP2E1 [6–10].

Возникновение почечной дисфункции при циррозе печени (ЦП) — неотъемлемая часть естественного течения заболевания, характеризующая его тяжесть, и считается одним из патогенетических механизмов развития основных осложнений цирроза, на ранних стадиях часто протекает без клинических проявлений вплоть до III стадии хронической болезни почек [11, 12].

Диагностика почечной дисфункции является серьезной проблемой и опирается только на креатинин сыворотки [13, 14].

¹ World Health Organization. Global Status report on alcohol and health. 2018. Available: <https://www.who.int/publications/item/9789241565639>

Несколько исследований показали, что креатинин сыворотки не является точным биомаркером почечного повреждения у пациентов с ЦП [15–17].

В настоящее время диагностика почечной дисфункции опирается на классические параметры, такие как протеинурия, осадок мочи, почечная экскреция натрия и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и основана на клинических критериях у пациентов с патологией почек без ЦП. Однако эти параметры недостоверны у больных ЦП, а пункционная биопсия почек выполняется крайне редко [18–20].

На данный момент актуальной является диагностика почечной дисфункции, возникающей на фоне ЦП в зависимости от гендерной принадлежности пациентов для разработки эффективных стратегий лечения и повышения выживаемости.

Цель исследования — выявить особенности функционального состояния почек и мочевого синдрома у больных циррозом печени алкогольной этиологии в зависимости от пола и оценить комплексную прогностическую значимость показателей общего анализа мочи в диагностике почечной дисфункции.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проведено на базе терапевтического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Симферопольская городская клиническая больница № 7». Отбор пациентов для участия в исследовании проводили в период с февраля 2016 по март 2020 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включены пациенты с ЦП алкогольной этиологии классов А и В по Чайлд-Пью.

Критерии невключения

Пациенты с ЦП вирусного и смешанного генеза (алкоголь + вирус), пациенты с ЦП алкогольной этиологии класса С по Чайлд-Пью.

Критерии исключения

Пациенты с ЦП алкогольной этиологии класса А и В по Чайлд-Пью с диагностированной патологией почек в анамнезе.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

При включении в исследование проводилось комплексное клиничко-инструментальное и лабораторное обследование пациентов с ЦП в соответствии с клиническими рекомендациями «Алкогольная болезнь печени» 2020 г. [19]. Всем пациентам были проведены клинический анализ мочи с определением уровня креатинина и альбумина в моче, биохимическое исследование крови — определение концентрации креатинина и расчет СКФ.

Подбор участников в группы

Проведен анализ результатов биохимических показателей крови клинического анализа мочи у больных, находившихся на лечении по поводу ЦП. Всего было обследовано 196 больных, из них 38 пациентов не соответствовали критериям включения. Исходы исследования у пациентов с ЦП алкогольного генеза изучили в подгруппах, сформированных в зависимости от гендерной принадлежности (95 мужчин и 65 женщин) и уровня СКФ, в группах мужчин и женщин со СКФ > 90 мл/мин (46 и 20 соответственно) и СКФ < 90 мл/мин (49 и 43 соответственно).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Вероятность развития почечной дисфункции у больных ЦП алкогольной этиологии в зависимости от пола по данным клинического анализа мочи, оценка прогностической значимости моделей по данным ROC-анализа и с построением кумулятивных карт выигрышей.

Дополнительные показатели исследования

Приведены данные анализа биохимических показателей: мочевины крови, креатинина крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), соотношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи у мужчин и женщин с алкогольным ЦП для диагностики почечной дисфункции.

Методы измерения целевых показателей

У больных ЦП определялся уровень креатинина по стандартной методике, рассчитывалась СКФ по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Для определения концентрации альбумина и креатинина в утренней порции мочи использовались высокочувствительные диагностические тест-полоски «Микроальбуфан» («Эрба Лахема», Чехия). Порог чувствительности для альбумина был 0,01 г/л, а для креатинина — 0,1 г/л. Проводился расчет соотношения альбумин/креатинин в разовой порции мочи, ко-

торое служит маркером прогрессивного ухудшения функционального состояния почек.

У больных выполнялось исследование мочи на анализаторе «LabUMat автомат» (Венгрия) и микроскопическое исследование осадка. При исследовании мочи на анализаторе учитывался бинарный показатель (есть/нет) белка, лейкоцитов, эритроцитов, бактерий и микроскопическое исследование осадка (слизь, цилиндры). Бинарный показатель в оценке общего анализа мочи использовался для определения чувствительности и прогностического значения в диагностике почечной дисфункции [19].

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Показатели микроскопии клинического анализа мочи: протеинурия, лейкоцитурия, гематурия, цилиндры, слизь, бактериурия.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет размера выборки предварительно не проводился.

Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) и стандартного пакета программ Microsoft Excell (Microsoft Office 2016). Для построения классифицирующей схемы применялась функция многослойной нейронной сети из программного обеспечения Statistica 10 Neural Networks. Нормальность распределения статистической выборки определялась с помощью критерия Шапиро — Уилка. При описании результатов использовались методы непараметрической статистики. Анализ количественных результатов проводили с использованием критерия Манна — Уитни (U), результаты выражали в виде медианы Me, 25%-го (Q1) и 75%-го (Q3) квартилей. Сравнение двух выборок по качественно определенному признаку проводили по методу углового преобразования Фишера (ϕ) и выражали в виде процентного соотношения. Отличия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Для классификации почечной дисфункции (есть/нет) использовалась автоматизированная нейронная сеть, функции активации на скрытых и выходных нейронах — логистическая и гиперболическая, тип сети — многослойный персептрон (MLP), настройки персептрона: скрытых слоев — 7, число нейронов в скрытом слое — 11 [21]. В качестве входных параметров использовались показатели общего анализа мочи, такие как протеинурия, лей-

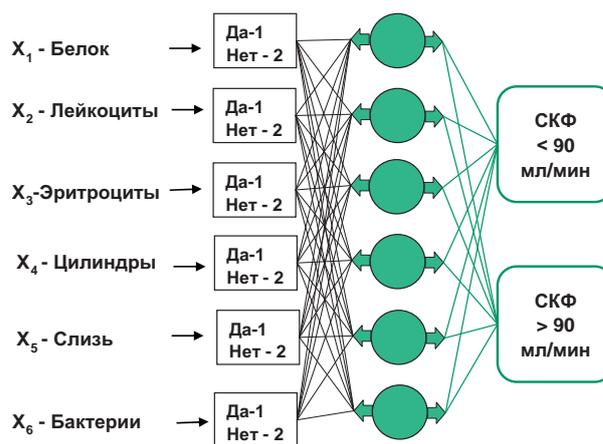


Рис. 1. Модель нейронной сети.

Fig. 1. Neural network model.

коцитурия, гематурия, цилиндры, слизь, бактериурия (рис. 1). Оценка качества работы нейронной сети проводилась с применением методов описательной и индуктивной статистики, вычисления чувствительности, специфичности, проведения ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) и построением ROC-кривой с определением площади AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristics) и построением кумулятивных карт выигрышей (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Принципы формирования выборки представлены на рисунке 2.

Характеристики выборки (групп) исследования

Под наблюдением было 158 больных алкогольным ЦП. Среди них 95 мужчин, их средний возраст составлял $49,9 \pm 5,3$ года, и 63 женщины, средний возраст — $46,6 \pm 6,1$ года.

Основной результат исследования

В таблице 1 представлены результаты исследований, которые указывают на наличие гендерных различий показателей почечной дисфункции у больных с алкогольным ЦП.

Показатели функционального состояния почек, такие как мочевины ($p = 0,004$) креатинин ($p = 0,014$), СКФ ($p = 0,029$) и соотношение альбумин/креатинин в моче ($p < 0,0001$) имели достоверные отличия. Известно, что концентрация креатинина в значительной степени зависит от объема мышечной массы и связанных с мышечной массой факторов (возраст, пол, раса), поэтому определение соотношения альбумин/креатинин в моче имеет ограничения и особенности в интерпретации результатов [22, 23].

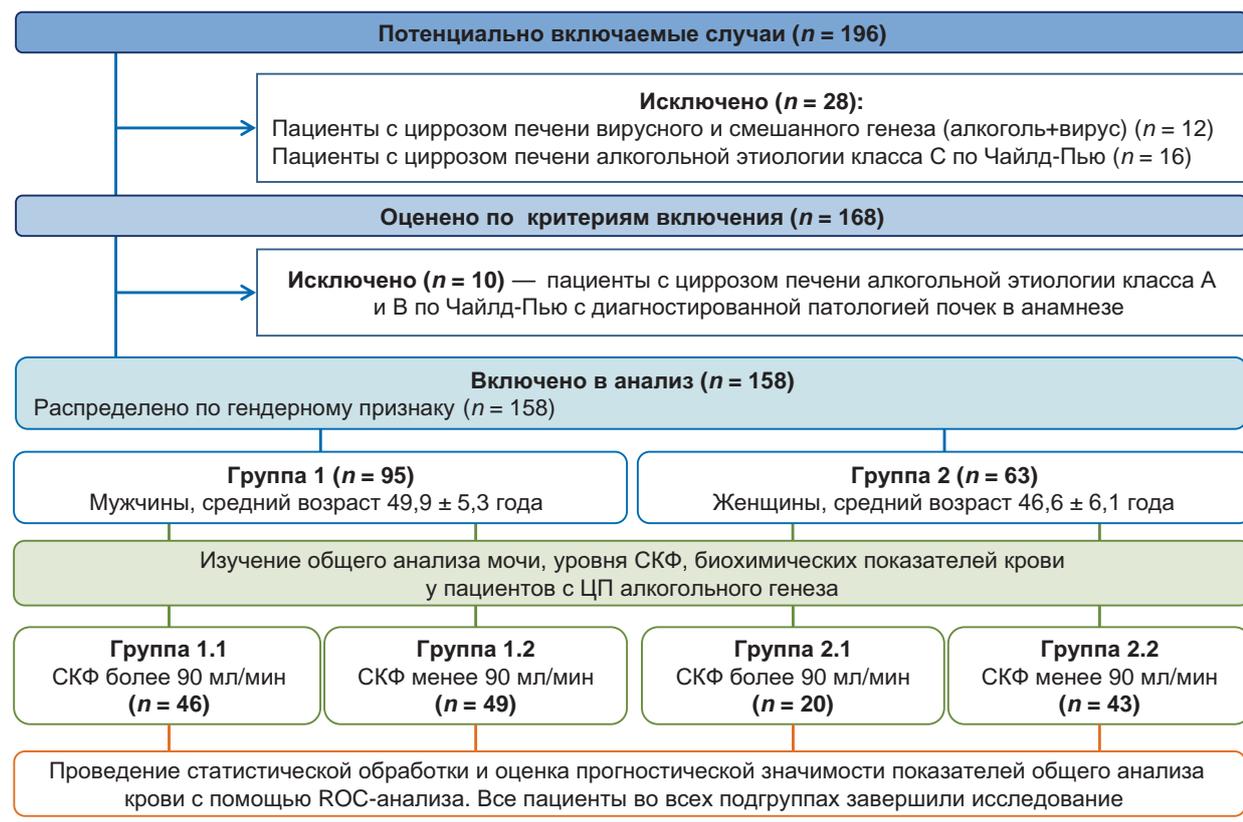


Рис. 2. Схема протокола проведения исследования.

Fig. 2. Schematic diagram of the research design.

Таблица 1. Функциональные особенности почек у больных разного пола с алкогольным циррозом печени (Me (Q1–Q3))

Table 1. Features of the renal function in patients of different gender with alcoholic liver cirrhosis (Me (Q1–Q3))

Различие по полу	Мужчины	Женщины	Критерий достоверности
Кол-во больных	n = 95	n = 63	
Мочевина (ммоль/л)	5,1 (3,7–8,6)	4,05 (3,4–6,4)	$P_{U^*} = 0,004$
Креатинин (мкмоль/л)	83,0 (68,0–108,0)	75,0 (62,0–88,0)	$P_{U^*} = 0,014$
СКФ (мл/мин)	89,0 (66,0–116,0)	75,3 (60,0–92,0)	$P_{U^*} = 0,029$
Соотношение альбумин/креатинин в моче (мг/г)	71,4 (64,8–78,9)	193,8 (172,3–236,7)	$P_{U^*} < 0,0001$

Примечание: * P_U — статистически значимое различие медиан для групп по критерию Манна — Уитни, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Note: * P_U is a statistically significant difference in medians for groups, Mann — Whitney test, GFR — glomerular filtration rate.

Также проводился анализ биохимических показателей крови — мочевины, креатинина и СКФ в группах мужчин и женщин в зависимости от уровня СКФ.

Были выявлены статистически значимые отличия показателей мочевины и креатинина в группах мужчин и женщин как с СКФ > 90 мл/мин, так и с СКФ < 90 мл/мин. Изменения самой СКФ в изучаемых группах и подгруппах были недостоверны ($P > 0,05$).

Гендерные особенности выявлены и в мочевоом синдроме у больных ЦП алкогольной этиологии.

В таблице 3 показана частота встречаемости протеинурии, лейкоцитурии, гематурии, цилиндрурии и бактериурии у обследованных больных.

Как видно из данной таблицы, у женщин в нашем исследовании наблюдается высокая частота встречаемости протеинурии, лейкоцитурии и бактериурии по сравнению с мужчинами.

Известно, что на современном этапе показатели микроскопии общего анализа мочи используются в дифференциальной диагностике патологии почек [24, 25].

Таблица 2. Функциональные особенности почек у больных разного пола с алкогольным циррозом печени в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (Ме (Q1–Q3))

Table 2. Features of the renal function in patients of different gender with alcoholic liver cirrhosis depending on the glomerular filtration rate (Me (Q1–Q3))

	Мужчины	Женщины	Критерий достоверности
СКФ > 90 мл/мин			
Количество больных	46	20	
Мочевина (ммоль/л)	3,85 (3,30–4,80)	3,35 (2,00–3,90)	$Pu^* = 0,011953$
Креатинин (мкмоль/л)	68,0 (59,0–75,0)	56,0 (45,0–61,0)	$Pu^* = 0,000011$
СКФ (мл/мин)	118,0 (103,0–131,0)	104,0 (92,0–148,0)	$Pu^* > 0,05$
СКФ < 90 мл/мин			
Количество больных	49	43	
Мочевина (ммоль/л)	7,3 (4,8–12,7)	4,9 (3,6–7,1)	$Pu^* = 0,002958$
Креатинин (мкмоль/л)	106,0 (90,0–141,0)	81,0 (76,0–115,0)	$Pu^* = 0,000033$
СКФ (мл/мин)	67,0 (45,0–80,0)	67,0 (48,0–79,0)	$Pu^* > 0,05$

Примечание: Pu^* — статистически значимое различие медиан для групп по критерию Манна — Уитни, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Note: Pu^* is a statistically significant difference in medians for groups, Mann — Whitney test, GFR — glomerular filtration rate.

Таблица 3. Мочевой синдром у больных разного пола с алкогольным циррозом печени

Table 3. Urinary syndrome in patients of different gender with alcoholic liver cirrhosis

Различие по полу	Мужчины	Женщины	Критерий достоверности
Кол-во больных	$n = 95$	$n = 63$	
Протеинурия, % (n)	49,5 (47)	65,1 (41)	$P\varphi^{**} < 0,05$
Лейкоцитурия, % (n)	24,2 (23)	46,0 (29)	$P\varphi^{**} < 0,01^{**}$
Гематурия, % (n)	7,4 (7)	14,3 (9)	$P\varphi^{**} > 0,05^{**}$
Цилиндрурия, % (n)	7,4 (7)	14,3 (9)	$P\varphi^{**} > 0,05^{**}$
Бактериурия, % (n)	8,4 (8)	30,2 (19)	$P\varphi^{**} < 0,01^{**}$

Примечание: $P\varphi^{**}$ — статистически значимое различие групп по качественно определенному признаку по методу углового преобразования Фишера.

Note: $**P\varphi$ refers to a statistically significant difference between groups on a qualitatively defined attribute, Fisher's angular transformation.

Для определения прогностической значимости показателей общего анализа мочи при диагностике почечной дисфункции использовали ROC-анализ: для каждой группы больных ЦП, мужчин и женщин, строили ROC-кривую, определяли чувствительность (процент истинных положительных ответов) и специфичность (процент истинных отрицательных ответов) теста, индекс Юдена, а также площадь под ROC-кривой — AUROC.

У мужчин с ЦП алкогольного генеза в прогнозировании почечной дисфункции показатель AUROC = 0,902, чувствительность — 81,82%, специфичность — 80,77%, индекс Юдена — 0,62, что является отличной качественной моделью диагностики. В группе женщин с ЦП алкогольного генеза в прогнозировании почечной дисфункции показатель AUROC = 0,881, чувствительность — 75,00%, специфичность — 85,71%, индекс Юде-

на — 0,60, что является хорошей качественной моделью диагностики (рис. 3, 4).

Использование обученной нейронной сети позволяет быстро с высокой достоверностью получать качественные оценки моделируемого процесса, а также анализировать влияние изменения одного, нескольких или различных комбинаций входных параметров на классифицируемый показатель.

Карты выигрышей — это наглядный способ оценить различную эффективность разных моделей. Помимо помощи в оценке того, насколько хороша прогностическая модель, она также может визуально показать, как скорость ответа целевой группы может отличаться от скорости ответа случайно выбранной группы.

На рисунке 5 представлены кумулятивные карты выигрышей для диагностики почечной

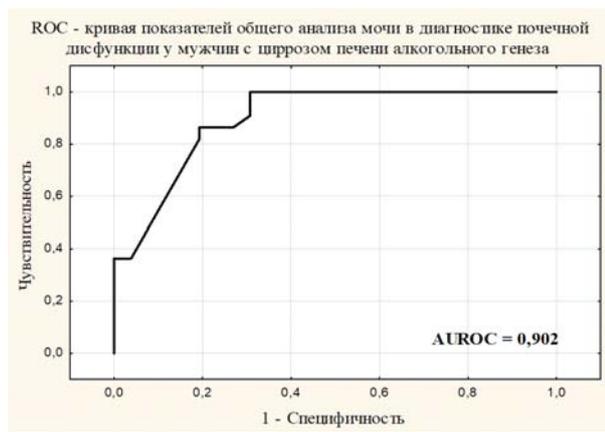


Рис. 3. ROC-кривая общего анализа мочи в диагностике почечной дисфункции у мужчин с алкогольным циррозом печени.

Fig.3. ROC-curve of the urine test in the diagnosis of renal dysfunction in men with alcoholic liver cirrhosis.

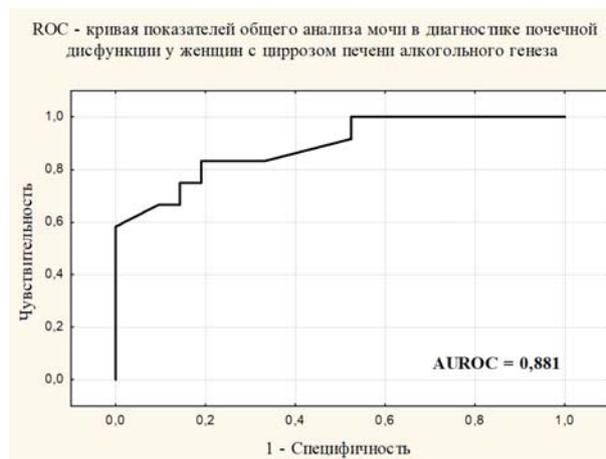


Рис. 4. ROC-кривая общего анализа мочи в диагностике почечной дисфункции у женщин с циррозом печени алкогольного генеза.

Fig. 4. ROC-curve of the urine test in the diagnosis of renal dysfunction in women with alcoholic liver cirrhosis.

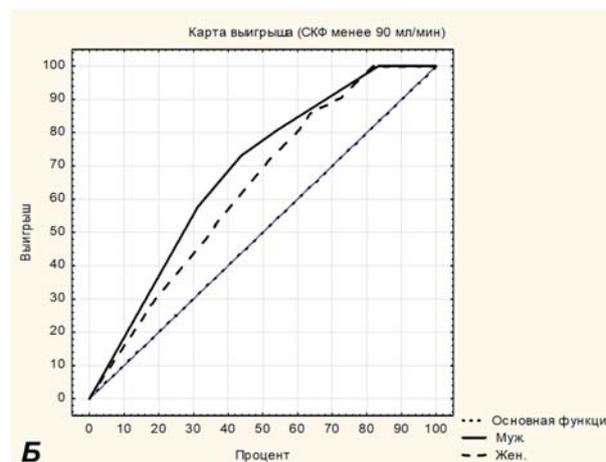
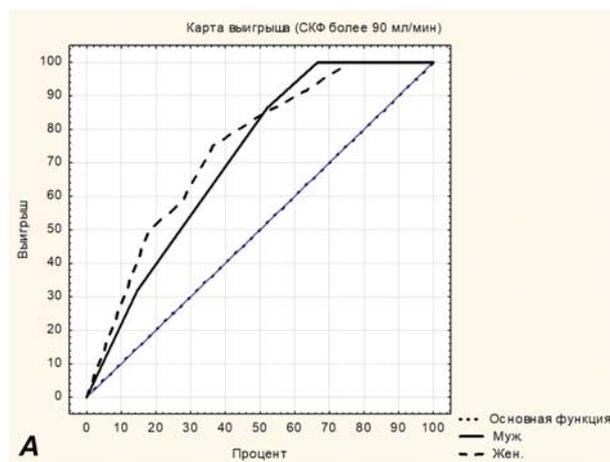


Рис. 5. А, Б — кумулятивные карты выигрышей показателей общего анализа мочи у мужчин и женщин с алкогольным циррозом печени с сохраненной и нарушенной функцией почек.

Fig. 5. А, Б — Gains charts of urine test in men and women with alcoholic liver cirrhosis with preserved and impaired renal function.

дисфункции у мужчин и женщин с алкогольным ЦП с помощью общего анализа мочи, которые демонстрируют преимущество предлагаемой прогностической модели, особенно у мужчин в группе со СКФ > 90 мл/мин.

Дополнительные результаты исследования

Не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В результате исследования показателей функции почек были выявлены достоверное снижение СКФ ($p = 0,021$) и достоверное повышение соотношения альбумин/креатинин мочи ($p < 0,0001$)

у женщин с алкогольным ЦП, по сравнению с мужчинами. В группах больных, разделенных в зависимости от СКФ, достоверно значимые отличия имели только уровень мочевины и креатинина крови ($p < 0,05$).

В мочевоом синдроме у больных ЦП алкогольной этиологии также выявлены гендерные особенности: у женщин в нашем исследовании в 2 раза чаще встречается инфекционное поражение мочеполовой системы. Эта закономерность подтверждается более высокой частотой лейкоцитурии ($p < 0,01$), бактериурии ($p < 0,01$) и протеинурии ($p < 0,05$) у женщин по сравнению с мужчинами. Так, частота встречаемости протеинурии у женщин и мужчин была 65,1 и 49,5% соответственно. А сочетание протеинурии и ге-

матурии в общем анализе мочи говорит о почечном происхождении последней, но гендерные отличия не были достоверны ($p > 0,05$).

Как следует из приведенных данных ROC-анализа, показатели общего анализа мочи в идентификации почечной дисфункции у мужчин и у женщин с алкогольным ЦП имеют высокую прогностическую значимость (AUROC = 0,902 и чувствительность — 81,82%, AUROC = 0,881 и чувствительность — 75,00% соответственно).

Ограничения исследования

Не выявлены.

Интерпретация результатов исследования

Точная оценка функции почек у больных ЦП имеет решающее значение для клинического ведения. При применении креатинина сыворотки у пациентов с ЦП часто наблюдается завышение функции почек. Факторы риска, связанные с переоценкой, включают женский пол, нарушение функции печени и снижение мышечной массы у мужчин [26].

Снижение СКФ и экскреторной функции почек у женщин с алкогольным ЦП по сравнению с мужчинами с таким же диагнозом свидетельствует о выраженности гепаторенального рефлекса, который активируется разрушением гепатоцитов с последующим уменьшением скорости образования в печени мочегонных факторов [27, 28].

Выявленные изменения указывают на то, что у женщин с алкогольным ЦП нарушения функционального состояния почек развиваются раньше и встречаются в 2 раза чаще, чем у мужчин. Следует отметить, что это может быть связано с наличием частой встречаемости хронического пиелонефрита в анамнезе у лиц женского пола.

По данным литературы, частота развития инфекций мочевой системы у пациентов с ЦП составляет 20–45%, они являются фактором риска развития бактериемии, при возникновении которой в несколько раз увеличивается риск неблагоприятных исходов у таких больных [29–31]. А частота развития хронического пиелонефрита у женщин в возрасте 45–60 лет без алкогольного цирроза печени в 6 раз выше, чем у мужчин в той же возрастной категории².

Часто течение инфекции мочевой системы у пациентов с ЦП алкогольной этиологией харак-

теризуется отсутствием болевого синдрома, расстройств мочеиспускания и больные не предъявляют никаких патогномичных и специфических жалоб. Повышение температуры тела и наличие лейкоцитоза у таких больных не имеет четкой взаимосвязи с мочевой инфекцией и может иметь связь с другими патологическими изменениями при ЦП. Так, у мужчин с мочевой инфекцией лейкоцитоз встречался в 10,9% случаев, а у женщин — в 11,6%. Субфебрильная температура — в 5,4% и 9,3% случаев соответственно.

Карта выигрышей общего анализа мочи для прогнозирования почечной дисфункции с использованием статистических моделей по сравнению с использованием только основной статистической информации наглядно представляет преимущество у мужчин, чем у женщин, при СКФ > 90 мл/мин. А при развитии почечной дисфункции эти показатели одинаковые. Созданная модель нейросетевого анализа позволяет с достаточной вероятностью предсказывать риск развития дисфункции почек у мужчин и женщин с алкогольным ЦП.

Гендерные особенности патологии мочевыделительной системы сохраняют свое клиническое значение при алкогольной болезни печени. Выявленные нами различия почечной дисфункции и мочевого синдрома у женщин при ЦП алкогольного генеза более выражены, чем у мужчин. В силу анатомо-физиологических особенностей развитие хронического пиелонефрита наблюдается чаще у женщин, чем у мужчин, особенно в молодом и среднем возрасте. Алкогольная болезнь печени тяжелее протекает также у женщин. Сочетание алкогольной болезни печени и наличие в анамнезе хронического пиелонефрита или присоединение инфекционного процесса на фоне ЦП алкогольной этиологии у женщин будет способствовать более быстрому прогрессированию почечной недостаточности в частности и алкогольной болезни печени в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Почечная дисфункция у женщин с алкогольным циррозом печени развивается чаще, чем у мужчин. Это подтверждается достоверным снижением скорости клубочковой фильтрации ($p = 0,029$) и повышением соотношения альбумин/креатинин мочи ($p < 0,0001$), что свидетельствует о формировании хронической болезни почек. Мочевой синдром у женщин с алкогольной болезнью печени по сравнению с мужчинами отличается выраженной частотой протеинурии

² Рязанцев В.Е., Савлук П.А., Рязанцев Е.В., Антипкин И.И., Черепкин А.В., Байтяков А.Е., Кузнецов А.В., Казаева М.А., Пахомов Д.М. Характеристика внебольничной мочевой инфекции в зависимости от пола и возраста. *MEDICUS*. 2016; 10(4): 66–70.

(65,1%), лейкоцитурии (46,0%) и бактериурии (30,2%), что свидетельствует о прогрессировании почечной недостаточности и более тяжелом течении основного заболевания, чем у мужчин. Применение нейросетевого механизма для прогнозирования почечной дисфункции у мужчин и женщин с алкогольным циррозом печени по показателям общего анализа мочи обеспечивает высокую предсказательную способность.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (бульвар Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, Россия), протокол № 4 от 15.04.2021 г. Перед началом исследования все

пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The conducted research complies with the standards of the Declaration of Helsinki, approved by the Ethics Committee of Vernadsky Crimean Federal University (5/7 Lenina boulevard, Simferopol, Russia), protocol No. 4 of 15.04.2021. Written informed consent was obtained from the patients before the start of the study and prior to examination.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no sponsorship was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Grego S., Pasotti E., Moccetti T., Maggioni A.P. "Sex and gender medicine": il principio della medicina di genere [Sex and gender medicine: the foundation of gender medicine]. *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 2020; 21(8): 602–606 (Italian). DOI: 10.1714/3405.33894.
- Durazzo M., Belci P., Collo A., Prandi V., Pistone E., Martorana M., Gambino R., Bo S. Gender specific medicine in liver diseases: a point of view. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(9): 2127–2135. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2127
- Rubin J.B., Srisengfa Y.T., Albhaisi S., Acharya C., Nangia G., Shaikh T., Thacker L.R., Reddy K.R., Tandon P., Bajaj J.S., Lai J.C. Hospitalized Women With Cirrhosis Have More Nonhepatic Comorbidities and Associated Complications Than Men. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18(13): 3046–3048. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.043
- Peacock A., Leung J., Larney S., Colledge S., Hickman M., Rehm J., Giovino G.A., West R., Hall W., Griffiths P., Ali R., Gowing L., Marsden J., Ferrari A.J., Grebely J., Farrell M., Degenhardt L. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction*. 2018; 113(10): 1905–1926. DOI: 10.1111/add.14234
- GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5(3): 245–266. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J. Hepatol.* 2018; 69(1): 154–181. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.018
- Kim D.K., Kim Y.H., Jang H.H., Park J., Kim J.R., Koh M., Jeong W.I., Koo S.H., Park T.S., Yun C.H., Park S.B., Chiang J.Y.L., Lee C.H., Choi H.S. Estrogen-related receptor γ controls hepatic CB1 receptor-mediated CYP2E1 expression and oxidative liver injury by alcohol. *Gut*. 2013; 62(7): 1044–1054. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303347
- Bataller R., Cabezas J., Aller R., Ventura-Cots M., Abad J., Albillos A., Altamirano J., Arias-Loste M.T., Bañares R., Caballería J., Caballería L., Carrión J.A., Diago M., Fernández Rodríguez C., Gallego R., García-Cortés M., García-Monzón C., Genescà J., Ginés P., Hernandez-Guerra M., Jorquera F., Lliogña A., Molina E., Pareja M.J., Planas R., Tomé S., Salmerón J., Romero-Gómez M. Alcohol-related liver disease. Clinical practice guidelines. Consensus document sponsored by AEEH. *Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 42(10): 657–676 (English, Spanish). DOI: 10.1016/j.gastrohep.2019.09.006
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Луныков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(6): 20–40. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40
- Milic J., Glisic M., Voortman T., Borba L.P., Asllanaj E., Rojas L.Z., Troup J., Kieffe-de Jong J.C., van Beeck E., Muka T., Franco O.H. Menopause, ageing, and alcohol use disorders in women. *Maturitas*. 2018; 111: 100–109. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.03.006
- Huelin P., Piano S., Solà E., Stanco M., Solé C., Moreira R., Pose E., Fasolato S., Fabrellas N., de Prada G., Pilutti C., Graupera I., Ariza X., Romano A., Elia C., Cárdenas A., Fernández J., Angeli P., Ginès P. Validation of a Staging System for Acute Kidney In-

- jury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 15(3): 438–445.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.09.156
12. Parke C.Y., Martin P., Bunnapradist S. Renal dysfunction in cirrhosis. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*. 2015; 5(6): 150–153. DOI: 10.1002/clid.485
13. Lum E.L., Homkralas P., Bunnapradist S. Evaluation of Renal Disease in Patients With Cirrhosis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2020; 54(4): 314–321. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001325
14. Михайлова З.Д., Пивоваров Д.В., Пивоварова А.Р. Почки как орган-мишень в кардиоонкологии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(3): 92–104. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-3-92-104
15. Angeli P., Garcia-Tsao G., Nadim M.K., Parikh C.R. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J. Hepatol.* 2019; 71(4): 811–822. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002
16. Huelin P., Solà E., Elia C., Solé C., Risso A., Moreira R., Carol M., Fabrellas N., Bassegoda O., Juanola A., de Prada G., Albertos S., Piano S., Graupera I., Ariza X., Napoleone L., Pose E., Filella X., Morales-Ruiz M., Rios J., Fernández J., Jiménez W., Poch E., Torres F., Ginès P. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology*. 2019; 70(1): 319–333. DOI: 10.1002/hep.30592
17. Kim T.H., Lee H.A., Seo Y.S., Lee Y.R., Yim S.Y., Lee Y.S., Suh S.J., Jung Y.K., Kim J.H., An H., Yim H.J., Yeon J.E., Byun K.S., Um S.H.; Korean Study Group of Portal Hypertension. Assessment and prediction of acute kidney injury in patients with decompensated cirrhosis with serum cystatin C and urine N-acetyl-β-D-glucosaminidase. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 34(1): 234–240. DOI: 10.1111/jgh.14387
18. Rognant N., Lemoine S. Evaluation of renal function in patients with cirrhosis: where are we now? *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(10): 2533–2541. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2533
19. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю., Кривошеев А.Б., Сас Е.И., Тарасова Л.В., Трухан Д.И., Хлынова О.В., Цыганова Ю.В. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 174(2): 4–28. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28
20. Дронов С.В., Фоменко А.П. Способ оценки прогностической силы бинарного показателя. *Известия Алтайского государственного университета*. 2017; 4(96): 89–93. DOI: 10.14258/izvasu(2017)4-15
21. Лазаренко В.А., Антонов А.Е., Маркарпурат В.К., Awad K. Опыт нейросетевой диагностики и прогнозирования язвенной болезни по результатам анализа факторов риска. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17(3): 88–95. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-88-95
22. Weaver R.G., James M.T., Ravani P., Weaver C.G.W., Lamb E.J., Tonelli M., Manns B.J., Quinn R.R., Jun M., Hemmelgarn B.R. Estimating Urine Albumin-to-Creatinine Ratio from Protein-to-Creatinine Ratio: Development of Equations using Same-Day Measurements. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 31(3): 591–601. DOI: 10.1681/ASN.2019060605
23. Mejia J.R., Fernandez-Chinguel J.E., Dolores-Maldonado G., Becerra-Chauca N., Goicochea-Lugo S., Herrera-Añazco P., Zafra-Tanaka J.H., Taype-Rondan A. Diagnostic accuracy of urine dipstick testing for albumin-to-creatinine ratio and albuminuria: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2021; 7(11): e08253. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e08253
24. Tran A.C., Melchinger H., Weinstein J., Shaw M., Kent C., Perazella M.A., Wilson F.P., Parikh C.R., Moledina D.G. Urine testing to differentiate glomerular from tubulointerstitial diseases on kidney biopsy. *Pract. Lab. Med.* 2022; 30: e00271. DOI: 10.1016/j.plabm.2022.e00271
25. Hamadah A.M., Gharaibeh K., Mara K.C., Thompson K.A., Lieske J.C., Said S., Nasr S.H., Leung N. Urinalysis for the diagnosis of glomerulonephritis: role of dysmorphic red blood cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33(8): 1397–1403. DOI: 10.1093/ndt/gfx274
26. Yoo J.J., Kim S.G., Kim Y.S., Lee B., Lee M.H., Jeong S.W., Jang J.Y., Lee S.H., Kim H.S., Kim Y.D., Cheon G.J. Estimation of renal function in patients with liver cirrhosis: Impact of muscle mass and sex. *J. Hepatol.* 2019; 70(5): 847–854. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.030
27. Fagundes C., Barreto R., Guevara M., Garcia E., Solà E., Rodríguez E., Graupera I., Ariza X., Pereira G., Alfaro I., Cárdenas A., Fernández J., Poch E., Ginès P. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2013; 59(3): 474–481. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.036
28. Ohashi N., Tsuji N., Naito Y., Iwakura T., Isobe S., Ono M., Fujikura T., Tsuji T., Sakao Y., Yasuda H., Kawamura K., Sakaguchi T., Kato A., Fujigaki Y. Relationship between urinary fractional excretion of sodium and life prognosis in liver cirrhosis patients. *Hepatol. Res.* 2013; 43(11): 1156–1162. DOI: 10.1111/hepr.12068
29. Béjar-Serrano S., Del Pozo P., Fernández-de la Varga M., Benlloch S. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with liver cirrhosis in a tertiary referral hospital. *Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 42(4): 228–238 (English, Spanish). DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.07.017
30. Бессонов П.Д., Борзунов И.В., Бессонова Е.Н. Особенности течения инфекции мочевыводящего тракта у больных декомпенсированным циррозом печени, включенных в лист ожидания трансплантации печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(5): 57–64. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-57-64

31. Piotrowski D., Sączewska-Piotrowska A., Jaroszewicz J., Boroń-Kaczmarska A. Lymphocyte-To-Monocyte Ratio as the Best Simple Predictor of Bacterial

Infection in Patients with Liver Cirrhosis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17(5): 1727. DOI: 10.3390/ijerph17051727

REFERENCES

- Grego S., Pasotti E., Moccetti T., Maggioni A.P. "Sex and gender medicine": il principio della medicina di genere [Sex and gender medicine: the foundation of gender medicine]. *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 2020; 21(8): 602–606 (Italian). DOI: 10.1714/3405.33894.
- Durazzo M., Belci P., Collo A., Prandi V., Pistone E., Martorana M., Gambino R., Bo S. Gender specific medicine in liver diseases: a point of view. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(9): 2127–2135. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2127
- Rubin J.B., Srisengfa Y.T., Albhaisi S., Acharya C., Nangia G., Shaikh T., Thacker L.R., Reddy K.R., Tandon P., Bajaj J.S., Lai J.C. Hospitalized Women With Cirrhosis Have More Nonhepatic Comorbidities and Associated Complications Than Men. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18(13): 3046–3048. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.043
- Peacock A., Leung J., Larney S., Colledge S., Hickman M., Rehm J., Giovino G.A., West R., Hall W., Griffiths P., Ali R., Gowing L., Marsden J., Ferrari AJ, Grebely J, Farrell M, Degenhardt L. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction*. 2018; 113(10): 1905–1926. DOI: 10.1111/add.14234
- GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5(3): 245–266. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J. Hepatol.* 2018; 69(1): 154–181. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.018
- Kim D.K., Kim Y.H., Jang H.H., Park J., Kim J.R., Koh M., Jeong W.I., Koo S.H., Park T.S., Yun C.H., Park S.B., Chiang J.Y.L., Lee C.H., Choi H.S. Estrogen-related receptor γ controls hepatic CB1 receptor-mediated CYP2E1 expression and oxidative liver injury by alcohol. *Gut*. 2013; 62(7): 1044–1054. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303347
- Bataller R., Cabezas J., Aller R., Ventura-Cots M., Abad J., Albillos A., Altamirano J., Arias-Loste M.T., Bañares R., Caballería J., Caballería L., Carrión J.A., Diago M., Fernández Rodríguez C., Gallego R., García-Cortes M., García-Monzón C., Genescà J., Ginés P., Hernandez-Guerra M., Jorquera F., Lligoña A., Molina E., Pareja M.J., Planas R., Tomé S., Salmerón J., Romero-Gómez M. Alcohol-related liver disease. Clinical practice guidelines. Consensus document sponsored by AEEH. *Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 42(10): 657–676 (English, Spanish). DOI: 10.1016/j.gastrohep.2019.09.006
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Sivolap Yu.P., Lunkov V.D., Zharkova M.S., Maslennikov R.V. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; 27(6): 20–40 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40
- Milic J., Glisic M., Voortman T., Borba L.P., Asllanaj E., Rojas L.Z., Troup J., Kieffe-de Jong J.C., van Beeck E., Muka T., Franco O.H. Menopause, ageing, and alcohol use disorders in women. *Maturitas*. 2018; 111: 100–109. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.03.006
- Huelin P., Piano S., Solà E., Stanco M., Solé C., Moreira R., Pose E., Fasolato S., Fabrellas N., de Prada G., Pilutti C., Graupera I., Ariza X., Romano A., Elia C., Cárdenas A., Fernández J., Angeli P., Ginès P. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 15(3): 438–445.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.09.156
- Parke C.Y., Martin P., Bunnapradist S. Renal dysfunction in cirrhosis. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*. 2015; 5(6): 150–153. DOI: 10.1002/cld.485
- Lum E.L., Homkrais P., Bunnapradist S. Evaluation of Renal Disease in Patients With Cirrhosis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2020; 54(4): 314–321. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001325
- Mikhailova Z.D., Pivovarov D.V., Pivovarova A.R. Kidney as a Target Organ in Cardiac Oncology. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020; 27(3): 92–104 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-3-92-104
- Angeli P., Garcia-Tsao G., Nadim M.K., Parikh C.R. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J. Hepatol.* 2019; 71(4): 811–822. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002
- Huelin P., Solà E., Elia C., Solé C., Risso A., Moreira R., Carol M., Fabrellas N., Bassegoda O., Juanola A., de Prada G., Albertos S., Piano S., Graupera I., Ariza X., Napoleone L., Pose E., Filella X., Morales-Ruiz M., Rios J., Fernández J., Jiménez W., Poch E., Torres F., Ginès P. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology*. 2019; 70(1): 319–333. DOI: 10.1002/hep.30592

17. Kim T.H., Lee H.A., Seo Y.S., Lee Y.R., Yim S.Y., Lee Y.S., Suh S.J., Jung Y.K., Kim J.H., An H., Yim H.J., Yeon J.E., Byun K.S., Um S.H.; Korean Study Group of Portal Hypertension. Assessment and prediction of acute kidney injury in patients with decompensated cirrhosis with serum cystatin C and urine N-acetyl- β -D-glucosaminidase. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 34(1): 234–240. DOI: 10.1111/jgh.14387
18. Rognant N., Lemoine S. Evaluation of renal function in patients with cirrhosis: where are we now? *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(10): 2533–2541. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2533
19. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Tarasova L.V., Krivosheev A.B., Sas E.I., Eremina E.Yu., Trukhan D.I., Hlynova O.V., Tsyganova Yu.V. Adult Alcoholic Liver Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020; 174(2): 4–28 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28
20. Dronov S.V., Fomenko A.P. A method for estimating the predictive power of a binary indicator. *Izvestiya of Altai State University.* 2017; 4(96): 89–93 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14258/izvasu(2017)4-15
21. Lazarenko V.A., Antonov A.E., Markapuram V.K., Awad K. Experience of neuronet diagnosis and prediction of peptic ulcer disease by results of risk factors' analysis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17(3): 88–95 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-88-95
22. Weaver R.G., James M.T., Ravani P., Weaver C.G.W., Lamb E.J., Tonelli M., Manns B.J., Quinn R.R., Jun M., Hemmelgarn B.R. Estimating Urine Albumin-to-Creatinine Ratio from Protein-to-Creatinine Ratio: Development of Equations using Same-Day Measurements. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 31(3): 591–601. DOI: 10.1681/ASN.2019060605
23. Mejia J.R., Fernandez-Chinguel J.E., Dolores-Maldonado G., Becerra-Chauca N., Goicochea-Lugo S., Herrera-Añazco P., Zafra-Tanaka J.H., Taype-Rondan A. Diagnostic accuracy of urine dipstick testing for albumin-to-creatinine ratio and albuminuria: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2021; 7(11): e08253. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e08253
24. Tran A.C., Melchinger H., Weinstein J., Shaw M., Kent C., Perazella M.A., Wilson F.P., Parikh C.R., Moledina D.G. Urine testing to differentiate glomerular from tubulointerstitial diseases on kidney biopsy. *Pract. Lab. Med.* 2022; 30: e00271. DOI: 10.1016/j.plabm.2022.e00271
25. Hamadah A.M., Gharaibeh K., Mara K.C., Thompson K.A., Lieske J.C., Said S., Nasr S.H., Leung N. Urinalysis for the diagnosis of glomerulonephritis: role of dysmorphic red blood cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33(8): 1397–1403. DOI: 10.1093/ndt/gfx274
26. Yoo J.J., Kim S.G., Kim Y.S., Lee B., Lee M.H., Jeong S.W., Jang J.Y., Lee S.H., Kim H.S., Kim Y.D., Cheon G.J. Estimation of renal function in patients with liver cirrhosis: Impact of muscle mass and sex. *J. Hepatol.* 2019; 70(5): 847–854. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.030
27. Fagundes C., Barreto R., Guevara M., Garcia E., Solá E., Rodríguez E., Graupera I., Ariza X., Pereira G., Alfaro I., Cárdenas A., Fernández J., Poch E., Ginès P. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2013; 59(3): 474–481. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.036
28. Ohashi N., Tsuji N., Naito Y., Iwakura T., Isobe S., Ono M., Fujikura T., Tsuji T., Sakao Y., Yasuda H., Kawamura K., Sakaguchi T., Kato A., Fujigaki Y. Relationship between urinary fractional excretion of sodium and life prognosis in liver cirrhosis patients. *Hepatol. Res.* 2013; 43(11): 1156–1162. DOI: 10.1111/hepr.12068
29. Béjar-Serrano S., Del Pozo P., Fernández-de la Varga M., Benlloch S. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with liver cirrhosis in a tertiary referral hospital. *Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 42(4): 228–238 (English, Spanish). DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.07.017
30. Bessonov P.D., Borzunov I.V., Bessonova E.N. Urinary tract infections in patients with decompensated liver cirrhosis, listed for liver transplantation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017; 27(5): 57–64 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-57-64
31. Piotrowski D., Sączewska-Piotrowska A., Jaroszewicz J., Boroń-Kaczmarek A. Lymphocyte-To-Monocyte Ratio as the Best Simple Predictor of Bacterial Infection in Patients with Liver Cirrhosis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(5): 1727. DOI: 10.3390/ijerph17051727

ВКЛАД АВТОРОВ

Крутикова М.С.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или иных формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Вострикова А.Н.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление лабораторных образцов.

Якубова Э.Ф.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление лабораторных образцов.

Польская Л.В.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Крутиков С.Н.

Разработка концепции — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Krutikova M.S.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content and remarks; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Conducting statistical analysis — application of statistical, mathematical, computational or other formal methods for the analysis and synthesis of data.

Vostrikova A.N.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work.

Resource support of the research — provision of laboratory samples for analysis.

Yakubova E.F.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content and remarks.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Resource support of the research — provision of laboratory samples for analysis.

Polskaya L.V.

Conceptualization — concept statement.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Krutikov S.N.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Methodology development — development and design of methodology.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Крутикова Марина Сергеевна* — доцент кафедры внутренней медицины № 1 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0001-6200-8524>

Контактная информация: e-mail: marina_ua_22@mail.ru; тел.: +7 (978) 887-96-04;

бульвар Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295006, Россия

Вострикова Александра Николаевна — студентка кафедры внутренней медицины № 1 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0002-5100-1535>

Якубова Эльвина Февзиевна — ассистент кафедры внутренней медицины № 1 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0002-1622-6069>

Польская Людмила Владимировна — доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0002-9594-2695>

Крутиков Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 2 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0002-1354-095X>

Marina S. Krutikova* — Assoc. Prof., Department of Internal Medicine No.1, Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0001-6200-8524>

Contact information: e-mail: marina_ua_22@mail.ru; tel.: +7 (978)887-96-04;

boulevard Lenina, 5/7, Simferopol, 295006, Russia

Alexandra N. Vostrikova — Student, Department of Internal Medicine No.1, Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0002-5100-1535>

Elvina F. Yakubova — Assistant, Department of Internal Medicine No. 1, Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0002-1622-6069>

Lyudmila V. Polskaya — Assoc. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0002-9594-2695>

Sergey N. Krutikov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Medicine No. 2, Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0002-1354-095X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПАРОДОНТИТА С ПОМОЩЬЮ НЕЙРОСЕТЕВОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ: КОГОРТНОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Д. Перова^{1*}, Д.Д. Самохвалова¹, А.А. Халафян², В.А. Акинъшина²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет»
ул. Ставропольская, д. 149, г. Краснодар, 350040, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Общепринятыми оценками риска прогрессирования пародонтита в настоящее время являются детерминанты косвенной стабильности: пародонтальные карманы, персистирующая кровоточивость десен, подвижность зубов, локальные факторы риска. В эпоху персонализированной медицины актуальным решением было бы основывать выбор пародонтальной терапии не на широких клинических рекомендациях, а на единовременном рассмотрении максимально доступного спектра индивидуальных показателей с учетом факторов риска.

Цель исследования — определить относительный риск прогрессирования пародонтита после активной базовой терапии у пациентов с помощью нейросетевого моделирования.

Методы. Когортное ретроспективное исследование проведено по данным медицинских карт 109 пациентов обоего пола, в возрасте от 30 до 70 лет, после базового пародонтального лечения хронического пародонтита (легкой, средней и тяжелой степени) в период с 1999 по 2016 год и находившихся на поддерживающей пародонтальной терапии (ППТ) от 5 до 20 лет. В работе учитывались данные объективного обследования опорного аппарата зубов и категориальные показатели (всего 24), оцененные до лечения, через 4–6 месяцев после базового (активного) лечения и в сроки 5 лет \leq ППТ \leq 20 лет. По итогам анализа описательных статистик определены целевые количественные показатели для прогностического моделирования исходов лечения пациентов пародонтитом и определения остаточного риска прогрессирования болезни. Статистическая обработка полученных данных проведена посредством пакета Statistica 13.3 (Tibco, USA). Сравнение средних значений показателей в различные сроки проводили с помощью критериев знаков и Вилкоксона; для оценки связей между предикторами и целевыми показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Во всех случаях анализа принят уровень статистической значимости $p = 0,05$. В качестве инструментария построения нейросетевых моделей использовали автоматизированные нейронные сети DataMining программы Statistica. Решение задачи классификации уровня риска прогрессирования болезни достигнуто проведением ROC AUC анализа. Предсказательную силу модели оценивали при помощи показателей чувствительности и специфичности.

Результаты. В когорте определена неоднородная динамика предикторных переменных, характеризующих состояние опорного аппарата зубов. Исходы регенеративной хирургии пародонта, независимо от пола, возраста пациентов и сопутствующих общих

заболеваний, существенно превзошли таковые при иных подходах за счет формирования нового зубодесневого прикрепления, хотя и в разном объеме. Дополнительный положительный функциональный исход отмечен при восстановлении целостности зубных рядов дентальными имплантатами, без взаимоповреждающих эффектов. Поскольку обнаружение взаимосвязей между показателями не предполагает знака равенства с прогностической ценностью, были построены прогностические модели для целевых показателей и стратификации относительного риска прогрессирования пародонтита с помощью автоматизированных нейронных сетей. Из 1000 автоматически построенных и обученных нейросетей — двухслойных персептронов выбраны сети с наилучшими прогностическими свойствами. Чувствительность модели прогнозирования относительного риска на обучающей, контрольной и тестовой выборках соответствовала 90, 67, 80%; специфичность модели соответствовала 81,481, 85,714, 100%. В целом в исследовательской когорте чувствительность и специфичность составили 85,937 и 86,666%. Площадь под кривой ROC AUC равна 0,859.

Заключение. Использование алгоритма искусственного интеллекта — построения нейронных сетей для целевых предикторов и стратификации относительного риска прогрессирования пародонтита — имеет преимущества перед классическими методами: позволяет решать задачи классификации и регрессии с категориальными и количественными предикторными переменными, используя данные произвольной природы большого и малого объема. Практическая реализация результатов исследования нашла отражение в разработке калькулятора относительного риска на основании написанной программы для ЭВМ.

Ключевые слова: пародонтит, относительный риск, прогностические модели, искусственная нейронная сеть, поддерживающая пародонтальная терапия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Перова М.Д., Самохвалова Д.Д., Халафян А.А., Акиншина В.А. Определение относительного риска прогрессирования пародонтита с помощью нейросетевого моделирования: когортное ретроспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(5): 44–62. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-44-62>

Получена: 08.04.2022

Получена после доработки: 08.07.2022

Принята к публикации: 17.08.2022

ASSESSMENT OF RELATIVE RISK FOR PERIODONTITIS PROGRESSION USING NEURAL NETWORK MODELING: COHORT RETROSPECTIVE STUDY

Marina D. Perova^{1,*}, Dina D. Samochvalova¹, Aleksan A. Khalafyan², Vera A. Akinshina²

¹Kuban State Medical University
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

²Kuban State University
Stavropolskaya str., 149, Krasnodar, 350040, Russia

ABSTRACT

Background. Currently accepted risk assessments of periodontitis progression are determinants of indirect stability: periodontal pockets, persistent bleeding of the gums, tooth mobility,

local risk factors. In the era of case-oriented medicine, a relevant solution would be to choose periodontal therapy according to one-time consideration of the maximum available range of individual risk factors rather than on general clinical guidelines.

Objectives. The study was aimed at determining the relative risk of periodontitis progression after active basic therapy using neural network modeling.

Methods. A cohort retrospective study was performed on 109 patients of both sexes, aged 30 to 70 years, after basic treatment of chronic periodontitis (mild, moderate and severe) in the period from 1999 to 2016, who were on supportive periodontal therapy (SPT) for 5 years \leq SPT \leq 20 years. The authors considered data from objective examination of the periodontium and categorical indices (24 in total) assessed before treatment, 4–6 months after basic (active) treatment and 5 years \leq SPT \leq 20 years. Following the analysis of descriptive statistics, target quantitative indices were determined for prognostic modeling of treatment outcomes in periodontitis patients and calculating the residual risk of disease progression. Statistical processing of obtained data was carried out using the Statistica 13.3 package (Tibco, USA). Mean values of the indicators at different time points were compared by means of Wilcoxon's and Signs criteria; Spearman's rank correlation coefficient was used to evaluate relevance between predictors and target indicators. The level of statistical significance $p = 0.05$ was accepted in all cases of analysis. DataMining, an automated neural network of Statistica software, was used as a tool to build neural network models. The task of classifying the level of risk of disease progression was solved by means of ROC analysis. The prognostic potential of the model was assessed using sensitivity and specificity measures.

Results. The heterogeneous dynamics of predictor variables describing the state of the periodontium was determined. The outcomes of regenerative periodontal surgery, regardless of gender, age of patients and comorbidities, significantly outperformed those of other approaches, due to the formation of a new dentogingival attachment, although to different extent. Another positive functional outcome was recorded in restoring the dentition integrity by implantation, without any mutually damaging effects. Since revealing the interrelationships between indicators is not equivalent to the predictive value, prognostic models were built for target indicators and stratification of the relative risk of periodontitis progression using automated neural networks. The networks with the best prognostic properties were selected out of 1000 automatically built and trained neural networks — double-layer perceptrons. The sensitivity of the relative risk prognostic model on the training, control and test samples made up 90%, 67%, 80%; the specificity of the model made up 81.481%, 85.714%, 100%. Overall, in the cohort, the sensitivity and specificity accounted for 85.937% and 86.666%. The area under the curve (ROC AUC) is 0.859.

Conclusion. The use of an artificial intelligence algorithm for the construction of neural networks for target predictors and stratification of the relative risk of periodontitis progression has advantages over classical methods — it is instrumental in solving classification and regression problems with categorical and quantitative predictor variables using data of arbitrary nature of large and small volumes. The practical implementation of the study results is reflected in the development of a relative risk calculator based on a written computer program.

Keywords: periodontitis, relative risk, prognostic models, artificial neural network, supportive periodontal therapy

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

For citation: Perova M.D., Samochvalova D.D., Khalafyan A.A., Akinshina V.A. Assessment of Relative Risk for Periodontitis Progression Using Neural Network Modeling: Cohort Retrospective Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(5): 44–62 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-44-62>

Received: 08.04.2022

Received after revision: 08.07.2022

Accepted: 17.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

Для определения возможного прогрессирования болезни известны различные методы оценки остаточного риска с профилированием параметров как на уровне зубов (функционально ориентированные группы зубов, витальные зубы или пролеченные эндодонтически, вовлечение фуркационного пространства, наличие периапикальных процессов, степень утраты костной опоры, подвижность зубов, количество утраченных зубов), так и на уровне пациента (пол, возраст, статус курения, коморбидные состояния, уровень приверженности к лечению — интервалы между сессиями ППТ) [1–5]. Проведены исследования в поддержку того, в какой степени предопределенная частота сессий ППТ может обеспечить стабильное состояние тканей пародонта в отдаленные сроки; выявлены факторы, влияющие на временную дистанцию и манипуляционную наполненность сессий ППТ [6, 7]. Вместе с тем не устранены разногласия по поводу оптимальных подходов к ППТ из-за трудностей точной диагностики активности заболевания и возможностей прогнозировать разрушительный процесс в опорном аппарате зубов в отдаленные сроки наблюдений за пациентами. При этом важность контроля факторов риска, например путем удаления бактериального налета, над- и поддесневых зубных отложений, широко признана. Поэтому вмешательства сосредоточились в основном на стратегиях улучшения индивидуального гигиенического ухода за деснами и зубами, контроле уровня мотивации и приверженности пациентов к лечению, устранения условий для микробных скоплений и управления рецидивирующими или сохраняющими свою активность очагами заболевания.

К настоящему моменту не определены диагностические параметры адекватности прогноза результатов лечения заболеваний пародонта [8]. В отечественных научных исследованиях мы не встретили расчетов относительного риска прогрессирования пародонтита или возникновения рецидивов после активного пародонтального лечения (АПЛ), что устанавливало бы взаимосвязи рисков факторов с оптимизацией подходов к ППТ в среднесрочной и долгосрочной перспективе. Анализ иностранной литературы обнаружил неоднородность данных в отношении планирования ППТ, включая определенный набор количественных и качественных показателей на уровне зубов, зубного ряда и уровне пациента в оценках остаточного риска прогрессирования разрушительного процесса в пародонте после АПЛ [9–11].

Другой стороной выявленной проблемы в отношении трактовки результатов АПЛ с по-

мощью нестандартизированных подходов является поиск взаимосвязей между определенными клиническими и (или) иными параметрами с установлением их прогностической ценности для возможности стратификации риска прогрессирования или рецидива пародонтита. При этом не следует недооценивать тот факт, что при постановке задач исследователь всегда имеет определенную степень предвзятости, опираясь на ранее запрограммированные инструкции при оптимизации прогнозов. В этой связи представляется актуальным использование возможностей искусственного интеллекта, который поможет обеспечить процесс автоматизированного обнаружения закономерностей при взаимодействии разнородных данных с непрозрачным алгоритмом.

Цель исследования — определить относительный риск прогрессирования хронического генерализованного пародонтита или рецидива после активной пародонтальной терапии путем построения и анализа прогностических нейросетевых моделей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Реализация поставленной цели была достигнута на основании данных продольного ретроспективного когортного исследования.

Условия проведения исследования

Отбор первичного материала для исследования проведен на базах государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая стоматологическая поликлиника» Министерства здравоохранения Краснодарского края, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Стоматологическая поликлиника № 3» Министерства здравоохранения Краснодарского края и «Стоматология» ООО «Каста» (г. Таганрог). Исследователи были предварительно обучены методике сбора информации: оценке дневниковых записей в медкартах пациентов, анализу данных рентгенограмм, изучению уровня комплаентности пациентов в ходе ППТ и сведению полученных данных в единую таблицу для статистической обработки. В ходе исследования была изучена деперсонализованная медицинская документация (медицинские карты амбулаторного пациента, рентгенограммы зубов и челюстно-лицевой области) в соответствии с протоколом исследования у прошедших базовое АПЛ в период с 1999 по 2016 год и находящихся на поддерживающей пародонтальной терапии в сроки 5 лет ≤ ППТ ≤ 20 лет.

Критерии соответствия**Критерии включения**

Взрослые пациенты обоего пола, возраст от 30 до 70 лет, независимо от статуса курения и наличия коморбидной патологии, после АПЛ разными известными методами по поводу хронического генерализованного пародонтита легкой, средней и тяжелой степени (K05.3 — классификация МКБ-10), зубопротезирование которым осуществлено съёмными и несъёмными конструкциями, включая применение дентальных имплантатов, и находившихся на поддерживающей терапии в течение $5 \text{ лет} \leq \text{ППТ} \leq 20 \text{ лет}$.

Критерии невключения

Агрессивный пародонтит. Пациенты, в медицинских картах которых отсутствует необходимая для анализа информация.

Критерии исключения

На протяжении исследования не было случаев исключения информации медкарт из анализа.

Описание критериев соответствия

Первичный материал в виде единой базы данных для исследования был структурирован на категориальные и количественные переменные (предикторы). Категориальные показатели включали пол, возрастную группу, наличие коморбидных состояний, статус курения, диагноз, вид АПЛ. Количественные переменные: данные объективного клинического состояния полости рта включали показатели, зафиксированные в медицинской документации, для проведения сравнительной оценки в отдаленные сроки исследования.

Подбор участников в группы

Предварительный анализ данных 236 медицинских карт пациентов хроническим генерализованным пародонтитом после проведенного базового АПЛ показал, что только 46,2% просмотренных медкарт — 109 пациентов — соответствуют критериям включения и могут быть использованы в итоговом анализе исследовательской когорты.

Целевые показатели исследования**Основной показатель исследования**

Основной конечной точкой исследования явилось определение уровня относительного риска прогрессирования пародонтита или рецидива патологического процесса в опорном аппарате зубов со стратификацией на низкий и высокий у пациентов в отдаленном периоде наблюдений.

Дополнительные показатели исследования

Целевыми для построения прогностических моделей были выбраны клинические показатели у пациентов, находящихся на ППТ в сроки от 5 до 20 лет. Это индекс налета (ИН**), число сохраненных в полости рта зубов (ЧСЗ**), число зубов, имеющих глубину поддесневого зондирования менее 4 мм (ГЗ_1 **), и процент зубов с симптомом кровоточивости десен ($\% \text{Кр}_{\text{зубы}}$ **).

Методы измерения целевых показателей

Каждому пациенту определен индекс налета, ИН (Green — Vermillion, OHI-S); число сохраненных зубов, ЧСЗ (расчет от 28 зубов, третьи моляры не учитывались); количество зубов с глубиной поддесневого зондирования менее 4 мм, ГЗ_1 (градуированный пародонтальный зонд использовали без давления на инструмент); процент зубов, имеющих симптом кровоточивости десен, $\% \text{Кр}_{\text{зубы}}$ (в группе моляров измерения проводили в 6 точках; в остальных группах зубов — в 4 точках; оценка появления крови через 30" после удаления зонда).

Исходы лечения стандартизированно оценивали в среднесрочной и долгосрочной перспективе — $5 \text{ лет} \leq \text{ППТ} \leq 20 \text{ лет}$ на момент зафиксированной в медкарте последней сессии ППТ.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)**Категориальные предикторные показатели**

Пол (муж., жен.); возрастные группы: 1) 30–54 года, 2) 55–70 лет; принадлежность к курению (да, нет); наличие общих соматических заболеваний, ОСЗ (да, нет); направленность АПЛ (консервативная терапия, резекционное хирургическое лечение и регенеративное хирургическое лечение); диагноз хронического генерализованного пародонтита в градациях — легкой, средней и тяжелой степени; степени стратификации риска на низкий и высокий.

Количественные предикторные показатели

Клинические показатели, используемые в структуре прогностических нейросетевых моделей: ИН — индекс налета; ЧСЗ — число сохраненных зубов; ГЗ_1 (<4 мм) — глубина поддесневого зондирования; ГЗ_2 (4–6 мм); ГЗ_3 (>6 мм); $\% \text{Кр}_{\text{зубы}}$ — процент зубов, имеющих симптом кровоточивости десен; i — количество дентальных имплантатов в полости рта; $\text{ГЗ}i_1$ — количество дентальных имплантатов с глубиной зондирования околоимплантатной десневой манжетки

< 3 мм; GZi_2 — количество дентальных имплантатов с глубиной зондирования околоимплантатной десневой манжетки > 3 мм; Kri — число дентальных имплантатов, имеющих кровоточивость околоимплантатной десневой манжетки.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистические методы

Статистическая обработка полученных данных проведена посредством статистического пакета Statistica 13.3 (Tibco, USA): для количественных показателей вычислены центральная тенденция (медиана), вариационные статистики (квартили, стандартное отклонение), статистики диапазона (минимальное, максимальное значения). Поскольку анализ количественных показателей установил несоответствие их распределения нормальному закону, для их сравнения были применены непараметрические критерии. Сравнение средних значений показателей в различные периоды наблюдений проводили с помощью критерия Вилкоксона и критерия знаков; для оценки наличия и силы взаимосвязей между предикторными и целевыми показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Во всех случаях статистического анализа принят уровень статистической значимости $p = 0,05$.

В качестве инструментария построения нейросетевых моделей использовали автоматизированные нейронные сети DATAMINING программы STATISTICA¹ (Tibco, USA) [12]. Согласно алгоритму построения прогностических нейросетевых моделей датчиком случайных чисел сформированную когорту делили на обучающую, контрольную и тестовую выборки. Для оценки качества нейросетей по их способности к прогнозированию количественных целевых показателей использовали производительность сети как значение коэффициента корреляции между исходными и прогнозными значениями показателей, дополнительно определяли средний абсолютный остаток как среднюю абсолютную разницу между целевыми показателями и значениями, предсказанными сетью. Для оценки качества нейросетей по их способности к прогнозированию категориального целевого показателя — степени риска прогрессирования пародонтита и (или) появления рецидива патологического процесса применили производительность сети как долю

правильно классифицированных сетью случаев высокого и низкого риска.

Ключевой метрикой оценки предиктивной силы итоговой модели для решения задачи классификации остаточного риска является ROC AUC анализ. Метрика AUC — это площадь покрытия пространства под ROC-кривой, представляющей график взаимодействия двух параметров: истинно положительных и ложноположительных результатов классификации. Задача бинарной классификации решается максимизированием этой метрики. Предсказательную силу модели также оценивали при помощи показателей чувствительности и специфичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Формирование когорты, представленное на рисунке 1, проведено согласно критериям включения и исключения в ретроспективное когортное исследование, медицинских карт пациентов хроническим генерализованным пародонтитом после базового (активного) лечения и находившихся на поддерживающей пародонтальной терапии 5 лет \leq ППТ \leq 20 лет.

Характеристики выборки (групп) исследования

Когорта для исследования включала медицинскую документацию 109 пациентов, результаты лечения которых были оценены в возрастных группах: 30–54 года — 66 чел. (60,5%) и 55–70 лет — 43 чел. (39,5%); лечение пациентов хроническим генерализованным пародонтитом было проведено 26 чел. (23,8%) с легкой степенью процесса, 52 чел. (48%) — со средней степенью и 31 чел. (28,2%) — с тяжелой степенью; у 56 мужчин (51,4%) и 53 женщин (48,6%); наличием ОСЗ (коморбидных состояний) — 45 чел. (41,3%) и у длительно и много курящих — 17 чел. (15,6%). Все пациенты получили базовое активное пародонтальное лечение: 39 пациентам (35,8%) проведено только консервативное (терапевтическое) лечение, 13 пациентам (11,9%) — консервативное лечение, дополненное лоскутной (резекционной) хирургией тканей пародонта, 57 пациентам (52,3%) проведено хирургическое лечение с регенеративной направленностью.

Основные результаты исследования

Описательные статистики динамики количественных показателей, отражающих состояние тканей пародонта в когорте при первичном

¹ Халафян А.А. Методы машинного обучения в DataMining пакета STATISTICA: учебное пособие для вузов. М: Научно-техническое издательство «Горячая линия — Телеком», 2022. 260 с.



Рис. 1. Дизайн ретроспективного когортного продольного исследования.

Примечание: МК — медицинская карта амбулаторного пациента; АПЛ — активное пародонтальное лечение; ППТ — поддерживающая пародонтальная терапия.

Fig. 1. Design of retrospective cohort longitudinal study.

Note: МК — Outpatient Medical Record (OMR); АПЛ — Active Periodontal Treatment (APT); ППТ — Supportive Periodontal Therapy (SPT)

обращении, через 4–6 месяцев после базового АПЛ и в отдаленном периоде — 5 лет \leq ППТ \leq 20 лет, сведены в таблицы 1 и 2. Основные изменения в опорном аппарате зубов в сроки наблюдений обсуждены в следующем разделе.

До построения прогностических нейросетевых моделей предварительно исследовали наличие и силу взаимосвязи целевых показателей с категориальными и количественными предикторами. Как видно из таблицы 3, целевой показатель ЧСЗ** имеет статистически значимую сильную корреляционную связь с количеством оставшихся в полости рта зубов, в области которых произошло существенное уменьшение пародонтальных карманов после базового активного лечения. Обратная корреляционная зависимость умеренной силы выявлена между ЧСЗ** и остаточными пародонтальными карманами, что отражают показатели ГЗ₂ и ГЗ₃. Активность воспалительно-деструктивного процесса в пародонте (%Кр_{зубы}***) оказалась умеренно зависимой от возраста и наличия у пациентов коморбидных состояний. Неожиданным было отсутствие статистически значимой связи целевых и предикторных переменных с курением и полом.

Таким образом, выявление взаимосвязей клинических переменных, иногда неявных, но с возможным влиянием на прогрессирование патологического процесса в пародонте, обусловило перспективность построения прогностических моделей с помощью искусственных нейронных сетей, поскольку наличие указанных взаимосвязей не ставит знака равенства с прогностической ценностью.

Датчиком случайных чисел когорты была разделена на обучающую выборку — 77 пациентов, контрольную и тестовую выборку по 16 пациентов. Обучающая выборка использовалась для обучения сети, контрольная — для проверки ее производительности во время обучения, тестовая — для выполнения финальных проверочных тестов, чтобы определить, насколько хорошо сеть прогнозирует «новые» данные, которые не использовались ни для обучения модели, ни для проверки ее производительности при обучении. Из 1000 автоматически построенных и обученных нейронных сетей — двухслойных персептронов для целевых показателей ИН**, ЧСЗ**, ГЗ₁** были выбраны однотипные сети MLP 24-5-1 с наилучшими прогностическими свойствами, определяемыми их производи-

Таблица 1. Описательные статистики показателей до и после АПЛ
Table 1. Comparison of average values of indicators before and after APT

Предикторные переменные	Среднее значение	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	Среднее квадратическое отклонение	p-уровень	
								по критерию знаков	по Вилкоксоу
ИН	1,968	1,940	0,340	2,850	1,720	2,350	0,524	0,000	0,000
ИН*	0,723	0,520	0,230	2,360	0,410	0,980	0,511		
ЧСЗ	26,248	24,000	20,000	27,000	23,000	26,000	2,396	0,000	0,000
ЧСЗ*	22,128	24,000	19,000	27,000	22,500	26,000	2,805		
ГЗ ₁	16,398	19,000	16,000	27,000	10,000	23,000	7,417	0,004	0,003
ГЗ ₁ *	18,750	21,000	0,000	23,000	15,000	24,000	7,331		
ГЗ ₂	5,370	4,000	0,000	19,000	3,000	6,500	4,240	0,000	0,000
ГЗ ₂ *	2,639	2,000	0,000	13,000	0,000	5,000	2,969		
ГЗ ₃	2,491	1,000	0,000	8,000	0,000	5,500	2,719	0,000	0,000
ГЗ ₃ *	1,056	0,000	0,000	7,000	0,000	2,000	1,707		
%Кр _{зубы}	27,752	24,145	7,640	54,630	21,050	34,730	10,574	0,000	0,000
%Кр _{зубы} *	11,264	8,195	4,220	48,050	7,070	11,810	8,515		
i	0,593	0,000	0,000	6,000	0,000	1,000	1,168	0,000	0,000
i*	2,380	2,000	0,000	7,000	0,000	4,000	2,258		
ГЗi ₁	0,296	0,000	0,000	6,000	0,000	0,000	0,899	0,000	0,000
ГЗi ₁ *	2,287	2,000	0,000	6,000	0,000	4,000	2,179		
ГЗi ₂	0,278	0,000	0,000	3,000	0,000	0,000	0,695	0,153	0,026
ГЗi ₂ *	0,111	0,000	0,000	3,000	0,000	0,000	0,418		
Крi	0,259	0,000	0,000	2,000	0,000	0,000	0,617	0,006	0,001
Крi*	0,037	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,190		

Примечание: значения показателей, помеченные звездочкой, соответствуют клиническому состоянию после проведенной активной пародонтальной терапии в сроки от 4 до 6 месяцев.

Note: the values of the indicators marked with an asterisk correspond to the clinical condition after active periodontal therapy, in the interval from 4 months to 6 months.

Таблица 2. Описательные статистики показателей после АПЛ и в отдаленные сроки
Table 2. Comparison of average values of indicators after APT and in the SPT period

Предикторные переменные	Среднее значение	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	Среднее квадратическое отклонение	p-уровень	
								по критерию знаков	по Вилкоксоу
ИН*	0,723	0,520	0,230	2,360	0,410	0,980	0,511	0,002	0,030
ИН**	0,805	0,511	0,250	1,604	0,410	0,960	0,409		
ЧСЗ*	24,128	24,000	20,000	26,000	22,500	26,000	2,805	0,006	0,011
ЧСЗ**	21,596	23,000	18,000	25,000	20,000	24,000	3,266		
ГЗ 1*	18,750	21,000	16,000	27,000	15,000	24,000	7,331	0,000	0,000
ГЗ1**	18,743	21,000	16,000	27,000	15,000	24,000	7,297		
ГЗ 2*	2,639	2,000	0,000	13,000	0,000	5,000	2,969	0,396	0,372
ГЗ 2**	2,661	2,000	0,000	13,000	0,000	5,000	2,963		
ГЗ 3*	1,056	0,000	0,000	7,000	0,000	2,000	1,707	0,009	0,003
ГЗ 3**	1,046	0,000	0,000	7,000	0,000	2,000	1,702		
%Кр _{зубы} *	11,264	8,195	4,220	48,050	7,070	11,810	8,515	0,000	0,000
%Кр _{зубы} **	11,311	8,230	4,220	48,050	7,110	11,810	8,489		
i*	2,380	2,000	0,000	7,000	0,000	4,000	2,258	0,002	0,005
i**	2,358	2,000	0,000	7,000	0,000	4,000	2,259		

Продолжение табл. 2
Table 2 continuation

Предикторные переменные	Среднее значение	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	Среднее квадратическое отклонение	p-уровень	
								по критерию знаков	по Вилкок-сону
Гз ₁ 1*	2,287	2,000	0,000	6,000	0,000	4,000	2,179	0,014	0,026
Гз ₁ 1**	2,266	2,000	0,000	6,000	0,000	4,000	2,180		
Гз ₁ 2*	0,111	0,000	0,000	3,000	0,000	0,000	0,418	0,149	0,077
Гз ₁ 2**	0,110	0,000	0,000	3,000	0,000	0,000	0,416		
Кр ₁ *	0,037	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,190	1,000	0,767
Кр ₁ **	0,044	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,189		

Примечание: * — клинические показатели после АПЛ; ** — клинические показатели в сроки 5 лет ≤ ППТ ≤ 20 лет. Уровни значимости p округлены до 3-го знака после запятой. Различия значимы при p < 0,05.

Note: * — after APT; ** — clinical indicators within 5 years ≤ SPT ≤ 20 years. The significance levels of p are round to the nearest three decimal places. The differences are significant at p < 0.05.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи категориальных значений, целевых и предикторных переменных

Table 3. Results of correlation analysis of the interrelation between categorical values, target and predictor variables

Предикторные переменные	Ранговые корреляции Спирмена (r)				
	Целевые показатели				
	ИН**	ЧСЗ**	Гз ₁ **	% Кр (зубы)**	Риск
Пол	-0,062	0,152	0,092	-0,112	-0,004
Возрастная группа	0,065	-0,433	-0,402	0,127	0,410
Курение	-0,072	-0,028	-0,025	-0,029	0,050
ОСЗ	-0,226	0,440	0,421	-0,189	-0,363
АПЛ	-0,371	0,075	0,302	-0,492	-0,425
Диагноз	0,185	-0,697	-0,621	0,187	0,461
ИН	0,434	-0,367	-0,490	0,416	0,411
ЧСЗ	-0,243	0,880	0,709	-0,269	-0,388
Гз ₁	-0,331	0,877	0,816	-0,362	-0,524
Гз ₂	0,292	-0,561	-0,642	0,384	0,520
Гз ₃	0,346	-0,654	-0,591	0,179	0,345
% Кр (зубы)	0,306	-0,313	-0,437	0,531	0,413
i	-0,322	-0,028	0,150	-0,188	-0,198
Гз ₁	-0,333	-0,018	0,164	-0,193	-0,243
Гз ₂	-0,001	-0,013	-0,022	-0,026	0,236
Кр ₁	-0,068	0,115	0,123	-0,030	0,144

Примечание: 1. Отмеченные жирным коэффициенты корреляции значимы на уровне p < 0,05. 2. Если коэффициент корреляции вычислен для количественных показателей, то знак (+) означает, что увеличение одного показателя ведет к увеличению другого, знак (-) означает, что увеличение одного показателя ведет к уменьшению другого. Если один из показателей (или оба) категориальный, то знаки не следует интерпретировать.

Note: 1. Bolded correlation coefficients are significant at p < 0.05. 2. If the correlation coefficient is calculated for quantitative indicators, then the sign (+) means that an increase in one indicator leads to an increase in the other one, the sign (-) means that an increase in one indicator leads to a decrease in the other one. If one of the indicators (or both) is categorical, the signs should not be interpreted.

тельностью: коэффициентом корреляции (r) исходных значений показателя с предсказанными значениями на обучающей, контрольной и тестовой выборках. Первое число в обозначении сети указывает на количество входных нейронов, которое определяется суммой количества непрерывных показателей — 10 и суммарным

количеством значений, которые принимают категориальные показатели: пол (2), возрастная группа (2), курение (2), ОСЗ (2), АПЛ (3), диагноз (3) — 14, в сумме получаем 10 + 14 = 24. Второе и третье — число скрытых и выходных нейронов в модели, которое соответствует количеству прогнозируемых значений количественного показателя

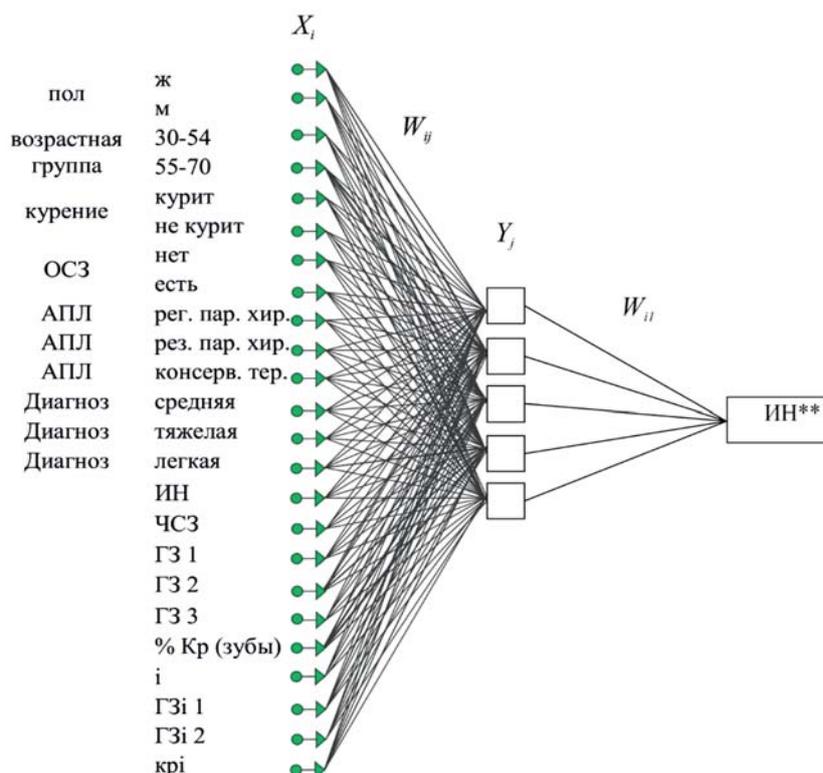


Рис. 2. Архитектура нейронной сети для MLP 24-5-1.

Примечание: ¹ Нейронная сеть MLP 24-5-1 содержит 3 слоя: промежуточный слой Y_j содержит 5 скрытых нейронов; первый слой X_i состоит из 24 нейронов, соответствующих входным количественным показателям и категориальным значениям, третий слой включает 1 нейрон, прогнозирующий значение IN^{**} . ² Первое число в обозначении сети указывает на число входных нейронов, которое определяется суммой предикторных показателей — 10 и количеством значений, которые принимают категориальные показатели: пол (2), возрастная группа (2), курение (2), коморбидные состояния, ОСЗ (2), АПЛ (3), диагноз (3) — 14: получается $10 + 14 = 24$. Второе и третье число — количество скрытых и выходных нейронов, соответствующее количеству прогнозируемых значений предикторов, в данном случае для IN^{**} .

Fig. 2. Neural Network Architecture for MLP 24-5-1.

Notes: ¹ The MLP neural network 24-5-1 contains 3 layers: the intermediate layer Y_j contains 5 hidden neurons; the first layer X_i consists of 24 neurons corresponding to the input quantitative indicators and categorical values, the third layer includes 1 neuron predicting the value IN^{**} . ² The first number in the network designation indicates the number of input neurons, which is determined by the sum of predicted indicators — 10 and the number of values that categorical indicators take: gender (2), age group (2), smoking (2), comorbid conditions, general somatic diseases, OS3 (2), APPL (3), diagnosis (3) — 14: therefore, $10 + 14 = 24$. The second and third number is the number of hidden and output neurons corresponding to the number of prognostic predictor values, in this case for IN^{**} .

теля для каждого больного — 1. Для прогнозирования $\%Cr_{зубы}^{**}$ выбрана сеть MLP 24-14-1.

На рисунке 2 изображена архитектура нейросети MLP 24-5-1 для целевого показателя IN^{**} . Соответствия между предсказанными сетью и исходными значениями целевой переменной IN^{**} наглядно представлены на диаграммах рассеяния для каждой выборки (рис. 3). Координаты точек (значения показателей) по горизонтальной и вертикальной осям соответствуют исходному и предсказанному значениям целевой переменной. Чем выше корреляционная связь, тем ближе точки расположены к линии регрессии.

На графиках видно, что точки, соответствующие исходным и прогнозным значениям IN^{**} , расположены наиболее плотно к линии регрессии в обучающей выборке ($r = 0,986$), несколько дальше расположены точки для контрольной выборки ($r = 0,794$) и чуть плотнее для тестовой выборки ($r = 0,872$). Аналогичным образом ведут себя средние значения абсолютных разностей исходных и прогнозных значений (AbRes), которые для обучающей, контрольной и тестовой выборок приняли соответственно значения 0,121; 0,438; 0,283. Показатели адекватности построенных прогностических моделей для количественных

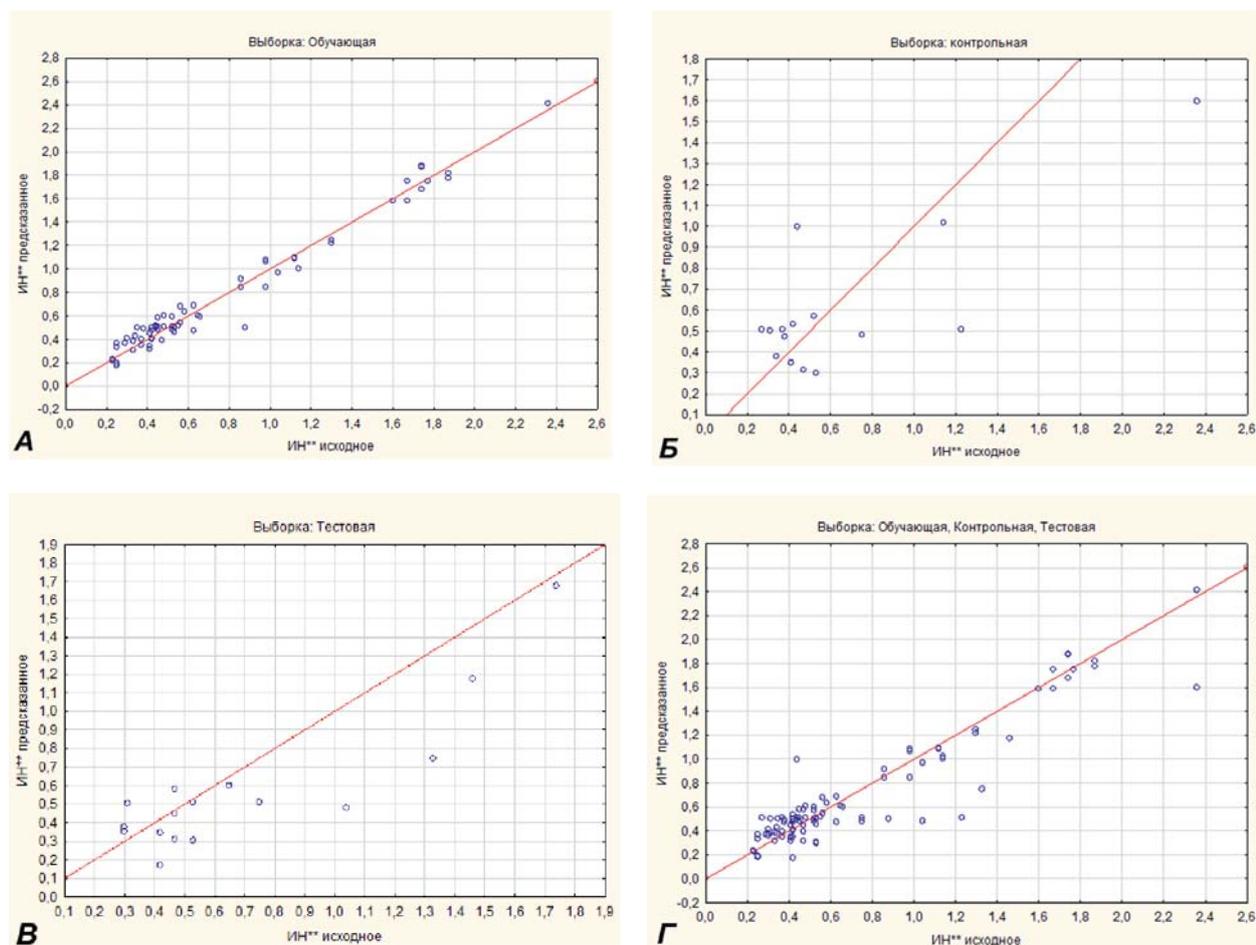


Рис. 3. А–Г: диаграммы рассеяния исходных и предсказанных значений IN^{**} для обучающей, контрольной и тестовой выборок и в когорте.

Fig. 3. A-G: Scatter graphs of initial and predicted IN^{**} values for training, control and test samples and in cohort.

Таблица 4. Сравнительные параметры построенных нейронных сетей для целевых показателей
Table 4. Comparison of built neural networks for target indicators

Топология нейросетей	Обучающая выборка		Контрольная выборка		Тестовая выборка		Алгоритм обучения	Функция ошибки (сумма квадратов)	Функция активации нейронов скрытого слоя	Функция активации выходного слоя
	производительность	AbRes	производительность	AbRes	производительность	AbRes				
MLP 24-5-1 для IN^{**}	0,986	0,121	0,794	0,438	0,872	0,283	BFGS 45	SOS	Tanh	Identity
MLP 24-5-1 для ЧЗЗ ^{**}	0,993	0,009	0,976	0,013	0,964	0,027	BFGS 44	SOS	Exponential	Tanh
MLP 24-5-1 для ГЗ ₁ ^{**}	0,925	0,155	0,858	0,09	0,976	0,072	BFGS 13	SOS	Tanh	Tanh
MLP 24-14-1 для %Кр _{зубы} ^{***}	0,935	0,207	0,885	0,295	0,94	0,288	BFGS 13	SOS	Tanh	Logistic

целевых показателей и параметры сетей отображены в таблице 4.

Сравнительная оценка значений критериев адекватности построенных нейросетей позволила распределить сети по убыванию их предска-

тельных способностей в следующей последовательности: I. MLP 24-5-1 прогнозирование ЧЗЗ^{**}; II. MLP 24-5-1 прогнозирование ГЗ₁^{**}; III. MLP 24-14-1 прогнозирование %Кр_{зубы}^{***}; IV. MLP 24-5-1 прогнозирование IN^{**} .

Таблица 5. Параметры нейронной сети для прогнозирования степени риска прогрессирования пародонтита

Table 5. Neural network parameters for predicting the risk of periodontitis progression

Топология	Обучающая произв.	Контрольная произв.	Тестовая произв.	Алгоритм обучения	Функция ошибки	Функция активации нейронов скрытого слоя	Функция активации выходного слоя
MLP 24-11-2	87,013	75,000	93,75	BFGS 6	SOS	Logistic	Tanh

Из 1000 автоматически построенных и обученных нейронных сетей — двухслойных персептронов для категориального целевого показателя риска прогрессирования пародонтита была выбрана сеть MLP 24-11-2 (табл. 5) с наилучшими прогностическими свойствами, определяемыми их производительностями — долями правильно классифицированных больных по группам риска (низкий, высокий). Доли правильной классификации пациентов в обучающей, контрольной и тестовой выборке достигли соответственно 87,013; 75,000 и 93,750%.

Таблица 6 демонстрирует распределение долей правильной и неправильной классификации пациентов по группам риска — высокий, низкий, в трех выборках. В обучающей выборке из 50 пациентов группы высокого риска 45 (90%) правильно отнесены сетью к данной группе, 5 (10%) ошибочно отнесены к группе низкого риска. Из 27 пациентов группы низкого риска 22 (81,481%) правильно отнесены к данной группе; 5 (18,519%) ошибочно отнесены к группе высокого риска. Общая точность классификации (производительность сети) на обучающей выборке составила 87,013%.

Так как определенный практический интерес представляет прогнозирование принадлежности пациентов к группе высокого риска, то правильную идентификацию больного высокого риска можно считать истинно положительной классификацией, а ошибочную идентификацию пациента низкого риска — считать ложноположительной классификацией. Такое предположение позволяет применить анализ чувствительности и специфичности разработанных нейросетевых моделей. По таблице 6 легко определить, что чувствительность разработанной нейросетевой модели прогнозирования риска на обучающей, контрольной и тестовой выборках равна соответственно 90, 67, 80%. Специфичность модели на обучающей, контрольной и тестовой выборках равна соответственно 81,481, 85,714, 100%. Для всей когорты больных чувствительность и специфичность составили 85,937 и 86,666%.

Таблица 6. Результаты прогнозирования степени риска прогрессирования пародонтита на обучающей, контрольной и тестовой выборках

Table 6. Results of prediction of risk for periodontitis progression for training, control and test samples

Обучающая выборка			
	Высокий	Низкий	Все
Все	50	27	77
Правильно	45	22	67
Неправильно	5	5	10
Правильно (%)	90	81,481	87,013
Неправильно (%)	10	18,519	12,987
Контрольная выборка			
	Высокий	Низкий	Все
Все	9	7	16
Правильно	6	6	12
Неправильно	3	1	4
Правильно (%)	66,666	85,714	75
Неправильно (%)	33,334	14,286	25
Тестовая выборка			
	Высокий	Низкий	Все
Все	5	11	16
Правильно	4	11	15
Неправильно	1	0	1
Правильно (%)	80	100	93,75
Неправильно (%)	20	0	6,25

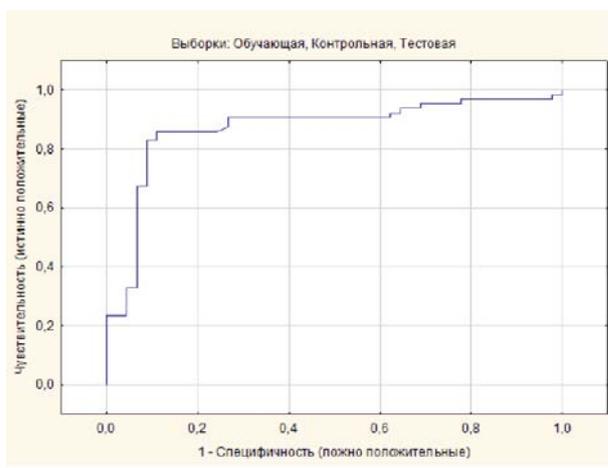


Рис. 4. Кривая ROC анализа для всех выборок. Fig. 4. ROC curve for all samples.

На рисунке 4 приведена кривая ROC AUC анализа зависимости чувствительности и специфичности модели для рабочей когорты. Площадь под кривой служит дополнительным критерием качества модели, максимальное значение которой, равное 1, достигается при равенстве чувствительности и специфичности модели 100%. Площадь под кривой равна 0,859.

Дополнительные результаты исследования

По разработанным моделям на языке C# (си шарп) написана программа для определения степени риска прогрессирования воспалительно-деструктивного процесса в опорном аппарате зубов для выбора врачом оптимального подхода к поддерживающему пародонтальному лечению в отдаленном периоде наблюдений (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022661003, дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ — 14 июля 2022 года).

На примере пациента из исследуемой когорты показана возможность реализации программы в клинической практике в виде калькулятора расчета рисков (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В настоящем исследовании определена взаимосвязь клинических предикторных переменных,

категориальных значений с исходными целевыми показателями у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом для построения прогностических нейросетевых моделей относительного риска прогрессирования или рецидива патологического процесса в опорном аппарате зубов у пациентов, находящихся на ППТ. Принципиальная возможность определения степени риска с учетом идентифицированных детерминант позволит индивидуализировать лечение пациентов с пародонтитом и адекватно планировать манипуляционную наполненность сессий ППТ.

Ограничения исследования

Мы столкнулись с очевидными трудностями формирования ретроспективной когорты из-за обилия разнородных данных дневниковых записей врачей (отсутствие четких критериев выбора лечения пародонтита, адекватности и полноты проведения лечебных мероприятий, а также оценки полученных результатов). Поскольку ведением пациентов с проблемами опорного аппарата зубов в отсутствие врачебной специальности «врач-пародонтолог» занимаются врачи разных специализаций (стоматологи-терапевты, хирургии, стоматологи общей практики, а также средний медперсонал — гигиенисты стоматологические), не исключено влияние на обобщаемость разработанной прогностической модели.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПАРОДОНТИТА В ПЕРИОДЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

Пол	женский	Индекс налета	0,4	Процент кровоточивости десны вокруг зубов	11,18
Возрастная группа	30-54	Число сохранных зубов	25	Число зубных имплантатов	2
Курение	курит	Глубина поддесневого зондирования вокруг зубов:		Глубина зондирования десны вокруг имплантата:	
ОСЗ	нет	ГЗ1 – глубина зондирования = < 4 мм	20	ГЗi1 – глубина зондирования = < 3 мм	2
АПЛ	рег. пар. хир.	ГЗ2 – глубина зондирования = 4-6 мм	4	ГЗi2 – глубина зондирования = ≥ 3 мм	0
Диагноз	средняя	ГЗ3 – глубина зондирования = > 6 мм	4	Число имплантатов с кровоточивостью десны, окружающей имплантат	0

Индекс налета (отдаленный результат ≥5 лет) = 0,41
Число сохранных зубов (отдаленный результат ≥5 лет) = 22,99
ГЗ1 – глубина зондирования = < 4 мм (отдаленный результат ≥5 лет) = 23,71
Процент кровоточивости десны вокруг зубов (отдаленный результат ≥5 лет) = 5,38
Уровень риска - Низкий

Кнопки: Рассчитать, Сброс, Выход

Рис. 5. Пример реализации программы для прогнозирования остаточного риска прогрессирования пародонтита.

Fig. 5. Sample program realization for prediction of residual risk for periodontitis progression.

Интерпретация результатов исследования

Выбор ретроспективного дизайна исследования обусловлен известной со времен Гиппократа данностью, что «построение прогнозов требует знаний прошлого и настоящего». Особо сложным для практикующего врача представляется выявление клинических предикторов и связанных с ними воздействий между несколькими потенциальными факторами риска прогрессирования или рецидива патологического процесса в пародонте в периоде поддерживающей терапии [10, 11]. В работе осуществлена попытка создать прототип оценки остаточного риска, обусловленного отбором клинических количественных переменных, дискретизацией категориальных (качественных) показателей и поведенческих воздействий, а также примененных методов активного пародонтального лечения с целью предотвращения проблем с опорным аппаратом зубов в отдаленные сроки наблюдений — 5 лет \leq ППТ \leq 20 лет.

Важным исходом АПЛ явилось увеличение среднего числа зубов, имеющих глубину зондирования менее 4 мм (G_{3_1}) — с 16,398 зуба \pm 7,417 мм ($m \pm SD$) до 18,750 зуба \pm 7,331 мм ($m \pm SD$) при $p = 0,004$ (по критерию знаков), что указывает на уменьшение глубины пародонтальных карманов за счет формирования структур нового прикрепления и частичной ретракции десневого края (табл. 1 и 2). Отмечено повышение качества ухода за деснами и зубами сразу после АПЛ, однако в отдаленные сроки индекс налета в когортке демонстрировал тенденцию к росту, составив $0,805 \pm 0,409$ балла ($m \pm SD$) с $0,723 \pm 0,511$ балла ($m \pm SD$) при $p = 0,002$. Закономерным эффектом АПЛ явилось редуцирование активности воспаления десны, выраженное снижением процента зубов, имеющих кровоточивость десны при зондировании: с 27,752% (диапазон разброса: min. 7,640%, max. 54,630%) до 11,311% (диапазон разброса: min. 4,220%, max. 48,050%) в отдаленном периоде наблюдений.

В рамках данного исследования была возможность проследить исходы в подгруппах АПЛ пародонтита средней и тяжелой степени после направленной регенерации тканей с разработанной нами совместно с НПО «Экофлон», СПб, отечественной нерезорбируемой ПТФЭ мембраной (20 лет наблюдений). ЧСЗ снизилось в среднем с 24 зубов (диапазон разброса: min. 20 зуб., max. 26 зуб.) до 21 зуба, причем не по причинам, связанным с пародонтитом (диапазон разброса: min. 18 зуб., max. 25 зуб.), в то время как в целом по когортке ЧСЗ** сократилось в среднем с 26 зубов (диапазон разброса: min. 20 зуб., max. 27 зуб.) при $p = 0,000$ до 21 зуба (диапазон разброса:

min. 18 зуб., max. 25 зуб.) при $p = 0,006$. Стойкое во времени реконструированное зубодесневое прикрепление обусловило среднее увеличение числа зубов с частично устраненными пародонтальными карманами (динамика показателя G_{3_1}) с 0,1 до 5,3 зуба в сравнении с данными когорты — с 0,3 до 2,3 зуба, тогда как в подгруппах пациентов с консервативным лечением и простой лоскутной хирургией только в 30% случаев наблюдались рецидивы патологического процесса в пародонте в те же сроки. Полученные данные согласуются с общими положениями концепции современной пародонтологии в отношении зависимости периориска от направленности АПЛ [6, 12, 13]. P. Cortellini *et al.* (2017) также констатировал отсутствие утраты зубов по причинам разрушения пародонта в течение 20 лет наблюдений у пациентов после регенеративных операций [14].

Включением в статистический анализ фактора целостности зубного ряда отмечена взаимосвязь состояния пародонта с присутствием остеоинтегрированных дентальных имплантатов. Так, количество искусственных опор после лечения в когортке возросло с $0,593 \pm 1,168$ импл. ($m \pm SD$) до $2,358 \pm 2,259$ импл. ($M \pm SD$) при $p = 0,002$ притом, что оценка здорового состояния околоимплантатной десневой манжетки, определяемая показателем глубины зондирования менее 3 мм (G_{3i_1}), демонстрировала высокий уровень функциональности дентальных имплантатов в периоде ППТ: $2,266 \pm 2,180$ мм ($m \pm SD$), при $p = 0,014$ (по критерию знаков), при статистически незначимых различиях в оценке кровоточивости (при $p = 1,000$) и снижении сопротивления зондированию в десне, окружающей искусственные опоры — G_{3i_2} (при $p = 0,149$). После регенеративного лечения с восстановлением целостности зубных рядов дентальными имплантатами были отмечены положительные эффекты взаимодействия: в отдаленные сроки число искусственных опорных единиц в среднем на одного пациента составило 5,4 импл. при нормальной глубине зондирования околоимплантатной манжетки (≤ 3 мм) — 5,2 импл., что отражает приемлемую эффективность лечения и полноценность протокола поддерживающей терапии в сроки до 20 лет. Зубы после регенеративного лечения, но в дальнейшем использованные в качестве опорных единиц несъемных и частично съемных зубных протезов, оказались утраченными в долгосрочной перспективе, что отразилось на значениях временных переменных по когортке в целом. Таким образом, появление, но не широкое использование передовых методов лечения болезней пародонта не оправдывает неоптимальный выбор в виде удаления зубов, подходящих

для лечения, и хорошо вознаграждается сохранением естественного зубного ряда или замещением дефектов зубного ряда дентальными имплантатами с взаимосохраниющимися эффектами.

Лучшее понимание известных закономерностей разрушительного процесса в опорном аппарате зубов, факторов риска и поведенческих факторов несколько сместило фокус, приводя к пониманию, что в совокупности сумма рисков, обусловленных сочетанием отдельных факторов, обеспечивает лучшую прогностическую способность, чем при использовании любого отдельного фактора [15, 16]. Поскольку многие факторы потенциально влияют на индивидуальную вариабельность риска развития пародонтита у пациента, в этом исследовании рассматривался спектр прогностических факторов, включая целевые показатели, отражающие исходное состояние тканей пародонта. В ходе исследования были проанализированы временные переменные предикторы и категориальные значения для выявления тех показателей, у которых имеется наибольший потенциал внедрения в клиническую практику для оказания помощи практическим врачам в принятии эффективных и основанных на знаниях решений.

В работе в качестве инструментария построения прогностических моделей использованы автоматизированные нейронные сети методов DataMining.

Приведенные результаты анализа производительности, чувствительности и специфичности моделей позволяют утверждать, что разработаны в достаточной степени адекватные нейросетевые модели для прогнозирования индекса налета (ИН**), числа сохранившихся в полости рта зубов (ЧСЗ**), количества зубов, имеющих глубину поддесневого зондирования менее 4 мм (GZ_1^{**}), процента зубов, имеющих симптом кровоточивости десен ($\% Kp_{зубы}^{**}$), степени риска прогрессирования пародонтита или развития рецидива патологического процесса, что в итоге позволит персонализировать лечение пациентов на этапе поддерживающей пародонтальной терапии, сделать его более направленным, а значит максимально эффективным. Преимущества использованного метода построения прогностических моделей с помощью искусственных нейронных сетей перед классическими методами — дискриминантным анализом, логистической и множественной регрессией в том, что они позволяют решать задачи классифи-

кации и регрессии с категориальными и количественными предикторными переменными для данных произвольной природы большого и малого объема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование основано на новаторском подходе, в котором алгоритм машинного обучения посредством искусственных нейронных сетей применен в контексте построения прогностических моделей с оценкой чувствительности и специфичности для стратификации риска прогрессирования или возникновения рецидива пародонтита у пациентов, получивших базовое (активное) пародонтальное лечение и находящихся на длительной поддерживающей терапии. Продемонстрирована трансляционная ценность такого подхода и его потенциальная применимость в практической пародонтологии как инструмента поддержки принятия клинических решений. Практическая реализация результатов исследования нашла отражение в написании программы для калькулятора относительного риска.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образования учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар), протокол № 106 от 17.12. 2021 г. Лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, Russia), Minutes No. 106 of December 17, 2021. Written informed voluntary consent was obtained from the participants of the study.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FUNDING

The authors declare that no sponsorship was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Page R.C., Krall E.A., Martin J., Mancl L., Garcia R.I. Validity and accuracy of a risk calculator in predicting periodontal disease. *J. Am. Dent. Assoc.* 2002; 133(5): 569–576. DOI: 10.14219/jada.archive.2002.0232
- Bui F.Q., Almeida-da-Silva C.L.C., Huynh B., Trinh A., Liu J., Woodward J., Asadi H., Ojcius D.M. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed. J.* 2019; 42(1): 27–35. DOI: 10.1016/j.bj.2018.12.001
- Chatzopoulos G.S., Koidou V.P. Association between susceptible genotypes to periodontitis and clinical outcomes of periodontal regenerative therapy: A systematic review. *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* 2016; 21(4): e456–64. DOI: 10.4317/medoral.21105
- Lang N.P., Suvan J.E., Tonetti M.S. Risk factor assessment tools for the prevention of periodontitis progression a systematic review. *J. Clin. Periodontol.* 2015; 42 Suppl 16: S59–70. DOI: 10.1111/jcpe.12350
- Trombelli L., Minenna L., Toselli L., Zaetta A., Checchi L., Checchi V., Nieri M., Farina R. Prognostic value of a simplified method for periodontal risk assessment during supportive periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.* 2017; 44(1): 51–57. DOI: 10.1111/jcpe.12645
- Farina R., Simonelli A., Baraldi A., Pramstraller M., Minenna L., Toselli L., Maietti E., Trombelli L. Tooth loss in complying and non-complying periodontitis patients with different periodontal risk levels during supportive periodontal care. *Clin. Oral. Investig.* 2021; 25(10): 5897–5906. DOI: 10.1007/s00784-021-03895-8
- Saminsky M., Halperin-Sternfeld M., Machtei E.E., Horwitz J. Variables affecting tooth survival and changes in probing depth: a long-term follow-up of periodontitis patients. *J. Clin. Periodontol.* 2015; 42(6): 513–519. DOI: 10.1111/jcpe.12419
- Щекина, Е.Н. Использование системного подхода для создания систем поддержки принятия решений в медицине (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2017; 2: 356–364. DOI 10.12737/article_58f0b921cab9a8.03255229
- Ramseier C.A., Nydegger M., Walter C., Fischer G., Sculean A., Lang N.P., Salvi G.E. Time between recall visits and residual probing depths predict long-term stability in patients enrolled in supportive periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.* 2019; 46(2): 218–230. DOI: 10.1111/jcpe.13041
- Matuliene G., Pjetursson B.E., Salvi G.E., Schmidlin K., Brägger U., Zwahlen M., Lang N.P. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *J. Clin. Periodontol.* 2008; 35(8): 685–695. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2008.01245.x
- Тхатль Л.К., Ставенчук Т.В., Халафян А.А., Космачева Е.Д., Пашкова И.А. Оценка выживаемости реципиентов сердца на основе иммунологического скрининга антител к лейкоцитарным донорским антигенам и ультразвуковых методов диагностики. *Российский кардиологический журнал.* 2019; (8): 44–51. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-44-51
- Lang N.P., Bartold P.M. Periodontal health. *J. Clin. Periodontol.* 2018; 45 Suppl 20: S9–S16. DOI: 10.1111/jcpe.12936
- Shimpi N., McRoy S., Zhao H., Wu M., Acharya A. Development of a periodontitis risk assessment model for primary care providers in an interdisciplinary setting. *Technol. Health. Care.* 2020; 28(2): 143–154. DOI: 10.3233/THC-191642
- Pini Prato G.P., Di Gianfilippo R., Wang H.L. Success in periodontology: An evolutive concept. *J. Clin. Periodontol.* 2019; 46(8): 840–845. DOI: 10.1111/jcpe.13150
- Cortellini P., Stalpers G., Mollo A., Tonetti M.S. Periodontal regeneration versus extraction and prosthetic replacement of teeth severely compromised by attachment loss to the apex: 5-year results of an ongoing randomized clinical trial. *J. Clin. Periodontol.* 2011; 38(10): 915–924. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2011.01768.x
- Cortellini P., Buti J., Pini Prato G., Tonetti M.S. Periodontal regeneration compared with access flap surgery in human intra-bony defects 20-year follow-up of a randomized clinical trial: tooth retention, periodontitis recurrence and costs. *J. Clin. Periodontol.* 2017; 44(1): 58–66. DOI: 10.1111/jcpe.12638

REFERENCES

- Page R.C., Krall E.A., Martin J., Mancl L., Garcia R.I. Validity and accuracy of a risk calculator in predicting periodontal disease. *J. Am. Dent. Assoc.* 2002; 133(5): 569–576. DOI: 10.14219/jada.archive.2002.0232
- Bui F.Q., Almeida-da-Silva C.L.C., Huynh B., Trinh A., Liu J., Woodward J., Asadi H., Ojcius D.M. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed. J.* 2019; 42(1): 27–35. DOI: 10.1016/j.bj.2018.12.001
- Chatzopoulos G.S., Koidou V.P. Association between susceptible genotypes to periodontitis and clinical outcomes of periodontal regenerative therapy: A systematic review. *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* 2016; 21(4): e456–64. DOI: 10.4317/medoral.21105
- Lang N.P., Suvan J.E., Tonetti M.S. Risk factor assessment tools for the prevention of periodontitis progression a systematic review. *J. Clin. Periodontol.* 2015; 42 Suppl 16: S59–70. DOI: 10.1111/jcpe.12350
- Trombelli L., Minenna L., Toselli L., Zaetta A., Checchi L., Checchi V., Nieri M., Farina R. Prognostic value of a simplified method for periodontal risk assessment during supportive periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.* 2017; 44(1): 51–57. DOI: 10.1111/jcpe.12645

- Clin. Periodontol.* 2017; 44(1): 51–57. DOI: 10.1111/jcpe.12645
6. Farina R., Simonelli A., Baraldi A., Pramstraller M., Minenna L., Toselli L., Maietti E., Trombelli L. Tooth loss in complying and non-complying periodontitis patients with different periodontal risk levels during supportive periodontal care. *Clin. Oral. Investig.* 2021; 25(10): 5897–5906. DOI: 10.1007/s00784-021-03895-8
 7. Saminsky M., Halperin-Sternfeld M., Machtei E.E., Horwitz J. Variables affecting tooth survival and changes in probing depth: a long-term follow-up of periodontitis patients. *J. Clin. Periodontol.* 2015; 42(6): 513–519. DOI: 10.1111/jcpe.12419
 8. Shchekina E.N. System analysis for creation of program complexes of medical support systems (literature report). *Journal of New Medical Technologies. eEdition.* 2017; 2: 356–364 (In Russ., English abstract). DOI 10.12737/article_58f0b921cab9a8.03255229
 9. Ramseier C.A., Nydegger M., Walter C., Fischer G., Sculean A., Lang N.P., Salvi G.E. Time between recall visits and residual probing depths predict long-term stability in patients enrolled in supportive periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.* 2019; 46(2): 218–230. DOI: 10.1111/jcpe.13041
 10. Matuliene G., Pjetursson B.E., Salvi G.E., Schmidlin K., Brägger U., Zwahlen M., Lang N.P. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *J. Clin. Periodontol.* 2008; 35(8): 685–695. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2008.01245.x
 11. Tkhatl L.K., Stavenchuk T.V., Khalafyan A.A., Kosmacheva E., Pashkova I. Assessment of heart transplant recipients survival based on ultrasound diagnostic methods and immunological screening of antibodies to leukocyte donor antigens. *Russian Journal of Cardiology.* 2019; (8): 44–51 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-44-51
 12. Lang N.P., Bartold P.M. Periodontal health. *J. Clin. Periodontol.* 2018; 45 Suppl 20: S9-S16. DOI: 10.1111/jcpe.12936
 13. Shimpi N., McRoy S., Zhao H., Wu M., Acharya A. Development of a periodontitis risk assessment model for primary care providers in an interdisciplinary setting. *Technol. Health. Care.* 2020; 28(2): 143–154. DOI: 10.3233/THC-191642
 14. Pini Prato G.P., Di Gianfilippo R., Wang H.L. Success in periodontology: An evolutive concept. *J. Clin. Periodontol.* 2019; 46(8): 840–845. DOI: 10.1111/jcpe.13150
 15. Cortellini P., Stalpers G., Mollo A., Tonetti M.S. Periodontal regeneration versus extraction and prosthetic replacement of teeth severely compromised by attachment loss to the apex: 5-year results of an ongoing randomized clinical trial. *J. Clin. Periodontol.* 2011; 38(10): 915–924. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2011.01768.x
 16. Cortellini P., Buti J., Pini Prato G., Tonetti M.S. Periodontal regeneration compared with access flap surgery in human intra-bony defects 20-year follow-up of a randomized clinical trial: tooth retention, periodontitis recurrence and costs. *J. Clin. Periodontol.* 2017; 44(1): 58–66. DOI: 10.1111/jcpe.12638

ВКЛАД АВТОРОВ

Перова М.Д.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, сбор данных; анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или иных формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов для проведения исследования.

Самохвалова Д.Д.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, сбор данных; анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов для проведения исследования.

Халафян А.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы,

целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или иных формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Акиншина В.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — написание программы для ЭВМ.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или иных формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Perova M.D.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, in particular, data collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content and remarks; contribution to the scientific layout.

Conducting statistical analysis — application of statistical, mathematical, computational or other formal methods for the analysis and synthesis of data.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Study resourcing — providing patients for analysis.

Samokhvalova D.D.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, in particular, data collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content and remarks.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Study resourcing — providing patients for analysis.

Khalafyan A.A.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, in particular, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content and remarks; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Conducting statistical analysis — application of statistical, mathematical, computational or other formal methods for the analysis and synthesis of data.

Akinshina V.A.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — writing a computer program.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content and remarks.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Conducting statistical analysis — application of statistical, mathematical, computational or other formal methods for the analysis and synthesis of data.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Перова Марина Дмитриевна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6974-6407>

Контактная информация: e-mail: mperova2013@yandex.ru; тел.: +7 (938) 474-48-10;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Самохвалова Дина Дмитриевна — аспирант кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8853-3343>

Халафян Алексан Альбертович — доктор технических наук, профессор кафедры анализа данных и искусственного интеллекта федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет»

<https://orcid.org/0000-0003-2324-3649>

Акиншина Вера Александровна — доцент кафедры анализа данных и искусственного интеллекта федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет».

<https://orcid.org/0000-0003-4136-4313>

Marina D. Perova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-6974-6407>

Contact information: e-mail: mperova2013@yandex.ru; tel.: +7 (938) 474-48-10;

Mitrofana Sedina str., 4 Krasnodar, 350063, Russia

Dina D. Samokhvalova — PhD student, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-8853-3343>

Alexan A. Khalafyan — Dr. Sci. (Engineering), Prof., Department of Data Analysis and Artificial Intelligence, Kuban State University.

<https://orcid.org/0000-0003-2324-3649>

Vera A. Akinshina — Assoc. Prof., Department of Data Analysis and Artificial Intelligence, Kuban State University.

<https://orcid.org/0000-0003-4136-4313>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

РИНОЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ФОРМА ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ. ПРОСПЕКТИВНОЕ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЕ ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ю.В. Савосин¹, С.К. Шафранова^{1,*}, Т.В. Гайворонская¹, М.Г. Авдеева¹,
С.А. Вартамян^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Краснодарского края ул. 40 лет Победы, д. 14, г. Краснодар, 350042, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Среди пациентов, перенесших в анамнезе новую коронавирусную инфекцию COVID-19, отмечается рост заболеваемости инвазивными микозами. Адгезия и повреждение эндотелиальных клеток зигомикетами приводят к ангиоинвазии гриба, выделению большого количества грибных протеаз, липаз и микотоксинов, сосудистому тромбозу, последующему некрозу тканей.

Цель исследования — совершенствование диагностики и лечения инвазивных микозов у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Методы. Обследование и лечение 143 пациентов с инвазивными микозами челюстно-лицевой области в период с августа 2021 по май 2022 года в условиях челюстно-лицевого отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Диагноз подтверждали цитологическим, культуральным методами, патоморфологическим исследованием операционных материалов. Последующее диспансерное наблюдение проводили в течение 1, 3, 6 месяцев, с проведением повторных исследований компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. Группу диспансерного наблюдения составил 91 пациент. Использовался метод описательной статистики — определялась частота встречаемости признаков в долях от общего числа наблюдений и выражалась в процентах. Использовались прикладные программы Statistika 12.5 и Excel 2010 (Windows 10), в этих же программах выполнено графическое представление материала.

Результаты. Манифестация инвазивных микозов челюстно-лицевой области происходила в ранний реконвалесцентный период коронавирусной инфекции в специализированных инфекционных госпиталях или в течение двухнедельного срока после выписки. Типичной клинической формой явился: зигомикоз, риноцеребральная форма, с развитием грибкового остеомиелита верхней челюсти, костей носа, скуловой кости, костей

решетчатого лабиринта, основной кости, лобной кости. В 17 (11,9%) случаях произошел летальный исход в результате диссеминированной формы грибковой инфекции, обусловленной грибами рода *Mucorales* (14 пациентов), грибами рода *Aspergillus* (3 пациента) с повреждением головного мозга, легких, почек, массивными некротическими повреждениями краниофациальной области, не совместимыми с жизнью. Положительный эффект в лечении был достигнут при использовании комплексного подхода, включающего раннее назначение противогрибковой терапии (Амфотерицин В) и хирургическую санацию очагов.

Заключение. Инвазивные формы грибковых инфекций требуют оперативной диагностики и раннего назначения противогрибковой терапии (не дожидаясь гистологического подтверждения диагноза) для минимизации последствий и предотвращения летального исхода. В связи с неспецифичностью клинических симптомов и трудностями ранней диагностики инвазивных форм зигомикоза и аспергиллеза необходима настороженность врачей в отношении возможности развития инвазивных агрессивных форм микозов у иммунокомпрометированных больных, перенесших в анамнезе новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Ключевые слова: мукормикоз, зигомикоз, аспергиллез, COVID-19, риноцеребральная форма, клиника, лечение, амфотерицин В

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Савосин Ю.В., Шафранова С.К., Гайворонская Т.В., Авдеева М.Г., Вартанян С.А. Риноцеребральная форма инвазивных микозов у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19: клиника, диагностика, опыт лечения. Проспективное неконтролируемое одномоментное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(5): 63–79. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-63-79>

Получена: 13.04.2022

Получена после доработки: 12.07.2022

Принята к публикации: 15.08.2022

RHINOCEREBRAL FORM OF INVASIVE MYCOSIS IN COVID-19 PATIENTS: CLINICAL COURSE, DIAGNOSIS, TREATMENT EXPERIENCE. PROSPECTIVE UNCONTROLLED CROSS-SECTIONAL TRIAL

Yuriy V. Savosin¹, Svetlana K. Shafranova^{1,*}, Tatyana V. Gaivoronskaya¹, Marina G. Avdeeva¹, Seyran A. Vartanyan^{1,2}

¹Kuban State Medical University
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

²Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Krasnodar Krai
40 let Pobedy str., 14, Krasnodar, 350042, Russia

ABSTRACT

Background. The incidence of invasive mycoses is reported to increase among patients with a history of new coronavirus infection COVID-19. Adhesion and damage of endothelial cells by zygomycetes lead to fungus angioinvasion, release of a large number of fungal proteases, lipases and mycotoxins, as well as vascular thrombosis, subsequent necrosis of tissues.

Objectives. Improvement of the diagnosis and treatment for COVID-19 associated invasive mycosis.

Methods. Examination and treatment of 143 patients with invasive mycosis of the maxillofacial area in the period from August 2021 to May 2022 at the Maxillofacial Unit of Regional Clinical

Hospital of Emergency Medical Care, Krasnodar Krai, Russia. The diagnosis was confirmed by cytological, culture-based methods, as well as pathomorphological study of surgical specimen. Follow-up monitoring was carried out in 1, 3, 6 months, with repeated CT and MRI investigations. The group under follow-up monitoring included 91 patients. The incidence of signs was determined via descriptive statistics methods in proportion of the total number of observations and expressed as a percentage. Statistika 12.5 and Excel 2010 (Windows 10) were used in the study, the graphical representation of the material was made in the same programs.

Results. Manifestation of invasive mycoses of the maxillofacial area occurred during the early convalescent period of coronavirus infection in specialized infectious hospitals or within two weeks after discharge from the hospital. A typical clinical picture includes rhinocerebral zygomycosis with the development of fungal osteomyelitis of the upper jaw, nasal bones, zygomatic bone, ethmoidal labyrinth bones, sphenoid bone, frontal bone. 17 cases (11.9%) had a lethal outcome as a result of disseminated form of fungal infection caused by *Mucorales* (14 patients), *Aspergillus* (3 patients) with damage to the brain, lungs, kidneys and fatal massive necrotic lesions of the craniofacial area. An integrated approach embraced early antifungal therapy (Amphotericin B) as well as surgical debridement of the lesions and provided a positive effect in treatment.

Conclusion. Invasive fungal infections require prompt diagnosis and early prescription of antifungal therapy (prior to histological confirmation of diagnosis) to minimize consequences and prevent fatal outcome. Due to the nonspecific nature of clinical symptoms and difficulties of early diagnosis of invasive zygomycosis and aspergillosis, it is necessary to be alert to potential invasive aggressive mycoses in immunocompromised patients who have a history of a new coronavirus infection COVID-19.

Keywords: mucormycosis, zygomycosis, aspergillosis, COVID-19, rhinocerebral form, clinical course, treatment, amphotericin B

Conflict of Interest: the authors declared no conflict of interest.

For citation: Savosin Y.V., Shafranova S.K., Gaivoronskaya T.V., Avdeeva M.G., Vartanyan S.A. Rhinocerebral Form of Invasive Mycosis in COVID-19 Patients: Clinical Course, Diagnosis, Treatment Experience. Prospective Uncontrolled Cross-Sectional Trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(5): 63–79 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-63-79>

Received: 13.04.2022

Received after revision: 12.07.2022

Accepted: 15.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

В 2019 году человечество столкнулось с новым вызовом микромира в виде вспышки коронавирусной инфекции, которая быстро обрела характер пандемии, получив название COVID-19. За 2,5 года заболевание перенесли более полумиллиарда человек по всему миру, зарегистрировано более 6,3 млн летальных исходов, что делает пандемию COVID-19 одной из самых масштабных и тяжелых пандемий последнего столетия. За историю развития пандемии поменялось множество вариантов и подвидов штаммов SARS-CoV-2, что определялось высокой способностью возбудителя к мутации. Каждая новая волна пандемии имела свои особенности, связанные со свойствами мутировавшего вируса.

Множество ученых всего мира занимаются проблемой диагностики и лечения этого заболевания. Одной из значимых проблем медицины стали осложнения новой коронавирусной ин-

фекции как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции с развитием постковидного синдрома. Наиболее частыми следствиями заболевания является специфическое тромбообразование, приводящее к артериальной ишемии и венозному стазу органов и тканей (аваскулярный/асептический некроз). Отдельной проблемой в лечении новой коронавирусной инфекции стали развивающиеся грибковые осложнения. Тяжелая дыхательная недостаточность, характерная для COVID-19, потребовала необходимости пребывания большой доли больных в условиях отделений интенсивной терапии с широким использованием искусственной вентиляции легких и иммуносупрессивной терапии. Формирующийся у больных COVID-19 иммунодефицит создает условия для присоединения суперинфекций [1, 2]. Помимо бактериальных агентов, существенное место среди вторичных осложнений COVID-19 занимает грибковая фло-

ра. Доля грибов в микробном пейзаже мокроты у больных ковидных госпиталей выросла до 27% [3, 4]. Суммарная доля смертности от грибковых осложнений в остром периоде составила 0,17 (95% доверительный интервал (ДИ) = 0,10–0,24, $n = 1944$, $P = 95,6\%$) [5].

Первая волна пандемии COVID-19 продемонстрировала рост числа больных с грибковым сепсисом, обусловленным преимущественно различными видами грибов рода *Candida* [6–9]. В 2020 году появились первые описания развития у пациентов с COVID-19 инвазивного легочного аспергиллеза с летальностью до 56% [6, 7]. Вторая волна пандемии, обусловленная дельта-штаммом SARS-CoV-2, в 2021 году привела к резкому возрастанию числа больных с инвазивными микозами, такими как аспергиллез, мукормикоз и криптококкоз [8, 9]. Одной из наиболее пострадавших стран во время второй волны пандемии COVID-19 стала Индия, где отмечен тревожный рост числа больных мукормикозом с поражением придаточных пазух носа, орбит, костей лицевого скелета, верхних дыхательных путей, легких, а также тяжелых случаев генерализованных поражений, вызванных плесневыми грибами [10–12].

Мукормикоз (зигомикоз), также известный как черный грибок или черная плесень, — редкая вторичная грибковая инфекция, вызываемая разнообразными видами низших грибов семейства Мукоровые (*Mucorales*), включая роды *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*. Эти грибы распространены повсеместно, являются сапробионтами, их обнаруживают в почве, пыли, воздухе, на гниющих растениях и фруктах, заплесневелом хлебе. Заражение происходит при вдыхании спор и нитчатых форм гриба или в результате внедрения через поврежденную кожу или слизистые оболочки. Развитие мукормикоза у пациентов с COVID-19 стало эндемичным для Индии, Ирана и Египта [13]. Имеются лишь отдельные описания этой патологии в других странах мира, в том числе в Российской Федерации [14].

Выделяют несколько форм мукормикоза: риноцеребральную, легочную, кожную, гастроинтестинальную, диссеминированную. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией мукормикоз чаще проявляется в виде риноцеребральной формы, с поражением околоносовых пазух в 72,5% случаев, развитием некроза верхней челюсти в 13,7%, глазных поражений — в 24,5%, центральной нервной системы — в 18,6% [15]. Мукормикоз желудочно-кишечного тракта является редкой тяжелой формой с высокой летальностью [16].

Ранняя диагностика мукормикоза представляет значительные трудности ввиду отсутствия

настороженности врачей в силу редкости данной патологии. Часто недооцениваются симптомы начального периода заболевания, среди которых наиболее часто встречается птоз (72,7%), отек век (60,6%), экзофтальм (60,6%), офтальмоплегия (57,3%), потеря зрения (53,7%), отек лица (34,7%) и заложенность носа (11,8%). При поздней диагностике почти в половине случаев (42,8% случаев) происходит внутричерепное распространение процесса за счет диссеминации грибов из носовой полости периневральными и периваскулярными путями [17, 18].

Среди факторов риска развития ангиоинвазивного мукормикоза челюстно-лицевой области в настоящее время выделяют клиническую триаду в виде тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2), применения кортикостероидов и неконтролируемый сахарный диабет [19–21].

Наряду с мукормикозом среди грибковых поражений риноцеребральной области важную роль отводят аспергиллезу. Вызывающие аспергиллез грибы *Aspergillus* относятся к условно-патогенным организмам, широко распространенным в мире и имеющим сходную с мукоровыми грибами эпидемиологию. Выделяют следующие клинические формы аспергиллеза: аспергиллез кожи, желудочно-кишечного тракта, аспергиллезный эндофтальмит, обструктивный бронхит, аспергиллез, хронический инвазивный легочный, риноцеребральный, диссеминированный [22, 23].

Важно отметить возможность аутоинфекции в результате биологической активации грибов, обитающих в дыхательных путях и на кожных покровах. При благоприятных условиях, а именно — развитии иммунодефицитных состояний, споры плесневых грибов прорастают, формируют септированный мицелий с обильным ростом запутанных нитей (гифов) и экссудатом фибрина. Грибы могут колонизировать естественные полости (синовиальные пазухи, слуховой проход), при этом патологический процесс носит локальный характер. Однако в ряде случаев происходит инвазивный рост грибов в глубь слизистой оболочки, в кровеносные сосуды с развитием геморрагического некроза и инфаркта [23, 24].

Цель исследования — совершенствование диагностики и лечения инвазивных микозов у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное неконтролируемое одномоментное исследование проявлений инва-

живных микозов у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, и анализ результатов лечения 143 больных риноцеребральной формой инвазивных микозов в условиях челюстно-лицевого отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБСМП» МЗ КК). После проведения хирургического лечения пациенты находились на диспансерном наблюдении в течение 1, 3, 6 месяцев с проведением повторных исследований: компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) как по показаниям, так и в режиме динамического скрининга для выявления скрытых остеомиелитных процессов — учитывая пострезекционную анатомию. Группа диспансерного наблюдения включала 91 пациента.

Критерии соответствия

Критерии включения

Критериями включения в группу наблюдения были: наличие анамнестических данных о перенесенной в течение последних двух месяцев новой коронавирусной инфекции COVID-19 и симптоматика риносинусита и/или воспаления параорбитальной клетчатки.

Критерии невключения

Критерии невключения: отсутствие подтверждения диагноза COVID-19 в анамнезе.

Условия проведения

Клиническое наблюдение пациентов проведено непосредственно авторами на базе челюстно-лицевого отделения (ОЧЛП) ГБУЗ «ККБСМП» МЗ КК. Гистологическое исследование послеоперационного материала и ПЦР проводилось в научно-исследовательском институте медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России и в патогистологической лаборатории ГБУЗ «ККБСМП» МЗ КК.

Продолжительность исследования

Включение пациентов в исследование осуществлялось с августа 2021 года по май 2022 года. Продолжительность периода наблюдений составила 10 месяцев.

Описание медицинского вмешательства

Хирургические аспекты выполненных вмешательств

Хирургическое лечение выполнялось под интубационным наркозом в объеме некротомии поврежденных тканей с элементами первичной пластики местными тканями при сохранности мягких и покровных тканей фациальных лоскутов, сли-

зистой альвеолярного отростка и твердого неба, однако при обширных некротических повреждениях проводились массивные фациальные, орофациальные, оро-орбито-фациальные резекции, фронто-сфено- и этмоидотомии с резекциями основания черепа, энуклеацией (рис. 1). Учитывая массивный пласт некротизированных тканей, особенность течения инфекционного процесса, оперативное вмешательство завершалось формированием больших пострезекционных дефектов, пострезекционных оростом.

Послеоперационный период

В послеоперационном периоде оростомы и раны велись открыто под антисептическими и эпителизирующими повязками с обязательной медикаментозной антифунгидной и симптоматической терапией в зависимости от клинической ситуации.

Диагностические методы исследования

С диагностической целью проводились: цитологическое исследование смывов из носоглотки и поверхностных очагов поражения, биоптатов поврежденных тканей на предмет обнаружения специфических гифов грибов; культуральные исследования мазков из носоглотки и отделяемого раны на посев в специализированных средах; ПЦР крови и биосубстратов для определения



Рис. 1. Операционная рана с некрозом тканей средней зоны лица.

Fig. 1. Operative wound with midface tissue necrosis.



Рис. 2. Блок-схема дизайна исследования.
Fig. 2. Schematic diagram of the research design.

ДНК грибкового патогена; патоморфологическое исследование операционных материалов. КТ- и МРТ-диагностика.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Основной конечной точкой исследования определена частота наступления положительных исходов лечения (улучшение, выздоровление) после проводимой терапии.

Дополнительный исход

Дополнительные исходы исследования не предусматривались.

Анализ в подгруппах

Разделение исследуемых на группы не проводилось.

Методы регистрации исходов

Положительный исход лечения регистрировали по данным клинично-лабораторного исследования, результатов КТ- и МРТ-диагностики.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки определялся фактическим наличием пациентов с соответствующей патологией в период исследования в центре наблюдения.

Методы статистического анализа данных

Использовался метод описательной статистики — определялась частота встречаемости признаков в долях от общего числа наблюдений и выражалась в процентах. Использовались прикладные программы Statistika 12.5 (Stat Soft, США) и Excel 2010 (Windows 10) (Microsoft, США), в этих же программах выполнено графическое представление материала.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

С августа 2021 года по май 2022 года в ОЧЛХ ГБУЗ «ККБСМП» МЗ КК пролечено 143 пациента с верифицированным диагнозом грибкового поражения средней зоны лица, а также диссеминированные их формы. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 2.

Основные результаты исследования

Основными жалобами пациентов при поступлении в ОЧЛХ стали: асимметрия лица за счет преимущественно одностороннего отека мягких тканей половины лица — 120 (83,9%) пациентов, выпадение чувствительности на стороне поражения — все пациенты (100%), выделения из носа сукровичного или гнилостного характера — 120 (83,9%), офтальмопатические жалобы (потеря зрения, проптоз, экзофтальм) —

65 (45,45%), долго не заживающие раны мягких тканей лица с формированием участков некроза — 43 (30%), незаживающие раны слизистой полости рта в области альвеолярного отростка и области твердого и мягкого неба — 31 (21,67%), оголение костной ткани альвеолярного отростка и структур неба — 32 (22,37%), подвижность зубов верхней челюсти на стороне поражения — 23 (16%), нарушение мимики на стороне поражения — 15 (10,48%), лицевые боли на стороне поражения — 32 (22,37%) пациента.

Из анамнеза было установлено, что у всех пациентов перечисленные жалобы появлялись на этапах лечения коронавирусной инфекции в специализированных инфекционных госпиталях или в течение двухнедельного срока после завершения лечения. Основная доля пациентов получала стационарное специализированное лечение, что составило 91,6% (131 пациент) от общего числа обратившихся, 12 (8,39%) пациентов не получали стационарного лечения, а медикаментозное лечение проводилось самостоятельно по неустановленным схемам. Стационарное лечение проводилось согласно действующей версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Лечение тяжелых осложненных форм COVID-19 включало массивную многокомпонентную антибиотикотерапию, антикоагулянтную терапию, гормонотерапию глюкокортикостероидными препаратами, таргетные иммуносупрессивные препараты. Также было установлено, что из группы пациентов с верифицированным диагнозом на проведение вакцинации против COVID-19 указывали лишь у 5 (3,5%) пациентов. Во всех случаях коронавирусная инфекция имела среднетяжелое или тяжелое течение, осложнялась развитием пневмонии с повреждением легочной ткани более 30–50%.

Пациенты поступали в отделение челюстно-лицевой хирургии сразу после завершения стационарного лечения в инфекционных госпиталях при получении отрицательного результата исследования на коронавирус SARS-CoV-2 или же по истечении одно-двухнедельного срока после выписки из ковидного госпиталя.

При объективном клиническом обследовании пациентов отмечались: асимметрия лица за счет отека мягких тканей параорбитальной области, инфраорбитальной области, скуловой и щечной областей, одностороннее поражение — 120 (83,9%) пациентов и двустороннее распространение — 23 (16%) пациента; выпадение чувствительности покровных тканей

и слизистой твердого неба на стороне поражения — все пациенты (100%); нарушение функции мимической мускулатуры — 15 (10,48%) пациентов; офтальмопатические изменения — проптоз, экзофтальм, снижение и/или потеря зрения на стороне поражения — 65 (45,45%) пациентов; кровянистые или ихорозные/гнилостные выделения из носа на стороне повреждения — 120 (83,9%) пациентов; некротические раны мягких тканей лица и слизистой полости рта, покрытые корками, с оголением костной ткани, патологическая подвижность зубов на стороне поражения — 106 (74,12%) пациентов; остео-некротические изменения костей средней зоны лица — 37 (25,87%) пациентов (оголенная сухая аваскулярная костная ткань серо-черного цвета, структур носа и придаточных пазух носа как при макроскопическом осмотре, так и по результатам КТ-сканирования).

По результатам КТ-исследования определены участки остеопоротических изменений костной ткани у всех пациентов, секвестрообразование — у 42 (29,37%), массивные участки деструкции костной ткани лицевого скелета — у 5 (3,5%), пансинусит с превалирующим поражением ППН на причинной стороне — у всех (100%) пациентов. Участки некроза мягких тканей отображались как утолщение мягких тканей и их уплотнение, «стоп-контраст» в артериальной и венозной фазе по регионарным питающим сосудистым пучкам на стороне поражения.

Большинство обследованных больных имели сопутствующую патологию: заболевания сердечно-сосудистой системы различной степени тяжести и компенсации — 121 пациент (84,6%), нарушение углеводного обмена субкомпенсированной или декомпенсированной формы как в анамнезе, так и возникшее в ходе ковидного лечения (сахарный диабет 2-го типа, впервые выявленный сахарный диабет) — 109 пациентов (76,2%).

Среди обследованных пациентов мужчин было 17,4%, женщин — 82,6%. Значительное число было представлено пациентками старше 47 лет, что составило 108 человек (75,5%), мужчины старше 55 лет — 19 человек (13,2%).

Следует отметить, что при цитологических и культуральных исследованиях в дооперационном периоде из носоглотки и с поверхностных очагов поражения микромицеты не были получены. А цепочки гифов выявлялись лишь при патогистологическом исследовании операционных материалов, полученных при хирургическом вмешательстве.

Медикаментозная терапия

Наиболее успешной показала себя терапия Амфотерицином В в рекомендованной дозе 3–5 мг/кг/сутки в зависимости от клинической ситуации, не менее 14 суток. Этот препарат и стал базовым для медикаментозной антифунгидной терапии как препарат первой линии лечения.

Однако применение Амфотерицина В имеет ряд особенностей. Как и многие антифунгидные препараты, Амфотерицин В обладает нефротоксичным и гепатотоксичным эффектом. Введение препарата проводится строго под контролем лабораторных показателей функции почек (мочевина, креатинин) и печени (АЛТ, АСТ, билирубин), показателей электролитного обмена (натрий, калий, хлор). Введение препарата зачастую сопряжено с выраженной гипертермической реакцией 38–39 °С, парадоксальной реакцией артериального давления в виде молниеносной артериальной гипертензии с переходом в артериальную гипотонию с развитием коллаптоидного состояния. Признаки наступления нефротоксического эффекта препарата наблюдались в виде ухудшения общего состояния, повышения уровня мочевины свыше 30 ммоль/л и креатинина свыше 250 мкмоль/л, усиления интоксикации уже на 4–6-е введение со стартовых доз в 1–3 мг/кг/сутки.

В связи с этим встал вопрос о том, как поступать с медикаментозной терапией ввиду индивидуальной непереносимости препарата, аллергической реакцией, нежелательными побочными эффектами и особенно выраженным нефротоксическим эффектом с переходом в состояние почечной недостаточности. Были найдены два пути решения вопроса.

Первый — применение липидассоциированных/липосомальных форм Амфотерицина В (Амбизом, Амфолип). Применение этих препаратов в рекомендуемых дозах 3–5 мг/кг/сутки в длительном режиме не менее 14 суток при динамическом контроле показателей шлаков в крови не приводило к каким-либо выраженным нефротоксическим эффектам, подъем уровня мочевины и креатинина был незначительный, показатели микроэлементов крови оставались в норме. Но и у этого препарата оказалось два социально-экономических недостатка: это стоимость на одно введение и на весь минимальный курс лечения и труднодоступность к приобретению по сравнению с обычным Амфотерицином В.

Второй — применение синтетического противогрибкового препарата группы триазолов — позаконазол (Ноксафил) в дозе 400 мг 2 раза в сутки внутрь в виде сиропа или в таблетиро-

ванной форме по 300 мг в сутки внутрь в соответствии с рекомендациями производителя, не менее 30 суток. При применении препарата не отмечалось появления выраженных нефротоксических реакций. Пациенты употребляли препарат внутрь в виде сиропа, не травмируя зону оперативного вмешательства и линию швов в полости рта, препарат в жидкой форме можно было вводить через зонд. При стабилизации пациента возможен перевод на таблетированную форму. Однако, как и липосомальные формы Амфотерицин В, позаконазол — дорогостоящий препарат, что делает его применение затруднительным.

Монотерапию Амфотерицином В успешно прошли 84 пациента, наблюдался выраженный нефротоксический эффект у 45 пациентов, в последующем с переводом на прием позаконазола. Индивидуальная непереносимость Амфотерицина В и аллергические реакции с отрицательной тест-пробой на Амфотерицин В наблюдались у 3 человек, они были переведены на монотерапию позаконазолом. Получали только позаконазол — 10 пациентов, Амфолип или Амбизом — 4 пациента.

Наряду с этиотропной терапией пациенты с грибковым поражением получали симптоматическую терапию.

Хирургическое лечение

Основной принцип хирургического лечения — хирургическая санация пораженных участков в пределах визуально здоровых тканей. Проблема и сложность заключаются в том, что средняя зона лица включает анатомические области нескольких хирургических специальностей, не только челюстно-лицевой хирургии, но и лор-хирургии, офтальмохирургии, нейрохирургии, соответственно, требуется мультидисциплинарный подход к лечению (рис. 3).

Степень радикальности хирургического лечения на микроскопическом уровне определить интраоперационно невозможно, что приводит к появлению этапности оперативного лечения. Хирургия при данной патологии максимально агрессивна, и остановить руку хирурга может только нарушение главной витальной функции организма в момент операции. Вопрос реконструкции пострезекционных дефектов остается открытым, учитывая высокую летальность при данной патологии, а также невозможность ее одномоментного выполнения в инфицированной ране. Возможность микрохирургической реконструкции и применение металлоконструкций обсуждаема, при картине стойкой ремиссии и излечиваемости грибкового инфицирования.

По результатам патогистологического исследования операционных материалов выявлен и подтвержден: гнойный остеомиелит смешанной этиологии (бактериально-грибковой) и зигомикоз с признаками инвазии артериальных сосудов (рис. 4).

Из общей группы получали лишь консервативное лечение 11 пациентов. На диспансерном наблюдении находится 91 пациент, 35 пациентов не явились или отказались от динамического наблюдения. В срок динамического наблюдения 3–6 месяцев излечены и / или переведены в стойкую ремиссию 77 пациентов. Прошли первичный этап реабилитации и получили ортопедическое лечение 24 пациента.

За исследуемый период времени наибольшее количество пациентов с инвазивными микозами поступало на лечение в период ноября — декабря 2021 года. Число обращений достигало 5–7 человек в неделю. Максимум заболеваемости инвазивными микозами пришелся на месяц позже пика заболеваемости дельта-штаммом коронавирусной инфекции в регионе. С февраля 2022 года, в период превалирования штамма омикрон, отмечается стойкий спад обращения пациентов с данной патологией, до 1–2 человека в две недели, а порой и 2 пациентов в месяц.

Дополнительный исход исследования

У 14 пациентов из группы диспансерного наблюдения при отсутствии жалоб кроме деформации средней зоны лица в период 3–6 месяцев при КТ-исследовании отмечалась картина продолжающегося остеомиелита не только в зоне резекции (преимущественно левая скуловая кость и назоорбитальный комплекс на сторо-



Рис. 3. Операционная рана на этапе хирургического вмешательства.

Fig. 3. Operative wound at the surgical stage.

не поражения), но и в смежных локализациях (структуры лобной кости — чешуя лобной кости, передняя и задняя стенки лобной пазухи, тело клиновидной кости).

Нежелательные явления

По результатам проведенного лечения 143 пациентов: 17 пациентов с летальным исходом (11,9%) — это пациенты с запущенным

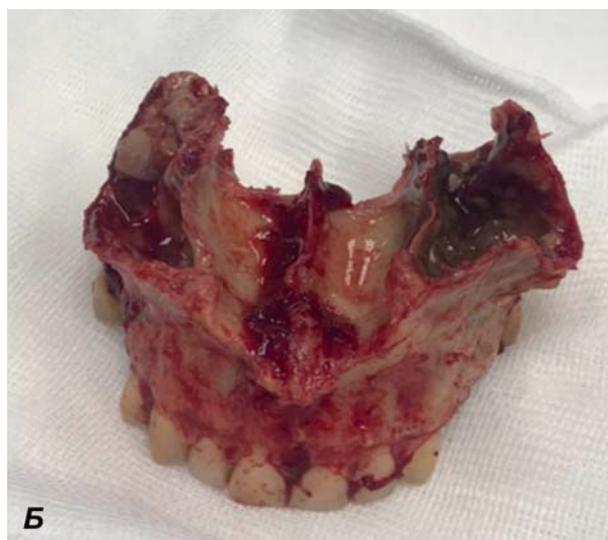
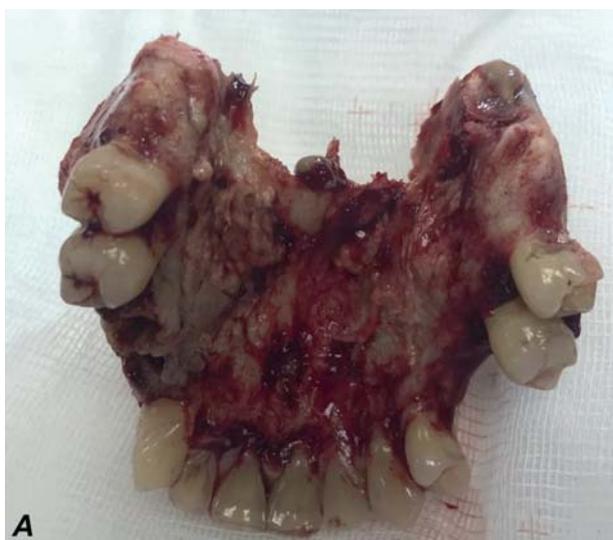


Рис. 4. А, Б — макропрепарат, отправленный на патогистологическое исследование.

Fig. 4. А, Б — gross specimen sent for pathohistological examination.

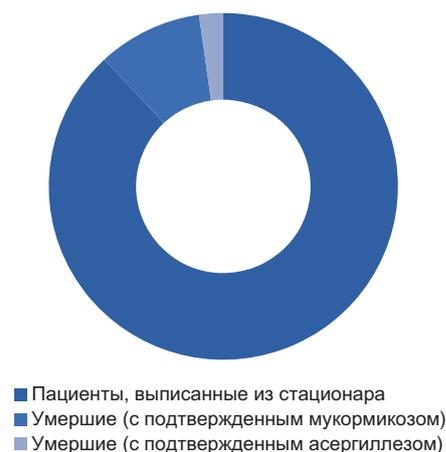


Рис. 5. Диаграмма исходов при риноцеребральной форме инвазивных микозов.

Fig. 5. Diagram of outcomes in the rhinocerebral form of invasive mycoses.

грибковым сепсисом, диссеминированной формой грибковой инфекции и повреждением головного мозга, легких, почек, массивными некротическими повреждениями краниофациальной области не совместимыми с жизнью.

Основной патоген, выделенный у пациентов с летальным исходом, составили грибы рода *Mucorales* — 14 пациентов, грибы рода *Aspergillus* — 3 пациента (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, должна существовать настороженность в отношении возможного развития и прогрессирования грибковых осложнений. Острый грибковый остеомиелит, зигомикоз, аспергиллез представляют собой потенциально опасную для жизни инвазивную грибковую инфекцию. Ранняя диагностика риноцеребральной формы инвазивных микозов является залогом успешного лечения и выживания пациентов.

Обсуждение основного результата исследования

По данным литературных обзоров, мукормикоз обычно развивается через 10–14 дней после госпитализации в стационар по поводу COVID-19, в отдельных случаях после 21 дня [25]. В нашем наблюдении клинические проявления мукормикоза/зигомикоза появлялись как сразу после выписки из ковидного госпиталя, так и на стадии амбулаторного наблюдения в постковидном периоде, через 1–2 недели после выписки. Во всех случаях присутствовали факторы риска в виде

длительного приема глюкокортикостероидов, сахарного диабета и кетоацидоза. Наличие сахарного диабета у больных с мукормикозом подтверждается в большинстве наблюдений с частотой от 73,65% [28, 31–33] и выше [10, 17]. Значительной связи между развитием риноцеребрального мукормикоза и тяжестью COVID-19 не наблюдается (ОШ 0,930, 95% ДИ 0,212–4,087, $P = 0,923$) [17]. В нашем исследовании мы регистрировали инвазивные грибковые осложнения у пациентов, перенесших COVID-19 как в среднетяжелой, так и в тяжелой форме.

В диагностике грибковых осложнений рекомендуется использовать комплекс методов: прямая микроскопия, гистологические методы, посев на культуральные среды, определение (1,3)- β -D-глюкана, галактоманнан и анализы на основе ПЦР [8, 26–28]. Выполнение всего диагностического комплекса достаточно трудоемко и длительно, что может привести к нежелательной отсрочке начала специфической терапии. По нашим наблюдениям, при подозрении на грибковый остеомиелит целесообразно раннее назначение специфической противогрибковой терапии, не дожидаясь культурального и гистологического подтверждения диагноза.

Быстрыми и экономически эффективными методами диагностики респираторных грибковых патогенов являются методы молекулярной диагностики на основе секвенирования, позволяющие оценивать резистентность к противогрибковым препаратам [27].

Важными методами ранней диагностики риноцеребральных форм мукормикоза/зигомикоза и аспергиллеза служат методы визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением [18, 21]. Картирование степени орбитального и внутричерепного поражения имеет как прогностическое, так и лечебное значение, поскольку вовлечение этих участков указывает на худший прогноз. Классическая «черная носовая раковина» на изображениях с контрастным усилением представляет собой локализованный инвазивный грибковый риносинусит. Яркой рентгенологической особенностью диссеминированного риноокуло-церебрального поражения является неконтрастирующая омертвевшая и некротизированная мягкая ткань глазниц и основания черепа. Синоназальные и внесиназальные неконтрастирующие поражения отражают коагуляционный некроз, индуцированный грибковыми элементами. Ангиоинвазивное прорастание грибковых гиф приводит к некротизирующему васкулиту, тромбозу и, как следствие, обширному инфаркту ткани. Возможны экстрасиназальные инфаркты

без явного поражения костей, обусловленные склонностью грибковых элементов к диссеминации из носовой полости перинеуральным и периваскулярным путями. Грибковый васкулит может привести к окклюзии внутренней сонной артерии и инфаркту мозга.

Стратегии лечения инвазивных грибковых поражений в первую очередь включают хирургическую обработку с полной санацией некротических тканей и противогрибковую терапию с использованием амфотерицина В и некоторых азолов [17, 18]. Остаточные неконтрастирующие поражения при КТ- и МРТ-исследовании после хирургической обработки могут свидетельствовать в пользу неблагоприятного прогноза.

Отсутствие патогномичных клинических признаков инвазивных микозов, а также появление видов грибов с пониженной чувствительностью к препаратам первой линии, трудно контролируемый профиль безопасности некоторых противогрибковых препаратов требуют дополнительного внимания к пациентам с риском развития грибковых осложнений в постковидном периоде. В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 важно разработать риск-ориентированный подход для пациентов с угрозой развития грибковых осложнений в постковидном периоде на основе анализа эпидемиологического бремени мукормикоза/зигомикоза, распространенности сахарного диабета, тяжести заболевания COVID-19 и использования иммуномодулирующих препаратов, включая комбинированное применение кортикостероидов и иммунодепрессантов у пациентов с онкологическими заболеваниями и пациентов, перенесших трансплантацию органов.

Ограничения исследования

Данное исследование отображает анализ клинических случаев, представленный небольшой выборкой исследования, что не позволяет уверенно экстраполировать полученные результаты на генеральную совокупность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, требуется дальнейшее изучение и разработка протоколов лечения и профилактики грибковых осложнений зигомикоз/муко-ромикоз/аспергиллез у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. В спектр фоновых заболеваний риска мукорми-

коза/зигомикоза, помимо декомпенсированного сахарного диабета и онкогематологической патологии, необходимо включить еще одну категорию — больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме. В связи с неспецифичностью клинических симптомов и трудностями ранней диагностики инвазивных форм мукормикоза/зигомикоза, в частности риноцеребральной формы, необходима настороженность врачей общего профиля и узких специалистов в отношении возможности развития инвазивных агрессивных форм микозов у иммунокомпрометированных больных, перенесших в анамнезе новую коронавирусную инфекцию COVID-19. При проведении дифференциальной диагностики и подозрении на грибковый остеомиелит целесообразно проведение ранней специфической противогрибковой терапии, не дожидаясь культурального и гистологического подтверждения диагноза.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 105 от 19.11.2021 г. Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, Russia), Minutes No. 105 of November 19, 2021. All patients provided free written informed consents prior to the study.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской помощи при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020; 81(2): 266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
- Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., Soucy J.R., Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26(12): 1622–1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
- Chen X., Liao B., Cheng L., Peng X., Xu X., Li Y., Hu T., Li J., Zhou X., Ren B. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2020; 104(18): 7777–7785. DOI: 10.1007/s00253-020-10814-6
- Авдеева М.Г., Кулбужева М.И., Зотов С.В., Журавлева Е.В., Яцукова А.В. Микробный пейзаж у госпитальных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сравнительная антибиотикорезистентность с «доковидным» периодом: проспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021; 28(5):14–28. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-5-14-28
- Peng J., Wang Q., Mei H., Zheng H., Liang G., She X., Liu W. Fungal co-infection in COVID-19 patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2021; 13(6): 7745–7757. DOI: 10.18632/aging.202742
- Mohamed A., Rogers T.R., Talento A.F. COVID-19 Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *J. Fungi (Basel).* 2020; 6(3): 115. DOI: 10.3390/jof6030115
- Machado M., Valerio M., Álvarez-Uría A., Olmedo M., Veintimilla C., Padilla B., De la Villa S., Guinea J., Escribano P., Ruiz-Serrano M.J., Reigadas E., Alonso R., Guerrero J.E., Hortal J., Bouza E., Muñoz P.; COVID-19 Study Group. Invasive pulmonary aspergillosis in the COVID-19 era: An expected new entity. *Mycoses.* 2021; 64(2): 132–143. DOI: 10.1111/myc.13213
- Song G., Liang G., Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia.* 2020; 185(4): 599–606. DOI: 10.1007/s11046-020-00462-9
- Heaney A.K., Head J.R., Broen K., Click K., Taylor J., Balmes J.R., Zelner J., Remais J.V. Coccidioidomycosis and COVID-19 Co-Infection, United States, 2020. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27(5): 1266–1273. DOI: 10.3201/eid2705.204661
- Muthu V., Rudramurthy S.M., Chakrabarti A., Agarwal R. Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World. *Mycopathologia.* 2021; 186(6): 739–754. DOI: 10.1007/s11046-021-00584-8
- Tabassum T., Araf Y., Moin A.T., Rahaman T.I., Hosen M.J. COVID-19-associated-mucormycosis: possible role of free iron uptake and immunosuppression. *Mol. Biol. Rep.* 2022; 49(1): 747–754. DOI: 10.1007/s11033-021-06862-4
- Sundaram N., Bhende T., Yashwant R., Jadhav S., Jain A. Mucormycosis in COVID-19 patients. *Indian J. Ophthalmol.* 2021; 69(12): 3728–3733. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1316_21
- Chao C.M., Lai C.C., Yu W.L. COVID-19 associated mucormycosis — An emerging threat. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2022; 55(2): 183–190. DOI: 10.1016/j.jmii.2021.12.007
- Хостелиди С.Н., Зайцев В.А., Вартанян С.А., Никитин Н.А., Евтух Г.Н., Гилялов М.Н., Портнов Г.В., Зубарева А.А., Баранова И.Б., Богомолова Т.С., Авдеев Ю.Л., Шадривова О.В., Десятник Е.А., Шагдилеева Е.В., Борзова Ю.В., Криволапов Ю.А., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. Мукормикоз у больных COVID-19 в России: результаты проспективного многоцентрового исследования. *Журнал инфектологии.* 2022; 14(2): 116–127. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-116-127
- Singh K., Kumar S., Shastri S., Sudershan A., Mansotra V. Black fungus immunosuppressive epidemic with Covid-19 associated mucormycosis (zygomycosis): a clinical and diagnostic perspective from India. *Immunogenetics.* 2022; 74(2): 197–206. DOI: 10.1007/s00251-021-01226-5
- Didehdar M., Chegini Z., Moradabadi A., Anoushirvani A.A., Tabaeian S.P., Yousefimeashouf M., Shariati A. Gastrointestinal mucormycosis: A periodic systematic review of case reports from 2015 to 2021. *Microb. Pathog.* 2022; 163: 105388. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105388
- Bhattacharyya A., Sarma P., Kaur H., Kumar S., Bhattacharyya J., Prajapat M., Prakash A., Sharma S., Reddy D.H., Thota P., Bansal S., Gautam B.S., Medhi B. COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Indian J. Pharmacol.* 2021; 53(6): 499–510. DOI: 10.4103/ijp.ijp_839_21
- Sanghvi D., Kale H. Imaging of COVID-19-associated craniofacial mucormycosis: a black and white review of the “black fungus”. *Clin. Radiol.* 2021; 76(11): 812–819. DOI: 10.1016/j.crad.2021.07.004
- Al-Tawfiq J.A., Alhumaid S., Alshukairi A.N., Temsah M.H., Barry M., Al Mutair A., Rabaan A.A., Al-Omari A., Tirupathi R., Al Qahtani M., Al Bahrani S., Dhama K. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm. *Infection.* 2021; 49(5): 833–853. DOI: 10.1007/s15010-021-01670-1
- Mahalaxmi I., Jayaramayya K., Venkatesan D., Subramaniam M.D., Renu K., Vijayakumar P., Narayanasamy A., Gopalakrishnan A.V., Kumar N.S., Sivaprakash P., Sambasiva Rao K.R.S., Vellingiri B. Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environ. Res.* 2021; 201: 111643. DOI: 10.1016/j.envres.2021.111643
- Manchanda S., Semalti K., Bhalla A.S., Thakar A., Sikka K., Verma H. Revisiting rhino-orbital-cerebral acute invasive fungal sinusitis in the era of COVID-19:

- pictorial review. *Emerg. Radiol.* 2021; 28(6): 1063–1072. DOI: 10.1007/s10140-021-01980-9
22. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-Akdagli S., Denning D.W., Groll A.H., Lagrou K., Lass-Flörl C., Lewis R.E., Munoz P., Verweij P.E., Warris A., Ader F., Akova M., Arendrup M.C., Barnes R.A., Beigelman-Aubry C., Blot S., Bouza E., Brüggemann R.J.M., Buchheidt D., Cadranel J., Castagnola E., Chakrabarti A., Cuenca-Estrella M., Dimopoulos G., Fortun J., Gangneux J.P., Garbino J., Heinz W.J., Herbrecht R., Hessel C.P., Kibbler C.C., Klimko N., Kullberg B.J., Lange C., Lehrnbecher T., Löffler J., Lortholary O., Maertens J., Marchetti O., Meis J.F., Pagano L., Ribaud P., Richardson M., Roilides E., Ruhnke M., Sanguinetti M., Sheppard D.C., Sinkó J., Skiada A., Vehreschild M.J.G.T., Viscoli C., Cornely O.A. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018; 24 Suppl 1: e1–e38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002
23. Авдеева М.Г., Мозгалёва Н.В., Пархоменко Ю.Г. Злокачественное течение инвазивного легочного аспергиллеза при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2021; 26(2): 84–91. DOI: 10.17816/EID105289
24. Ledoux M.P., Guffroy B., Nivoix Y., Simand C., Herbrecht R. Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 41(1): 80–98. DOI: 10.1055/s-0039-3401990
25. Garg D., Muthu V., Sehgal I.S., Ramachandran R., Kaur H., Bhalla A., Puri G.D., Chakrabarti A., Agarwal R. Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature. *Mycopathologia.* 2021; 186(2): 289–298. DOI: 10.1007/s11046-021-00528-2
26. Wiederhold N.P. Emerging Fungal Infections: New Species, New Names, and Antifungal Resistance. *Clin. Chem.* 2021; 68(1): 83–90. DOI: 10.1093/clinchem/hvab217
27. Brackin A.P., Hemmings S.J., Fisher M.C., Rhodes J. Fungal Genomics in Respiratory Medicine: What, How and When? *Mycopathologia.* 2021; 186(5): 589–608. DOI: 10.1007/s11046-021-00573-x
28. Тараскина А.Е., Пчелин И.М., Игнатъева С.М., Спиридонова В.А., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Фролова Е.В., Васильева Н.В. Молекулярно-генетические методы определения и видовой идентификации грибов порядка мисоралес в соответствии с глобальными рекомендациями по диагностике и терапии мукоормикоза (обзор литературы). *Проблемы медицинской микологии.* 2020; 22(1): 3–14. DOI: 10.24412/1999-6780-2020-1-3-14
29. Lai C.C., Yu W.L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021; 54(1): 46–53. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.09.004
30. Al-Hatmi A.M.S., Mohsin J., Al-Huraizi A., Khamis F. COVID-19 associated invasive candidiasis. *J. Infect.* 2021; 82(2): e45–e46. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.005
31. Posteraro B., Torelli R., Vella A., Leone P.M., De Angelis G., De Carolis E., Ventura G., Sanguinetti M., Fantoni M. Pan-Echinocandin-Resistant *Candida glabrata* Bloodstream Infection Complicating COVID-19: A Fatal Case Report. *J. Fungi (Basel).* 2020; 6(3): 163. DOI: 10.3390/jof6030163
32. Chowdhary A., Tarai B., Singh A., Sharma A.. Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April–July 2020. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26(11): 2694–2696. DOI: 10.3201/eid2611.203504.
33. Hussain S., Baxi H., Riad A., Klugarová J., Pokorná A., Slezáková S., Líčenik R., Najmi A.K., Klugar M. COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): An Updated Evidence Mapping. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18(19): 10340. DOI: 10.3390/ijerph181910340

REFERENCES

1. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020; 81(2): 266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
2. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., Soucy J.R., Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26(12): 1622–1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
3. Chen X., Liao B., Cheng L., Peng X., Xu X., Li Y., Hu T., Li J., Zhou X., Ren B. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2020; 104(18): 7777–7785. DOI: 10.1007/s00253-020-10814-6
4. Avdeeva M.G., Kulbuzheva M.I., Zotov S.V., Zhuravleva Ye.V., Yatsukova A.V. Microbial landscape in hospital patients with new coronavirus disease (COVID-19), antibiotic resistance comparison vs. Pre-covid stage: a prospective study. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021; 28(5):14–28 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-5-14-28
5. Peng J., Wang Q., Mei H., Zheng H., Liang G., She X., Liu W. Fungal co-infection in COVID-19 patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2021; 13(6): 7745–7757. DOI: 10.18632/aging.202742
6. Mohamed A., Rogers T.R., Talento A.F. COVID-19 Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *J. Fungi (Basel).* 2020; 6(3): 115. DOI: 10.3390/jof6030115
7. Machado M., Valerio M., Álvarez-Uría A., Olmedo M., Veintimilla C., Padilla B., De la Villa S., Guinea J., Escribano P., Ruiz-Serrano M.J., Reigadas E., Alonso R., Guerrero J.E., Hortal J., Bouza E., Muñoz P.;

- COVID-19 Study Group. Invasive pulmonary aspergillosis in the COVID-19 era: An expected new entity. *Mycoses*. 2021; 64(2): 132–143. DOI: 10.1111/myc.13213
8. Song G., Liang G., Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia*. 2020; 185(4): 599–606. DOI: 10.1007/s11046-020-00462-9
 9. Heaney A.K., Head J.R., Broen K., Click K., Taylor J., Balmes J.R., Zelner J., Remais J.V. Coccidioidomycosis and COVID-19 Co-Infection, United States, 2020. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27(5): 1266–1273. DOI: 10.3201/eid2705.204661
 10. Muthu V., Rudramurthy S.M., Chakrabarti A., Agarwal R. Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World. *Mycopathologia*. 2021; 186(6): 739–754. DOI: 10.1007/s11046-021-00584-8
 11. Tabassum T., Araf Y., Moin A.T., Rahaman T.I., Hosen M.J. COVID-19-associated-mucormycosis: possible role of free iron uptake and immunosuppression. *Mol. Biol. Rep.* 2022; 49(1): 747–754. DOI: 10.1007/s11033-021-06862-4
 12. Sundaram N., Bhende T., Yashwant R., Jadhav S., Jain A. Mucormycosis in COVID-19 patients. *Indian J. Ophthalmol.* 2021; 69(12): 3728–3733. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1316_21
 13. Chao C.M., Lai C.C., Yu W.L. COVID-19 associated mucormycosis — An emerging threat. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2022; 55(2): 183–190. DOI: 10.1016/j.jmii.2021.12.007
 14. Khostelidi S.N., Zaytsev V.A., Vartanyan S.A., Nikitin N.A., Evtukh G.N., Gilalov M.N., Portnov G.V., Zubareva A.A., Baranova I.B., Bogomolova T.S., Avdeenko Yu.L., Shadrivova O.V., Desyatik E.A., Shagdileeva E.V., Borzova Yu.V., Krivolapov Yu.A., Vasilyeva N.V., Klimko N.N. cormycosis in patients with COVID-19 in Russia: the results of a prospective multi-center study. *Journal Infectology*. 2022; 14(2): 116-127 (In Russ. English abstract). DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-116-127
 15. Singh K., Kumar S., Shastri S., Sudershan A., Mansotra V. Black fungus immunosuppressive epidemic with Covid-19 associated mucormycosis (zygomycosis): a clinical and diagnostic perspective from India. *Immunogenetics*. 2022; 74(2): 197–206. DOI: 10.1007/s00251-021-01226-5
 16. Didehdar M., Chegini Z., Moradabadi A., Anoushirvani A.A., Tabaeian S.P., Yousefimashouf M., Shariati A. Gastrointestinal mucormycosis: A periodic systematic review of case reports from 2015 to 2021. *Microb. Pathog.* 2022; 163: 105388. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105388
 17. Bhattacharyya A., Sarma P., Kaur H., Kumar S., Bhattacharyya J., Prajapat M., Prakash A., Sharma S., Reddy D.H., Thota P., Bansal S., Gautam B.S., Medhi B. COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Indian J. Pharmacol.* 2021; 53(6): 499–510. DOI: 10.4103/ijp.ijp_839_21
 18. Sanghvi D., Kale H. Imaging of COVID-19-associated craniofacial mucormycosis: a black and white review of the “black fungus”. *Clin. Radiol.* 2021; 76(11): 812–819. DOI: 10.1016/j.crad.2021.07.004
 19. Al-Tawfiq J.A., Alhumaid S., Alshukairi A.N., Temsah M.H., Barry M., Al Mutair A., Rabaan A.A., Al-Omari A., Tirupathi R., Al Qahtani M., Al Bahrani S., Dhama K. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm. *Infection*. 2021; 49(5): 833–853. DOI: 10.1007/s15010-021-01670-1
 20. Mahalaxmi I., Jayaramayya K., Venkatesan D., Subramaniam M.D., Renu K., Vijayakumar P., Narayanasamy A., Gopalakrishnan A.V., Kumar N.S., Sivaprakash P., Sambasiva Rao K.R.S., Vellingiri B. Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environ. Res.* 2021; 201: 111643. DOI: 10.1016/j.envres.2021.111643
 21. Manchanda S., Semalti K., Bhalla A.S., Thakar A., Sikka K., Verma H. Revisiting rhino-orbital-cerebral acute invasive fungal sinusitis in the era of COVID-19: pictorial review. *Emerg. Radiol.* 2021; 28(6): 1063–1072. DOI: 10.1007/s10140-021-01980-9
 22. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arian-Akdagli S., Denning D.W., Groll A.H., Lagrou K., Lass-Flörl C., Lewis R.E., Muñoz P., Verweij P.E., Warris A., Ader F., Akova M., Arendrup M.C., Barnes R.A., Beigelman-Aubry C., Blot S., Bouza E., Brüggemann R.J.M., Buchheidt D., Cadranet J., Castagnola E., Chakrabarti A., Cuenca-Estrella M., Dimopoulos G., Fortun J., Gangneux J.P., Garbino J., Heinz W.J., Herbrecht R., Heussel C.P., Kibbler C.C., Klimko N., Kullberg B.J., Lange C., Lehrnbecher T., Löffler J., Lortholary O., Maertens J., Marchetti O., Meis J.F., Pagano L., Ribaud P., Richardson M., Roilides E., Ruhnke M., Sanguinetti M., Sheppard D.C., Sinkó J., Skiada A., Vehreschild M.J.G.T., Viscoli C., Cornely O.A. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018; 24 Suppl 1: e1–e38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002
 23. Avdeeva M.G., Mozgaleva N.V., Parkhomenko Y.G. Malignant course of invasive pulmonary aspergillosis in the new coronavirus infection COVID-19. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2021; 26(2): 84–91 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/EID105289
 24. Ledoux M.P., Guffroy B., Nivoix Y., Simand C., Herbrecht R. Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 41(1): 80–98. DOI: 10.1055/s-0039-3401990
 25. Garg D., Muthu V., Sehgal I.S., Ramachandran R., Kaur H., Bhalla A., Puri G.D., Chakrabarti A., Agarwal R. Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature. *Mycopathologia*. 2021; 186(2): 289–298. DOI: 10.1007/s11046-021-00528-2
 26. Wiederhold N.P. Emerging Fungal Infections: New Species, New Names, and Antifungal Resistance.

- Clin. Chem.* 2021; 68(1): 83–90. DOI: 10.1093/clinchem/hvab217
27. Brackin A.P., Hemmings S.J., Fisher M.C., Rhodes J. Fungal Genomics in Respiratory Medicine: What, How and When? *Mycopathologia*. 2021; 186(5): 589–608. DOI: 10.1007/s11046-021-00573-x
28. Taraskina A.E., Pchelin I.M., Ignatieva S.M., Spiridonova V.A., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Frolova E.V., Vasilyeva N.V. Molecular genetic methods for detection and species identification of fungal order mucorales in accordance with the global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis (literature review). *Problemy Meditsinskoi Mikologii*. 2020; 22(1): 3–14 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24412/1999-6780-2020-1-3-14
29. Lai C.C., Yu W.L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021; 54(1): 46–53. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.09.004
30. Al-Hatmi A.M.S., Mohsin J., Al-Huraizi A., Khamis F. COVID-19 associated invasive candidiasis. *J. Infect.* 2021; 82(2): e45–e46. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.005
31. Posteraro B., Torelli R., Vella A., Leone P.M., De Angelis G., De Carolis E., Ventura G., Sanguinetti M., Fantoni M. Pan-Echinocandin-Resistant *Candida glabrata* Bloodstream Infection Complicating COVID-19: A Fatal Case Report. *J. Fungi (Basel)*. 2020; 6(3): 163. DOI: 10.3390/jof6030163
32. Chowdhary A., Tarai B., Singh A., Sharma A. Multi-drug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April–July 2020. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26(11): 2694–2696. DOI: 10.3201/eid2611.203504.
33. Hussain S., Baxi H., Riad A., Klugarová J., Pokorná A., Slezáková S., Ličenič R., Najmi A.K., Klugar M. COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): An Updated Evidence Mapping. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18(19): 10340. DOI: 10.3390/ijerph181910340

ВКЛАД АВТОРОВ

Савосин Ю.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных исследования.

Ресурсное обеспечение статьи — предоставление пациентов для анализа.

Шафранова С.К.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение статьи — предоставление пациентов для анализа.

Гайворонская Т.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Авдеева М.Г.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Вартамян С.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы,

целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение статьи — предоставление пациентов для анализа.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Savosin Y.V.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Performing statistical analysis — application of statistical methods for the analysis and synthesis of data.

Paper resourcing — providing patients for analysis.

Shafranova S.K.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content and remarks; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Paper resourcing — providing patients for analysis.

Gaivoronskaya T.V.

Conceptualization — concept statement; development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content and remarks; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Avdeeva M.G.

Conceptualization — concept statement; development of key goals and objectives.

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content and remarks; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Vartanyan S.A.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Paper resourcing — providing patients for analysis.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Савосин Юрий Владимирович — старший лаборант кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; старший ординатор отделения челюстно-лицевой хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-7254-3341>

Yuriy V. Savosin — Senior Laboratory Assistant, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Russia; Senior Resident, Department of Maxillofacial Surgery, Clinical Emergency Medical Care Hospital, Krasnodar Krai.

<https://orcid.org/0000-0002-7254-3341>

Шафранова Светлана Константиновна* — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2418-1550>

Контактная информация: e-mail: Skonstantinovna@gmail.com;

ул. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Гайворонская Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор; проректор по учебной и воспитательной работе, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8509-2156>

Авдеева Марина Геннадьевна — доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой инфекционных болезней и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

Вартанян Сейран Ашодович — заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Краснодарского края; главный внештатный челюстно-лицевой хирург Краснодарского края; ассистент кафедры хирургии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7469-5448>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Svetlana K. Shafranova* — Candidate of Medical Science, Associate Professor, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-2418-1550>

Contacts: e-mail: Skonstantinovna@gmail.com

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Tatyana V. Gaivoronskaya — M.D, Prof.; Vice Rector for Education and Training, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-8509-2156>

Marina G. Avdeeva — M.D., Prof; Head of the Department of Infectious Diseases and Phthiopolmonology, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

Seyran A. Vartanyan — Head of Maxillofacial Surgery Unit of Clinical Emergency Medical Care Hospital, Krasnodar Krai; Chief Visiting Maxillofacial Surgeon of Krasnodar Krai; Research Assistant of ICPE, Surgery Department #2, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-7469-5448>

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО СПОСОБА ПЛАСТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РАНЕВОГО ДЕФЕКТА КРЕСТЦОВО-КОПЧИКОВОЙ ОБЛАСТИ ПОСЛЕ ИССЕЧЕНИЯ ПИЛОНИДАЛЬНОЙ КИСТЫ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Э.Н. Шубров^{1,2,*}, А.Г. Барышев^{1,2}, К.В. Триандафилов¹, В.А. Аладьина^{1,2},
В.В. Федюшкин^{2,3}, Р.К. Амирова²

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Динская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края ул. Кирпичная, д. 55а, ст. Динская, Краснодарский край, 353204, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Существует многообразие методик хирургического лечения пилонидальной кисты крестцово-копчиковой области, но, к сожалению, универсальной методики не разработано до сих пор ввиду большого количества послеоперационных осложнений и рецидивов.

Цель исследования — улучшение результатов лечения пациентов с пилонидальной кистой путем разработки и внедрения нового способа закрытия послеоперационного раневого дефекта крестцово-копчиковой области.

Методы. Исследование являлось рандомизированным, включившим 60 пациентов с пилонидальной кистой крестцово-копчиковой области. Контрольную и основную группу составили по 30 человек. Исследование проведено в отделении гнойной хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1» г. Краснодара. Включение пациентов в исследование осуществлялось с 2019 по 2022 г. Продолжительность периода наблюдения каждого пациента была равна продолжительности периода госпитализации. В контрольной группе проводилось оперативное лечение пилонидальной кисты в модификации по Мошковичу. В контрольной — по собственной разработанной методике. Послеоперационные раневые осложнения оценивались по классификации Clavien—Dindo. Статистическая обработка данных произведена при помощи программы Microsoft Excel 2013 с надстройками «Пакет Анализа» и AtteStat для обработки статистических данных.

Результаты. В контрольной и основной группах было по 30 человек. В распределении по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ) статистических различий не выявлено.

При анализе первичных данных медиана времени лечения в контрольной группе составила 10,5 (9,0; 13,8) дня, в основной группе — 7,0 (7,0; 8,0) (значимость различий по критерию Манна — Уитни $p < 0,001$). Количество послеоперационных осложнений (несостоятельность швов, нагноение раны, некроз кожных лоскутов) в контрольной группе составило 16 случаев, а в основной группе — 1 случай (значимость различий по критерию хи-квадрат $p < 0,001$). Количество рецидивов в контрольной группе составило 7 случаев, в основной группе отмечен 1 рецидив (значимость различий по критерию хи-квадрат $p = 0,023$).

Заключение. Применением оперативного лечения пилонидальной кисты в авторской модификации удалось сократить время госпитализации, количество таких послеоперационных осложнений, как нагноения раны, несостоятельность швов и некроз кожных лоскутов. Также заметно снизилось количество рецидивов.

Ключевые слова: пилонидальная киста, способы ушивания раны, эпителиальный копчиковый ход, пластика раны местными тканями, киста крестцовой области

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шубров Э.Н., Барышев А.Г., Триандафилов К.В., Аладина В.А., Федюшкин В.В., Амирова Р.К. Анализ результатов применения нового способа пластики послеоперационного раневого дефекта крестцово-копчиковой области после иссечения пилонидальной кисты: рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(5): 80–93. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-80-93>

Получена: 18.02.2022

Получена после доработки: 01.07.2022

Принята к публикации: 17.08.2022

ANALYSIS OF THE OUTCOMES OF A NEW METHOD FOR PLASTIC SURGERY FOR POSTOPERATIVE WOUND OF SACROCOCCYGEAL REGION AFTER EXCISION OF THE PILONIDAL CYST: RANDOMIZED TRIAL

Erik N. Shubrov^{1,2,*}, Alexander G. Baryshev^{1,2}, Konstantin V. Triandafilov¹, Valeria A. Aladina^{1,2}, Vladimir V. Fedyushkin^{2,3}, Regina K. Amirova²

¹*Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1
Krasnodar, Krasnodar Krai, Russia, 350901
167 Pervogo Maya str., Krasnodar, 350086, Russia*

²*Kuban State Medical University
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

³*Dinskaya Central District Hospital
Kirpichnaya str., 55a, Dinskaya rural locality, Krasnodar Krai, 353204, Russia*

ABSTRACT

Background. Despite a variety of existing methods of surgical treatment for sacrococcygeal pilonidal cyst, a universal technique has not been developed yet, due to the large number of postoperative complications and recurrences.

Objectives. To improve the treatment outcomes of patients with pilonidal cysts through developing and implementing a new method for closure of the postoperative wound defect of the sacrococcygeal region.

Methods. We conducted a randomized trial, involving 60 patients with sacrococcygeal pilonidal cyst. The control and main groups consisted of 30 people each. The study was carried out in the

Purulent Surgery Unit of the Regional Clinical Hospital No. 1 — Research Institute, Krasnodar. The inclusion of patients in the trial was organized within 2019–2022 period. The duration of each patient's follow-up period was equal to the hospitalization duration. The control group underwent the surgical treatment in the Moszkowicz (Moshkovich) modification. The main group was treated by means of our own developed method. Postoperative wound complications were assessed according to Clavien—Dindo classification. Statistical data processing was performed using Microsoft Excel 2013 with the add-ins Analysis package and AtteStat for statistical data.

Results. The control and main groups included 30 participants each. The gender, age and body mass index (BMI) were not defined as statistically significant. When analyzing the primary data, the treatment median time accounted for 10.5 (9.0; 13.8) days in the control group and 7.0 (7.0; 8.0) days in the main group, a significant difference according to the Mann—Whitney test ($p < 0.001$). The number of postoperative complications (suture failure, wound abscess, necrosis of skin flaps) in the control group was 16 cases, and in the main group — 1 case (significance of differences under the chi-squared test $p < 0.001$). The number of recurrences in the control group comprised 7 cases, while in the main group there was 1 case (significance of differences under the chi-squared test $p = 0.023$).

Conclusion. The application of surgical treatment for pilonidal cysts in the authors' modification made it possible to reduce the time of hospitalization, the number of such postoperative complications as suture failure, wound abscess and necrosis of skin flaps. The number of recurrences has also decreased significantly.

Keywords: pilonidal cyst, wound closure techniques, pilonidal sinus, wound plastic surgery with local tissues, sacrococcygeal cyst

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

For citation: Shubrov E.N., Baryshev A.G., Triandafilov K.V., Aladina V.A., Fedyushkin V.V., Amirova R.K. Analysis of the Outcomes of a New Method for Plastic Surgery for Postoperative Wound Of Sacrococcygeal Region after Excision of the Pilonidal Cyst: Randomized Trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(5): 80–93 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-80-93>

Received: 18.02.2022

Received after revision: 01.07.2022

Accepted: 17.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

Пилонидальная киста (ПК) крестцово-копчиковой области является ложной кистой, высланной грануляционной тканью, расположенной в подкожной жировой клетчатке межъягодичной области, и может открываться свищевыми отверстиями на кожу [1]. Первые упоминания о болезни, похожей на ПК, встречаются в древнеегипетском папирусе Эбера и древнеиндийских текстах Аюрведы [2]. Современные упоминания о пилонидальной болезни связаны прежде всего с именем Герберта Мейо, который еще в 1833 году описал пилонидальную болезнь в крестцово-копчиковой области у женщины [3]. С течением времени упоминания о пилонидальной болезни крестцово-копчиковой области стали появляться все чаще. Так, в 1847 году Андерсон опубликовал статью в Бостонском медицинском журнале под названием «Волосы, извлеченные из язвы» [4]. Позже, в 1854 году Уоррен опубликовал серию случаев пилонидальной болезни. И только Ходжес в 1880 г. ввел термин, которым во всем

мире пользуются и по сей день: пилонидальная болезнь, где pilus — волос, nidus — пучок [5]. Советские и российские авторы ранее считали, что пилонидальная киста — это врожденная патология [6, 7]. В настоящее время российские и зарубежные авторы придерживаются одного мнения, что данное заболевание — это приобретенная патология, на которую влияют множество внешних факторов [8, 9].

Частота встречаемости составляет около 26 на 100 тыс. населения [10] с преобладанием в возрасте от 20 до 30 лет [11]. Диапазон встречаемости такой патологии, как ПК, различен, от низкой — 0,1%, наблюдаемой в Германии, до высокой — 6,6% у представителей турецкой национальности [12, 13]. Среди гендерных отличий: наиболее часто страдают мужчины, примерно в соотношении мужчины: женщины 2,2 : 4 [14]. Выделяют различные клинические проявления: от острых до хронических форм, с одиночным или множественными свищами, локализующихся в крестцово-ягодичной области [15]. При хро-

ническом течении заболевания в 0,1% может развиваться злокачественное перерождение [17], гистологически наиболее часто встречается плоскоклеточная карцинома [18].

Существует большое количество методик хирургического лечения, таких как иссечение пилонидальной кисты с ушиванием раны по срединной линии [19], марсупиализация раны [20], модифицированный способ первичного закрытия по срединной линии послеоперационного раневого дефекта после иссечения ПК [21], способ Баскома и различные модификации [22], способ Каридакиса [23], перемещенный лоскут по Лимбергу и его модификация [24]. К сожалению, универсальной методики хирургического лечения не разработано до сих пор. Однако ряд авторов приводит хорошие результаты в снижении количества послеоперационных осложнений и рецидивов. Так, при применении методики Каридакиса раневые осложнения наблюдались у 8,5% пациентов, а частота рецидива составила 1,2% [25]. При применении способа Баскома и различных модификаций удалось добиться менее 10% рецидивов [26]. Перемещенный лоскут по Лимбергу позволил снизить количество рецидивов до 8% [27], хотя количество раневых осложнений остается высоким [28].

Цель исследования — улучшение результатов лечения пациентов с пилонидальной кистой путем разработки и внедрения нового способа закрытия послеоперационного раневого дефекта крестцово-копчиковой области.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн построен в виде экспериментального рандомизированного исследования. Исследование проведено среди 60 пациентов, проходивших хирургическое лечение пилонидальной кисты.

Критерии соответствия

Критерии включения

Пилонидальная киста в хронической стадии; возраст от 18 до 50 лет; подписанное добровольное информированное согласие; согласие пациента на исследование.

Критерии невключения

Наличие хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации; болезни крови; гемотрансмиссивные заболевания; наличие острой пилонидальной кисты.

Критерии исключения

Отказ пациента от продолжения лечения.

Условия проведения

Исследование проведено в отделении гнойной хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1»).

Продолжительность исследования

Включение пациентов в исследование осуществлялось с 2019 по 2022 г. Продолжительность периода наблюдения каждого пациента была равна продолжительности периода госпитализации.

Рандомизация

Подгруппы формировались случайным образом по методу «конвертов», при этом первый пациент был отнесен к основной группе, а второй пациент — к контрольной группе и так далее, до тех пор пока не сформировались группы по 30 человек.

Медицинские вмешательства

В контрольной группе проводилось оперативное лечение пилонидальной кисты в модификации по Мошковичу. Первым этапом производилось иссечение пилонидальной кисты с последующим ушиванием раны отдельными узловыми швами капроновой нитью. Вкол иглы делали со стороны кожи на расстоянии 1,5–2,0 см от края раны, далее следующим вколом подхватывали в перпендикулярном направлении дно раны (фасцию) и третий выкол выполняли через кожу изнутри — снаруж раны, в край кожи, перпендикулярно уровню первого вкола. Подобные действия повторяли по всей ране соответственно, с каждой стороны по 3–5 швов. Каждый шов затягивали отдельно, при этом кожные края подтягивались и фиксировались ко дну раны.

В основной группе способ выполняли следующим образом. В положение больного по Депажу под общим наркозом определяли межъягодичную складку (рис. 1А). Обрабатывали операционное поле раствором антисептика и выполняли маркировку свища раствором красителя. Производили иссечение ПК до фасции, покрывающей ягодичные мышцы, при этом стенками раны является подкожная жировая клетчатка, а дном — ягодичная фасция, прикрепленная к срединному крестцовому гребню (рис. 1Б). Отступая от срединного крестцового гребня на 1 см, выполняли мобилизацию единым блоком наружных листов фасциальных влагалищ, покрывающих медиальные края больших ягодичных мышц (рис. 1В) вместе с мышцами от крестца в латеральном направлении на всю длину раны, на ширину около

1–1,5 см в обе стороны. На дно раны помещали однопросветный дренаж с перфорациями, концы которого выводили через отдельные проколы кожи в верхнем и нижнем углу справа и фиксировали при помощи монофиламентной нерассасывающейся нити размером 3/0 по USP к коже. Проводили «блокирующую» нить: производили отступ от верхнего угла раны на 2–4 см, делали вкол иглой с монофиламентной нерассасывающейся нитью размером 8 по USP, которую выводили в дне раны, на концы нитей накладывали зажимы-держалки, затем сшивали мобилизованные фасциальные лоскуты над дренажом с перфорациями монофиламентными нерассасывающимися нитями размером 1 по USP, при этом делали первый узел, далее завязывали второй узел, при этом формируя петлю из одного из концов нити, затем проводили «блокирующую» нить через петлю, затягивали второй узел до плотной фиксации петли вокруг нее. После фиксации последнего узла выкалывают «блокирующую» нить через подкожную жировую клетчатку и кожу на расстоянии 2–3 см слева на уровне нижнего края раны; фиксированные на фасции монофиламентные нити выводят наружу через кожный край раны (рис. 1Г), при этом связывают между собой концы каждой нити с формированием узла на расстоянии 5 см от кожи. Выше узла оставляют свободные концы нити длиной 5–7 см. Сшивают кожу, далее свободные концы монофила-

ментной нерассасывающейся нити размером 8 по USP связывают над раной, таким образом формируя петлю «ручку» с фиксацией свободных концов монофиламентных нерассасывающихся нитей размером 1 по USP на ней (рис. 1Д). В конце операции накладывается асептическая повязка.

Выполняли ежедневные перевязки раны с промыванием перфорированного дренажа водным раствором антисептика. Дренаж удаляли в зависимости от характера и количества раневой жидкости на 2–5-е сутки, и также выполняли смещение между краями ушитой раны монофиламентных нитей фасции. Швы с кожи удаляли на 10–12-е сутки, съемные швы — на 21–24-е сутки.

Предоперационное и послеоперационное наблюдение пациентов было одинаковым. В предоперационном периоде выполнялось бритье операционного поля, очистительная клизма и введение антибиотика пенициллинового ряда. В послеоперационном периоде пациентам проводилась антибиотикотерапия в сроки до 7 дней, ежедневные перевязки.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Оценка частоты рецидивов, послеоперационных осложнений, срока стационарного лечения при применении метода, заключающегося

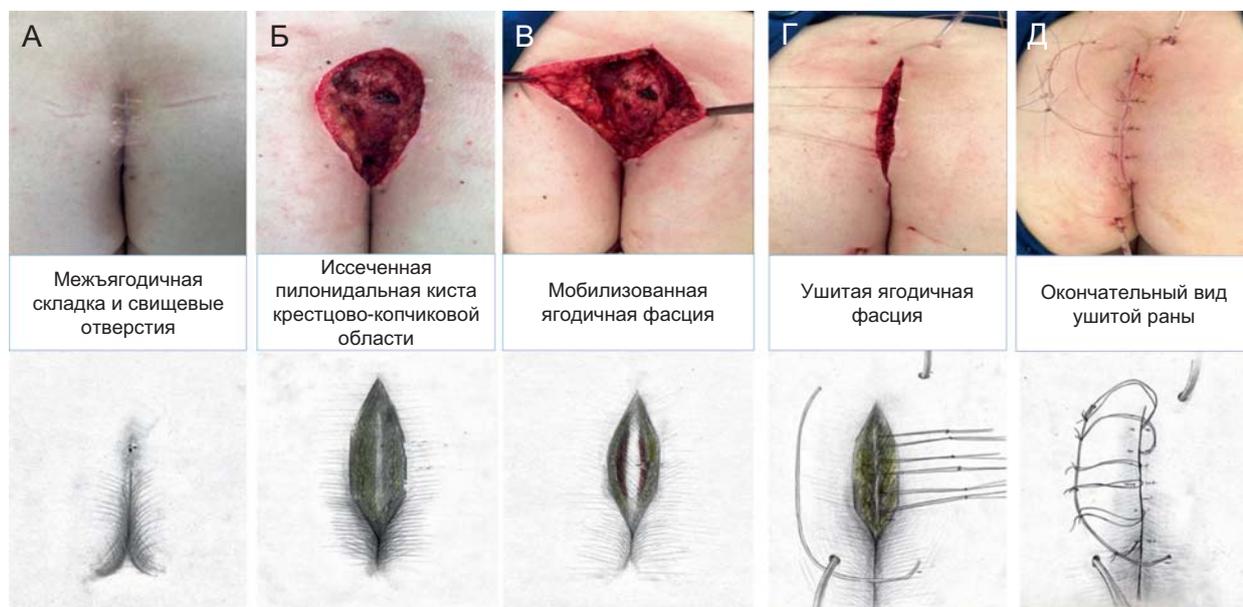


Рис. 1. Этапы хирургического лечения пилонидальной кисты в авторской модификации¹.

Fig. 1. Stages surgical treatment developed by the authors for pilonidal cyst¹.

¹ Патент № 2751821 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, А61В 17/04. Способ закрытия послеоперационного раневого дефекта крестцово-копчиковой области: № 2020135603: заявл. 28.10.2020; опубл. 19.07.2021 / Э. Н. Шубров, А. Г. Барышев, К. Г. Триандафилов [и др.]; заявитель ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края. — EDN ACBIJQ.

в иссечении пилонидальной кисты крестцово-копчиковой области с ушиванием согласно авторскому методу.

Дополнительный исход исследования

Дополнительные исходы исследования целью исследования не предусмотрены.

Методы регистрации исходов

В послеоперационном периоде всем пациентам проводилось клиническое (сбор жалоб, анамнеза, осмотр) и лабораторное обследование.

Послеоперационные раневые осложнения оценивались по классификации Clavien—Dindo. Осложнения I степени не учитывались ввиду их относительной клинической незначимости и недостоверности фиксации в медицинской документации. При наличии у больного более одного осложнения оценивалось наиболее тяжелое.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не осуществлялся.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных произведена при помощи программы Microsoft Excel 2013 с надстройками «Пакет Анализа» и AtteStat для обработки статистических данных.

Предварительно проводили анализ количественных первичных данных рассматриваемых показателей на вид распределения (критерий Шапиро — Уилка для проверки нормальности закона распределения). Все изучаемые количественные показатели (возраст, ИМТ, время операции, время лечения в стационаре) имели числовые распределения, отличные от нормального распределения (по критерию Шапиро — Уилка $p > 0,05$). Поэтому параметр центра распределения рассчитывали в виде значений медианы и дополнительно первой и третьей квартили в формате Me ($Q_1; Q_3$).

Для определения статистической значимости количественных признаков (возраст, ИМТ, время операции, время лечения) использовался критерий Манна — Уитни (U-тест), для определения качественных признаков (пол, послеоперационные осложнения, рецидив) использовался хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Пороговым критерием

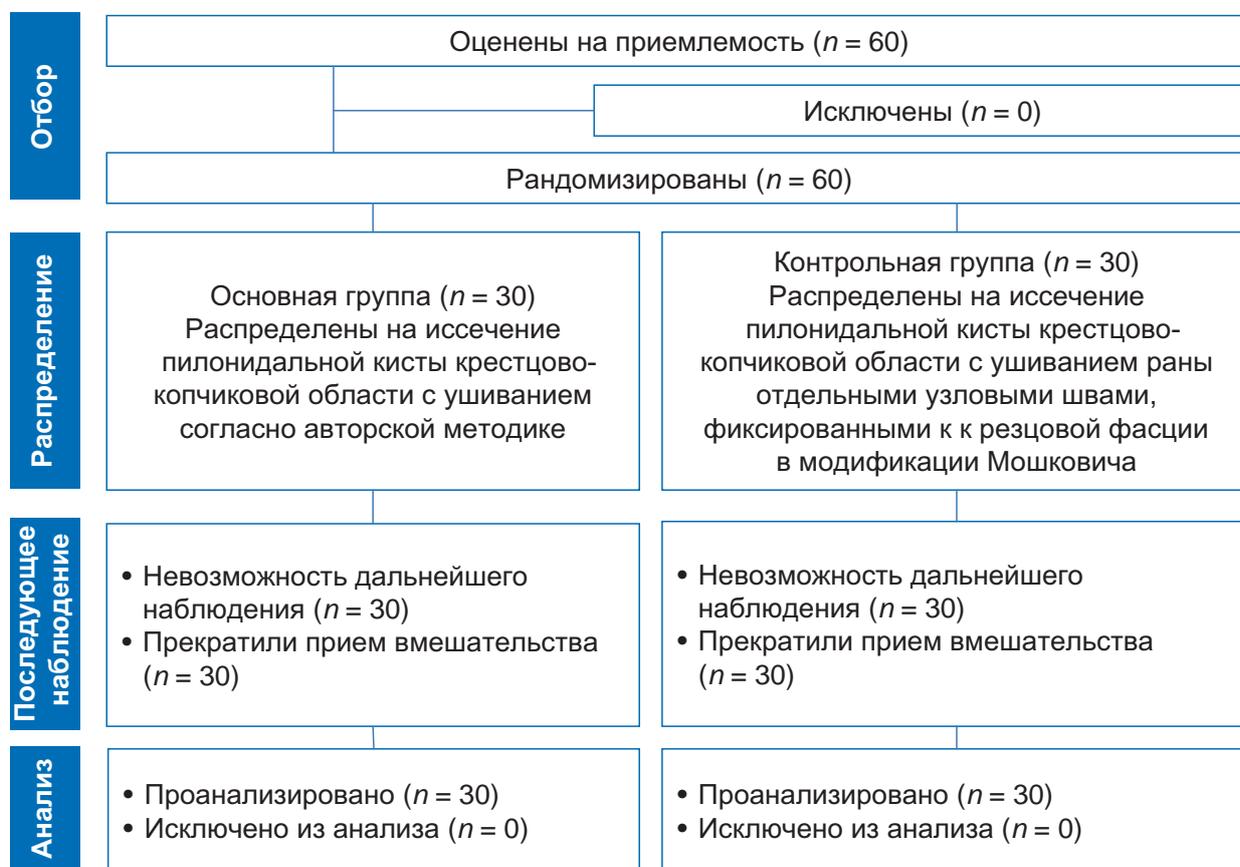


Рис. 2. Блок-схема дизайна исследования.
Fig. 2. Schematic diagram of the research design.

статистической значимости принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В исследование включены 60 пациентов с диагнозом «пилонидальная киста», проходивших хирургическое исследование в гнойном отделении ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1». Перед выбором тактики хирургического лечения все пациенты случайным образом были разделены на 2 группы по 30 пациентов в каждой. Блок-схема дизайна проведенного исследования представлена на рисунке 2.

Участники исследования

В основной и контрольной группах было по 25 мужчин и 5 женщин. При сравнении групп до вмешательства по возрастному-половому составу и индексу массы тела статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$), таблица 1.

Основные результаты исследования

В таблице 2 отражены медианы времени лечения в стационаре и времени оперативного вмешательства. При анализе значение медианы времени операции в основной группе ($Me = 40,0$ мин) было больше, чем в контрольной группе ($Me = 30,0$ мин), что связано с более сложным способом закрытия раневого послеоперационного дефекта, заключающемся в рассечении, мобилизации ягодичной фасции с последующим сшиванием съёмными швами; небольшим опытом в проведении данного вида операций. А в контрольной группе меньшее время опера-

тивного вмешательства было связано с более простым способом закрытия раневого дефекта и давностью разработанного способа, что позволяет выполнять оперативное вмешательство быстрее.

При анализе значений медиан времени лечения выявлено, что медиана в основной группе составила $Me = 7,0$ дня и была статистически значимо ниже по сравнению с медианой контрольной группы ($Me = 10,5$ дня), что можно связать с количеством послеоперационных раневых осложнений (несостоятельность швов, нагноение раны, некроз кожных лоскутов), которые требовали дополнительного времени стационарного лечения (табл. 2).

В основной группе выявлено одно послеоперационное осложнение — нагноение раны, которое по классификации послеоперационных осложнений Clavien—Dindo было отнесено к IIIa. В контрольной группе IIIa степень — несостоятельность швов развилась у 4 пациентов, некроз кожных лоскутов развился у 6 пациентов, которые отнесены к IIIb степени, и нагноение раны было выявлено у 6 пациентов, выставлена IIIa степень по классификации послеоперационных осложнений Clavien—Dindo (табл. 3, 4).

Количество рецидивов в контрольной группе составило 7, в основной группе 1 (табл. 5).

Дополнительные результаты исследования

Не получены.

Нежелательные явления

Не выявлены.

Таблица 1. Значения параметра центра распределения возраста и ИМТ пациентов ($Me (Q_1; Q_3)$) и количество мужчин и женщин (относительный показатель по полу) в сравниваемых группах

Table 1. Central tendency values of the age and BMI of patients ($Me (Q_1; Q_3)$) and the number of males and females (relative index by gender) in the compared groups

Критерий	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа (n = 30)	p-значение
Возраст, лет	24 (21,3; 32,0)	24 (21,3; 32,8)	0,994*
ИМТ, кг/м ²	25,0 (23,6; 27,1)	25,0 (23,8; 27,5)	0,871*
Мужчины	25 (83,3%)	25 (83,3%)	1,000**
Женщины	5 (16,7%)	5 (16,7%)	1,000**

Примечание: * — критерий Манна — Уитни; ** — хи-квадрат (χ^2) Пирсона; ИМТ — индекс массы тела.
Note: p* — is Mann—Whitney test; p** — Pearson chi-square (χ^2); BMI — body mass index.

Таблица 2. Значения параметра центра распределения времени операции и времени лечения в стационаре ($Me (Q_1; Q_3)$) в сравниваемых группах

Table 2. Central tendency values of the surgery duration and the hospitalization duration ($Me (Q_1; Q_3)$) in the compared groups

Критерий	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа (n = 30)	p- значение
Время операции, мин	30,0 (20,0; 35,0)	40,0 (35,0; 53,8)	<0,001*
Время лечения, койко-дней	10,5 (9,0; 13,8)	7,0 (7,0; 8,0)	<0,001*

Примечание: * — критерий Манна — Уитни.
Note: p* — Mann—Whitney test.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

При применении нового способа оперативного лечения пилонидальной кисты удалось снизить количество койко-дней в стационаре. Количество послеоперационных осложнений удалось довести до минимального значения. Рецидивы в основной группе значительно снизились по сравнению с контрольной группой.

Обсуждение основного результата исследования

При сравнении нового способа закрытия послеоперационного раневого дефекта крестцово-копчиковой области после иссечения пилонидальной кисты с ранее разработанными методами было отмечено, что частота послеоперационных осложнений и рецидивов составила 3,3%, а при иссечении пилонидальной кисты с ушиванием раны по срединной линии

частота послеоперационных осложнений может достигать 74%, а частота рецидива 45% [18].

При сравнении с другими методиками также отмечалось высокое количество послеоперационных раневых осложнений и рецидивов. При выполнении марсупиализации раны был выявлен низкий процент рецидива, но при этом наблюдался плохой косметический результат [19]. В 2016 г. турецкими исследователями разработан модифицированный способ первичного закрытия по срединной линии послеоперационного раневого дефекта после иссечения пилонидальной кисты. При сравнении двух групп больных с первичным закрытием (1-я группа) и модифицированным первичным закрытием раны (2-я группа) имелось увеличение количества послеоперационных осложнений в 1-й группе в 6,65 раза, также отмечено снижение количества рецидивов во второй группе ($p < 0,05$). При этом время операции во 2-й группе было больше ввиду более технически сложного способа закрытия

Таблица 3. Частота развития послеоперационных осложнений по классификации Clavien—Dindo
Table 3. Clavien—Dindo post-operative complication rate

Степень тяжести осложнений	Контрольная группа (n = 30)		Основная группа (n = 30)		p-значение
	абс.	%	абс.	%	
II	0	0	0	0	1,000
IIIa	10	33,3	1	3,3	0,003
IIIb	6	20,0	0	0	0,010
IVa	0	0	0	0	1,000
IVb	0	0	0	0	1,000
V	0	0	0	0	1,000
Всего	16	53,3	1	3,3	<0,001

Примечание: p — хи-квадрат (χ^2) Пирсона.
Note: p — Pearson chi-square (χ^2).

Таблица 4. Сравнение основной и контрольной групп по частоте развития отдельных видов послеоперационных осложнений

Table 4. Comparison of incidence of individual postoperative complications in main and control groups

Виды осложнения	Контрольная группа (n = 30)		Основная группа (n = 30)		p-значение
	абс.	%	абс.	%	
Несостоятельность швов	4	13,3	0	0	0,039
Нагноение раны	6	20,0	1	3,3	0,045
Некроз кожных лоскутов	6	20,0	0	0	0,010
Всего	16	53,3	1	3,3	<0,001

Примечание: p — хи-квадрат (χ^2) Пирсона.
Note: p — Pearson chi-square (χ^2).

Таблица 5. Количество рецидивов в группах контроля и сравнения

Table 5. Number of recurrences in the control and comparison groups

Рецидив	Контрольная группа (n = 30)		Основная группа (n = 30)		p-значение
	абс.	%	абс.	%	
	7	23,3	1	3,3	0,023

Примечание: p — хи-квадрат (χ^2) Пирсона.
Note: p - Pearson chi-square (χ^2).

раны [20]. При способе Баскома и различных модификациях удалось добиться менее 10% рецидивов [21]. При применении способа Каридакиса послеоперационные раневые осложнения наблюдались у 8,5% пациентов, а частота рецидива составила 1,2% [22]. Перемещенный лоскут по Лимбергу и его модификация позволяет снизить количество рецидивов до 0–8% [27] со снижением при применении модифицированного способа, а количество раневых осложнений остается высоким со снижением при применении модифицированного способа [28]. При применении разработанного нами способа имелся меньший процент послеоперационных осложнений и меньшее время стационарного лечения в основной группе, что было связано с лучшей адаптацией кожных краев; перераспределением нагрузки путем уменьшения натяжения сопоставляемых кожных краев [20, 24]; удалении нити после фиксации краев фасции [25]; обеспечением послойного дренирования раны, что позволяет дренировать субфасциальный слой дренажом, выведенным через контрапертуры, и эпифасциальный слой путем мобилизации в послеоперационном периоде съемных швов [26].

Большее количество рецидивов в контрольной группе отчасти можно связать с частым развитием послеоперационных раневых осложнений. Меньший процент рецидивов в основной группе связан с особенностями ушивания раневого дефекта и отсутствием послеоперационных осложнений.

Ограничения исследования

Не выявлены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По литературным данным, у существующих способов лечения высокий процент послеоперационных осложнений и рецидивов. При применении современных способов хирургического лечения удалось снизить количество рецидивов, но количество послеоперационных осложнений остается высоким. При применении нового спо-

соба удалось улучшить результаты лечения пациентов с пилонидальной болезнью. Статистически значимо снизилось медианное значение показателя «койко-день в стационаре» с Me = 10,5 до Me = 7,0 дня. Количество таких послеоперационных осложнений, как нагноения раны, несостоятельность швов и некроз кожных лоскутов, также статистически значимо снизилось с 53,3 до 3,3% за счет более прочной фиксации краев раны. Снижение количества рецидивов позволило избежать повторных оперативных вмешательств и, как следствие, ограничения трудовой активности.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края (ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, Россия) протокол № 145 от 24.02.2022 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the local ethics committee of Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Research Institute (166 Pervogo Maya str., Krasnodar, Russia), Protocol No. 145 of February 24, 2022. Written informed voluntary consent was obtained from all participants of the study.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no sponsorship was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Личман Л.А., Каторкин С.Е., Андреев П.С., Давыдова О.Е., Михайличенко А.П. Эпителиальная копчиковая киста: новый подход к оперативному лечению. *Новости хирургии*. 2018; 26(5): 555–562. DOI: 10.18484/2305-0047.2018.5.555
2. Saber A., Bayumi E.K. *Sacrococcygeal Pilonidal Sinus Disease*. *Recent Clinical Techniques, Results, and Research in Wounds*. In Shiffman M.A., Low M. editors. *Recent Clinical Techniques, Results, and Research in Wounds*. Springer International Publishing; 2017. P. 215–230. DOI: 10.1007/15695_2017_13
3. Shiffman M.A. *History and General Information on Pilonidal Cysts and Sinuses*. In Shiffman M.A., Low M. editors. *Recent Clinical Techniques, Results, and Research in Wounds*. Springer International Publishing; 2017. P. 161–167. DOI: 10.1007/15695_2017_7
4. Anand, S., Chauhan, S. *Pilonidal Disease*. In: Shiffman M., Low M. editors. *Biofilm, Pilonidal Cysts and Sinuses. Recent Clinical Techniques, Results, and Research in Wounds*. Springer Cham.; 2017. P. 169–186. DOI: 10.1007/15695_2017_8

5. Doll D. Pilonidal Sinus Disease. In: Shiffman M., Low M. editors. *Biofilm, Pilonidal Cysts and Sinuses. Recent Clinical Techniques, Results, and Research in Wounds*. Springer Cham. 2017. P. 187–196. DOI: 10.1007/15695_2017_9
6. Нечай И.А., Мальцев Н.П. Малоинвазивные методики в лечении пилонидальной болезни (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2019; 178(3): 69–73. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-3-69-73
7. Гаин М.Ю., Шахрай С.В., Гаин Ю.М. Эпителиальные копчиковые ходы: всегда ли показана радикальная операция? *Новости хирургии*. 2017; 25(6): 600–604. DOI: 10.18484/2305-0047.2017.6.600
8. Albabtain I.T., Alkhalidi A., Aldosari L., Alsaadon L. Pilonidal sinus disease recurrence at a tertiary care center in Riyadh. *Ann. Saudi. Med.* 2021; 41(3): 179–185. DOI: 10.5144/0256-4947.2021.179
9. Giordano P., Schembari E., Keshishian K., Leo C.A. Negative pressure-assisted endoscopic pilonidal sinus treatment. *Tech. Coloproctol.* 2021; 25(6): 739–743. DOI: 10.1007/s10151-021-02431-w
10. Şengül S., Güler Y., Çaliş H., Kubat M., Karabulut Z. Crystallized phenol treatment vs excision and primary closure in pilonidal sinus disease: A randomized clinical trial in adolescent patients. *J. Pediatr. Surg.* 2022; 57(3): 513–517. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2021.03.004
11. Kraft C.T., Khansa I., Janis J.E. Practical Management of Pilonidal Disease. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2020; 8(12): e3270. DOI: 10.1097/GOX.0000000000003270
12. Duman K., Gırgın M., Harlak A. Prevalence of sacrococcygeal pilonidal disease in Turkey. *Asian. J. Surg.* 2017; 40(6): 434–437. DOI: 10.1016/j.asjsur.2016.04.001
13. ErKent M., Şahiner İ.T., Bala M., Kendirci M., Yıldırım M.B., Topçu R., Bostanoğlu S., Dolapcı M. Comparison of Primary Midline Closure, Limberg Flap, and Karydakias Flap Techniques in Pilonidal Sinus Surgery. *Med. Sci. Monit.* 2018; 24: 8959–8963. DOI: 10.12659/MSM.913248
14. Bi S., Sun K., Chen S., Gu J. Surgical procedures in the pilonidal sinus disease: a systematic review and network meta-analysis. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 13720. DOI: 10.1038/s41598-020-70641-7
15. Emiroğlu M., Karaali C., Esin H., Akpınar G., Aydın C. Treatment of pilonidal disease by phenol application. *Turk. J. Surg.* 2017; 33(1): 5–9. DOI: 10.5152/UCD.2016.3532
16. Boulanger G., Abet E., Brau-Weber A.G., Leclair F., Denimal F., Jean M.H., de Kerviler B., Comy M. Is histological analysis of pilonidal sinus useful? Retrospective analysis of 731 resections. *J. Visc. Surg.* 2018; 155(3): 191–194. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2017.10.013
17. 'Otutaha B., Park B., Xia W., Hill A.G. Pilonidal sinus: is histological examination necessary? *ANZ J. Surg.* 2021; 91(7–8): 1413–1416. DOI: 10.1111/ans.16446
18. Iesalnieks I., Ommer A., Petersen S., Doll D., Herold A. German national guideline on the management of pilonidal disease. *Langenbecks. Arch. Surg.* 2016; 401(5): 599–609. DOI: 10.1007/s00423-016-1463-7
19. Stauffer V.K., Luedi M.M., Kauf P., Schmid M., Diekmann M., Wieferich K., Schnüriger B., Doll D. Common surgical procedures in pilonidal sinus disease: A meta-analysis, merged data analysis, and comprehensive study on recurrence. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 3058. DOI: 10.1038/s41598-018-20143-4
20. Arslan S., Karadeniz E., Ozturk G., Aydinli B., Bayraktutan M.C., Atamanalp S.S. Modified Primary Closure Method for the Treatment of Pilonidal Sinus. *Eurasian. J. Med.* 2016; 48(2): 84–89. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2015.0059
21. Karim M.O., Khan K.A., Khan A.J., Abbas S.H., Abdalla O., Aslam M.I. Comparison of 'Excision and Primary Repair' with 'Bascom's Technique' in the Surgical Treatment of Pilonidal Sinus. *Cureus.* 2020; 12(3): e7338. DOI: 10.7759/cureus.7338
22. Alvandipour M., Zamani M.S., Ghorbani M., Charati J.Y., Karami M.Y. Comparison of Limberg Flap and Karydakias Flap Surgery for the Treatment of Patients With Pilonidal Sinus Disease: A Single-Blinded Parallel Randomized Study. *Ann. Coloproctol.* 2019; 35(6): 313–318. DOI: 10.3393/ac.2018.09.27
23. Sinnott C.J., Glickman L.T. Limberg flap reconstruction for sacrococcygeal pilonidal sinus disease with and without acute abscess: Our experience and a review of the literature. *Arch. Plast. Surg.* 2019; 46(3): 235–240. DOI: 10.5999/aps.2018.01312
24. Киценко Ю.Е., Шлык Д.Д., Тулина И.А., Маркарьян Д.Р., Царьков П.В. Оценка эффективности применения мобилизованных фасциальных лоскутов больших ягодичных мышц для коррекции дефекта мягких тканей при хирургическом лечении эпителиального копчикового хода. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(5): 233–236. DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-5-233-236
25. Бенсман В.М., Савченко Ю.П., Саакян Э.А., Малышко В.В. Висцеро-париетальная спаечная болезнь брюшины и заживление лапаротомной раны при перитоните. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; 5: 72–79. DOI: 10.20333/2500136-2019-5-72-79
26. Бенсман В.М., Савченко Ю.П., Саакян Э.А. Роль инфекции лапаротомной раны в образовании плоскостных висцеро-париетальных спаек и развитии спаечной болезни брюшины при лечении распространенного перитонита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 67–76. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-67-76
27. Boshnaq M., Phan Y.C., Martini I., Harilingam M., Akhtar M., Tsavellas G. Limberg flap in management of pilonidal sinus disease: systematic review and a local experience. *Acta. Chir. Belg.* 2018; 118(2): 78–84. DOI: 10.1080/00015458.2018.1430218
28. Abdelnaby M., Emile S.H., El-Said M., AbdelMawla A., Elgendy H., Sakr A., Shalaby M. Rotational gluteal flap versus modified Limberg flap in treatment of sacrococcygeal pilonidal disease. *J. Surg. Res.* 2018; 223: 174–182. DOI: 10.1016/j.jss.2017.11.017

REFERENCES

- Lichman L.A., Katorkin S.E., Andreev P.S., Davydova O.E., Mihaylichenko A.P. Pilonidal sinus: new approach to operative treatment. *Novosti Khirurgii*. 2018; 26(5): 555–562 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18484/2305-0047.2018.5.555
- Saber A., Bayumi E.K. *Sacroccocygeal Pilonidal Sinus Disease. Recent Clinical Techniques, Results, and Research in Wounds*. In Shiffman M.A., Low M. editors. *Recent Clinical Techniques, Results, and Research in Wounds*. Springer International Publishing; 2017. P. 215–230. DOI: 10.1007/15695_2017_13
- Shiffman M.A. *History and General Information on Pilonidal Cysts and Sinuses*. In Shiffman M.A., Low M. editors. *Recent Clinical Techniques, Results, and Research in Wounds*. Springer International Publishing; 2017. P. 161–167. DOI: 10.1007/15695_2017_7
- Anand, S., Chauhan, S. *Pilonidal Disease*. In: Shiffman M., Low M. editors. *Biofilm, Pilonidal Cysts and Sinuses. Recent Clinical Techniques, Results, and Research in Wounds*. Springer Cham.; 2017. P. 169–186. DOI: 10.1007/15695_2017_8
- Doll D. Pilonidal Sinus Disease. In: Shiffman M., Low M. editors. *Biofilm, Pilonidal Cysts and Sinuses. Recent Clinical Techniques, Results, and Research in Wounds*. Springer Cham.; 2017. P. 187–196. DOI: 10.1007/15695_2017_9
- Nechai I. A., Maltcev N. P. Minimally invasive methods in treatment of pilonidal disease (review of the literature). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019; 178(3): 69–73 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-3-69-73.
- Gain M.Y., Shakhray S.V., Gain Y.M. Pilonidal sinus: is radical operation always indicated? *Novosti Khirurgii*. 2017; 25(6): 600–604 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18484/2305-0047.2017.6.600
- Albabbain I.T., Alkhalidi A., Aldosari L., Alsaadon L. Pilonidal sinus disease recurrence at a tertiary care center in Riyadh. *Ann. Saudi. Med.* 2021; 41(3): 179–185. DOI: 10.5144/0256-4947.2021.179
- Giordano P., Schembari E., Keshishian K., Leo C.A. Negative pressure-assisted endoscopic pilonidal sinus treatment. *Tech. Coloproctol.* 2021; 25(6): 739–743. DOI: 10.1007/s10151-021-02431-w
- Şengül S., Güler Y., Çalıř H., Kubat M., Karabulut Z. Crystallized phenol treatment vs excision and primary closure in pilonidal sinus disease: A randomized clinical trial in adolescent patients. *J. Pediatr. Surg.* 2022; 57(3): 513–517. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2021.03.004
- Kraft C.T., Khansa I., Janis J.E. Practical Management of Pilonidal Disease. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2020; 8(12): e3270. DOI: 10.1097/GOX.0000000000003270
- Duman K., Girgin M., Harlak A. Prevalence of sacrococcygeal pilonidal disease in Turkey. *Asian. J. Surg.* 2017; 40(6): 434–437. DOI: 10.1016/j.asjsur.2016.04.001
- Erkent M., Şahiner İ.T., Bala M., Kendirci M., Yıldırım M.B., Topçu R., Bostanođlu S., Dolapçı M. Comparison of Primary Midline Closure, Limberg Flap, and Karydakias Flap Techniques in Pilonidal Sinus Surgery. *Med. Sci. Monit.* 2018; 24: 8959–8963. DOI: 10.12659/MSM.913248
- Bi S., Sun K., Chen S., Gu J. Surgical procedures in the pilonidal sinus disease: a systematic review and network meta-analysis. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 13720. DOI: 10.1038/s41598-020-70641-7
- Emirođlu M., Karaali C., Esin H., Akpınar G., Aydın C. Treatment of pilonidal disease by phenol application. *Turk. J. Surg.* 2017; 33(1): 5–9. DOI: 10.5152/UCD.2016.3532
- Boulanger G., Abet E., Brau-Weber A.G., Leclair F., Denimal F., Jean M.H., de Kerviler B., Comy M. Is histological analysis of pilonidal sinus useful? Retrospective analysis of 731 resections. *J. Visc. Surg.* 2018; 155(3): 191–194. DOI: 10.1016/j.jvisc-surg.2017.10.013
- Ötutaha B., Park B., Xia W., Hill A.G. Pilonidal sinus: is histological examination necessary? *ANZ J. Surg.* 2021; 91(7–8): 1413–1416. DOI: 10.1111/ans.16446
- lesalnieks I., Ommer A., Petersen S., Doll D., Herold A. German national guideline on the management of pilonidal disease. *Langenbecks. Arch. Surg.* 2016; 401(5): 599–609. DOI: 10.1007/s00423-016-1463-7
- Stauffer V.K., Luedi M.M., Kauf P., Schmid M., Diekmann M., Wieferrich K., Schnüriger B., Doll D. Common surgical procedures in pilonidal sinus disease: A meta-analysis, merged data analysis, and comprehensive study on recurrence. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 3058. DOI: 10.1038/s41598-018-20143-4
- Arslan S., Karadeniz E., Ozturk G., Aydinli B., Bayraktutan M.C., Atamanalp S.S. Modified Primary Closure Method for the Treatment of Pilonidal Sinus. *Eurasian. J. Med.* 2016; 48(2): 84–89. DOI: 10.5152/eurasian-jmed.2015.0059
- Karim M.O., Khan K.A., Khan A.J., Abbas S.H., Abdalla O., Aslam M.I. Comparison of 'Excision and Primary Repair' with 'Bascom's Technique' in the Surgical Treatment of Pilonidal Sinus. *Cureus.* 2020; 12(3): e7338. DOI: 10.7759/cureus.7338
- Alvandipour M., Zamani M.S., Ghorbani M., Charati J.Y., Karami M.Y. Comparison of Limberg Flap and Karydakias Flap Surgery for the Treatment of Patients With Pilonidal Sinus Disease: A Single-Blinded Parallel Randomized Study. *Ann. Coloproctol.* 2019; 35(6): 313–318. DOI: 10.3393/ac.2018.09.27
- Sinnott C.J., Glickman L.T. Limberg flap reconstruction for sacrococcygeal pilonidal sinus disease with and without acute abscess: Our experience and a review of the literature. *Arch. Plast. Surg.* 2019; 46(3): 235–240. DOI: 10.5999/aps.2018.01312
- Kitsenko Y.E., Shlyk D.D., Tulina I.A., Markaryan D.R., Tsarkov P.V. Effectiveness of gluteus maximus fascia

- plasty flap for closure of wound in surgical treatment of pilonidal disease. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2018; 24(5): 233–236 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-5-233-236
25. Bensman V.M., Savchenko Yu.P., Saakyan E.A., Malysheko V.V. Peritoneum viscera-parietal adhesive disease and laparotomy wound healing for peritonitis. *Siberian Medical Review*. 2019; 5: 72–79 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20333/2500136-2019-5-72-79
26. Bensman V.M., Savchenko Yu.P., Saakyan E.A. The role of laparotomic wound infection in the formation of plane visceral and parietal adhesions and the development of abdominal adhesive disease in the treatment of advanced peritonitis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019; 26(1): 67–76 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-67-76
27. Boshnaq M., Phan Y.C., Martini I., Harilingam M., Akhtar M., Tsavellas G. Limberg flap in management of pilonidal sinus disease: systematic review and a local experience. *Acta. Chir. Belg.* 2018; 118(2): 78–84. DOI: 10.1080/00015458.2018.1430218
28. Abdelnaby M., Emile S.H., El-Said M., AbdelMawla A., Elgendy H., Sakr A., Shalaby M. Rotational gluteal flap versus modified Limberg flap in treatment of sacrococcygeal pilonidal disease. *J. Surg. Res.* 2018; 223: 174–182. DOI: 10.1016/j.jss.2017.11.017

ВКЛАД АВТОРОВ

Шубров Э.Н.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследования, интерпретация анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных.

Барышев А.Г.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Триандафилов К.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Аладьина В.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Федюшкин В.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Амирова Р.К.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS**Shubrov E.N.**

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its final version, contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Performing statistical analysis — application of statistical methods for the analysis and synthesis of data.

Baryshev A.G.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Triandafilov K.V.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Aladina V. A.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Fedyushkin V.V.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Amirova R.K.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шубров Эрик Николаевич* — врач-хирург отделения гнойной хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-0864-3938>

Контактная информация: e-mail: erik.nalchanin@icloud.com; тел.: +7 (918) 234-83-33;

ул. Героя Яцкова, 15, к. 1, кв. 170, г. Краснодар, 350901, Россия

Erik N. Shubrov* — Operating Surgeon, Purulent Surgery Unit, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Scientific Research Institute, Krasnodar Krai, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-0864-3938>

Contact information: e-mail: erik.nalchanin@icloud.com; tel.: +7 (918) 234-83-33;

Geroya Yatskova str., 170–15, building 1, Krasnodar, 350901, Russia

Барышев Александр Геннадьевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; заведующий кафедрой хирургии № 1 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6735-3877>

Триандафилов Константин Владимирович — врач-хирург, заведующий отделением гнойной хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-5995-750X>

Аладина Валерия Андреевна — врач-хирург отделения гнойной хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-4580-6839>

Федюшкин Владимир Владимирович — врач-хирург государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Динская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8629-9127>

Амирова Регина Константиновна — студентка 4-го курса педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1524-8573>

Alexander G. Baryshev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Chief Physician for Surgery, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No.1, Scientific Research Institute, Krasnodar Krai, Russia; Head of the Surgery Department No. 1 of ICPE, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-6735-3877>

Konstantin V. Triandafilov — Operating Surgeon, Head of the Purulent Surgery Unit, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No.1, Scientific Research Institute, Krasnodar Krai, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-5995-750X>

Valeria A. Aladina — Operating Surgeon, Purulent Surgery Unit, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No.1, Scientific Research Institute, Krasnodar Krai, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-4580-6839>

Vladimir V. Fedyushkin — Operating Surgeon, Dinskaya Central District Hospital, Krasnodar Krai, Russia; PhD student, Surgery Department No. 1 ICPE, Kuban State Medical University, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-8629-9127>

Regina K. Amirova — 4th-year student, Pediatric Faculty of Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-1524-8573>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОМЕХАНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК АЦЕЛЛЮЛЯРНОГО ДЕРМАЛЬНОГО МАТРИКСА ДЛЯ ГЕРНИОПЛАСТИКИ

К.И. Мелконян¹, К.И. Попандопуло¹, С.Б. Базлов^{1,*}, Т.В. Русинова¹,
О.А. Москалюк², И.М. Быков¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна»
ул. Большая Морская, д. 18, г. Санкт-Петербург, 191186, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. С внедрением в клиническую практику сетчатых синтетических эндопротезов частоту рецидивов послеоперационных вентральных грыж удалось значительно уменьшить. Широкое применение синтетических имплантов привело к развитию специфических осложнений. Актуальность разработки биологических эндопротезов, основу которых составляет глубоко очищенный децеллюляризованный коллагеновый матрикс ксеногенного происхождения, обусловлена тем, что, в отличие от синтетических аналогов, они имеют биологическую природу, биodeградируют естественным путем, постепенно замещаясь на новообразованную соединительную ткань. Применение биопротезов уменьшает риски осложнений.

Цель исследования — провести сравнительную оценку биомеханических характеристик полученного ацеллюлярного дермального матрикса, полученного методом детергентно-энзиматической децеллюляризации, и коммерческого матрикса Permacol™.

Методы. Для создания ацеллюлярного дермального матрикса (АДМ) были использованы образцы нативной кожи поросенка породы Ландрас возрастом 4 мес. Обработку дермы проводили детергентно-энзиматическим способом. Для сравнительной оценки механических свойств ацеллюлярного дермального матрикса биологические образцы были разделены на 2 группы по 15 образцов в каждой. В первую вошли образцы ацеллюлярного дермального матрикса, во вторую группу вошли нативные образцы свиной дермы, не прошедшие обработку. Контрольную группу составили образцы разрешенного к применению в Российской Федерации ксенотрансплантата для герниопластики Permacol™ Surgical Implant (Covidien, Франция). Все образцы исследовались во влажном состоянии с использованием универсальной разрывной установки Instron 1122. Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью программы MedCalc Statistical Software (Бельгия).

Результаты. В настоящем исследовании в результате обработки свиной дермы детергентно-энзиматическим методом был получен ацеллюлярный дермальный матрикс. Рутинное гистологическое исследование подтвердило удаление всех клеточных элементов, при этом было доказано, что нативная структура дермы при ее обработке сохранилась. В дальнейшем были определены механические характеристики ксеногенного ацеллюлярного дермального матрикса. Его прочность на разрыв составляла $9,1 \pm 0,6$ МПа (910

Н/см²), удлинения при разрыве — $21,1 \pm 2,3\%$, а модуль упругости — $50,0 \pm 1,6$ МПа. Эти характеристики во многом соответствовали прочностным показателям нативной свиной дермы и намного превышали физиологически необходимые параметры. Контрольный образец Permacol™ был испытан в двух направлениях (продольном и поперечном). В продольном направлении образец имел более высокие механические характеристики: прочность — $12,0 \pm 1,7$ МПа, удлинение при разрыве — $29,7 \pm 2,4\%$, модуль жесткости — $47,2 \pm 6,5$ МПа. В поперечном направлении все показатели были в 1,5–2 раза ниже.

Заключение. Разработанный ксеногенный биологический эндопротез в виде ацеллюлярного дермального матрикса обладает хорошими показателями пластичности, прочности на разрыв, растяжимости и упругости, что позволяет использовать его в качестве биологического эндопротеза при пластике грыжевых дефектов брюшной стенки любого размера и формы.

Ключевые слова: герниопластика, ацеллюлярный дермальный матрикс, вентральная грыжа, биологический имплантат, реконструкция брюшной стенки, хирургические материалы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мелконян К.И., Попандопуло К.И., Базлов С.Б., Русинова Т.В., Москалюк О.А., Быков И.М. Сравнительная оценка биомеханических характеристик ацеллюлярного дермального матрикса для герниопластики. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(5): 94–107. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-94-107>

Получена: 01.03.2022

Получена после доработки: 27.06.2022

Принята к публикации: 12.08.2022

COMPARATIVE EVALUATION OF BIOMECHANICAL CHARACTERISTICS OF ACELLULAR DERMAL MATRIX FOR HERNIOPLASTY

Karina I. Melkonian¹, Konstantin I. Popandopulo¹, Sergey B. Bazlov^{1,*}, Tatyana V. Rusinova¹, Olga A. Moskalyuk², Ilya M. Bykov¹

¹ *Kuban State Medical University
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

² *St. Petersburg State University of Industrial Technologies and Design
Bolshaya Morskaya str., 18, Saint-Petersburg, 191186, Russia*

ABSTRACT

Background. With the introduction of synthetic mesh implants into clinical practice, the recurrence rate of postoperative ventral hernias was significantly reduced. The extensive use of synthetic implants led to the development of specific complications. The development of biological implants, based on extensively purified decellularized collagen matrix of xenogeneic origin is highly relevant due to the fact that, unlike synthetic analogues, they have a biological origin and biodegrade in a natural way, gradually being replaced with newly formed connective tissue. The use of bioprotheses reduces the risk of complications.

Objectives. To conduct a comparative evaluation of the biomechanical characteristics of acellular dermal matrix, obtained by detergent-enzymatic decellularization, and commercially distributed Permacol™ matrix.

Methods. Acellular dermal matrix (ADM) was created by using samples of native skin of pig of Landras breed aged 4 months. The dermis was processed by means of detergent-enzymatic method. In order to evaluate and compare the mechanical properties of acellular dermal matrix, the biological samples were divided into 2 groups of 15 samples each. The first group included

acellular dermal matrix samples, the second group — native samples of pigs unprocessed dermis. The control group consisted of samples of Permacol™ Surgical Implant, xenotransplant for hernioplasty approved for use in the Russian Federation (Covidien, France). All samples were tested wet using universal testing instrument Instron 1122. MedCalc Statistical Software (Belgium) was used for statistical processing of the study results.

Results. In the present study, pig dermis was processed using a detergent-enzymatic method to produce ADM. Routine histological examination confirmed the removal of all cellular elements, and at the same time it was proven that the native structure of the dermis remained intact during its processing. The mechanical characteristics of xenogenic ADM were further determined. Its tensile strength was 9.1 ± 0.6 MPa (910 N/cm^2), elongation to break was $21.1 \pm 2.3\%$, and elastic modulus was 50.0 ± 1.6 MPa. These characteristics largely corresponded to the strength characteristics of native pig dermis and far exceeded the necessary physiological parameters. Permacol™ control was tested in two directions (longitudinal and transverse). In the longitudinal direction, the sample had higher mechanical characteristics: strength — 12.0 ± 1.7 MPa, elongation to break — $29.7 \pm 2.4\%$, stiffness modulus — 47.2 ± 6.5 MPa. In the transverse direction, all indicators were 1.5–2 times lower.

Conclusion. The developed xenogeneic biological implant in the form of ADM demonstrates rather good characteristics of plasticity, tensile strength and elasticity, to be used as a biological endoprosthesis for plasty of hernia defects of the abdominal wall of any size and shape.

Keywords: hernioplasty, acellular dermal matrix, ventral hernia, biological implant, abdominal wall reconstruction, surgical fabrics.

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

For citation: Melkonian K.I., Popandopulo K.I., Bazlov S.B., Rusinova T.V., Moskalyuk O.A., Bykov I.M. Comparative Evaluation of Biomechanical Characteristics of Acellular Dermal Matrix for Hernioplasty. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(5): 94–107 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-94-107>

Received: 01.03.2022

Received after revision: 27.06.2022

Accepted: 12.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

Проблема выбора имплантата для герниопластики при вентральных грыжах сохраняет свою актуальность и в настоящее время [1]. С внедрением в клиническую практику сетчатых синтетических эндопротезов частоту рецидивов послеоперационных вентральных грыж удалось значительно уменьшить¹ [1–11]. Однако широкое применение синтетических имплантов привело к развитию таких специфических осложнений, как миграция импланта в брюшную полость, спаечная кишечная непроходимость и образование кишечных свищей при адгезии кишки и импланта, образование сером или инфицирование импланта, отторжение или разрыв импланта с рецидивом грыжи [10, 11]. В ряде случаев хронический болевой синдром в области послеоперационного рубца, парестезии, ощущение «инородного тела»

и ограничение подвижности передней брюшной стенки ухудшают качество жизни пациента в послеоперационном периоде [11, 12]. В последние годы идет активная работа по разработке биологических эндопротезов, основу которых составляет глубоко очищенный децеллюляризованный коллагеновый матрикс ксеногенного происхождения, лишенный антигенной составляющей [13, 14]. В отличие от синтетических аналогов они имеют биологическую природу, биodeградируют естественным путем, постепенно замещаясь на новообразованную соединительную ткань. Применение биопротезов уменьшает риски образования сером, свищей, сморщивания протеза, формирования грубой фиброзной соединительной ткани в зоне пластики [13–16].

В настоящее время наиболее изученными являются свиные бесклеточные ксенотранспланта-

¹ Белоконев В.И., Гогия Б.Ш., Горский В.А., Ермаков Н.А., Ждановский В.В., Иванов И.С., Иванов С.В., Ильченко Ф.Н., Кабанов Е.Н., Ковалева З.В., Лебедев Н.Н., Матвеев Н.Л., Мишустин А.М., Нарезкин Д.В., Паршиков В.В., Преснов К.С., Протасов А.В., Пушкин С.Ю., Рыбачков В.В., Рутенбург Г.М., Самарцев В.А., Тевяшов А.В., Харитонов С.В., Черепанин А.И., Черных А.В., Шестаков А.Л., Шихметов А.Н., Эттингер А.П., Юрасов А.В. *Паховые и послеоперационные грыжи. Национальные клинические рекомендации по герниологии*. М.; 2018. 103 с.

ты, примером которых является Surgisis® (Cook Biomedical, Bloomington, США), полученный из подслизистой оболочки свиной тонкой кишки. Также доступны несколько производных свиной кожи в качестве трансплантатов с использованием различных методов обработки: Permacol™ (Covidien, Ирландия), Collamend® (Davol Inc., Великобритания). К гетеротрансплантатам полученных из перикарда или дермы плода бычьих доноров относится Tutopatch® (Tutogen, США) [6].

Однако производство подобных биологических эндопротезов является сложным процессом, требует применения специального оборудования, что значительно увеличивает их стоимость. Необходимость проведения дегидратации некоторых видов эндопротезов усложняет процесс их практического применения. Еще одной серьезной проблемой является недостаточная прочность биологических эндопротезов, что повышает риски рецидива грыжи [17, 18]. В связи с этим имеется необходимость создания и оценки новых, неиммуногенных биологических эндопротезов для герниопластики, обладающих возможностями биодеградациии и высокими прочностными характеристиками. На базе Центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) создан ацеллюлярный дермальный матрикс из ксенодермы свиней для пластики дефектов брюшной стенки при вентральных грыжах (Патент RU 2768156 С1, дата регистрации: 31.05.2021; заявка на патент РФ № 2022109499/20(019863) от 08.04.2022).

Цель исследования — провести сравнительную оценку биомеханических характеристик полученного ацеллюлярного дермального матрикса (АДМ).

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Для получения биологических образцов (забор дермального лоскута для создания АДМ) в учебно-опытном хозяйстве «Кубань» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина» (ФГБОУ ВО КубГАУ) были отобраны 3 ремонтные свинки породы Ландрас возрастом 6 месяцев и весом 38,8 кг, прошедшие карантин в виварном блоке учебно-производственного отдела федерально-

го государственного бюджетного образовательного учреждения «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), продолжительностью не менее 14 дней.

Размещение и содержание

Животные содержались в условиях вивария с обеспечением стандартных условий: 12-часовой световой день, свободный доступ к воде и пище, стандартный пищевой и водный рацион, температурный режим 18–25 °С. Содержание животных и проведение экспериментов осуществлялось в соответствии с нормативными документами: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123)», Strasbourg, 1986. Кормление осуществлялось в соответствии с суточными нормами (Приказ ректора ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России от 09.07.2015 г. № 527 «О создании комиссии по определению норм кормления лабораторных животных»).

Дизайн исследования

Проведено клиническое неконтролируемое экспериментальное (рандомизированное) исследование 30 образцов дермального лоскута свиней как модели неиммуногенных биологических эндопротезов для герниопластики. В качестве образцов сравнения использовали разрешенный к применению в Российской Федерации ксенотрансплантат для герниопластики Permacol™ Surgical Implant, (Covidien, Франция). Схема дизайна проведенного исследования представлена на рисунке 1.



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

Fig. 1. Schematic diagram of the research design.

Объем выборки

Для сравнительной оценки механических свойств АДМ все биологические образцы были разделены на 2 группы по 15 образцов в каждой. В первую вошли образцы АДМ (обескленная кожа свиньи, обработанная детергентно-энзиматическим способом). Во вторую группу вошли нативные образцы свиной кожи, не прошедшие обработку. Контрольную группу составили образцы ($n = 15$) ксенотрансплантата для герниопластики Permacol™ Surgical Implant.

Критерии включения и исключения

Критерии включения

Забор дермальных образцов осуществлялся у здоровых животных без видимых повреждений кожи.

Критерии невключения

Повреждение дермальных образцов в ходе процедуры обесклевывания.

Рандомизация

Распределение образцов дермального лоскута проводили перед процедурой обесклевывания методом «конвертов».

Обеспечение анонимности данных

Анонимность данных среди участников исследования не обеспечивалась.

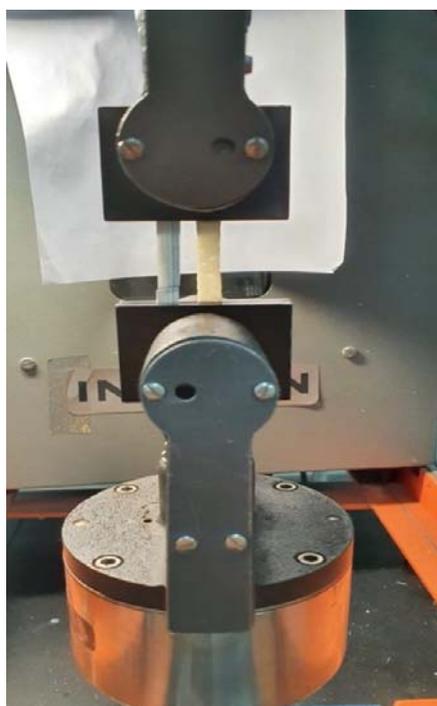


Рис. 2. Исследование биомеханических свойств АДМ на установке Instron 1122.

Fig. 2. Instron 1122 biomechanical study of ADM.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Сравнительное исследование прочностных характеристик образцов АДМ, полученных по авторской методике, и ксенотрансплантата для герниопластики Permacol™ Surgical Implant.

Экспериментальные процедуры

Проведение экспериментов (забор образцов кожи) осуществлялось после эвтаназии животного в соответствии с нормативными документами: приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123)», Strasbourg, 1986. Эвтаназию осуществляли летальной дозой «Золетил 100» (действующие вещества — тилетамин гидрохлорид и золазепам гидрохлорид).

Забор кожи у свиньи-донора проводили при помощи дискового дерматома (диаметр дискового ножа — 100 мм). Процедуру обесклевывания выполняли с использованием растворов и детергентов: раствор Трипсин-Версена (Биолот, Россия), 1% тритон X-100 (Sigma-Aldrich, США), 4% дезоксихолат натрия (Sigma-Aldrich, США), свиная панкреатическая ДНК-аза I (ЕС 3.1.22.1, Sigma-Aldrich, США) 2000 ЕД/200 мл фосфатного буфера с кальцием и магнием. Полученный АДМ подвергали гистологическому исследованию: окраска гематоксилин-эозином.

Все образцы исследовались во влажном состоянии с использованием универсальной разрывной установки Instron 1122 (рис. 2), при температуре 23 ± 1 °С, давлении 762 ± 2 мм рт. ст., влажности 45%, со скоростью растяжения 20 мм/мин, базовая длина для образцов обеих групп составляла 30 мм.

На основе полученных диаграмм растяжения определялись основные механические характеристики образцов:

$$\sigma = \frac{P}{F_0}, \quad (1)$$

где σ — прочность, МПа; P — разрывная нагрузка, Н/см²; F_0 — площадь поперечного сечения, мм;

$$\varepsilon = \frac{\Delta l}{l_0}, \quad (2)$$

где ε — относительная деформация при разрыве, %; Δl — абсолютное удлинение, мм; l_0 — начальная (базовая) длина, м;

$$E_0 = \frac{\Delta\sigma}{\Delta\varepsilon}, \quad (3)$$

где E_0 — начальный модуль упругости, МПа, $\Delta\sigma$ — изменение прочности на заданном отрезке диаграммы растяжения, МПа, $\Delta\varepsilon$ — изменение относительной деформации при разрыве на заданном отрезке диаграммы растяжения, %.

Уход за животными и мониторинг

Уход и мониторинг за животными не проводились.

Статистические методы

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью программы MedCalc Statistical Software (Бельгия). Характер распределения выборочных значений оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. Поскольку все вариационные ряды продемонстрировали нормальное распределение, результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Для сравнения абсолютных показателей в группах использовали t -критерий Стьюдента, поскольку выборки были одинакового размера и демонстрировали одинаковую дисперсию. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При построении диаграммы растяжения образцов биоматериалов в программе Origin 8.5.1 (OriginLab Corporation) были использованы средние арифметические полученных значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вследствие обработки нативного образца дермы детергентно-энзиматическим методом готовый АДМ имел белый цвет, с гладкой и микропористой поверхностью (рис. 3А). Полученный АДМ имел большую пластичность по сравне-

нию с тяжелыми полипропиленовым сетчатыми имплантатами и образцами Permacol™ Surgical Implant (Covidien, Франция). Пластические свойства АДМ позволяют оптимально моделировать его в зависимости от формы и размеров грыжевого дефекта (рис. 3Б). Рутинное гистологическое исследование подтверждало удаление всех клеточных элементов при сохранении нативной архитектоники дермы при обработке дермального лоскута (рис. 3В).

Данные, полученные при растяжении имеющихся образцов, приведены в таблице 1. На основании этих данных построены диаграммы растяжения образцов биоматериалов (рис. 4) и определены их основные физические свойства, представленные в таблице 2.

Как видно из представленных данных, нативная дерма свиньи обладает прочностью $11,62 \pm 2,80$ МПа, деформацией при разрыве $25,41 \pm 4,20\%$, а модуль упругости составляет $56,13 \pm 9,19$ МПа. Обескелеченная дерма свиньи, обработанная детергентно-энзиматическим способом (образцы 1-й группы), с учетом погрешности измерений имеет механические свойства, близкие к исходному образцу: $\sigma = 9,13 \pm 0,63$ МПа, $\varepsilon = 21,12 \pm 2,30\%$, $E_0 = 50,01 \pm 1,58$ МПа.

Образцы 2-й группы по механическим характеристикам наиболее близки к контрольному образцу в продольном направлении, а образцы 1 — к контрольному образцу в поперечном направлении.

Контрольный образец Permacol™ был испытан в двух направлениях (продольном и поперечном). В продольном направлении образец имеет более высокие механические характеристики: прочность — $12,02 \pm 1,74$ МПа, удлинение при разрыве — $29,70 \pm 2,44\%$, модуль

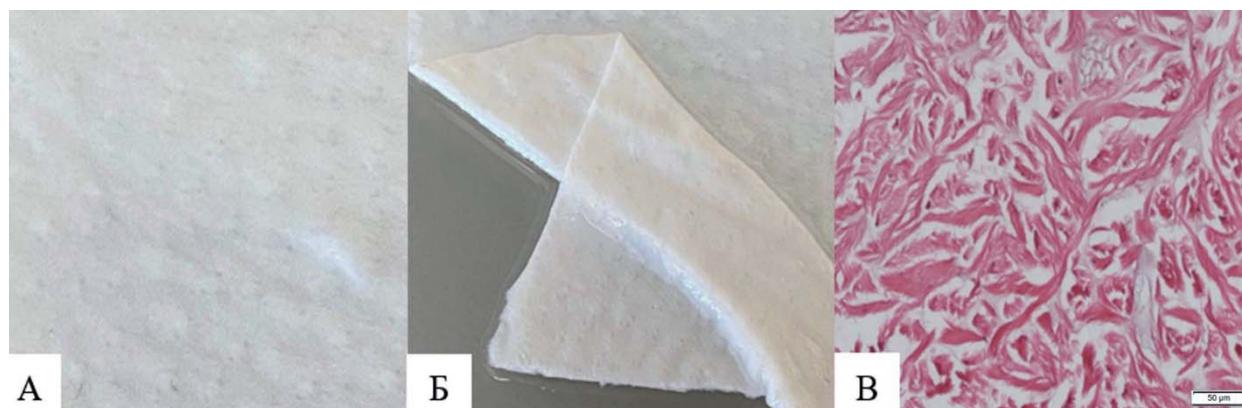


Рис. 3. Ацеллюлярный дермальный матрикс: А — общий вид; Б — пластичность; В — гистологическая окраска гематоксилин-эозином (ув. $\times 200$).

Fig. 3. Acellular dermal matrix: А — general view; Б — plasticity; В — histological staining with hematoxylin-eosin (x 200).

Таблица 1. Механические показатели при растяжении биологических образцов
Table 1. Tensile properties of biological samples

АДМ		Нативная кожа свиньи		Permacol™ (продольный)		Permacol™ (поперечный)	
ε, %	σ, МПа	ε, %	σ, МПа	ε, %	σ, МПа	ε, %	σ, МПа
0	0	0	0	0	0	0	0
1,33 ± 0,12	0,69 ± 0,08	2,33 ± 0,66	1,67 ± 0,84	2,00 ± 0,58	1,00 ± 0,09	1,17 ± 0,49	0,50 ± 0,07
2,66 ± 0,57	1,39 ± 0,34	4,83 ± 0,25	3,33 ± 1,12	4,00 ± 0,13	2,00 ± 0,37	2,33 ± 0,64	1,00 ± 0,11
4,00 ± 1,09	2,08 ± 0,96	7,33 ± 0,98	5,00 ± 1,08	5,99 ± 0,29	3,00 ± 0,38	3,66 ± 0,28	1,50 ± 0,86
5,33 ± 1,11	2,78 ± 0,14	9,66 ± 2,01	6,67 ± 0,17	8,33 ± 1,12	4,00 ± 1,12	5,16 ± 0,06	2,00 ± 0,01
6,66 ± 1,51	3,47 ± 1,52	12,15 ± 0,54	8,33 ± 0,66	10,32 ± 0,44	5,00 ± 1,02	6,49 ± 0,17	2,50 ± 0,44
7,99 ± 0,46	4,17 ± 0,05	14,65 ± 0,55	10,00 ± 0,14	11,99 ± 0,69	6,00 ± 0,99	7,66 ± 0,56	3,00 ± 0,52
9,66 ± 1,04	4,86 ± 0,02	17,32 ± 0,16	11,67 ± 1,88	13,99 ± 0,87	7,00 ± 0,15	8,99 ± 0,46	3,50 ± 1,08
10,66 ± 1,00	5,56 ± 1,42	20,31 ± 0,74	12,00 ± 0,12	15,65 ± 0,64	8,00 ± 0,16	9,99 ± 0,33	4,00 ± 1,11
11,99 ± 0,44	6,25 ± 0,98	24,31 ± 1,33	12,67 ± 0,18	17,32 ± 1,55	9,00 ± 0,27	10,99 ± 1,28	4,50 ± 0,45
13,65 ± 0,59	6,94 ± 1,14	-	-	19,31 ± 1,08	10,00 ± 0,46	12,32 ± 0,34	5,00 ± 0,56
14,65 ± 1,71	7,64 ± 0,14	-	-	22,98 ± 1,10	11,00 ± 0,59	13,65 ± 0,44	5,50 ± 0,89
16,32 ± 0,51	8,33 ± 0,22	-	-	28,97 ± 0,12	12,00 ± 1,14	16,48 ± 0,16	6,10 ± 1,46
17,98 ± 0,04	9,03 ± 0,85	-	-	29,64 ± 1,25	12,00 ± 1,23	-	-
19,98 ± 1,47	9,31 ± 1,62	-	-	-	-	-	-

Таблица 2. Основные механические свойства биоматериалов, M ± SD
Table 2. Main mechanical properties of biomaterials, M ± SD

Образец	ε, %	σ, МПа	E ₀ , МПа
АДМ	21,12 ± 2,30	9,13 ± 0,63	50,01 ± 1,58
Нативная кожа свиньи	25,41 ± 4,20	11,62 ± 2,80	56,13 ± 9,19
Permacol™ (продольный)	29,70 ± 2,44	12,02 ± 1,74	47,20 ± 6,53
Permacol™ (поперечный)	17,52 ± 2,63***	6,17 ± 0,62***	28,37 ± 6,14***

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с АДМ, # — $p < 0,05$ по сравнению с нативной кожей свиньи, + — $p < 0,05$ по сравнению с продольно ориентированным Permacol™; АДМ — ацеллюлярный дермальный матрикс.

Note: * — $p < 0.05$ vs. ADM, # — $p < 0.05$ vs. native pig dermis, + — $p < 0.05$ vs. longitudinally directed Permacol™; ADM — acellular dermal matrix.

жесткости — $47,20 \pm 6,53$ МПа. В поперечном направлении все исследуемые показатели были меньше по сравнению с данными, полученными при испытании образцов Permacol™ в продольном направлении ($p < 0,05$).

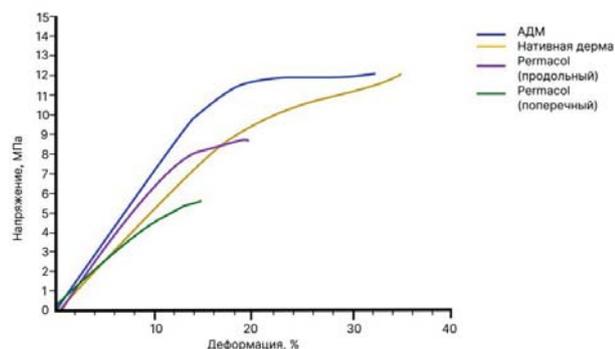


Рис. 4. Диаграммы растяжения образцов биоматериалов.

Fig. 4. Strain diagrams of biomaterial samples.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация / научная значимость

В настоящем исследовании установлено, что ксеногенный АДМ, планируемый к применению в качестве эндопротеза для герниопластики, обладает высокими прочностными характеристиками, которые сопоставимы или даже выше аналогичных показателей синтетических аналогов. Его прочность составляет $9,13 \pm 0,63$ МПа (910 Н/см^2), относительная деформация при разрыве — $21,12 \pm 2,30\%$, а начальный модуль упругости — $50,01 \pm 1,58$ МПа. Эти характеристики во многом соответствуют прочностным показателям нативной свиной кожи и намного превышают физиологически необходимые параметры, которые нужно учитывать при герниопластике. Наилучшие показатели получены при испытании обескеленной кожи, обработанной детергентно-энзиматическим способом.

Контрольный образец Permacol™ Surgical Implant также показал очень высокие прочностные свойства, однако эти свойства значительно различались при продольной и поперечной нагрузке на образец. При поперечной нагрузке они снижались в 1,5–2 раза, что диктует необходимость выбора правильного положения эндопротеза во время выполнения операции. Кроме того, АДМ обладает значительно более выраженными пластическими свойствами по сравнению с Permacol™, что дает ему преимущество при закрытии сложных по форме грыжевых дефектов, а также минимизирует образование грубой соединительнотканной капсулы вокруг эндопротеза.

Ограничения исследования

Не установлены.

Обобщаемость/экстраполяция

Пластика вентральной грыжи — одна из наиболее распространенных хирургических операций. Одним из важнейших критериев, определяющих выбор эндопротеза для герниопластики, являются его прочностные характеристики. В настоящее время в подавляющем большинстве случаев используется ненапряжная герниопластика с использованием высокополимерных эндопротезов на основе полиэтилена, полипропилена, политетрафторэтилена (PTFE), ивалона, нейлона и других [1–11]. Синтетические материалы характеризуются коммерческой доступностью, высокой прочностью, неспособностью к биодеградации и биологической инертностью.

На сегодняшний день вопрос о необходимой прочности эндопротезов до конца не изучен. Известно, что максимальное внутрибрюшное давление, возникающее при кашле или чихании, может достигать 150 мм рт. ст., или 0,02 МПа. Прочность эндопротеза считается достаточной при значении разрывной нагрузки 16 Н/см², что соответствует давлению 0,16 МПа для небольших грыж и 32 Н/см² (0,32 МПа) — для крупных² [18, 19].

Проведенными исследованиями установлено, что прочность синтетических эндопротезов значительно превосходит физиологически необходимую (от 36 до 56 Н/см², или 0,36–0,56 МПа)² [18, 19]. Прочность на разрыв составляет для Prolene (Ethicon, Johnson&Johnson Medical Ltd., Германия) — 137 Н/см² (1,4 МПа), для Surgipro™ (Covidien, Франция) — 118 Н/см² (1,2 МПа), для Premilene® (B. Braun, Германия) — 109 Н/см² (1,1 МПа), для Эсфила® («Линтекс», Россия) — 96,2 Н/см² (0,96 МПа). Несмотря на это, существ-

ует устойчивое мнение, что применение более легких имплантов при больших грыжах может привести к центральным разрывам эндопротеза и увеличению частоты рецидивов [20]. При формировании капсулы прочность протеза вместе с соединительнотканым компонентом значительно возрастает и может превышать исходные показатели от 2,6 до 5 раз. Это сопровождается увеличением жесткости в 2 раза, снижением растяжимости и разрывного удлинения, сокращением размеров эндопротеза до 26,7% [21], что может являться причиной рецидива грыжи. Использование тяжелых сетчатых эндопротезов больших размеров с заходом за края грыжевого дефекта до 5 см увеличивает травматичность операции и вызывает осложнения в виде сером, ощущение дискомфорта и снижение подвижности передней брюшной стенки почти у половины пациентов [22].

Разработанные к настоящему времени биологические импланты лишены указанных недостатков, характеризуются минимальными воспалительными реакциями смежных тканей, биосовместимостью и способностью к биодеградации. Основной проблемой применения биопротезов является их недостаточная прочность² [10, 12].

Таким образом, разработанный бесклеточный ксеногенный дермальный матрикс обладает необходимыми физическими характеристиками для использования его в качестве хирургического импланта при лечении грыж передней брюшной стенки в эксперименте. В дальнейшем планируется сравнительное экспериментальное исследование биодеградации и биоинтеграции разрабатываемого матрикса и коммерческого аналога. Будут проведены тесты на кальцификацию и биодеградацию *in vitro*, кроме того, с помощью иммуногистохимии будет оценена реакция организма реципиентов (экспериментальных животных) на использование различных биологических материалов при герниопластике. Решение задач проекта обеспечит значительный прогресс в понимании механизмов участия компонентов внеклеточного матрикса ксеногенных имплантов в обновлении гистоархитектоники тканей человека в процессе их репарации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный ксеногенный биологический эндопротез в виде АДМ обладает хорошими показателями пластичности, прочности на разрыв, растяжимости и упругости не только по сравнению с доступными коммерческими аналогами би-

² Жуковский В.А. Современные тенденции и подходы к разработке полимерных эндопротезов для герниопластики. *Вестник хирургии*. 2011; 2(170): 102–105.

ологических эндопротезов, но и с синтетическими аллотрансплантатами. Это позволяет использовать его в качестве биологического эндопротеза при пластике грыжевых дефектов брюшной стенки любого размера и формы. В случае отсутствия выраженных тканевых реакций на эндопротез, эффектов цитотоксичности, низкой иммуногенности АДМ может стать конкурентоспособным коммерческим биоматериалом для герниопластики на отечественном и на мировом рынке.

Регистрация протокола

План исследования был подготовлен до начала исследования и одобрен Независимым Этическим Комитетом при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Доступ к данным

Данные о проведенном исследовании относятся к свободно доступным для машиночитаемого использования и дальнейшей публикации без ограничений.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования одобрен Независимым Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия) протокол № 102 от 01.10.21 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам

Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей», ГОСТу 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-СТ от 20 ноября 2014 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, Russia), Minutes No. 102 of October 1, 2021. The animal welfare was kept in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki on Humane Treatment of Animals, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of September 22, 2010 “On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes”, GOST 33044–2014 “Principles of Good Laboratory Practice”, approved by Order No. 1700-ST (November 20, 2014) of the Federal Agency on Technical Regulation and Metrology.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00199.

FINANCING SOURCE

The study was supported by a Russian Science Foundation grant No. 22-25-00199.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Феоктистов Я.Е., Никольский В.И., Титова Е.В., Феоктистова Е.Г., Огородник Е.В. Сравнительная оценка клинко-экономической эффективности интраабдоминальной герниопластики комбинированным эндопротезом (из биологического и синтетического материала) и полипропиленовой сетки с антиадгезивным покрытием. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2019; 3(51): 54–65. DOI: 10.21685/2072-3032-2019-3-5
2. Демин Н.А., Ачкасов Е.Е., Абдурашидова М.Р., Калачев О.А., Иванов Г.В. Взгляд хирурга на особенности реабилитации пациентов с послеоперационными вентральными грыжами большого размера после открытой герниопластики retrorectus. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2022; 10(2): 88–95. DOI: 10.33029/2308-1198-2022-10-2-88-95
3. Кульченко Н.Г. Паховая герниопластика и мужское здоровье. *Исследования и практика в медицине*. 2019; 6(3): 65–73. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-6
4. Казакова В.В., Ярцев П.А., Благовестнов Д.А., Кирсанов И.И. Протезирующая пластика брюшной стенки в лечении пациентов со срединными грыжами живота (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2021; 15(5): 22–31. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-5-1-3
5. HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia*. 2018; 22(1): 1–165. DOI: 10.1007/s10029-017-1668-x
6. Faylona J.M. Evolution of ventral hernia repair. *Asian J. Endosc. Surg*. 2017; 10(3): 252–258. DOI: 10.1111/ases.12392
7. Attaar M., Forester B., Chirayil S., Su B., Wong H.J., Kuchta K., Linn J., Denham W., Haggerty S., Uji-

- ki M.B. Mesh in Elective Hernia Repair: 10-Year Experience with over 6,000 Patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2021; 233(1): 51–62. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.03.006
8. Gossetti F., Zuegel N., Giordano P., Pullan R., Schuld J., Delrio P., Montorsi M., van Kerschaver O., Lemaitre J., Griffiths B., D'Amore L. A Biologic Surgical Implant in Complex Abdominal Wall Repair: 3-Year Follow-Up Results of a Multicentric Prospective Study. *Med. Devices. (Auckl)*. 2021; 14: 257–264. DOI: 10.2147/MDER.S297897
9. Melnik I., Mnouskin Y., Verdiger Kurzbar E., Yoffe B. Evaluation of a porcine dermal collagen (permacol) implant for abdominal wall reconstruction in a pediatric multitrauma patient. *Case. Rep. Emerg. Med.* 2014; 2014: 585723. DOI: 10.1155/2014/585723
10. Murray J.A.B. Técnica quirúrgica para reparar la diástasis de rectos asociada a hernia umbilical. diez años de experiencia. *Sociedad Hispanoamericana de Hernia.* 2017; 5(2): 52–56. DOI: 10.20960/rhh.34
11. Klosterhalfen B., Junge K., Klinge U. The lightweight and large porous mesh concept for hernia repair. *Expert. Rev. Med. Devices.* 2005; 2(1): 103–117. DOI: 10.1586/17434440.2.1.103
12. Erkent M., Şahiner İ.T., Kendirci M., Topçu R. İnsizyonel Herni Gelişiminde Risk Faktörlerinin Saptanması. *Hitit. Med. J.* 2019; 1(1): 15–17.
13. Бадыров Р.М., Абатов Н.Т., Тусупбекова М.М., Альбертон И.Н., Мусабеков И.К. Результаты применения внеклеточного матрикса ксенобрюшины для реконструкции передней брюшной стенки в отдаленные сроки эксперимента. *Наука и здравоохранение.* 2018; 1: 24–35. DOI: 10.34689/SH.2018.20.1.002
14. Madani A., Niculiseanu P., Marini W., Kaneva P.A., Mappin-Kasirer B., Vassiliou M.C., Khwaja K., Fata P., Fried G.M., Feldman L.S. Biologic mesh for repair of ventral hernias in contaminated fields: long-term clinical and patient-reported outcomes. *Surg. Endosc.* 2017; 31(2): 861–871. DOI: 10.1007/s00464-016-5044-1
15. Costa A., Adamo S., Gossetti F., D'Amore L., Ceci F., Negro P., Bruzzone P. Biological Scaffolds for Abdominal Wall Repair: Future in Clinical Application? *Materials (Basel)*. 2019; 12(15): 2375. DOI: 10.3390/ma12152375
16. Gossetti F., Grimaldi M.R., Ceci F., D'Amore L., Negro P. Comment on: Comparative analysis of biologic versus synthetic mesh outcomes in contaminated hernia repairs. *Surgery.* 2017; 161(5): 1467–1468. DOI: 10.1016/j.surg.2016.10.014
17. Baylón K., Rodríguez-Camarillo P., Elías-Zúñiga A., Díaz-Elizondo J.A., Gilkerson R., Lozano K. Past, Present and Future of Surgical Meshes: A Review. *Membranes (Basel)*. 2017; 7(3): 47. DOI: 10.3390/membranes7030047
18. Жуковский В.А. Полимерные имплантаты для реконструктивной хирургии. *Научный электронный журнал «INNOVA».* 2016; 2(3): 51–59. DOI: 10.21626/innova/2016.2/05
19. Romanowska M., Okniński T., Pawlak J. Modern Materials Applied in Hernioplasty. *Pol. Przegl. Chir.* 2016; 88(4): 226–231. DOI: 10.1515/pjs-2016-0057
20. Klosterhalfen B., Junge K., Klinge U. The lightweight and large porous mesh concept for hernia repair. *Expert. Rev. Med. Devices.* 2005; 2(1): 103–117. DOI: 10.1586/17434440.2.1.103
21. Nisiewicz M., Hughes T., Plymale M.A., Davenport D.L., Roth J.S. Abdominal wall reconstruction with large polypropylene mesh: is bigger better? *Hernia.* 2019; 23(5): 1003–1008. DOI: 10.1007/s10029-019-02026-3
22. Warren J.A., McGrath S.P., Hale A.L., Ewing J.A., Carbonell A.M. 2nd, Cobb W.S. 4th. Patterns of Recurrence and Mechanisms of Failure after Open Ventral Hernia Repair with Mesh. *Am. Surg.* 2017; 83(11): 1275–1282.

REFERENCES

1. Feoktistov Ya.E., Nikol'skiy V.I., Titova E.V., Feoktistova E.G., Ogorodnik E.V. Comparative evaluation of the clinical and economic efficiency of intra-abdominal hernioplasty with a combined endoprosthesis (from biological and synthetic materials) and a polypropylene mesh with anti-adhesive coating. *University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences.* 2019; 3(51): 54–65 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21685/2072-3032-2019-3-5
2. Demin N.A., Achkasov E.E., Abdurashidova M.R., Kalachev O.A., Ivanov G.V. Surgeon's view on feature of rehabilitation in patients with large incisional ventral hernia after open retro-rectus hernioplasty. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2022; 10(2): 88–95 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33029/2308-1198-2022-10-2-88-95
3. Kulchenko N.G. Inguinal hernia repair and male health. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2019; 6(3): 65–73 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-6
4. Kazakova V.V., Yartsev P.A., Blagovestnov D.A., Kirsanov I.I. Abdominal wall prosthetic plastic in treatment of patients with medium abdominal hernia (literature review). *Journal of New Medical Technologies.* 2021; 15(5): 22–31 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-5-1-3

5. HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia*. 2018; 22(1): 1–165. DOI: 10.1007/s10029-017-1668-x
6. Faylona J.M. Evolution of ventral hernia repair. *Asian. J. Endosc. Surg.* 2017; 10(3): 252–258. DOI: 10.1111/ases.12392
7. Attaar M., Forester B., Chirayil S., Su B., Wong H.J., Kuchta K., Linn J., Denham W., Haggerty S., Ujiki M.B. Mesh in Elective Hernia Repair: 10-Year Experience with over 6,000 Patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2021; 233(1): 51–62. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.03.006
8. Gossetti F., Zuegel N., Giordano P., Pullan R., Schuld J., Delrio P., Montorsi M., van Kerschaver O., Lemaitre J., Griffiths B., D'Amore L. A Biologic Surgical Implant in Complex Abdominal Wall Repair: 3-Year Follow-Up Results of a Multicentric Prospective Study. *Med. Devices. (Auckl)*. 2021; 14: 257–264. DOI: 10.2147/MDER.S297897
9. Melnik I., Mnouskin Y., Verdiger Kurzbart E., Yoffe B. Evaluation of a porcine dermal collagen (permacol) implant for abdominal wall reconstruction in a pediatric multitrauma patient. *Case. Rep. Emerg. Med.* 2014; 2014: 585723. DOI: 10.1155/2014/585723
10. Murray J.A.B. Técnica quirúrgica para reparar la diástasis de rectos asociada a hernia umbilical. diez años de experiencia. *Sociedad Hispanoamericana de Hernia*. 2017; 5(2): 52–56. DOI: 10.20960/rhh.34
11. Klosterhalfen B., Junge K., Klinge U. The lightweight and large porous mesh concept for hernia repair. *Expert. Rev. Med. Devices*. 2005; 2(1): 103–117. DOI: 10.1586/17434440.2.1.103
12. Erkent M., Şahiner İ.T., Kendirci M., Topçu R. İnsizyonel Herni Gelişiminde Risk Faktörlerinin Saptanması. *Hitit. Med. J.* 2019; 1(1): 15–17.
13. Badyrov R.M., Abatov N.T., Tussupbekova M.M., Alberton J.N., Mussabekov I.K. Results after application of the extracellular bovine-derived peritoneum matrix for abdominal wall reconstruction in the long-term experiment. *Science & Healthcare*. 2018; 1: 24–35 (In Russ., English abstract). DOI: 10.34689/SH.2018.20.1.002
14. Madani A., Niculiseanu P., Marini W., Kaneva P.A., Mappin-Kasirer B., Vassiliou M.C., Khwaja K., Fata P., Fried G.M., Feldman L.S. Biologic mesh for repair of ventral hernias in contaminated fields: long-term clinical and patient-reported outcomes. *Surg. Endosc.* 2017; 31(2): 861–871. DOI: 10.1007/s00464-016-5044-1
15. Costa A., Adamo S., Gossetti F., D'Amore L., Ceci F., Negro P., Bruzzone P. Biological Scaffolds for Abdominal Wall Repair: Future in Clinical Application? *Materials (Basel)*. 2019; 12(15): 2375. DOI: 10.3390/ma12152375
16. Gossetti F., Grimaldi M.R., Ceci F., D'Amore L., Negro P. Comment on: Comparative analysis of biologic versus synthetic mesh outcomes in contaminated hernia repairs. *Surgery*. 2017; 161(5): 1467–1468. DOI: 10.1016/j.surg.2016.10.014
17. Baylón K., Rodríguez-Camarillo P., Elías-Zúñiga A., Díaz-Elizondo J.A., Gilkerson R., Lozano K. Past, Present and Future of Surgical Meshes: A Review. *Membranes (Basel)*. 2017; 7(3): 47. DOI: 10.3390/membranes7030047
18. Zhukovsky V.A. Polymer implants for reconstructive surgery. *Scientific electronic journal «INNOVA»*. 2016; 2(3): 51–59 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21626/innova/2016.2/05
19. Romanowska M., Okniński T., Pawlak J. Modern Materials Applied in Hernioplasty. *Pol. Przegl. Chir.* 2016; 88(4): 226–231. DOI: 10.1515/pjs-2016-0057
20. Klosterhalfen B., Junge K., Klinge U. The lightweight and large porous mesh concept for hernia repair. *Expert. Rev. Med. Devices*. 2005; 2(1): 103–117. DOI: 10.1586/17434440.2.1.103
21. Nisiewicz M., Hughes T., Plymale M.A., Davenport D.L., Roth J.S. Abdominal wall reconstruction with large polypropylene mesh: is bigger better? *Hernia*. 2019; 23(5): 1003–1008. DOI: 10.1007/s10029-019-02026-3
22. Warren J.A., McGrath S.P., Hale A.L., Ewing J.A., Carbonell A.M. 2nd, Cobb W.S. 4th. Patterns of Recurrence and Mechanisms of Failure after Open Ventral Hernia Repair with Mesh. *Am. Surg.* 2017; 83(11): 1275–1282.

ВКЛАД АВТОРОВ

Мелконян К.И.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных.

Попандопуло К.И.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Базлов С.Б.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследования, интерпретация анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных.

Русинова Т.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследования, интерпретация анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Москалюк О.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Быков И.М.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — интерпретация анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Melkonian K.I.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its final version, contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Performing statistical analysis — the application of statistical methods for the analysis and synthesis of data.

Popandopulo K.I.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Bazlov S.B.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its final version, contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Performing statistical analysis — the application of statistical methods for the analysis and synthesis of data.

Rusinova T.V.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Moskalyuk O.A.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Bykov I.M.

Conceptualization — concept statement.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мелконян Карина Игоревна — кандидат медицинских наук, доцент; заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Попандопуло Константин Иванович — доктор медицинских наук, доцент; заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8668-7442>

Базлов Сергей Борисович* — кандидат медицинских наук; доцент кафедры факультетской и госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0610-3516>

Контактная информация: e-mail: serb64@vandex.ru; тел.: +7 (918) 954-58-59;

ул. Дружбы, д. 26, аул Новая Адыгея, 385121, Россия.

Русинова Татьяна Викторовна — кандидат биологических наук; научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

Karina I. Melkonian — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Head of the Central Research Laboratory, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Konstantin I. Popandopulo — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Head of the Department of Faculty and Hospital Surgery, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-8668-7442>

Sergey B. Bazlov* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Faculty and Hospital Surgery, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-0610-3516>

Contact information: serb64@vandex.ru; tel.: +7 (918) 954-58-59;

Druzhby str., 26, Novaya Adygea settlement, 385121, Russia

Tatyana V. Rusinova — Cand. Sci. (Biol.), Academic Specialist, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

Москалюк Ольга Андреевна — кандидат технических наук, доцент; доцент кафедры инженерного материаловедения и метрологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна».

<https://orcid.org/0000-0002-1057-5989>

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1057-5989>

Olga A. Moskalyuk — Cand. Sci. (Engineering), Assoc. Prof., Department of Material Engineering and Metrology, St. Petersburg State University of Industrial Technologies and Design.

<https://orcid.org/0000-0002-1057-5989>

Ilya M. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-1057-5989>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

COMPARATIVE EVALUATION OF BIOMECHANICAL CHARACTERISTICS DEFINING ACELLULAR DERMAL MATRIX FOR HERNIOPLASTY

Karina I. Melkonian¹, Konstantin I. Popandopulo¹, Sergey B. Bazlov^{1,*},
Tatyana V. Rusinova¹, Olga A. Moskalyuk², Ilya M. Bykov¹

¹ *Kuban State Medical University
Mitrofanina Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

² *St. Petersburg State University of Industrial Technologies and Design
Bolshaya Morskaya str., 18, Saint Petersburg, 191186, Russia*

ABSTRACT

Background. With the introduction of synthetic mesh implants into clinical practice, the recurrence rate of postoperative ventral hernias has been significantly reduced. However, the extensive use of synthetic implants gives rise to specific complications. Thus, it is relevant to develop biological implants that are based on highly purified decellularized collagen matrix of xenogeneic origin as, unlike synthetic analogs, they have a biological origin and biodegrade naturally, gradually being replaced with newly formed connective tissue. The use of biological implants reduces the risk of complications.

Objectives. To comparatively evaluate the biomechanical characteristics of acellular dermal matrix obtained via detergent-enzymatic decellularization and commercially distributed PermacolTM matrix.

Methods. The ADM was created using native skin samples from a 4-month-old Landrace pig, with the dermis treated via the detergent-enzymatic method. In order to comparatively evaluate the mechanical properties of the acellular dermal matrix, the biological samples were divided into 2 groups, each containing 15 samples. The first group was comprised of acellular dermal matrix samples, while the second group included samples of native porcine dermis. The control group consisted of samples collected from the PermacolTM Surgical Implant, a xenograft for hernioplasty approved for use in the Russian Federation (Covidien, France). All samples were tested wet by means of an Instron 1122 Universal Testing Instrument. The obtained results were statistically processed using MedCalc Statistical Software (Belgium).

Results. In the present study, porcine dermis was treated using the detergent-enzymatic method to produce ADM. A routine histological examination confirmed complete decellularization, as well as showing that the native structure of the dermis remained intact during its treatment. The mechanical characteristics of the xenogeneic ADM were determined: tensile strength — 9.1 ± 0.6 MPa (910 N/cm²); elongation at break — $21.1 \pm 2.3\%$; elastic modulus — 50.0 ± 1.6 MPa. These characteristics largely corresponded to the strength characteristics of native porcine dermis far exceeding the necessary physiological parameters. The control sample (PermacolTM) was tested in two directions: longitudinal and transverse. In the longitudinal direction, the sample exhibited high mechanical characteristics: strength — 12.0 ± 1.7 MPa, elongation at break — $29.7 \pm 2.4\%$, stiffness modulus — 47.2 ± 6.5 MPa. Conversely, 1.5–2 times lower values were observed in the transverse direction.

Conclusion. The xenogeneic biological implant developed in the form of ADM is characterized by good plasticity, tensile strength, tensibility, and elasticity, which allows it to be used as a biological implant in the repair of abdominal wall hernias of any size and shape.

Keywords: hernioplasty, acellular dermal matrix, ventral hernia, biological implant, abdominal wall reconstruction, surgical materials

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

For citation: Melkonian K.I., Popandopulo K.I., Bazlov S.B., Rusinova T.V., Moskalyuk O.A., Bykov I.M. Comparative Evaluation of Biomechanical Characteristics Defining Acellular Dermal Matrix for Hernioplasty. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(5): 94–107 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-94-107>

Received: 01.03.2022

Received after revision: 27.06.2022

Accepted: 12.08.2022

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОМЕХАНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК АЦЕЛЛЮЛЯРНОГО ДЕРМАЛЬНОГО МАТРИКСА ДЛЯ ГЕРНИОПЛАСТИКИ

К.И. Мелконян¹, К.И. Попандопуло¹, С.Б. Базлов^{1,*}, Т.В. Русинова¹,
О.А. Москалюк², И.М. Быков¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна»
ул. Большая Морская, д. 18, г. Санкт-Петербург, 191186, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. С внедрением в клиническую практику сетчатых синтетических эндопротезов частоту рецидивов послеоперационных вентральных грыж удалось значительно уменьшить. Широкое применение синтетических имплантов привело к развитию специфических осложнений. Актуальность разработки биологических эндопротезов, основу которых составляет глубоко очищенный децеллюляризованный коллагеновый матрикс ксеногенного происхождения, обусловлена тем, что, в отличие от синтетических аналогов, они имеют биологическую природу, биodeградируют естественным путем, постепенно замещаясь на новообразованную соединительную ткань. Применение биопротезов уменьшает риски осложнений.

Цель исследования — провести сравнительную оценку biomechanical характеристик полученного ацеллюлярного дермального матрикса, полученного методом детергентно-энзиматической децеллюляризации, и коммерческого матрикса Permacol™.

Методы. Для создания ацеллюлярного дермального матрикса (АДМ) были использованы образцы нативной кожи поросенка породы Ландрас возрастом 4 мес. Обработку дермы проводили детергентно-энзиматическим способом. Для сравнительной оценки механических свойств ацеллюлярного дермального матрикса биологические образцы были разделены на 2 группы по 15 образцов в каждой. В первую вошли образцы ацеллюлярного дермального матрикса, во вторую группу вошли нативные образцы свиной дермы, не прошедшие обработку. Контрольную группу составили образцы разрешенного к применению в Российской Федерации ксенотрансплантата для герниопластики Permacol™ Surgical Implant (Covidien, Франция). Все образцы исследовались во влажном состоянии с использованием универсальной разрывной установки Instron 1122. Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью программы MedCalc Statistical Software (Бельгия).

Результаты. В настоящем исследовании в результате обработки свиной дермы детергентно-энзиматическим методом был получен ацеллюлярный дермальный матрикс. Рутинное гистологическое исследование подтвердило удаление всех клеточных элементов, при этом было доказано, что нативная структура дермы при ее обработке сохранилась. В дальнейшем были определены механические характеристики ксеногенного ацеллюлярного дермального матрикса. Его прочность на разрыв составляла $9,1 \pm 0,6$ МПа (910 Н/см^2), удлинения при разрыве — $21,1 \pm 2,3\%$, а модуль упругости — $50,0 \pm 1,6$ МПа. Эти характеристики во многом соответствовали прочностным показателям нативной свиной дермы и намного превышали физиологически необходимые параметры. Контрольный образец Permacol™ был испытан в двух направлениях (продольном и поперечном). В продольном направлении образец имел более высокие механические характеристики: прочность — $12,0 \pm 1,7$ МПа, удлинение при разрыве — $29,7 \pm 2,4\%$, модуль жесткости — $47,2 \pm 6,5$ МПа. В поперечном направлении все показатели были в 1,5–2 раза ниже.

Заключение. Разработанный ксеногенный биологический эндопротез в виде ацеллюлярного дермального матрикса обладает хорошими показателями пластичности, прочности на разрыв, растяжимости и упругости, что позволяет использовать его в качестве биологического эндопротеза при пластике грыжевых дефектов брюшной стенки любого размера и формы.

Ключевые слова: герниопластика, ацеллюлярный дермальный матрикс, вентральная грыжа, биологический имплантат, реконструкция брюшной стенки, хирургические материалы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мелконян К.И., Попандопуло К.И., Базлов С.Б., Русинова Т.В., Москалюк О.А., Быков И.М. Сравнительная оценка биомеханических характеристик ацеллюлярного дермального матрикса для герниопластики. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(5): 94–107. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-94-107>

Получена: 01.03.2022

Получена после доработки: 27.06.2022

Принята к публикации: 12.08.2022

INTRODUCTION

Implant selection for hernioplasty performed to treat ventral hernias maintains its relevance nowadays [1]. With the introduction of synthetic mesh implants into clinical practice, the recurrence rate of postoperative ventral hernia has been significantly reduced¹ [1–11]. However, the widespread use of synthetic implants gives rise to the following specific complications: implant migration to the abdominal cavity; adhesive intestinal obstruction and intestinal fistula formation with adhesion between the intestine and the implant; seroma formation or implant infection; implant rejection or rupture followed by hernia recurrence [10, 11]. In some cases, the postoperative life quality of patients can be impaired by the chronic pain syndrome in the area of the postoperative scar, paresthesia, foreign body sensation, as well as the restricted mobility of the anterior abdominal wall [11, 12]. Recent years have seen an active development of biological im-

plants that are based on highly purified decellularized antigen-free collagen matrix of xenogeneic origin [13, 14]. Unlike their synthetic counterparts, they are of biological origin and biodegrade naturally, gradually being replaced with newly formed connective tissue. The use of biological implants reduces the risks of seromas, fistulas, implant rippling, as well as the formation of coarse fibrous connective tissue in the area of repair [13–16].

Acellular porcine xenografts have been studied most extensively to date, an example of which is Surgisis® (Cook Biomedical, Bloomington, IN, USA) derived from porcine small intestinal submucosa. Several porcine skin derivatives treated via different methods are also available as grafts: Permacol™ (Covidien, Ireland) and Collamend® (Davo! Inc., UK). Heterografts derived from the pericardium or fetal dermis of bovine donors include Tutopatch® (Tutogen, USA) [6].

¹ Belokonev V.I., Gogiya B.Sh., Gorskiy V.A., Ermakov N.A., Zhdanovskiy V.V., Ivanov I.S., Ivanov S.V., Il'chenko F.N., Kabanov E.N., Kovaleva Z.V., Lebedev N.N., Matveev N.L., Mishustin A.M., Narezkin D.V., Parshikov V.V., Presnov K.S., Protasov A.V., Pushkin S.Yu., Rybachkov V.V., Rutenburg G.M., Samartsev V.A., Tevyashov A.V., Kharitonov S.V., Cherepanin A.I., Chernykh A.V., Shestakov A.L., Shikhmetov A.N., Ettinger A.P., Yurasov A.V., *Inguinal and Postoperative Hernias. National Clinical Guidelines on Herniology* [in Russian], Moscow (2018).

However, the production of such biological implants involves a complex process, requiring the use of special equipment, which significantly increases their cost. Also, the need for the dehydration of some types of implants complicates their practical application. Another serious issue consists in the insufficient strength of biological implants, which increases the risk of hernia recurrence [17,18]. In this connection, it is necessary to create and evaluate new non-immunogenic biological implants for hernioplasty that are characterized by biodegradability and high strength. Thus, acellular dermal matrix was derived from porcine xenodermis for abdominal wall ventral hernioplasty at the Central Research Laboratory of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Patent RU 2768156 C1; registration date: 05/31/2021; patent application No. 2022109499/20(019863) as of 04/08/2022).

The paper **aims** to comparatively evaluate the biomechanical characteristics of the obtained acellular dermal matrix (ADM).

METHODS

Experimental animals

In order to obtain biological samples (sampling of dermis for ADM production), three 6-month-old Landrace gilts weighing 38.8 kg that had undergone quarantine for at least 14 days at the vivarium laboratory of the Education Department of Kuban State Medical University (KubSMU) were selected from the experimental and educational farm *Kuban* of the Kuban State Agrarian University named after I. T. Trubilin (KubSAU).

Accommodation and maintenance of animals

The animals were kept in the vivarium under standard conditions: 12 hours of light per day, free access to water and food, standard food and water ration, and temperature range of 18–25 °C. The animals were kept and the experiments were conducted in accordance with the following regulatory documents: Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation No. 199n (as of April 1, 2016) *On Approval of the Rules of Good Laboratory Practice*, GOST 33215-2014 *Guidelines for Accommodation and Care of Animals. Environment, Housing and Management*, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of September 22, 2010 on the protection of animals, and *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes* (ETS 123, Strasbourg, 1986). The animals were fed according to daily

norms (Order of the rector the KubSMU No. 527 as of 07/09/2015 *On the Formation of a Commission for Determining the Feeding Norms for Laboratory Animals*).

Study design

Thirty samples of porcine dermis were examined in an uncontrolled (randomized) experimental clinical study as models of nonimmunogenic biological implants for hernioplasty. A Permacol™ Surgical Implant (Covidien, France) for hernia repair approved for use in the Russian Federation was adopted as a reference. The design of the study is presented in Figure 1.

Sample size

In order to comparatively evaluate the mechanical properties of the ADM, all biological samples were divided into two groups, each containing 15 samples. The first group was comprised of ADM samples (decellularized porcine dermis treated via the detergent-enzymatic method), while the second group included samples of untreated native porcine dermis. The control group consisted of samples (n=15) collected from the Permacol™ Surgical Implant, a xenograft for hernioplasty.

Inclusion/exclusion criteria

Inclusion criteria

Dermal samples were collected from healthy animals showing no visible skin lesions.

Exclusion criteria

Damage to dermal samples during the decellularization procedure.

Randomization

The dermal samples were distributed prior to the decellularization procedure using a closed envelope method.

Data anonymity assurance

In the study, data was not anonymized.

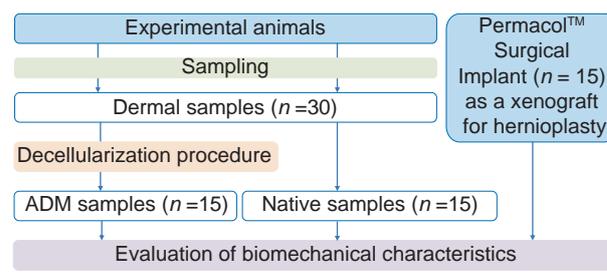


Fig. 1. Schematic diagram of the research design.
Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

Resulting indicators (outcomes of the study)

A study comparing the strength characteristics of ADM samples obtained using an original procedure and the Permacol™ Surgical Implant as a xenograft for hernioplasty.

Experimental procedures

The experiments (dermal sampling) were performed following euthanasia of the animal in accordance with the regulatory documents: Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation No. 199n (as of April 1, 2016) *On Approval of the Rules of Good Laboratory Practice*, GOST 33215-2014 *Guidelines for Accommodation and Care of Animals. Environment, Housing and Management*, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals, and *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes* (ETS 123, Strasbourg, 1986). The animals were euthanized using a lethal dose of Zoletil 100 (active ingredients — tiletamine hydrochloride and zolazepam hydrochloride).

Porcine dermis was sampled using a disk dermatome (disk knife diameter — 100 mm). The decellularization procedure was performed using the following solutions and detergents: trypsin-versene solution (Biolot, Russia), 1% Triton X-100 (Sig-

ma-Aldrich, USA), 4% sodium deoxycholate (Sigma-Aldrich, USA), porcine pancreatic DNase I (EC 3.1.22.1, Sigma-Aldrich, USA), 2000 U/200 ml of phosphate buffer with calcium and magnesium. The obtained ADM was subjected to a histological examination: hematoxylin-eosin staining.

All samples (reference sample length of 30 mm for both groups) were examined wet using an Instron 1122 Universal Testing Instrument (Fig. 2) at $23 \pm 1^\circ\text{C}$, a pressure of 762 ± 2 mmHg, a humidity of 45%, and a tensile rate of 20 mm/min.

The obtained stress-strain diagrams were used to determine the main mechanical characteristics of the samples:

$$\sigma = \frac{P}{F_0}, \quad (1)$$

where σ — strength, MPa; P — breaking load, N/cm²; F_0 — cross-sectional area, mm²;

$$\varepsilon = \frac{\Delta l}{l_0}, \quad (2)$$

where ε — relative strain at break, %; Δl — absolute elongation, mm; l_0 — initial (reference) length, m;

$$E_0 = \frac{\Delta\sigma}{\Delta\varepsilon}, \quad (3)$$

where E_0 — initial modulus of elasticity, MPa, $\Delta\sigma$ — change in strength at a given section of the stress-strain diagram, MPa, $\Delta\varepsilon$ — change in the relative strain at break at a given section of the stress-strain diagram, %.

Care and monitoring of the animals

No care and monitoring of the animals were provided.

Statistical methods

The study results were statistically processed using MedCalc Statistical Software (Belgium). The sample distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. Since all variation series showed a normal distribution, the results are presented as $M \pm SD$, where M is the arithmetic mean and SD is the standard deviation. The Student's t -test was employed to compare absolute values in the groups as the samples were of the same size and demonstrated the same variance, with differences considered significant at $p < 0.05$. When constructing stress-strain diagrams of biomaterial samples in the Origin 8.5.1 program (OriginLab Corporation), the arithmetic mean of the obtained values was used.

RESULTS

Due to the detergent-enzymatic treatment of native dermis samples, the resulting ADM was white

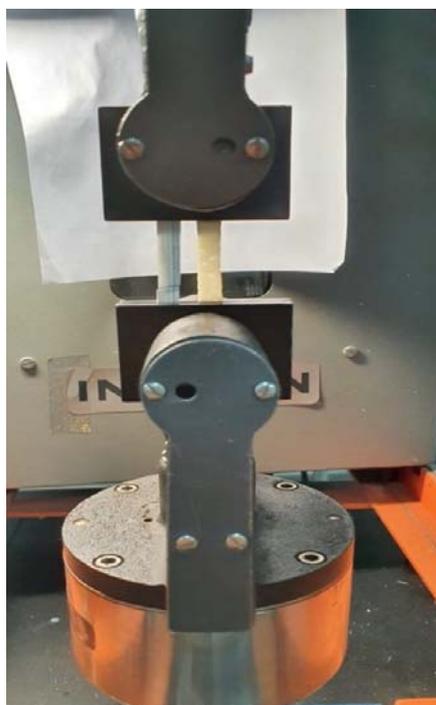


Fig. 2. Study of biomechanical properties exhibited by the ADM using the Instron 1122 instrument.

Рис. 2. Исследование биомеханических свойств АДМ на установке Instron 1122.

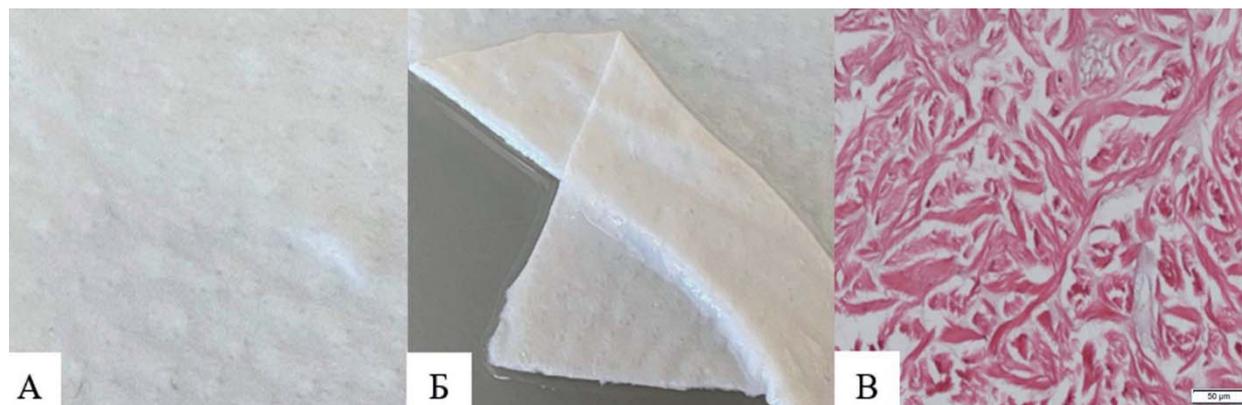


Fig. 3. Acellular dermal matrix: A — general view; Б — plasticity; B — hematoxylin-eosin staining (x200 magnification)

Key: 1) A — A; 2) Б — B; 3) B — C

Рис. 3. Ацеллюлярный дермальный матрикс: А — общий вид; Б — пластичность; В — гистологическая окраска гематоксилин-эозином (ув. $\times 200$).

in color and had a smooth and microporous surface (Fig. 3A). The obtained ADM exhibited greater plasticity as compared to heavy polypropylene mesh implants and Permacol™ Surgical Implant samples (Covidien, France). The plastic properties of the ADM allow it to be optimally adjusted to the shape and size of hernia defects (Fig. 3B). A routine histological examination confirmed complete decellularization, as well as showing that the native structure of the dermis remained intact during its treatment (Fig. 3B).

Data obtained from the tensile tests of available samples are shown in Table 1. These data were used to construct the stress-strain diagrams of biomaterial samples (Fig. 4) and determine their main physical properties (Table 2).

It follows from the presented data that the native porcine dermis has a strength of 11.62 ± 2.80 MPa, a strain at break of $25.41 \pm 4.20\%$, and an elastic modulus of 56.13 ± 9.19 MPa. Taking the measurement error into account, the decellularized porcine dermis treated via the detergent-enzymatic method (Group 1 samples) exhibits mechanical properties that are close to the original sample: $\sigma = 9.13 \pm 0.63$ MPa, $\varepsilon = 21.12 \pm 2.30\%$, and $E_0 = 50.01 \pm 1.58$ MPa.

In terms of mechanical characteristics, the Group 2 samples are most similar to the control sample tested in the longitudinal direction, while the Group 1 samples resemble the control sample examined in the transverse direction.

The control sample (Permacol™) was tested in two directions: longitudinal and transverse. In the longitudinal direction, the sample exhibited high mechan-

ical characteristics: strength — 12.02 ± 1.74 MPa, elongation at break — $29.70 \pm 2.44\%$, and stiffness modulus — 47.20 ± 6.53 MPa. Conversely, lower values were observed in the transverse direction ($p < 0.05$).

DISCUSSION

Interpretation /scientific merit

The present study revealed that the xenogeneic ADM designed to be used as an implant for hernioplasty exhibits high strength, which is comparable to or even higher than that of its synthetic counterparts. Its characteristics are as follows: strength — 9.13 ± 0.63 MPa (910 N/cm²); relative strain at break — $21.12 \pm 2.30\%$; initial modulus of elasticity — 50.01 ± 1.58 MPa. These characteristics largely correspond to the strength characteristics of native porcine dermis, far exceeding the physiologically required parameters, which should be taken into account during hernioplasty. The best results were obtained when testing decellularized dermis treated via the detergent-enzymatic method.

The Permacol™ Surgical Implant control sample also exhibits high strength characteristics; however, these characteristics differ significantly under the longitudinal and transverse loading. Under transverse loading, they decrease by 1.5–2 times, which necessitates the choice of the correct implant position. In addition, the ADM exhibits significantly more pronounced plastic properties as compared to the Permacol™, which gives it an advantage in the repair of complex-shaped hernia defects, as well as minimizing the formation of a coarse connective tissue capsule around the implant.

Table 1. Tensile properties of biological samples

Таблица 1. Механические показатели при растяжении биологических образцов

ADM		Native porcine dermis		Permacol™ (longitudinal direction)		Permacol™ (transverse direction)	
ε, %	σ, MPa	ε, %	σ, MPa	ε, %	σ, MPa	ε, %	σ, MPa
0	0	0	0	0	0	0	0
1.33 ± 0.12	0.69 ± 0.08	2.33 ± 0.66	1.67 ± 0.84	2.00 ± 0.58	1.00 ± 0.09	1.17 ± 0.49	0.50 ± 0.07
2.66 ± 0.57	1.39 ± 0.34	4.83 ± 0.25	3.33 ± 1.12	4.00 ± 0.13	2.00 ± 0.37	2.33 ± 0.64	1.00 ± 0.11
4.00 ± 1.09	2.08 ± 0.96	7.33 ± 0.98	5.00 ± 1.08	5.99 ± 0.29	3.00 ± 0.38	3.66 ± 0.28	1.50 ± 0.86
5.33 ± 1.11	2.78 ± 0.14	9.66 ± 2.01	6.67 ± 0.17	8.33 ± 1.12	4.00 ± 1.12	5.16 ± 0.06	2.00 ± 0.01
6.66 ± 1.51	3.47 ± 1.52	12.15 ± 0.54	8.33 ± 0.66	10.32 ± 0.44	5.00 ± 1.02	6.49 ± 0.17	2.50 ± 0.44
7.99 ± 0.46	4.17 ± 0.05	14.65 ± 0.55	10.00 ± 0.14	11.99 ± 0.69	6.00 ± 0.99	7.66 ± 0.56	3.00 ± 0.52
9.66 ± 1.04	4.86 ± 0.02	17.32 ± 0.16	11.67 ± 1.88	13.99 ± 0.87	7.00 ± 0.15	8.99 ± 0.46	3.50 ± 1.08
10.66 ± 1.00	5.56 ± 1.42	20.31 ± 0.74	12.00 ± 0.12	15.65 ± 0.64	8.00 ± 0.16	9.99 ± 0.33	4.00 ± 1.11
11.99 ± 0.44	6.25 ± 0.98	24.31 ± 1.33	12.67 ± 0.18	17.32 ± 1.55	9.00 ± 0.27	10.99 ± 1.28	4.50 ± 0.45
13.65 ± 0.59	6.94 ± 1.14	—	—	19.31 ± 1.08	10.00 ± 0.46	12.32 ± 0.34	5.00 ± 0.56
14.65 ± 1.71	7.64 ± 0.14	—	—	22.98 ± 1.10	11.00 ± 0.59	13.65 ± 0.44	5.50 ± 0.89
16.32 ± 0.51	8.33 ± 0.22	—	—	28.97 ± 0.12	12.00 ± 1.14	16.48 ± 0.16	6.10 ± 1.46
17.98 ± 0.04	9.03 ± 0.85	—	—	29.64 ± 1.25	12.00 ± 1.23	—	—
19.98 ± 1.47	9.31 ± 1.62	—	—	—	—	—	—

Table 2. Main mechanical properties of biomaterials, M ± SD

Таблица 2. Основные механические свойства биоматериалов, M ± SD

Sample	ε, %	σ, MPa	E ₀ , MPa
ADM	21.12 ± 2.30	9.13 ± 0.63	50.01 ± 1.58
Native porcine dermis	25.41 ± 4.20	11.62 ± 2.80	56.13 ± 9.19
Permacol™ (longitudinal direction)	29.70 ± 2.44	12.02 ± 1.74	47.20 ± 6.53
Permacol™ (transverse direction)	17.52 ± 2.63**+	6.17 ± 0.62**+	28.37 ± 6.14**+

Note: * — $p < 0.05$ vs. ADM, # — $p < 0.05$ vs. native pig dermis, + — $p < 0.05$ vs. longitudinally directed Permacol™; ADM — acellular dermal matrix.

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с АДМ, # — $p < 0,05$ по сравнению с нативной дермой свиньи, + — $p < 0,05$ по сравнению с продольно ориентированным Permacol™; АДМ — ацеллюлярный дермальный матрикс.

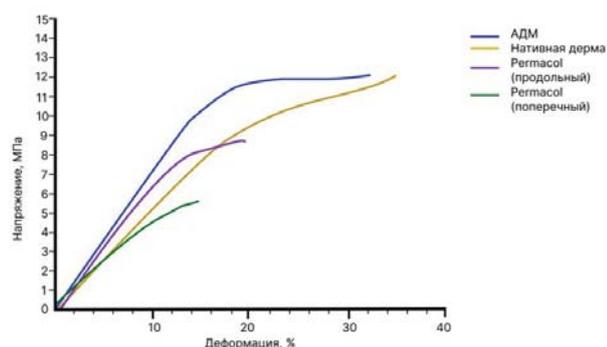


Fig. 4. Stress-strain diagrams of biomaterial samples.

Key: 1) АДМ — ADM; 2) Нативная дерма — Native dermis; 3) Пергасол (продольный) — Permacol (longitudinal direction); 4) Пергасол (поперечный) — Permacol (transverse direction); 5) Напряжение, МПа — Stress, MPa; 6) Деформация, % — Strain, %

Рис. 4. Диаграммы растяжения образцов биоматериалов.

Research limitations

Not identified.

Generalizability/extrapolation

Ventral hernia repair is one of the most common surgical procedures, with the strength of implants for hernioplasty adopted as one of the most important criteria for their selection. Most cases involve the use of tension-free hernioplasty employing highly polymeric implants made of polyethylene, polypropylene, polytetrafluoroethylene (PTFE), ivalon, nylon, etc. [1–11]. Synthetic materials are characterized by commercial availability, high strength, inability to biodegrade, and biological inertness.

The issue regarding the required strength of implants is currently understudied. It is known that the maximum abdominal pressure resulting from coughing or sneezing can reach 150 mmHg or 0.02 MPa. The strength of an implant is considered sufficient

at a breaking load of 16 N/cm² (0.16 MPa) for small-sized hernias and 32 N/cm² (0.32 MPa) for large hernias² [18,19].

The conducted studies revealed that the strength of synthetic implants significantly exceeds that which is physiologically required (36–56 N/cm² or 0.36–0.56 MPa)² [18,19]. The tensile strength amounts to 137 N/cm² (1.4 MPa) for Prolene (Ethicon, Johnson & Johnson Medical Ltd., Germany), 118 N/cm² (1.2 MPa) for Surgipro™ (Covidien, France), 109 N/cm² (1.1 MPa) for Premilene® (B. Braun, Germany), and 96.2 N/cm² (0.96 MPa) for Esfil® (Lintex, Russia). Nevertheless, it is widely believed that the use of lighter implants in case of large hernias can lead to the implant rupturing in the middle and a higher recurrence rate [20]. Upon the capsule formation, the strength of the implant having a connective tissue component increases significantly, which can exceed the initial values by 2.6 to 5 times. This process is accompanied by a 2-fold increase in stiffness, a decrease in tensibility and elongation at break, as well as a size reduction of the implant by up to 26.7% [21], which may be the cause of hernia recurrence. The use of heavy large mesh implants that extend beyond the borders of the hernia defect up to 5 cm increases the invasiveness of the procedure while causing complications in the form of seroma, discomfort, and the restricted mobility of the anterior abdominal wall in almost half of the patients [22].

Biological implants developed to date are devoid of these drawbacks, as well as exhibiting minimal inflammatory reactions of adjacent tissues, biocompatibility, and biodegradability. The primary problem associated with the use of biological implants lies in their insufficient strength² [10, 12].

Thus, the developed acellular xenogeneic dermal matrix exhibits the necessary physical characteristics for it to be used as a surgical implant in the treatment of anterior abdominal wall hernias in the experiment. Further, it is planned to conduct a comparative experimental study into the biodegradation and biointegration of the developed matrix and its commercial counterpart. *In vitro* calcification and biodegradation tests will be performed; in addition, immunohistochemistry will be used to evaluate the response of the recipient body (experimental animals) to the use of various biological materials during hernioplasty. The achievement of project objectives will ensure significant progress in understanding how the extracellular matrix components of xenogeneic implants participate in renewing the histoarchitecture of human tissues in the process of their repair.

CONCLUSION

The developed xenogeneic biological implant in the form of ADM exhibits good plasticity, tensile strength, tensibility, and elasticity in comparison with synthetic allografts, as well as available commercial counterparts of biological implants. Thus, it can be used as a biological implant in the repair of abdominal wall hernias of any size and shape. Provided no pronounced tissue reactions to the implant or cytotoxicity effects are observed and the immunogenicity is low, the ADM can become a competitive commercial biomaterial for hernioplasty in the domestic and world market.

Protocol registration

The study design was prepared prior to the study and approved by the Independent Committee for Ethics of the Kuban State Medical University (Ministry of Healthcare of the Russian Federation).

Data access

Data on the conducted study can be freely accessed in machine-readable form to be used and republished without any limitations.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study protocol was approved by the Independent Committee for Ethics (Minutes No. 102 as of October 1, 2021) of the Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia). The animal welfare was kept in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki on Humane Treatment of Animals, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, GOST 33044–2014 *Principles of Good Laboratory Practice* approved by Order No. 1700-ST (November 20, 2014) of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования одобрен Независимым Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия) протокол № 102 от 01.10.21 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета

² Zhukovskiy V.A. Polymeric implants for hernioplasty: current trends and development approaches. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2011; 2(170): 102–105.

Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей», ГОСТу 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-СТ от 20 ноября 2014 г.

FUNDING

The study was supported by grant No. 22-25-00199 from the Russian Science Foundation.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00199.

REFERENCES

1. Feoktistov Ya.E., Nikol'skiy V.I., Titova E.V., Feoktistova E.G., Ogorodnik E.V. Comparative evaluation of the clinical and economic efficiency of intra-abdominal hernioplasty with a combined endoprosthesis (from biological and synthetic materials) and a polypropylene mesh with anti-adhesive coating. *University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences*. 2019; 3(51): 54–65 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21685/2072-3032-2019-3-5
2. Demin N.A., Achkasov E.E., Abdurashidova M.R., Kalachev O.A., Ivanov G.V. Surgeon's view on feature of rehabilitation in patients with large incisional ventral hernia after open retro-rectus hernioplasty. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2022; 10(2): 88–95 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33029/2308-1198-2022-10-2-88-95
3. Kulchenko N.G. Inguinal hernia repair and male health. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2019; 6(3): 65–73 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-6
4. Kazakova V.V., Yartsev P.A., Blagovestnov D.A., Kirsanov I.I. Abdominal wall prosthetic plastic in treatment of patients with medium abdominal hernia (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2021; 15(5): 22–31 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-5-1-3
5. HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia*. 2018; 22(1): 1–165. DOI: 10.1007/s10029-017-1668-x
6. Faylona J.M. Evolution of ventral hernia repair. *Asian. J. Endosc. Surg*. 2017; 10(3): 252–258. DOI: 10.1111/ases.12392
7. Attaar M., Forester B., Chirayil S., Su B., Wong H.J., Kuchta K., Linn J., Denham W., Haggerty S., Ujiki M.B. Mesh in Elective Hernia Repair: 10-Year Experience with over 6,000 Patients. *J. Am. Coll. Surg*. 2021; 233(1): 51–62. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.03.006
8. Gossetti F., Zuegel N., Giordano P., Pullan R., Schuld J., Delrio P., Montorsi M., van Kerschaver O., Lemaitre J., Griffiths B., D'Amore L. A Biologic Surgical Implant in Complex Abdominal Wall Repair: 3-Year Follow-Up Results of a Multicentric Prospective Study. *Med. Devices. (Auckl)*. 2021; 14: 257–264. DOI: 10.2147/MDER.S297897
9. Melnik I., Mnouskin Y., Verdiger Kurzbart E., Yoffe B. Evaluation of a porcine dermal collagen (permacol) implant for abdominal wall reconstruction in a pediatric multitrauma patient. *Case. Rep. Emerg. Med*. 2014; 2014: 585723. DOI: 10.1155/2014/585723
10. Murray J.A.B. Técnica quirúrgica para reparar la diástasis de rectos asociada a hernia umbilical. diez años de experiencia. *Sociedad Hispanoamericana de Hernia*. 2017; 5(2): 52–56. DOI: 10.20960/rhh.34
11. Klosterhalfen B., Junge K., Klinge U. The lightweight and large porous mesh concept for hernia repair. *Expert. Rev. Med. Devices*. 2005; 2(1): 103–117. DOI: 10.1586/17434440.2.1.103
12. Ercent M., Şahiner İ.T., Kendirci M., Topçu R. İnsizyonel Herni Gelişiminde Risk Faktörlerinin Saptanması. *Hitit. Med. J*. 2019; 1(1): 15–17.
13. Badyrov R.M., Abatov N.T., Tussupbekova M.M., Alberton J.N., Mussabekov I.K. Results after application of the extracellular bovine-derived peritoneum matrix for abdominal wall reconstruction in the long-term experiment. *Science & Healthcare*. 2018; 1: 24–35 (In Russ., English abstract). DOI: 10.34689/SH.2018.20.1.002
14. Madani A., Nicoliseanu P., Marini W., Kaneva P.A., Mappin-Kasirer B., Vassiliou M.C., Khwaja K., Fata P., Fried G.M., Feldman L.S. Biologic mesh for repair of ventral hernias in contaminated fields: long-term clinical and patient-reported outcomes. *Surg. Endosc*. 2017; 31(2): 861–871. DOI: 10.1007/s00464-016-5044-1
15. Costa A., Adamo S., Gossetti F., D'Amore L., Ceci F., Negro P., Bruzzone P. Biological Scaffolds for Abdominal Wall Repair: Future in Clinical Application? *Materials (Basel)*. 2019; 12(15): 2375. DOI: 10.3390/ma12152375
16. Gossetti F., Grimaldi M.R., Ceci F., D'Amore L., Negro P. Comment on: Comparative analysis of biologic versus synthetic mesh outcomes in contaminated hernia repairs. *Surgery*. 2017; 161(5): 1467–1468. DOI: 10.1016/j.surg.2016.10.014

17. Baylón K., Rodríguez-Camarillo P., Elías-Zúñiga A., Díaz-Elizondo J.A., Gilkerson R., Lozano K. Past, Present and Future of Surgical Meshes: A Review. *Membranes (Basel)*. 2017; 7(3): 47. DOI: 10.3390/membranes7030047
18. Zhukovsky V.A. Polymer implants for reconstructive surgery. *Scientific electronic journal «INNOVA»*. 2016; 2(3): 51–59 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21626/innova/2016.2/05
19. Romanowska M., Okniński T., Pawlak J. Modern Materials Applied in Hernioplasty. *Pol. Przegl. Chir.* 2016; 88(4): 226–231. DOI: 10.1515/pjs-2016-0057
20. Klosterhalfen B., Junge K., Klinge U. The lightweight and large porous mesh concept for hernia repair. *Expert. Rev. Med. Devices*. 2005; 2(1): 103–117. DOI: 10.1586/17434440.2.1.103
21. Nisiewicz M., Hughes T., Plymale M.A., Davenport D.L., Roth J.S. Abdominal wall reconstruction with large polypropylene mesh: is bigger better? *Hernia*. 2019; 23(5): 1003–1008. DOI: 10.1007/s10029-019-02026-3
22. Warren J.A., McGrath S.P., Hale A.L., Ewing J.A., Carbonell A.M. 2nd, Cobb W.S. 4th. Patterns of Recurrence and Mechanisms of Failure after Open Ventral Hernia Repair with Mesh. *Am. Surg.* 2017; 83(11): 1275–1282.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Феоктистов Я.Е., Никольский В.И., Титова Е.В., Феоктистова Е.Г., Огородник Е.В. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности интраабдоминальной герниопластики комбинированным эндопротезом (из биологического и синтетического материала) и полипропиленовой сетки с антиадгезивным покрытием. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2019; 3(51): 54–65. DOI: 10.21685/2072-3032-2019-3-5
2. Демин Н.А., Ачкасов Е.Е., Абдурашидова М.Р., Калачев О.А., Иванов Г.В. Взгляд хирурга на особенности реабилитации пациентов с послеоперационными вентральными грыжами большого размера после открытой герниопластики retrorectus. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2022; 10(2): 88–95. DOI: 10.33029/2308-1198-2022-10-2-88-95
3. Кульченко Н.Г. Паховая герниопластика и мужское здоровье. *Исследования и практика в медицине*. 2019; 6(3): 65–73. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-6
4. Казакова В.В., Ярцев П.А., Благовестнов Д.А., Кирсанов И.И. Протезирующая пластика брюшной стенки в лечении пациентов со срединными грыжами живота (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2021; 15(5): 22–31. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-5-1-3
5. HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia*. 2018; 22(1): 1–165. DOI: 10.1007/s10029-017-1668-x
6. Faylona J.M. Evolution of ventral hernia repair. *Asian. J. Endosc. Surg.* 2017; 10(3): 252–258. DOI: 10.1111/ases.12392
7. Attaar M., Forester B., Chirayil S., Su B., Wong H.J., Kuchta K., Linn J., Denham W., Haggerty S., Ujiki M.B. Mesh in Elective Hernia Repair: 10-Year Experience with over 6,000 Patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2021; 233(1): 51–62. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.03.006
8. Gossetti F., Zuegel N., Giordano P., Pullan R., Schuld J., Delrio P., Montorsi M., van Kerschaver O., Lemaître J., Griffiths B., D'Amore L. A Biologic Surgical Implant in Complex Abdominal Wall Repair: 3-Year Follow-Up Results of a Multicentric Prospective Study. *Med. Devices. (Auckl)*. 2021; 14: 257–264. DOI: 10.2147/MDER.S297897
9. Melnik I., Mnouskin Y., Verdiger Kurzbart E., Yoffe B. Evaluation of a porcine dermal collagen (permacol) implant for abdominal wall reconstruction in a pediatric multitrauma patient. *Case. Rep. Emerg. Med.* 2014; 2014: 585723. DOI: 10.1155/2014/585723
10. Murray J.A.B. Técnica quirúrgica para reparar la diástasis de rectos asociada a hernia umbilical. diez años de experiencia. *Sociedad Hispanoamericana de Hernia*. 2017; 5(2): 52–56. DOI: 10.20960/rhh.34
11. Klosterhalfen B., Junge K., Klinge U. The lightweight and large porous mesh concept for hernia repair. *Expert. Rev. Med. Devices*. 2005; 2(1): 103–117. DOI: 10.1586/17434440.2.1.103
12. Ercent M., Şahiner İ.T., Kendirci M., Topçu R. İnsizyonel Herni Gelişiminde Risk Faktörlerinin Saptanması. *Hitit. Med. J.* 2019; 1(1): 15–17.
13. Бадыров Р.М., Абатов Н.Т., Тусупбекова М.М., Альбертон И.Н., Мусабеков И.К. Результаты применения внеклеточного матрикса ксенобрюшины для реконструкции передней брюшной стенки в отдаленные сроки эксперимента. *Наука и здравоохранение*. 2018; 1: 24–35. DOI: 10.34689/SH.2018.20.1.002
14. Madani A., Niculiseanu P., Marini W., Kaneva P.A., Mappin-Kasirer B., Vassiliou M.C., Khwaja K., Fata P., Fried G.M., Feldman L.S. Biologic mesh for repair of ventral hernias in contaminated fields: long-term clinical and patient-reported outcomes. *Surg.*

- Endosc.* 2017; 31(2): 861–871. DOI: 10.1007/s00464-016-5044-1
15. Costa A., Adamo S., Gossetti F., D'Amore L., Ceci F., Negro P., Bruzzone P. Biological Scaffolds for Abdominal Wall Repair: Future in Clinical Application? *Materials (Basel)*. 2019; 12(15): 2375. DOI: 10.3390/ma12152375
16. Gossetti F., Grimaldi M.R., Ceci F., D'Amore L., Negro P. Comment on: Comparative analysis of biologic versus synthetic mesh outcomes in contaminated hernia repairs. *Surgery*. 2017; 161(5): 1467–1468. DOI: 10.1016/j.surg.2016.10.014
17. Baylón K., Rodríguez-Camarillo P., Elías-Zúñiga A., Díaz-Elizondo J.A., Gilkerson R., Lozano K. Past, Present and Future of Surgical Meshes: A Review. *Membranes (Basel)*. 2017; 7(3): 47. DOI: 10.3390/membranes7030047
18. Жуковский В.А. Полимерные имплантаты для реконструктивной хирургии. *Научный электрон- ный журнал «INNOVA»*. 2016; 2(3): 51–59. DOI: 10.21626/innova/2016.2/05
19. Romanowska M., Okniński T., Pawlak J. Modern Materials Applied in Hernioplasty. *Pol. Przegl. Chir.* 2016; 88(4): 226–231. DOI: 10.1515/pjs-2016-0057
20. Klosterhalfen B., Junge K., Klinge U. The lightweight and large porous mesh concept for hernia repair. *Expert. Rev. Med. Devices*. 2005; 2(1): 103–117. DOI: 10.1586/17434440.2.1.103
21. Nisiewicz M., Hughes T., Plymale M.A., Davenport D.L., Roth J.S. Abdominal wall reconstruction with large polypropylene mesh: is bigger better? *Hernia*. 2019; 23(5): 1003–1008. DOI: 10.1007/s10029-019-02026-3
22. Warren J.A., McGrath S.P., Hale A.L., Ewing J.A., Carbonell A.M. 2nd, Cobb W.S. 4th. Patterns of Recurrence and Mechanisms of Failure after Open Ventral Hernia Repair with Mesh. *Am. Surg.* 2017; 83(11): 1275–1282.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Melkonian K.I.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its final version, contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Performing statistical analysis — the application of statistical methods for the analysis and synthesis of data.

Popandopulo K.I.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Bazlov S.B.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its final version, contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Performing statistical analysis — the application of statistical methods for the analysis and synthesis of data.

Rusinova T.V.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Moskalyuk O.A.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Вукон I.M.

Conceptualization — concept statement.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript draft with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

ВКЛАД АВТОРОВ

Мелконян К.И.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных.

Попандопуло К.И.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Базлов С.Б.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследования, интерпретация анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных.

Русинова Т.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследования, интерпретация анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Москалюк О.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Быков И.М.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — интерпретация анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Karina I. Melkonian — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Head of the Central Research Laboratory, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Konstantin I. Popandopulo — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Head of the Department of Faculty and Hospital Surgery, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-8668-7442>

Sergey B. Bazlov* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Department of Faculty and Hospital Surgery, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-0610-3516>

Contact information: serb64@vandex.ru; tel.: +7 (918) 954-58-59;

Druzhby str., 26, Novaya Adygea settlement, 385121, Russia

Tatyana V. Rusinova — Cand. Sci. (Biol.), Academic Specialist, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

Olga A. Moskalyuk — Cand. Sci. (Engineering), Assoc. Prof., Department of Material Engineering and Metrology, St. Petersburg State University of Industrial Technologies and Design.

<https://orcid.org/0000-0002-1057-5989>

Мелконян Карина Игоревна — кандидат медицинских наук, доцент; заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Попандопуло Константин Иванович — доктор медицинских наук, доцент; заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8668-7442>

Базлов Сергей Борисович* — кандидат медицинских наук; доцент кафедры факультетской и госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0610-3516>

Контактная информация: e-mail: serb64@vandex.ru; тел.: +7 (918) 954-58-59;

ул. Дружбы, д. 26, аул Новая Адыгея, 385121, Россия

Русинова Татьяна Викторовна — кандидат биологических наук; научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

Москалюк Ольга Андреевна — кандидат технических наук, доцент; доцент кафедры инженерного материаловедения и метрологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна».

<https://orcid.org/0000-0002-1057-5989>

Илья М. Вывков — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-1057-5989>

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1057-5989>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

ВЛИЯНИЕ КЛОЗАПИНА И 5-НТ_{2А}-АНТАГОНИСТА РУ-31 НА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММУ И ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ КРЫС В МОДЕЛИ ШИЗОФРЕНИИ С НЕОНАТАЛЬНЫМ РАЗРУШЕНИЕМ ВЕНТРАЛЬНОГО ГИППОКАМПА

К.Ю. Калитин^{1,2}, Г.В. Придворов^{1,2,*}, А.А. Спасов^{1,2}, О.Ю. Муха¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Россия

² Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский научный центр»
площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Шизофрения является социально значимым заболеванием, которое принимает многообразные формы. В зависимости от формы течения требуются антипсихотические препараты с различным спектром клинических эффектов. Для изучения фармакологической активности нейролептиков предлагается экспериментальная модель с использованием животных, которая позволяет частично воспроизводить некоторые аспекты шизофрении.

Цель исследования — оценить антипсихотическую активность 5-НТ_{2А}-антагониста РУ-31 и атипичного нейролептика клозапина в поведенческих тестах и электроэнцефалографическом исследовании мозга (ЭЭГ).

Методы. В работе использовалась дизонтогенетическая модель шизофрении, реализованная методом аспирационной деструкции вентрального гиппокампа крыс на 7-й день постнатального развития. Исследование проведено на белых беспородных самцах крыс, отобранных из приплода самок, представленных простой случайной выборкой, доставленных из федерального государственного унитарного предприятия «Питомник лабораторных животных «Рапполово»» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». Введение исследуемых веществ начинали на 35-й день постнатального развития. Двигательную активность исследовали на 54-й день постнатального развития в установке «Открытое поле», на которой оценивалась вертикальная двигательная активность, измеряемая как количество актов вертикализации за 5 минут, и горизонтальная двигательная активность крыс, регистрируемая как количество пересеченных квадратов за 5 минут. На 55-й день постнатального развития также производилась регистрация ЭЭГ-сигналов, после чего вычисляли спектральную плотность мощности в дельта- (д) (0,4–4 Гц), тета- (и) (4,8–8 Гц), альфа- (б) (8–12 Гц) и бета- (в) (12–30 Гц) частотных диапазонах и оценивали влияние факторов «операция» и «вещество» на изменение спектральной плотности мощности в сравнении с контрольными группами. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы GraphPad Prism 9 (Insight Partners, США).

Результаты. Выполнена оценка антипсихотической активности 1-(2-диэтиламиноэтил)-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-а] бензимидазола — соединения РУ-31 с 5-НТ_{2А}-антагонистическим механизмом действия. Соединение РУ-31 (10 мг/кг, внутривентриально (в/в)) статистически значимо снижало вертикальную и горизонтальную спонтанную локомоторную активность у крыс с психотическим расстройством на 18,8 и на 20,9%, в то же время атипичный нейролептик клозапин (2 мг/кг, в/в) значимо снижал данные показатели на 41,15 и на 27,67% соответственно.

Антагонист 5-НТ_{2А}-рецепторов РУ-31 повышал мощность ЭЭГ-сигнала в дельта-диапазоне на 123,33% и снижал ее в альфа-диапазоне на 41,86% у оперированных животных ($p < 0,05$). Клозапин повышал мощность ЭЭГ-сигнала во всех исследуемых частотных диапазонах: в дельта- на 107,99%, в тета- на 97,16%, альфа- на 41,86% и в бета- на 49,16% у животных с неонатальной деструкцией вентрального гиппокампа ($p < 0,05$).

Заключение. Изучаемые вещества способствовали коррекции поведенческих нарушений, связанных с гиперподвижностью, а также электрофизиологических изменений, вызванных оперативной процедурой, при этом подобная активность не наблюдалась (или наблюдалась в меньшей степени) у здоровых животных.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотические препараты, нейролептики, ЭЭГ, бензимидазол, антагонист 5-НТ_{2А}-рецепторов

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Калитин К.Ю., Придворов Г.В., Спасов А.А., Муха О.Ю. Влияние клозапина и 5-НТ_{2А}-антагониста РУ-31 на электроэнцефалограмму и двигательную активность крыс в модели шизофрении с неонатальным разрушением вентрального гиппокампа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(5): 108–122. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-108-122>

Получена: 24.01.2022

Получена после доработки: 01.07.2022

Принята к публикации: 15.08.2022

EFFECT OF CLOZAPINE AND 5-NT_{2A}-ANTAGONIST RU-31 ON ELECTROENCEPHALOGRAPHY AND MOTOR ACTIVITY OF RATS IN A MODEL OF SCHIZOPHRENIA WITH NEONATAL DESTRUCTION OF THE VENTRAL HIPPOCAMPUS

Konstantin Y. Kalitin^{1,2}, Gleb V. Pridvorov^{1,2,*}, Alexander A. Spasov^{1,2}, Olga Yu. Mukha¹

¹Volgograd State Medical University

pl. Pavshikh Bortsov, 1, Volgograd, 400131, Russia

²Volgograd Medical Research Center

pl. Pavshikh Bortsov, 1, Volgograd, 400131, Russia

ABSTRACT

Background. Schizophrenia is a socially significant disease that takes a variety of forms. The form of the course determines prescribing antipsychotic drugs with a different range of clinical effects. The study of the pharmacological activity of neuroleptics involves an experimental model using animals which makes it possible to reproduce some aspects of schizophrenia.

Objectives. The study is aimed at evaluating the antipsychotic activity of 5-HT_{2A} — RU-31 antagonist and atypical neuroleptic clozapine in behavioral tests and electroencephalography (EEG).

Methods. The research methodology involved a dysontogenetic model of schizophrenia, implemented via aspiration destruction of the ventral hippocampus of rats on day 7 of postnatal development. The study was carried out on white outbred male rats selected from the offspring of females, represented by a simple random sample, provided by Rappolovo animal breeding facility of the National Research Center “Kurchatov Institute”. Injection of the studied substances was initiated on day 35 of postnatal development. Motor activity was assessed on day 54 of postnatal development in the Open Field unit and included assessing vertical motor activity, measured as the number of acts of verticalization in 5 minutes, and horizontal motor activity of

rats, recorded as the number of crossed squares in 5 minutes. EEG signals were recorded on day 55 of postnatal development; thereafter the spectral density was calculated in the delta- (δ) (0.4–4 Hz), theta- (θ) (4.8–8 Hz), alpha- (α) (8–12 Hz) and beta- (β) (12–30 Hz) frequency ranges and the effect of the “operation” and “substance” factors on spectral density was evaluated in comparison with control groups. Statistical data processing was performed using GraphPad Prism 9 (Insight Partners, USA).

Results. The antipsychotic activity of 1-(2-diethylaminoethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-imidazo[1,2-a] benzimidazole — RU-31 compound with 5-HT_{2A}-antagonistic mechanism of action was evaluated. RU-31 compound (10 mg/kg, intraperitoneally (i.p.)) statistically significantly reduced vertical and horizontal spontaneous locomotor activity in rats with psychotic disorder by 18.8% and 20.9%, while the atypical neuroleptic clozapine (2 mg/kg, i.p.) significantly reduced these values by 41.15% and 27.67%, respectively.

The 5-HT_{2A}-receptor antagonist RU-31 increased EEG signal power in the delta range by 123.33% and decreased it in the alpha range by 41.86% in surgically operated animals ($p < 0.05$). Clozapine increased the EEG signal power in all studied frequency ranges: in delta — by 107.99%, theta — by 97.16%, alpha — by 41.86% and in beta — by 49.16% in animals with neonatal destruction of the ventral hippocampus ($p < 0.05$).

Conclusion. The studied substances contributed to the correction of behavioural disturbances associated with hypermobility as well as electrophysiological changes induced by a surgical operation, while similar activity was not observed (or was observed to a lesser extent) in healthy animals.

Keywords: schizophrenia, antipsychotic drugs, neuroleptics, EEG, benzimidazole, 5-HT_{2A}-receptor antagonist

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

For citation: Kalitin K.Y., Pridvorov G.V., Spasov A.A., Mukha O.Y. Effect of Clozapine and 5-HT_{2A}-Antagonist RU-31 on electroencephalography and Motor Activity of Rats in a Model of Schizophrenia with Neonatal Destruction of the Ventral Hippocampus. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(5): 108–122 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-108-122>

Received: 24.01.2022

Received after revision: 01.07.2022

Accepted: 15.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

В основе медикаментозного лечения шизофрении лежит применение двух групп антипсихотических лекарственных препаратов: типичных и атипичных нейролептиков. Механизм действия типичных нейролептиков связан с блокадой дофаминовых D₂-рецепторов, что устраняет позитивные симптомы заболевания [1–3]. Тем не менее с этим связано развитие ряда нежелательных лекарственных реакций: экстрапирамидных расстройств, седации, гиперпролактинемии, метаболических нарушений и т. д. [4] Также существуют сообщения об обострении когнитивных и негативных симптомов на фоне применения данной группы препаратов [4].

Эффект атипичных нейролептиков достигается за счет избирательного воздействия на дофаминергические рецепторы и дополнительных механизмов, связанных в том числе с действием на серотониновые 5-HT_{2A}- и 5-HT_{1A}-рецепторы. Суммарно это приводит к уменьшению

степени выраженности психотической симптоматики и антидепрессивному эффекту [5]. Однако использование данной группы лекарственных средств повышает риск развития ожирения, дислипидемии, поражения печени, сахарного диабета 2-го типа [6] и заболеваний сердечно-сосудистой системы [7].

Ранее в ряде публикаций [8–10] сообщалось о наличии у нового производного бензимидазола РУ-31 (1-(2-диэтиламиноэтил)-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-а]бензимидазол) 5-HT_{2A}-антагонистической активности, что, принимая во внимание серотонинергическую теорию развития шизофрении, позволяет рассматривать его в качестве потенциального антипсихотического средства. Было показано, что 5-HT_{2A}-рецепторы модулируют высвобождение дофамина, норадреналина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и ацетилхолина в коре, лимбической системе и стриатуме [11]. Ингибиторы 5-HT_{2A}-рецепторов проявляют антагонистическое действие

по отношению к психотомиметическим эффектам блокаторов глутаматных рецепторов. После однократного введения терапевтических доз клозапина (1–10 мг/кг) у грызунов наблюдается снижение спонтанной локомоторной активности, а также подавление амфетамин-индуцированной гиперподвижности. Отмечается, что степень занятости 5-НТ_{2А}-рецепторов прямо пропорционально коррелирует с эффективностью некоторых антипсихотических препаратов в отношении позитивной симптоматики.

Изучение фармакологических свойств веществ с антипсихотической активностью на доклиническом этапе главным образом сосредоточено на дофаминергической системе [12]. При этом в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств методические подходы к оценке вклада других нейромедиаторных систем в антипсихотическое действие описаны недостаточно. На основании литературных данных в качестве релевантной модели шизофрении, отражающей фармакологическую активность как типичных, так и атипичных нейрорептиков, была выбрана методика неонатального разрушения вентрального гиппокампа [13], поскольку лимбическая система обеспечивает нормальное развитие мезокортикальной системы, осуществляющей контроль возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии, что имеет решающее значение для формирования высших психических функций мозга. Раннее разрушение вентрального гиппокампа может приводить к нарушению развития и дисфункции префронтальной коры, хвостатого тела, миндалины и полосатого тела, что выражается сложным синдромом, включающим в себя позитивные, негативные и когнитивные симптомы [13, 14].

В данной работе оценивалась активность атипичного нейрорептика клозапина, антипсихотическое действие которого связывают с влиянием на дофаминовые и серотониновые рецепторы, а также 1-(2-диэтиламиноэтил)-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-а] бензимидазола (соединения РУ-31) с 5-НТ_{2А}-антагонистическим механизмом действия. Поскольку клозапин взаимодействует с широким рядом рецепторов в различных областях центральной нервной системы, в основе поведенческих изменений, связанных с его применением, лежат множественные механизмы и нейромедиаторные системы. Тем не менее клозапин в дозе 2 мг/кг, используемой в рамках настоящего исследования, оказывает эффекты в первую очередь, связанные с действием на 5-НТ₂-рецепторы. При этом отмечается, что воздействие клозапина на локомоторную активность реализуется преимущественно за счет

блокирования 5-НТ_{2А}-рецепторов [15]. Производное бензимидазола РУ-31 использовалось в среднеэффективной дозе 10 мг/кг, рассчитанной и обоснованной в ранее проведенных экспериментах *in vivo* на модели серотонин-индуцированного изменения скорости мозгового кровотока [16].

Цель исследования — оценить влияние производного бензимидазола РУ-31 и атипичного нейрорептика клозапина на поведение и биоэлектрическую активность мозга крыс с расстройством шизофренического спектра.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Исследование проведено на белых беспородных самцах крыс, отобранных из приплода самок, представленных простой случайной выборкой, доставленных из федерального государственного унитарного предприятия «Питомник лабораторных животных «Рапполово»» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» — ПЛЖ «Рапполово»).

Размещение и содержание

Животных содержали в стандартных условиях вивария при 12-часовом режиме со свободным доступом к пище и воде (ГОСТ 33215-2014) в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Дизайн исследования

Рандомизированное исследование выполнено на 60 крысах-самцах. Экспериментальные процедуры осуществлялись на базе Научного центра инновационных лекарственных средств федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России). Исследование проводилось в течение 56 дней, на 7-й день проводилась операция по аспирационному разрушению гиппокампа, с 21-го дня начиналось введение исследуемых веществ, на 35-й день имплантировали внутрочерепные электроды, исследование спонтанной локомоторной активности и регистрация ЭЭГ осуществлялась на 56-й день постнатального развития. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке.

Объем выборки

Для проведения эксперимента было отобрано 96 самцов крыс без внешних признаков

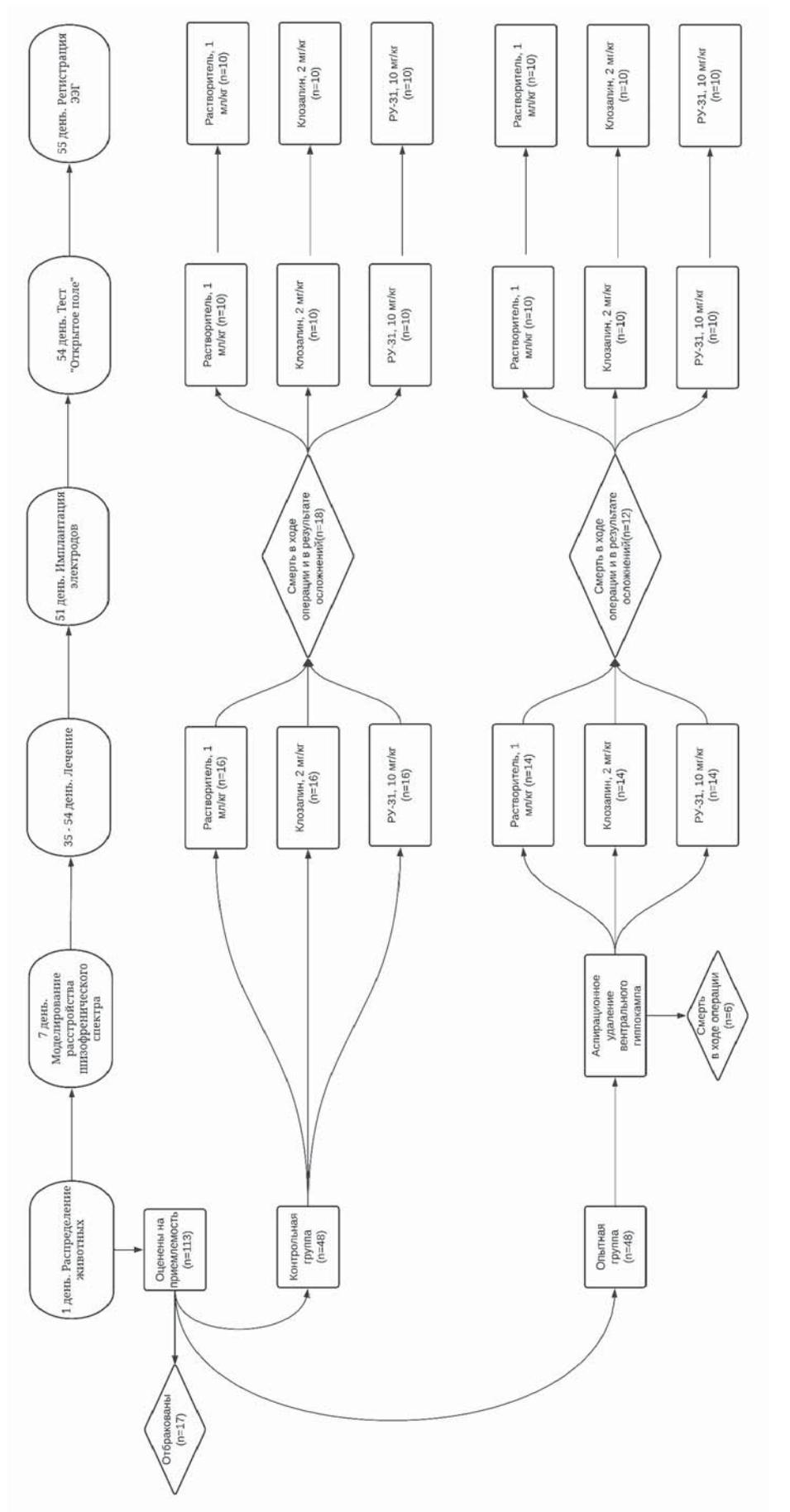


Рис. Схема проведения исследования.
Fig. Schematic diagram of the research design.

заболеваний и анатомических нарушений, рожденных от самок, прошедших карантин в виварном блоке НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. На момент отбора все животные были сопоставимы по возрасту и полу. На первом этапе исследования животные случайным образом были разделены на оперированных ($n = 48$) и неоперированных ($n = 48$). На 7-й день постнатального развития опытной группе было проведено моделирование расстройства шизофренического спектра путем аспирационного удаления вентрального гиппокампа. В ходе операции погибло 6 особей, выжившие были распределены по 3 подгруппам.

На 35-й день постнатального развития все животные были разделены на подгруппы: 1 — неоперированные животные + растворитель (физиологический раствор) 1 мл/кг, $n = 16$; 2 — неоперированные животные + соединение РУ-31 10 мг/кг (ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Россия), $n = 16$; 3 — неоперированные животные + клозапин («Органика», Россия) 2 мг/кг, $n = 16$; 4 — оперированные животные + растворитель (физиологический раствор) 1 мл/кг, $n = 12$; 5 — оперированные животные + соединение РУ-31 10 мг/кг, $n = 12$; 6 — оперированные животные + клозапин 2 мг/кг, $n = 12$. На момент отбора все животные были сопоставимы по возрасту и полу.

На 51-й день постнатального развития осуществлялась имплантация платино-иридиевых электродов (операция подробно описана в разделе «Экспериментальные процедуры»). В ходе операции и в результате осложнений в контрольной группе погибло 18 особей, в опытной группе — 12 особей. Таким образом, на этапах теста «Открытое поле» и регистрации ЭЭГ особи были распределены на перечисленные ранее подгруппы по 10 животных в каждой.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включались самцы аутбредных крыс без внешних признаков заболеваний и анатомических нарушений.

Критерии невключения

В исследование не включались самки, животные с внешними признаками заболевания и имеющие анатомические пороки развития.

Критерии исключения

Если в ходе исследования у крысы развивались гнойно-воспалительные процессы в обла-

сти имплантации электродов, происходило нарушение целостности электродного комплекса.

Рандомизация

Для проведения эксперимента формирование групп исследования осуществлялось методом «конвертов».

Обеспечение анонимности данных

Анонимность данных среди участников исследования не обеспечивалась.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Регистрируемые параметры: вертикальная и горизонтальная локомоторная активность, биоэлектрическая активность мозга, отводимая внутричерепными электродами, на фоне действия изучаемых веществ (РУ-31, клозапин) и при его отсутствии.

Экспериментальные процедуры

Расстройство шизофренического спектра моделировали методом неонатального разрушения вентрального гиппокампа [13]. Аспирационное разрушение вентрального гиппокампа проводилось на 7-й день постнатального развития. Крыс переводили в гипотермический сон (помещали в лед на 18–20 минут) до полной иммобилизации, затем фиксировали на платформе стереотаксиса. Скальпелем выполняли продольный разрез кожи длиной 0,5 см по средней линии головы в росто-каудальном направлении. Аспирация выполнялась с помощью иглы для подкожных инъекций, подключенной к шприцу по следующим координатам: переднезадняя (AP) = -3,0 мм; медиолатеральная (ML) = $\pm 3,5$ мм и дорсовентральная (DV) = 5,0 мм относительно брегмы¹. Перемещая иглу в ростральном и каудальном направлениях, удаляли гиппокамп. Аналогично аспирация гиппокампа проводилась на противоположной стороне. После выхода из наркоза крыс помещали обратно в клетку. На 21-й день постнатального развития крыс отлучали от матери и помещали отдельно.

С 35-го дня постнатального развития исследуемые вещества вводили в 11:00 утра внутрибрюшинно в течение 21 дня.

Тест «Открытое поле» проводился для изучения спонтанной локомоторной активности в день последней инъекции препаратов. Крыс помещали по центру экспериментальной установки (60×60×60 см), пол которой был разделен

¹ Khazipov R., Zaynutdinova D., Ogievetsky E., Valeeva G., Mitrukina O., Manent J.B., Represa A. *Atlas of the Postnatal Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Atlas of the developing rat brain in stereotaxic coordinates P7. IAM «Developmental Neurobiology»*. 2015. Available: <https://www.ial-developmental-neurobiology.com/images/atlasses/Atlas-p7.pdf>

на 9 квадратов (20×20 см). В течение пяти минут фиксировали изучаемые параметры (горизонтальная двигательная активность, вертикальная двигательная активность).

Для электрофизиологического исследования на 51-й день постнатального развития осуществлялась имплантация платино-иридиевых электродов (80/20%). Имплантацию электродов проводили под хлоралгидратным наркозом (400 мг/кг, в/б). После исчезновения роговичного рефлекса крыс фиксировали в стереотаксическом аппарате, стоматологическим буром в черепе проделывались отверстия (1 мм в диаметре) в соответствии со стереотаксическими координатами, электроды размещали на твердой мозговой оболочке в области проекции вентрального гиппокампа симметрично с обеих сторон (AP = -4,4 мм; ML = ±5,0 мм), референс располагали над обонятельной луковицей (AP = -6,6 мм; ML = ±2,0 мм)². Электроды фиксировались к черепу самоотвердевающей пластмассой («Протакрил-М», Украина). С целью уменьшения боли до имплантации электродов животным проводилась премедикация буторфанолом 2 мг/кг внутривенно и кетопрофеном 5 мг/кг подкожно. Внутривенную электроэнцефалографию выполняли после 5-дневного периода восстановления.

Регистрация ЭЭГ проводилась с использованием лабораторного электроэнцефалографа NVX-36 (МКС, Россия). ЭЭГ активность регистрировалась монополярным монтажом, импеданс электродов < 5 кОм. После адаптации к окружающим условиям спонтанную ЭЭГ активность регистрировали у всех крыс в течение 1 ч (10:00–11:00).

Анализ ЭЭГ проводился с разрешением 16 бит при частоте дискретизации 500 Гц, с фильтром низких частот 0,4 Гц и фильтром высоких частот 30 Гц, быстрое преобразование Фурье использовалось для вычисления мощности в дельта- (0,4–4 Гц), тета- (4,8–8 Гц), альфа- (8–12 Гц) и бета- (12–30 Гц) диапазонах как средние значения для активных электродов.

Уход за животными и мониторинг

В последующие сроки наблюдения животные находились в условиях вивария со свободным доступом к пище и воде. После хирургической операции за животными осуществлялось постоянное наблюдение, проводилась антибактериальная (гентамицин 30 мг/кг, в/б) и противовоспалительная терапия (кетопрофен 5 мг/кг, п/к), препараты вводились каждые 12 часов в течение первых 2 дней после операции.

Ожидаемыми нежелательными явлениями в ходе эксперимента являлись послеоперационные осложнения в виде внутричерепного кровотечения и бактериальной инфекции.

Статистические методы

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы GraphPad Prism 9 (Insight Partners, США). После верификации нормальности распределения по тесту Шапиро — Уилка использовали двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA для определения значимости факторов «операция» и «вещество» с последующим апостериорным тестом Тьюки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования спонтанной локомоторной активности в тесте «Открытое поле»

В тесте «Открытое поле», где исследовалась вертикальная двигательная активность, было выявлено достоверное влияние на изучаемый показатель факторов «операция» ($F_{1,54} = 4,200$, $p = 0,0453$) и «вещество» ($F_{2,54} = 24,14$, $p < 0,0001$), при этом не наблюдалось их значимого взаимодействия ($F_{2,54} = 3,919$, $p = 0,0710$). Было показано, что при сравнении групп контроля, получавших растворитель, происходило значительное повышение вертикальной активности у оперированных животных ($p = 0,0049$). Препарат сравнения клозапин статистически значимо ($p = 0,007$) снижал вертикальную двигательную активность у неоперированных крыс. Вещество РУ-31 не оказывало значимого влияния на двигательную активность у неоперированных животных. У оперированных животных вещество РУ-31 ($p = 0,0145$) и препарат сравнения клозапин ($p < 0,0001$) значительно снижали вертикальную двигательную активность (табл. 1).

При оценке горизонтальной двигательной активности в тесте «Открытое поле» выявлено статистически значимое влияние факторов «операция» ($F_{1,54} = 6,508$, $p = 0,0222$) и «вещество» ($F_{2,54} = 19,95$, $p < 0,0001$), взаимодействия факторов не было установлено ($F_{2,54} = 1,834$, $p = 0,1695$). Горизонтальная активность крыс, получавших растворитель, значительно повысилась в группе оперированных животных ($p = 0,0188$). Клозапин в группе неоперированных животных статистически значимо ($p = 0,0454$) снижал горизонтальную двигательную активность, при этом эффекта соединения РУ-31 на данный показатель, так же как и при оценке вертикальной активности, не наблюдалось. Вещество РУ-31 ($p = 0,0309$) и препарат сравнения клозапин ($p =$

² Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. United States, Elsevier Science; 2013.

Таблица 1. Вертикальная двигательная активность крыс (измеряемая как количество актов вертикализации за 5 минут ± ошибка среднего) после введения клозапина, соединения РУ-31 или растворителя

Table 1. Vertical locomotor activity in rats (measured as the number of vertical rearing episodes in 5 minutes ± SEM) after administration of clozapine, RU-31 compound, or vehicle

Вещества	Неоперированные	Оперированные
Растворитель (1 мл/кг)	22,6 ± 3,5	27,7 ± 2,1*
РУ-31 (10 мг/кг)	21,4 ± 5,4	22,5 ± 2,6#
Клозапин (2 мг/кг)	18,1 ± 2,3*	16,3 ± 1,4#

Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля без оперативного вмешательства. # — статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой оперированных животных, получавших растворитель.

Note: * — statistically significant difference ($p < 0.05$) compared with non-operated+vehicle rats. # — statistically significant difference ($p < 0.05$) compared with operated+vehicle rats.

Таблица 2. Горизонтальная двигательная активность крыс (регистрируемая как количество пересеченных квадратов за 5 минут ± ошибка среднего) после хронического введения клозапина, соединения РУ-31 или растворителя

Table 2. Horizontal locomotor activity in rats (measured as the number of crossed squares in 5 minutes ± SEM) after chronic administration of clozapine, RU-31 compound, or vehicle.

Вещества	Неоперированные	Оперированные
Растворитель (1 мл/кг)	46,85 ± 2,20	59,70 ± 2,64*
РУ-31 (10 мг/кг)	45,10 ± 3,50	47,23 ± 2,40#
Клозапин (2 мг/кг)	34,97 ± 2,80*	43,18 ± 3,10#

Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля без оперативного вмешательства. # — статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой оперированных животных, получавших растворитель.

Note: * — statistically significant difference ($p < 0.05$) compared with non-operated+vehicle rats. # — statistically significant difference ($p < 0.05$) compared with operated+vehicle rats.

0,0015) снижали горизонтальную активность у оперированных животных (табл. 2).

Результаты электроэнцефалографического исследования

В ходе исследования биоэлектрической активности мозга было установлено достоверное влияние на частотные характеристики сигнала факторов «операция» ($F_{1,54} = 28,56$, $p < 0,0001$) и «вещество» ($F_{2,54} = 14,98$, $p < 0,0001$) в дельта-диапазоне, однако статистически значимого взаимодействия этих факторов выявлено не было ($F_{2,54} = 0,2485$, $p = 0,7809$). Для тета-диапазона установлена значимость фактора «вещество» ($F_{2,54} = 14,77$, $p < 0,0001$), а фактор «операция» ($F_{1,54} = 0,032$, $p = 0,8569$) и взаимодействие факторов ($F_{2,54} = 0,860$, $p = 0,4288$) влияния на изучаемые показатели не оказывали. Не было обнаружено статистически значимого взаимодействия факторов ($F_{2,54} = 1,295$, $p = 0,2823$), однако фактор «операция» ($F_{1,54} = 27,35$, $p < 0,0001$) и фактор «вещество» ($F_{2,54} = 25,00$, $p < 0,0001$) оказывали статистически значимое на изменение мощности в альфа-диапазоне. В бета-диапазоне при статистическом анализе выявлена значимость фактора «операция» ($F_{1,54} = 74,04$, $p < 0,0001$), фактора

«вещество» ($F_{2,54} = 82,94$, $p < 0,0001$), их взаимодействие не влияло статистически значимо на исследуемые показатели ($F_{2,54} = 0,225$, $p = 0,7986$).

У неоперированных животных, получавших соединение РУ-31, происходило повышение мощности в диапазоне дельта-частот на 52,71% ($p = 0,0335$). В группе, получавшей клозапин, наблюдалось увеличение мощности в диапазонах дельта- на 62,09% ($p = 0,0071$), тета- на 161,38% ($p = 0,0007$), альфа- на 92,36% ($p = 0,0237$) и бета-частот на 145,57% ($p < 0,0001$).

В группе контроля у оперированных животных отмечалось статистически значимое повышение мощности в альфа-диапазоне на 107,43% ($p = 0,007$) и бета-диапазоне на 120,15% ($p = 0,0004$), а также снижение мощности в дельта-диапазоне на 51,45% ($p = 0,0407$) в сравнении с группой контроля, где аспирация вентрального гиппокампа не проводилась. Исследуемое вещество РУ-31 в группе оперированных животных способствовало повышению показателей в дельта-частотном диапазоне ($p = 0,0104$) на 123,33% и снижению в альфа-диапазоне ($p = 0,0395$) на 41,86% относительно оперированных животных, которым вводился растворитель. Препарат

Таблица 3. Изменения мощности электроэнцефалографических сигналов крыс после введения вещества с антипсихотической активностью ($MВ^2/Гц \pm$ ошибка среднего)

Table 3. Power changes of electroencephalographic signals in rats associated with antipsychotic substances administration ($MВ^2/Hz \pm$ mean error)

Вещества	Неоперированные	Оперированные
Растворитель (1 мл/кг)	δ : 25,25 \pm 1,10 θ : 11,34 \pm 2,40 α : 9,42 \pm 0,58 β : 14,44 \pm 3,50	δ : 12,26 \pm 2,50 [#] θ : 12,67 \pm 1,30 α : 19,54 \pm 1,70 [#] β : 31,79 \pm 2,40 [#]
РУ-31 (10 мг/кг)	δ : 38,56 \pm 3,17* θ : 18,50 \pm 3,31 α : 7,32 \pm 2,40 β : 11,57 \pm 2,12	δ : 27,38 \pm 2,83* θ : 20,58 \pm 2,30 α : 11,36 \pm 2,10* β : 18,12 \pm 3,40
Клозапин (2 мг/кг)	δ : 40,93 \pm 2,87* θ : 29,64 \pm 4,40* α : 18,12 \pm 1,40* β : 35,46 \pm 2,34*	δ : 25,50 \pm 4,60* θ : 24,98 \pm 2,13* α : 27,72 \pm 2,50* β : 56,37 \pm 2,70*

Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля, получавшей растворитель. # — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами оперированных и неоперированных животных.

Note: * — statistically significant difference ($p < 0.05$) compared with non-operated+vehicle rats. # — statistically significant ($p < 0.05$) between non-operated and operated rats.

сравнения клозапин в группе оперированных животных повышал мощность сигнала в диапазонах дельта- на 107,99% ($p = 0,0350$), тета- на 97,16% ($p = 0,0353$), альфа- на 41,86% ($p = 0,007$) и бета- на 49,16% ($p < 0,0001$) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация / научная значимость

Изученное производное бензимидазола РУ-31 (10 мг/кг, внутривентриально) и атипичный нейролептик клозапин (2 мг/кг, внутривентриально) подавляли спонтанную локомоторную активность у крыс с психотическим расстройством, при этом в группе контрольных животных без оперативного вмешательства снижение моторной активности происходило только в группе животных, получавших клозапин.

В ходе электрофизиологических исследований было установлено, что антагонист 5-HT_{2A}-рецепторов РУ-31 повышал мощность ЭЭГ-сигнала в дельта-диапазоне и снижал ее в альфа-диапазоне у оперированных животных. Препарат сравнения клозапин повышал мощность ЭЭГ во всех исследуемых частотных диапазонах у животных с неонатальной деструкцией вентрального гиппокампа.

Известно, что серотонинергический компонент действия у типичных нейролептиков вносит важный вклад в антипсихотическую активность, направленную на устранение негативных симптомов шизофрении [8]. Однако связь серотонинергического механизма с позитивной симптоматикой до настоящего времени недостаточно хорошо изучена.

Модель неонатальной деструкции вентрального гиппокампа у крыс репрезентует позитивную симптоматику, которая проявляется психомоторным возбуждением [17]. Первоначальные попытки оценить в данной модели эффект хронического введения клозапина и галоперидола показали, что нейролептики могут подавлять гиперактивность, вызванную разрушением гиппокампа, но этот эффект достигался лишь в таких дозах, которые приводили к снижению двигательной активности и у контрольных животных без операции. В настоящем исследовании было показано, что производное бензимидазола РУ-31 проявило более избирательную активность, поскольку статистически значимое снижение вертикальной и горизонтальной локомоторной активности имело место только в группах оперированных животных.

Ранее было изучено взаимодействие соединения РУ-31 с галоперидолом. Галоперидол при внутривентриальном введении в дозе 3 мг/кг в контрольной группе приводил к возникновению каталепсии, при этом соединение РУ-31 (в дозе 10 мг/кг) не оказывало влияния на каталептогенный эффект галоперидола в изучаемой дозе. Кроме того, соединение РУ-31 в дозе 10 мг/кг после введения апоморфина (0,1 мг/кг, подкожно) не вызывало значимых изменений в выраженности апоморфинового ответа в виде развития стереотипного поведения у экспериментальных животных [18]. Таким образом, влияния соединения РУ-31 на дофаминергические структуры мозга не было выявлено [18].

Есть основания полагать, что атипичные антипсихотические препараты, в том числе

изучаемое соединение РУ-31, могут потенцировать глутаматергическую передачу опосредованно через серотонинергическую систему, и этот механизм может объяснять, по крайней мере частично, способность атипичных нейролептиков облегчать некоторые симптомы при шизофрении, улучшать когнитивные и исполнительные функции [19, 20].

Нормальная биоэлектрическая активность мозга взрослых крыс характеризуется преобладанием ритмов с частотой 5–10 Гц и амплитудой ниже 700 мкВ. Поскольку индивидуальные различия биоэлектрической активности мозга существенны внутри популяции, более информативными признаками изменения функционального состояния мозга являются относительные сдвиги частотных компонентов ЭЭГ-сигнала.

В ходе количественного анализа ЭЭГ было установлено, что у оперированных животных снижена мощность в дельта-диапазоне, а также выявляется незначительный подъем мощности в альфа- и бета-диапазонах. Вариативность изменений электрокортикографического сигнала после неонатальной деструкции вентрального гиппокампа крайне высока. В ранее проведенных исследованиях было показано, что атипичные нейролептики повышают спектральную плотность мощности альфа- и бета-частот ЭЭГ, при этом для клозапина характерно усиление также тета-активности [21]. При изучении селективных антагонистов 5-HT_{2A}-рецепторов установлено их специфическое влияние на биоэлектрическую активность мозга в виде повышения мощности низких частот в диапазоне 1–7 Гц, а также уменьшения префронтальной и корково-гиппокампальной гиперсинхронизации [22]. Связывают данный эффект с тем, что серотонин стимулирует спонтанные возбуждающие постсинаптические потенциалы, индуцированные глутаматом в пирамидных клетках V слоя префронтальной коры. При этом чрезмерная стимуляция этих клеток глутаматом является одной из причин галлюцинаций, вызванных 1-2,5, диметокси-4-йодофенил-2-аминопропаном (DOI), и является фактором развития бреда. Предполагается, что локальные эффекты активации пирамидных клеток V слоя отражаются на ЭЭГ префронтальной коры и, таким образом, могут объяснить наблюдаемые изменения спектральной плотности мощности. Кроме того, полученные результаты согласуются с особенностями течения шизофрении у людей.

Таким образом, использованная в исследовании модель дает ограниченное представление о механизмах нарушения биоэлектрической активности мозга при психотических расстройствах шизофренического спектра. Тем не менее дан-

ная модель шизофрении позволяет оценивать антипсихотическое действие веществ, а также в некоторой степени отражает специфику их терапевтического профиля.

Ограничения исследования

Ограничения исследования не установлены.

Обобщаемость/экстраполяция

Экстраполяция данных, полученных в ходе изучения влияния экспериментального соединения на данные ЭЭГ, возможна как путем классического анализа человеком-экспертом, так и с применением компьютерных методов анализа, причем с высокой степенью достоверности и вне зависимости от видовых особенностей задействованного животного [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модель нарушения неонатального развития, вызванного разрушением вентрального гиппокампа, позволяет воспроизвести широкий спектр нейробиологических и поведенческих изменений, наблюдаемых при шизофрении. Эти изменения обусловлены дисфункциями в различных областях мозга, которые тесно связаны с гиппокампом и несут в себе потенциальные мишени для действия антипсихотических средств.

После деструкции вентрального гиппокампа у крыс наблюдается повышение вертикальной и горизонтальной двигательной активности, которая предотвращается при хроническом введении атипичного нейролептика клозапина или антагониста 5-HT_{2A}-рецепторов РУ-31. Соединение РУ-31 (10 мг/кг, в/б) статистически значимо снижало вертикальную локомоторную активность на 18,8% и горизонтальную активность на 20,9%, препарат сравнения клозапин (2 мг/кг, в/б) значимо снижал данные показатели на 41,15 и 27,67% соответственно.

Специфичность действия изучаемого вещества подтверждается отсутствием значимого эффекта на двигательную активность у животных, не подвергавшихся оперативной процедуре разрушения гиппокампа, в отличие от препарата сравнения клозапина.

Была показана возможность применения электрофизиологических методов изучения активности мозга при нарушениях шизофренического спектра. У животных с разрушением вентрального гиппокампа наблюдалось повышение мощности в альфа- и бета-диапазонах частот и снижение в дельта-диапазоне. Клозапин и соединение РУ-31 вызывали характерные изменения спектрального состава ЭЭГ-сигналов. В частности, РУ-31 повышал спектральную плотность мощ-

ности в дельта-диапазоне на 123,33% и снижал в альфа-диапазоне на 41,86%, в то время как клозапин повышал активность в дельта-диапазоне на 107,99%, в тета- — на 97,16%, альфа- — на 41,86% и в бета- — на 49,16%.

Регистрация протокола

План исследования был подготовлен до начала исследования и одобрен этическим комитетом при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Доступ к данным

Данные о проведенных исследованиях относятся к свободно доступным для машиничитаемого использования и дальнейшей републикации без ограничений.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования одобрен Региональным исследовательским этическим комитетом государственного бюджетного учреждения «Волгоградский медицинский научный центр» (пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, Россия) регистрационный номер IRB0005839 IORG0004900, протокол № 2032-2017 от 26 июня 2017 года. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентя-

бря 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, ГОСТу 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-СТ от 20 ноября 2014 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The Research Protocol has been approved by the Regional Research Ethics Committee of Volgograd Medical Research Center (1 pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd, Russia), Registration No. IRB0005839 IORG0004900, Minutes No. 2032-2017 of June 26, 2017. The laboratory animal care has been organized in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki on the Animal Welfare, Directive 2010/63/EU “On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes” of 22 September 2010, GOST 33044-2014 “Principles of Good Laboratory Practice”, approved by the Federal Agency on Technical Regulating and Metrology (order No. 1700-St, November 20, 2014).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no sponsorship was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Marder S.R., Cannon T.D. Schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381(18): 1753–1761. DOI: 10.1056/NEJMra1808803
- McCutcheon R.A., Reis Marques T., Howes O.D. Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry.* 2020; 77(2): 201–210. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3360
- Amato D., Vernon A.C., Papaleo F. Dopamine, the antipsychotic molecule: A perspective on mechanisms underlying antipsychotic response variability. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018; 85: 146–159. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.027
- Solmi M., Murru A., Pacchiarotti I., Undurraga J., Veronese N., Fornaro M., Stubbs B., Monaco F., Vieta E., Seeman M.V., Correll C.U., Carvalho A.F. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2017; 13: 757–777. DOI: 10.2147/TCRM.S117321
- Grinchii D., Dremencov E. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(24): 9532. DOI: 10.3390/ijms21249532
- Xu H., Zhuang X. Atypical antipsychotics-induced metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: a critical review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019; 15: 2087–2099. DOI: 10.2147/NDT.S208061
- Grajales D., Ferreira V., Valverde B.M. Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. *Cells.* 2019; 8(11): 1336. DOI: 10.3390/cells8111336
- Калитин К.Ю., Спасов А.А., Муха О.Ю., Придворов Г.В., Липатов В.А. Фармакологические мишени и механизм действия антипсихотических средств в рамках нейрохимической теории патогенеза шизофрении. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2021; 107(8): 927–954. DOI: 10.31857/S0869813921080070
- Султанова К.Т., Яковлев Д.С., Мальцев Д.В., Мирошников М.В., Морковина Я.В., Анисимова В.А., Морковник А.С. Анксиолитические свойства соединения РУ-31. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2018; 3(67): 28–32. DOI: 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-28-32
- Яковлев Д.С., Науменко Л.В., Султанова К.Т., Спасов А.А. Гемореологические свойства 5-HT_{2A}-антагониста производного 2-метоксифенил-имидазобензимидазола соединения РУ-31 и ципрогептадина в сравнении с пентоксифилли-

- ном. *Фармация и фармакология*. 2020; 8(5): 345–353. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-345-353
11. Burstein E.S. Relevance of 5-HT_{2A} Receptor Modulation of Pyramidal Cell Excitability for Dementia-Related Psychosis: Implications for Pharmacotherapy. *CNS Drugs*. 2021; 35(7): 727–741. DOI: 10.1007/s40263-021-00836-7
 12. Brisch R., Saniotis A., Wolf R., Bielau H., Bernstein H.G., Steiner J., Bogerts B., Braun K., Jankowski Z., Kumaratilake J., Henneberg M., Gos T. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front. Psychiatry*. 2014; 5: 47. DOI: 10.3389/fpsyt.2014.00047
 13. Becker A. *Modeling schizophrenia: focus on developmental models*. In *In Vivo Neuropharmacology and Neurophysiology*. 2016; 369–388. DOI: 10.1007/978-1-4939-6490-1_16
 14. Amiri S., Dizaji R., Momeny M., Gauvin E., Hosseini M.J. Clozapine attenuates mitochondrial dysfunction, inflammatory gene expression, and behavioral abnormalities in an animal model of schizophrenia. *Neuropharmacology*. 2021; 187: 108503. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108503
 15. Ilg A.K., Enkel T., Bartsch D., Wdhner F. Behavioral Effects of Acute Systemic Low-Dose Clozapine in Wild-Type Rats: Implications for the Use of DREADDs in Behavioral Neuroscience. *Front. Behav. Neurosci*. 2018; 12: 173. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00173
 16. Агацарская Я.В., Яковлев Д.С., Мальцев Д.С., Семенова Ю.В., Салихов Д.А., Султанова К.Т., Анисимова В.А. Нейрорецепторные эффекты антимигренозного агента 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил) имидазо [1, 2-а] бензимидазола. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2019; 1(69): 120–124. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-1(69)-120-124
 17. Mitazaki S., Nakagawasai O., Onogi H., Watanabe K., Takahashi K., Tan-No K., Quirion R., Srivastava L.K., Tadano T. Role of prefrontal cortical 5-HT_{2A} receptors and serotonin transporter in the behavioral deficits in post-pubertal rats following neonatal lesion of the ventral hippocampus. *Behav. Brain. Res*. 2020; 377: 112226. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112226
 18. Митракова Д.О., Черников М.В., Спасов А.А., Морковник А.С., Ремезова И.П., Бунятян Н.Д., Морозов А.В., Диваева Л.Н., Жуковская О.Н. Синтез, анализ и острая токсичность динитрата 9-(2-диэтиламиноэтил)-2-фенилимидазо[1,2-б]бензимидазола. *Химико-фармацевтический журнал*. 2021; 55(6): 16–22. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-6-16-22
 19. Meltzer H.Y., Gadaleta E. Contrasting Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. *Focus (Am. Psychiatr. Publ)*. 2021; 19(1): 3–13. DOI: 10.1176/appi.focus.20200051
 20. Maleninska K., Jandourkova P., Brozka H., Stuchlik A., Nekovarova T. Selective impairment of timing in a NMDA hypofunction animal model of psychosis. *Behav. Brain. Res*. 2022; 419: 113671. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113671
 21. Яковлев О.А., Вахвияйнен М.С., Юдин М.А. Фармако-ЭЭГ как способ определения пороговой дозы нейротропных веществ. *Биомедицина*. 2020; 16(3): 39–42. DOI: 10.33647/2074-5982-16-3-39-42
 22. Delgado-Sallent C., Nebot P., Gener T., Fath A.B., Timplalexi M., Puig M.V. Atypical, but Not Typical, Antipsychotic Drugs Reduce Hypersynchronized Prefrontal-Hippocampal Circuits during Psychosis-Like States in Mice: Contribution of 5-HT_{2A} and 5-HT_{1A} Receptors. *Cereb. Cortex*. 2022; 32(16): 3472–3487. DOI: 10.1093/cercor/bhab427
 23. Miladinovic D., Muheim C., Bauer S., Spinnler A., Noain D., Bandarabadi M., Gallusser B., Krummenacher G., Baumann C., Adamantidis A., Brown S.A., Buhmann J.M. SPINDLE: End-to-end learning from EEG/EMG to extrapolate animal sleep scoring across experimental settings, labs and species. *PLoS Comput. Biol*. 2019; 15(4): e1006968. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006968

REFERENCES

1. Marder S.R., Cannon T.D. Schizophrenia. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381(18): 1753–1761. DOI: 10.1056/NEJMra1808803
2. McCutcheon R.A., Reis Marques T., Howes O.D. Schizophrenia-An Overview. *JAMA Psychiatry*. 2020; 77(2): 201–210. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3360
3. Amato D., Vernon A.C., Papaleo F. Dopamine, the antipsychotic molecule: A perspective on mechanisms underlying antipsychotic response variability. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2018; 85: 146–159. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.027
4. Solmi M., Murrù A., Pacchiarotti I., Undurraga J., Veronese N., Fornaro M., Stubbs B., Monaco F., Vieta E., Seeman M.V., Correll C.U., Carvalho A.F. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther. Clin. Risk. Manag*. 2017; 13: 757–777. DOI: 10.2147/TCRM.S117321
5. Grinchii D., Dremencov E. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21(24): 9532. DOI: 10.3390/ijms21249532
6. Xu H., Zhuang X. Atypical antipsychotics-induced metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: a critical review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2019; 15: 2087–2099. DOI: 10.2147/NDT.S208061
7. Grajales D., Ferreira V., Valverde B.M. Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. *Cells*. 2019; 8(11): 1336. DOI: 10.3390/cells8111336

8. Kalitin K.Y., Spasov A.A., Mukha O.Y., Pridvorov G.V., Lipatov V.A. Pharmacological targets and the mechanism of action of antipsychotic agents in the framework of the neurochemical theory of the pathogenesis of schizophrenia. *Russian Journal of Physiology*. 2021; 107(8): 927–954 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31857/S0869813921080070
9. Sultanova K.T., Yakovlev D.S., Maltsev D.V., Miroshnikov M.V., Morkovina Y.V., Anisimova V.A., Morkovnik A.S. Anxiolytic properties of compound RU-31. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2018; 3(67): 28–32 (In Russ., English abstract). DOI: 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-28-32
10. Yakovlev D.S., Naumenko L.V., Sultanova K.T., Spasov A.A. Hemorheological properties of the 5-HT_{2A}-antagonist of the 2-methoxyphenyl-imidazobenzimidazole derivative of the RU-31 compound and cyproheptadine, in comparison with pentoxifylline. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020; 8(5): 345–353 (In Russ., English abstract). DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-345-353
11. Burstein E.S. Relevance of 5-HT_{2A} Receptor Modulation of Pyramidal Cell Excitability for Dementia-Related Psychosis: Implications for Pharmacotherapy. *CNS Drugs*. 2021; 35(7): 727–741. DOI: 10.1007/s40263-021-00836-7
12. Brisch R., Saniotis A., Wolf R., Bielau H., Bernstein H.G., Steiner J., Bogerts B., Braun K., Jankowski Z., Kumaratilake J., Henneberg M., Gos T. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front. Psychiatry*. 2014; 5: 47. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00047
13. Becker A. *Modeling schizophrenia: focus on developmental models*. In *Vivo Neuropharmacology and Neurophysiology*. 2016; 369–388. DOI: 10.1007/978-1-4939-6490-1_16
14. Amiri S., Dizaji R., Momeny M., Gauvin E., Hosseini M.J. Clozapine attenuates mitochondrial dysfunction, inflammatory gene expression, and behavioral abnormalities in an animal model of schizophrenia. *Neuropharmacology*. 2021; 187: 108503. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108503
15. Ilg A.K., Enkel T., Bartsch D., Vdhner F. Behavioral Effects of Acute Systemic Low-Dose Clozapine in Wild-Type Rats: Implications for the Use of DREADDs in Behavioral Neuroscience. *Front. Behav. Neurosci.* 2018; 12: 173. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00173
16. Agatsarskaya Ya.V., Yakovlev D.S., Maltsev D.V., Semenova Yu. V., Salikhov D.A., Sultanova K.T., Anisimova V.A. Neuroreceptorological effects of antimigraine agent 9-diethyl-2-(4-methoxyphenyl)imidazo[1,2-a] benzimidazol. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2019; 1(69): 120–124 (In Russ., English abstract). DOI: 10.19163/1994-9480-2019-1(69)-120-124
17. Mitazaki S., Nakagawasai O., Onogi H., Watanabe K., Takahashi K., Tan-No K., Quirion R., Srivastava L.K., Tadano T. Role of prefrontal cortical 5-HT_{2A} receptors and serotonin transporter in the behavioral deficits in post-pubertal rats following neonatal lesion of the ventral hippocampus. *Behav. Brain. Res.* 2020; 377: 112226. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112226
18. Mitrakova D.O., Chernikov M.V., Spasov A.A., Morkovnik A.S., Remezova I.P., Bunyatyan N.D., Morozov A.V., Divaeva L.N., Zhukovskaya O.N. Preparation, analysis and study of the acute toxicity of 9-(2-diethylaminoethyl)-2-phenylimidazo[1,2-b]benzimidazole dinitrate. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2021; 55(6): 16–22. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-6-16-22
19. Meltzer H.Y., Gadaleta E. Contrasting Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. *Focus (Am. Psychiatr. Publ.)*. 2021; 19(1): 3–13. DOI: 10.1176/appi.focus.20200051
20. Maleninska K., Jandourkova P., Brozka H., Stuchlik A., Nekovarova T. Selective impairment of timing in a NMDA hypofunction animal model of psychosis. *Behav. Brain. Res.* 2022; 419: 113671. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113671
21. Yakovlev O.A., Vakhviyaynen M.S., Yudin M.A. Pharmacology-EEG as a Method for Determining the Threshold Dose of Neurotropic Substances. *Journal Biomed.* 2020; 16(3): 39–42 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33647/2074-5982-16-3-39-42
22. Delgado-Sallent C., Nebot P., Gener T., Fath A.B., Timplalexi M., Puig M.V. Atypical, but Not Typical, Antipsychotic Drugs Reduce Hypersynchronized Prefrontal-Hippocampal Circuits during Psychosis-Like States in Mice: Contribution of 5-HT_{2A} and 5-HT_{1A} Receptors. *Cereb. Cortex*. 2022; 32(16): 3472–3487. DOI: 10.1093/cercor/bhab427
23. Miladinovic D., Muheim C., Bauer S., Spinnler A., Noain D., Bandarabadi M., Gallusser B., Krummenacher G., Baumann C., Adamantidis A., Brown S.A., Buhmann J.M. SPINDLE: End-to-end learning from EEG/EMG to extrapolate animal sleep scoring across experimental settings, labs and species. *PLoS Comput. Biol.* 2019; 15(4): e1006968. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006968

ВКЛАД АВТОРОВ

Калитин К.Ю.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение экспериментов, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Придворов Г.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение экспериментов и сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Спасов А.А.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — контроль на всех этапах проведения исследования.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов, животных, измерительных приборов и иных инструментов для анализа.

Муха О.Ю.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение экспериментов, сбор и анализ данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

AUTHOR CONTRIBUTION

Kalitin K.Y.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental work; data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation and creation of final work.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Visualization — preparation and creation of published work with data visualization and display.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Pridvorov G.V.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental work; data collection.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Spasov A.A.

Conceptualization — concept statement.

Conducting research — control at all stages of the study.

Text preparation and editing — critical revision with valuable introduction of valuable intellectual content.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Research resourcing — providing materials, animals, measuring equipment and other analysis tools.

Mukha O.Y.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental work; data collection; data analysis.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation and creation of final work.

Approval of the final version of the article — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Visualization — preparation and creation of published work with data visualization and display.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Калитин Константин Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры фармакологии и биоинформатики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии государственного бюджетного учреждения «Волгоградский медицинский научный центр».

<https://orcid.org/0000-0002-0079-853X>

Придворов Глеб Васильевич* — аспирант кафедры фармакологии и биоинформатики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии государственного бюджетного учреждения «Волгоградский медицинский научный центр».

<https://orcid.org/0000-0002-8070-693X>

Контактная информация: e-mail: gleb.pridvorov@gmail.com; тел.: +7 (8442) 38-50-05;

пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Россия

Спасов Александр Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН; заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии государственного бюджетного учреждения «Волгоградский медицинский научный центр».

<https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

Муха Ольга Юрьевна — студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0429-905X>

Konstantin Y. Kalitin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Researcher, Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Medical Research Center.

<https://orcid.org/0000-0002-0079-853X>

Gleb V. Pridvorov* — PhD student, Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Junior Researcher, Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Medical Research Center.

<https://orcid.org/0000-0002-8070-693X>

Contact information: e-mail: gleb.pridvorov@gmail.com; tel.: +7 (8442) 38-50-05;

pl. Pavshikh Bortsov, 1, Volgograd, Russia, 400131

Alexander A. Spasov — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician; Head of Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Head of Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Medical Research Center.

<https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

Olga Y. Mukha — Student, Volgograd State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0429-905X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ОСТРЕЙШЕМ И ОСТРОМ ПЕРИОДАХ: НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н. Т. Чекеева^{1,*}, С. Г. Шлейфер², Е. В. Андрианова², А. Т. Жусупова³

¹Национальный госпиталь при Министерстве здравоохранения и социального развития Кыргызской Республики

ул. Тоголок Молдо, д. 1, г. Бишкек, 720040, Кыргызская Республика

²Кыргызско-Российский славянский университет имени Б.Н. Ельцина

ул. Киевская, д. 44, г. Бишкек, 720000, Кыргызская Республика

³Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

ул. Ахунбаева, д. 92, г. Бишкек, 720020, Кыргызская Республика

АННОТАЦИЯ

Введение. Распространенность инсульта среди населения предопределена факторами риска, патогенетической гетерогенностью, генетической предрасположенностью к заболеванию. Нейроваскулярные изменения могут служить маркером тяжести состояния пациента. В исследовании методом кардиоинтервалографии изучены реакции вегетативной нервной системы у больных с ишемическим инсультом в зависимости от территории инфаркта мозга и его периода. При благоприятном исходе заболевания обнаруженные изменения регуляторных механизмов можно считать адаптивными, при летальном — дезадаптивными.

Цель исследования определение состояния вегетативной нервной системы по показателям кардиоинтервалографии у больных с инсультом в различных бассейнах кровоснабжения.

Методы. Обследованы 52 пациента с верифицированным диагнозом «ишемический инсульт» в острейший и острый периоды. Все пациенты разделены на 3 группы. 1-я группа — пациенты с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева. 2-я группа — с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии справа. 3-я — с ишемическим инсультом в вертебробазиллярном бассейне. Отдельно описаны пациенты с летальным исходом. Функциональное состояние вегетативной нервной системы оценивали методом математического анализа вариабельности сердечного ритма по Р.М. Баевскому (1984). Кардиоинтервалографию проводили в утреннее время в 1-е сутки от начала инсульта и на 10-е сутки.

Результаты. Состояние вегетативной регуляции у больных с ишемическим инсультом зависит от локализации, размера очага поражения. У больных с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева и в вертебробазиллярном бассейне в острейшем периоде по показателям кардиоинтервалографии преобладали парасимпатические влияния на ритм сердца, у больных с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии справа — симпатические. В остром периоде наблюдалась общая тенденция увеличения активности противоположного отдела вегетативной нервной системы.

Заключение. Достоверные изменения показателей общей мощности спектра волновых колебаний и показателя ультранизкочастотных волн в острейшем и остром периодах инсульта у обследованных больных свидетельствуют о значимости нейрогуморальных механизмов регуляции в динамике патологического состояния.

Ключевые слова: ишемический инсульт, вегетативная регуляция, кардиоинтервалография

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Чекеева Н.Т., Шлейфер С.Г., Андрианова Е.В., Жусупова А.Т. Состояние вегетативной регуляции у больных с ишемическим инсультом в острейшем и остром периодах: наблюдательное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(5): 123–136. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-123-136>

Получена: 16.12.2021

Получена после доработки: 04.07.2022

Принята к публикации: 15.08.2022

THE STATE OF AUTONOMIC REGULATION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE IN ACUTE AND PERACUTE PERIODS: AN OBSERVATIONAL COHORT STUDY

Nargiza T. Chekeeva^{1*}, Svetlana G. Shleifer², Elena V. Andrianova², Asel T. Jusupova⁴

¹National Hospital of the Ministry of Health and Social Development of the Kyrgyz Togolok Moldo str. 1, Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic

²Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University Kievskaya str. 44, Bishkek, 720000, Kyrgyz Republic

³Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy Akhunbayeva str. 92, Bishkek, 720020, Kyrgyz Republic

ABSTRACT

Background. The high number of stroke cases is predetermined by risk factors, pathogenetic heterogeneity, genetic predisposition to the disease. Neurovascular changes can serve as a marker for the severity of the patient's condition. By means of cardiointervalography, the reactions of the autonomic nervous system in patients with ischemic stroke were studied, depending on the territory of the cerebral infarction and its period. With a favorable outcome of the disease, the detected changes in regulatory mechanisms can be considered adaptive, while with fatal outcome — disadaptive.

Objectives. Determination of the state of the autonomic nervous system by means of cardiointervalography in patients with stroke in various pools of blood supply.

Methods. 52 patients with a verified diagnosis of ischemic stroke in the acute and peracute periods were examined. All patients were divided into 3 groups. Group 1 — patients with ischemic stroke in the middle cerebral artery territory on the left. Group 2 — with ischemic stroke in the middle cerebral artery territory on the right. Group 3 — with ischemic stroke in the vertebrobasilar territory. Patients with a fatal outcome are separately described. The functional state of the autonomic nervous system was assessed by the method of mathematical analysis of heart rate variability according to R.M. Baevsky (1984). Cardiointervalography was performed in the morning on the 1st day from the onset of the stroke and on the 10th day.

Results. The state of autonomic regulation in patients with ischemic stroke depends on the localization and size of the lesion. According to cardiointervalography, parasympathetic effects on the rhythm of the heart prevailed in patients with ischemic stroke in the middle cerebral artery territory on the left and in the vertebrobasilar territory in the peracute period, while the sympathetic one predominated in patients with ischemic stroke in the middle cerebral artery territory on the right. In the acute period, the general tendency for the increase in activity of the opposite part of the autonomic nervous system was observed.

Conclusion. Statistically significant changes in the indicators of the total power of the wave oscillation spectrum and the indicator of ultra-low-frequency waves in the peracute and acute periods of stroke in the examined patients indicate the importance of neurohumoral mechanisms of regulation in the dynamics of the pathological state.

Keywords: ischemic stroke, autonomic regulation, cardiointervalography.

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

For citation: Chekeeva N.T., Schleifer S.G., Andrianova E.V., Jusupova A.T. The State of Vegetative Regulation in Patients with Ischemic Stroke in the Acute and Peracute Periods: an Observational Cohort Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(5): 123–136 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-123-136>

Received: 16.12.2021

Received after revision: 04.07.2022

Accepted: 15.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

Среди острых нарушений мозгового кровообращения ишемический инсульт встречается в 70–80% случаев [1, 2]. Заболеваемость инсультом в возрастной категории до 75 лет составляет 168,7, после 75 лет — 3113 человек на 100 000 населения, этот показатель выше в развивающихся странах [3, 4]. По данным Научного центра неврологии Российской академии наук, атеротромботический ишемический инсульт встречается в 34% случаев, кардиоэмболический — в 22%, гемодинамический — в 15%, лакунарный — в 22%, геморрагический — в 7% случаев¹ [5–7]. Гетерогенные механизмы развития цереброваскулярной патологии обусловлены адаптивными реакциями вегетативной нервной системы, патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы, метаболическими и иммунными нарушениями, эндотелиальной дисфункцией, которые также могут быть генетически детерминированными. Это, в свою очередь, предопределяет течение заболевания и тактику ведения больных [8–12]. В острейшей стадии формирование стеноза, тромбоза, эмболии в интра-, экстракраниальных сосудах в первые 24 часа определяет зону ишемии в веществе головного мозга. Гистологические исследования в этот период выявляют некроз, эозинофильную грануляцию в цитоплазме нейронов. Исход зависит от состояния защитных, резервных возможностей организма^{2,3} [13–19]. В последующие 72 часа в зоне ишемии нарастают инфильтрация, фагоцитоз, реактивный глиоз, затем происходит пролиферация капилляров на границе зоны некроза. При благоприятном

течении через 3 недели формируется глиальный рубец [20–22].

Клинико-неврологическая симптоматика, прогноз при инсульте обусловлены не только размером и локализацией очага ишемии. Состояние больного зависит от возможности реканализации закупоренного сосуда, состояния коллатерального кровотока, регуляторных механизмов, тяжести сопутствующей патологии, факторов риска, своевременности оказания неотложной медицинской помощи [20, 22]. Разными авторами наблюдался полиморфизм вегетативных синдромов у больных с цереброваскулярной патологией [23, 24]. Описаны адаптационно-трофические нарушения, расстройства сердечно-сосудистой, соматической систем, психоэмоциональные и адаптационно-поведенческие изменения у данных больных [22, 25]. Имеются наблюдения о более тесном взаимодействии правого полушария головного мозга с диэнцефальными структурами и преимущественной его вегетотропностью по сравнению с левым полушарием [19]. С этой точки зрения клиническое значение имеет изучение состояния регуляторных систем у больных с ишемическим инсультом в зависимости от локализации очага ишемии и периода патологического процесса. Информативным, простым и доступным методом изучения вегетативной нервной системы считается кардиоинтервалография с анализом variability сердечного ритма [14, 26, 27]. Ранее с помощью данного метода уже были обнаружены характерные изменения вегетативной регуляции у больных с ишемической болезнью сердца, церебральным атеросклерозом, с острыми нарушениями

¹ Гусев Е. И., Мартынов М. Ю., Камчатнов П. Р., Ясаманова А. Н., Щукин И. А., Колесникова Т. И. Церебральный инсульт. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (12): 13–17.

² Ованесян Р. А., Ованесян И. Г. Факторы риска ишемического инсульта. *EESJ*. 2018; 4 (32): 14–18.

³ Шлейфер С. Г., Андрианова Е. В., Ким Т. В., Бебинов Е. М. Динамика показателей кардиоинтервалограммы у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Клиническая патофизиология*. 2012; 1–4: 72–75.

мозгового кровотока, черепно-мозговой травмой⁴ [28–30].

Цель исследования — определение функционального состояния вегетативной нервной системы у больных с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева, средней мозговой артерии справа, в вертебробазиллярном бассейне на первые и десятые сутки госпитализации.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное когортное исследование 52 больных с ишемическим инсультом в острейшем и остром периодах.

Условия проведения исследования

Набор и обследование пациентов осуществлялись в условиях отделения ангионеврологии Городской клинической больницы № 1 (г. Бишкек) и отделения неврологии Городской клинической больницы № 6 (г. Бишкек) с 2014 по 2021 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

Исследование больных проводилось на основании добровольного письменного согласия их близких родственников или самих больных, если они находились в сознании. В исследование включены больные с впервые возникшим ишемическим инсультом в острейшем и остром периодах.

Критерии невключения

Поступление больных в стационар позднее 24 часов от начала заболевания, геморрагический инсульт, повторный ишемический инсульт, инфаркт миокарда, тяжелые нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность, наличие острых или хронических инфекционных заболеваний, аутоиммунные процессы, онкологические заболевания, алкоголизм, наркомания.

Критерии исключения

В исследование не вошли лица, принимающие бета-блокаторы, отказавшиеся от сотрудничества с врачом на любом из этапов исследования.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Диагноз ишемического инсульта верифицировался на основании клинико-неврологического, лабораторного обследования, данных нейровизи-

зуализации [31]. У всех больных выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга.

Подбор участников в группы

В ходе исследования выделены группы: группа 1 — больные с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева; группа 2 — больные с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии справа; группа 3 — больные с ишемическим инсультом в вертебробазиллярном бассейне. Отдельно описаны больные с летальным исходом.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Определение функционального состояния вегетативной нервной системы у больных с ишемическим инсультом на первые и десятые сутки с использованием метода кардиоинтервалографии.

Дополнительные показатели исследования

Целью настоящего исследования не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей

Для определения функционального состояния вегетативной нервной системы у данных больных использовали метод математического анализа вариабельности сердечного ритма по Р.М. Баевскому (1984 г.). Запись кардиоинтервалографии проводили в утреннее время. Изучали спектральные и статистические показатели кардиоинтервалографии: LF norm — мощность в диапазоне низкочастотных колебаний, HF norm — высокочастотные колебания, LF/HF — индекс соотношения симпатической и парасимпатической активности, TP — общая мощность спектра волновых колебаний, VLF — ультранизкочастотные волны [21].

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Конечный анализ данных осуществлялся с учетом локализации, объема очага ишемии и стадии патологического процесса. Анализировались показатели вариабельности сердечного ритма у больных с ишемическим инсультом в 1-е и на 10-е сутки госпитализации. Такой выбор обусловлен высокой частотой встречаемости исследуемого заболевания, очаговостью патологического процесса, неотложным состоянием и поиском оптимального лечения.

⁴ Мельников, К. Н. Кардиоинтервалография у пациентов в различные периоды сотрясения головного мозга. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2016; 1–2: 196–199.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не проводился.

Статистические методы

Статистическую обработку полученных данных проводили в приложении Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США). Вычисляли следующие статистические показатели: среднее значение (M), частота признака ($P\%$), стандартное отклонение (SD). Для определения статистической значимости различий средних величин в независимых выборках и связанных совокупностях применяли t -критерий Стьюдента, учитывали вероятность ошибки первого рода не более 5%, что соответствует уровню значимости $p < 0,05$. Для сравнения в исследуемых группах семи показателей одной совокупности ввели поправки Бонферрони на множественные сравнения, результат считался статистически значимым, если хотя бы в одном сравнении $p > a/m$, где a — вероятность ошибки первого рода для используемого критерия, m — количество независимых гипотез. Следовательно, опираясь на вычисление $0,05/7 = 0,007$; $0,05 > 0,007$ — гипотеза принималась. При сравнении показателей кардиоинтервалографии в исследуемых группах уровни значимости $p < 0,005$, $p < 0,01$, $p < 0,02$, $p < 0,03$ не наблюдались.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование и характеристика групп исследования

Полностью завершили обследование 52 больных, из них 8 пациентов с летальным исходом. В ходе исследования выделены группы: группа 1 — больные с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева, 19 человек в возрасте от 42 до 80 лет ($64,6 \pm 2,6$ года). Объем очага ишемии у 12 (63%) больных данной группы варьировал от 18 до 74 см³, у 7 (37%) менее 10 см³. Группа 2 — больные с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии справа — 11 человек в возрасте от 50 до 74 лет ($62,2 \pm 1,6$ года). Объем очага ишемии у них варьировал от 22 до 81 см³. Группа 3 — больные с ишемическим инсультом в вертебробазиллярном бассейне — 14 человек в возрасте от 49 до 78 лет ($62,6 \pm 3,0$ года). Объем очага ишемии варьировал от 1,35 до 21 см³ (рис. 1).

Представленные группы оказались сопоставимыми по возрасту, полу, размеру и локализации очага ишемии. Отдельно описаны больные с летальным исходом в возрасте 50–77 лет (65,8

$\pm 3,1$ года). Из них ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии был у 5 человек, в бассейне задней нижней мозжечковой артерии у 2, в бассейне задней мозговой у одного. При этом размер очага ишемии варьировал от 111 до 218 см³. Больные умирали на 6–12-е сутки от момента госпитализации.

Следует отметить, что у всех обследуемых больных была выявлена артериальная гипертензия. Другие верифицированные сопутствующие заболевания представлены на рисунке 2. Так, в первой группе чаще наблюдались церебральный атеросклероз — у 12 (63%) больных, коронарная болезнь сердца — у 12 (63%), сахарный диабет 2-го типа — у 5 (26%), сердечная недостаточность — у 5 (26%), стенокардия — у 4 (21%), диабетическая полинейропатия — у 3 (15,7%).

Во второй группе коронарная болезнь сердца верифицирована в 6 (42,9%) случаях, сахарный диабет 2-го типа — в 5 (35,7%), церебральный атеросклероз — в 4 (28,5%), сердечная недостаточность — в 3 (21%), диабетическая полинейропатия — в 3 (21%), стенокардия — в 3 (21%).

Среди сопутствующих заболеваний в третьей группе чаще диагностировались церебральный атеросклероз — у 5 (45%), коронарная болезнь сердца — у 4 (36,4%), сахарный диабет 2-го типа — у 3 (27%).

Кроме того, в исследуемых группах выявляли болезни мочеполовой системы, дислипидемию, желчнокаменную болезнь, жировой гепатоз, деформирующий остеоартроз. У одного больного первой группы наблюдалась дисфункция сфинктера Одди и у одного из третьей группы — хронический обструктивный бронхит. Также хронический пиелонефрит, анемия наблюдались в единичных случаях у больных с летальным исходом.

Основной результат исследования

Анализ вариабельности сердечного ритма проведен всем обследуемым. По данным кардиоинтервалографии, у больных первой группы в первые сутки отмечалось преобладание нейрогуморальных механизмов регуляции, доля VLF от TP составляла 53%, напряжение регуляторных систем ИН = $190,0 \pm 38,4$ у.е., показатель HF norm = $48,0 \pm 3,9$ мс² ($p < 0,05$) указывали на преобладание парасимпатической активности (табл.). Следует отметить, что в этой группе у 7 (36,8%) больных с объемом очага ишемии менее 10 см³ показатель LF/HF оказался менее 0,7 мс². На 10-е сутки средняя доля показателя VLF от TP составляла 90%, увеличивались

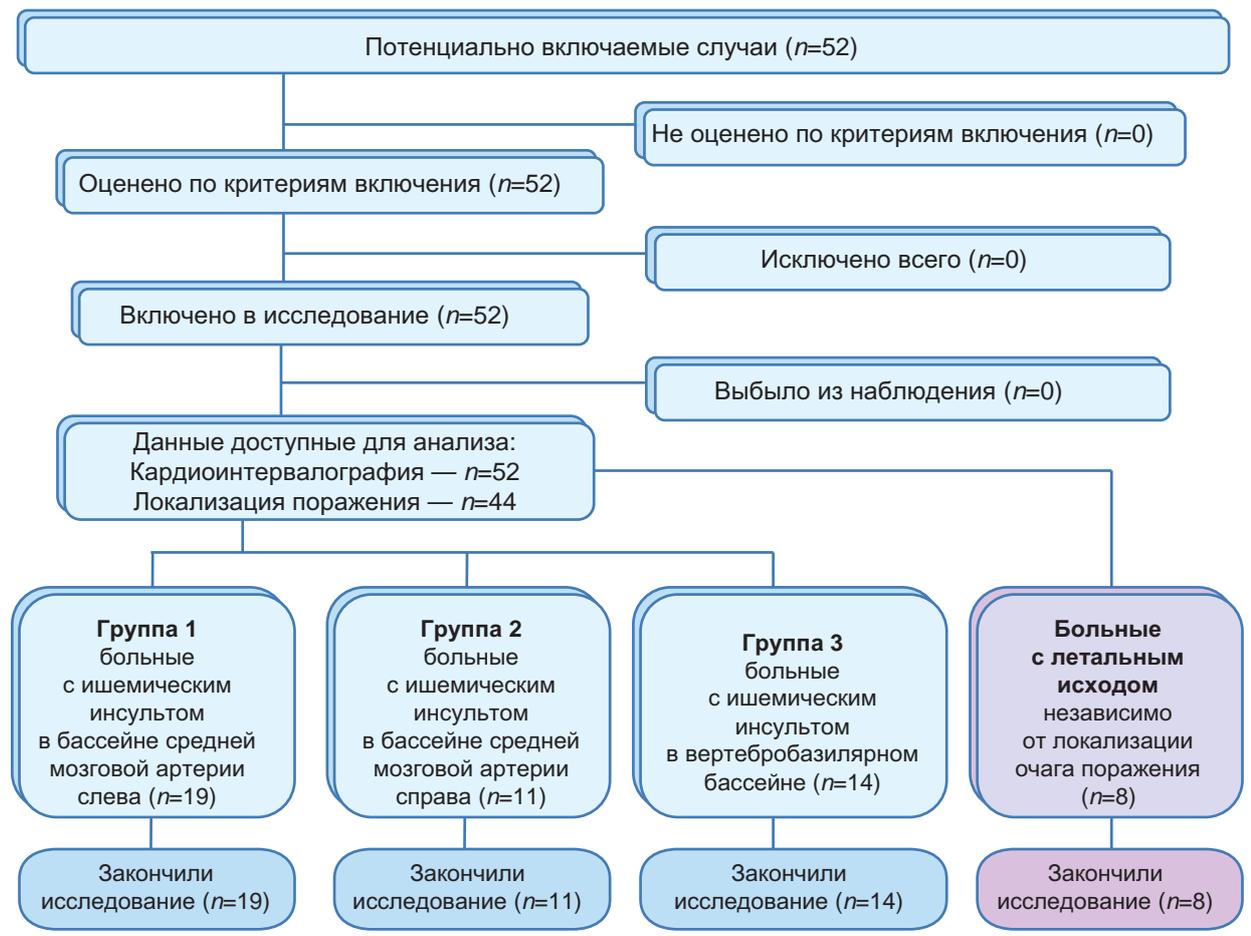


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.
Fig. 1. Study schematic diagram.

симпатические влияния на ритм сердца LF/HF = $2,20 \pm 0,26$ мс², LF norm = $65,0 \pm 2,8$ мс² ($p < 0,05$) (табл.).

Во второй группе больных в первые сутки отмечалось преобладание симпатических влияний на ритм сердца LF/HF = $3,4 \pm 0,2$ мс², LF norm = $76,0 \pm 1,2$ мс², HF norm = $23,5 \pm 1,3$ мс² ($p < 0,05$), при этом доля VLF от TP составляла 83,8%, значения центрального контура регуляции Амо = $47 \pm 5,7\%$. На 10-е сутки наблюдалось снижение симпатической активности LF/HF = $1,87 \pm 0,10$ мс², LF norm = $65,0 \pm 1,7$ мс², HF norm = $35,0 \pm 1,3$ мс², увеличение показателя центрального контура регуляции Амо = $74,0 \pm 7,0\%$ ($p < 0,05$), соотношения значений ультранизкочастотного спектра и общей мощности менялись мало, доля VLF от TP составляла 80% (табл.).

В третьей группе больных по данным кардиоинтервалографии в первые сутки выявлялись напряжение регуляторных механизмов ИН = $132,5 \pm 23,9$ у.е., активация нейрогуморальных влияний, доля VLF от TP составляла 64%, с пре-

обладанием парасимпатического компонента HF norm = $40,3 \pm 3,0$ мс², LF norm = $59,5 \pm 3,0$ мс² ($p < 0,05$) (табл.). На 10-е сутки напряжение регуляции сохранялось: ИН = $184,0 \pm 52,0$ у.е. ($p > 0,05$), доля VLF от TP увеличивалась и составляла в среднем 82% за счет симпатического компонента регуляции LF norm = $65,0 \pm 1,7$ мс² ($p < 0,05$), LF/HF = $2,02 \pm 0,17$ мс², HF norm = $35,0 \pm 1,7$ мс² (табл.).

При сравнении показателей кардиоинтервалографии: общей мощности спектра, ультранизкочастотного спектра между группами больных — на первые и десятые сутки наблюдения выявили достоверное отличие показателей (рис. 3).

Так, у больных первой группы в 1-е сутки показатели кардиоинтервалограммы TP = 1527 ± 227 у.е., VLF = 814 ± 158 мс², LF norm = 51 ± 4 мс², HF norm = $48,0 \pm 3,9$ мс², LF/HF = $1,40 \pm 0,17$ мс², ИН = $190,0 \pm 38,4$ у.е. достоверно отличались от таковых во второй группе: TP = 3474 ± 674 у.е., VLF = 2914 ± 622 мс², LF norm = $76,0 \pm 1,2$ мс², HF norm = $76,0 \pm 1,2$ мс², LF/HF = $3,4 \pm 0,2$ мс², ИН = $66,0 \pm 7,3$ у.е. ($p < 0,05$).

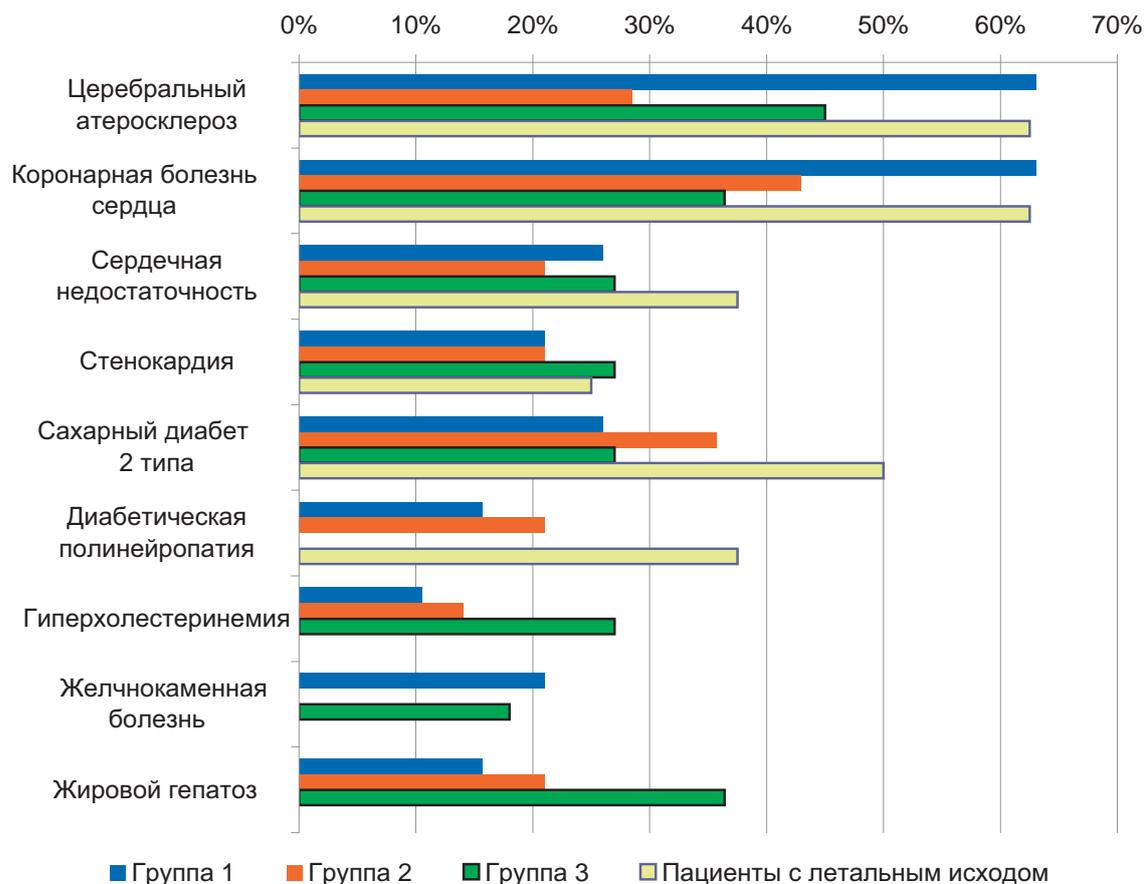


Рис. 2. Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с ишемическим инсультом (P%).
Fig. 2. Analysis of comorbidities in patients with ischemic stroke (P%).

Таблица. Показатели кардиоинтервалографии в исследуемых группах у больных с ишемическим инсультом в острейшем и в остром периоде (n = 44) (M ± SD)
Table. Cardiointervallography in patients with ischemic stroke in acute and peracute periods (n=44) (M ± SD)

Показатели КИГ (н.е.)	Группа 1 (n = 19)		Группа 2 n = 11		Группа 3 n = 14		Референтные значения по Баевскому (1984)
	1-е сутки	10-е сутки	1-е сутки	10-е сутки	1-е сутки	10-е сутки	
TP (y.e.)	1527 ± 227	4660 ± 279**	3474 ± 674*	481 ± 174**	1961 ± 326	3083 ± 438**	1000–2000
VLF (мс ²)	814 ± 158*	4209 ± 237**	2914 ± 622*	368 ± 94**	1259 ± 267*	2527 ± 467**	15–35% от TP
LF norm (мс ²)	51,0 ± 4,0	65,0 ± 2,8**	76,0 ± 1,2*	65,0 ± 1,7**	59,5 ± 3,0	65,0 ± 1,7**	54
HF norm (мс ²)	48,0 ± 3,9*	35,0 ± 2,8	23,5 ± 1,3	35,0 ± 1,3°	40,3 ± 3,0*	35,0 ± 1,7	29
LF/HF (мс ²)	1,40 ± 0,17	2,20 ± 0,26°	3,40 ± 0,20*	1,87 ± 0,10°	1,80 ± 0,20	2,02 ± 0,17	1,5–2,0
Амо (%)	53,0 ± 2,8	30,0 ± 0,1°	47,0 ± 5,7	74,0 ± 7,0**	50,0 ± 2,9	46,5 ± 4,4	30–50
ИН (y.e.)	190,0 ± 38,4*	45,0 ± 2,1°	66,0 ± 7,3	56,0 ± 5,3	132,5 ± 23,9	184,0 ± 52,0*	50–100

Примечание: ° изменение показателей кардиоинтервалографии в исследуемых группах больных на 10-е сутки относительно 1-х суток наблюдения (p < 0,05); * показатели кардиоинтервалографии в исследуемых группах, отклоняющиеся от референтных значений (p < 0,05); LF norm — мощность в диапазоне низкочастотных колебаний, HF norm — высокочастотные колебания, LF/HF — индекс соотношения симпатической и парасимпатической активности, TP — общая мощность спектра волновых колебаний, VLF — ультранизкочастотные волны, ИН — индекс напряжения, Амо — амплитуда моды.

Note: ° — change in cardiointervallography indicators in the studied groups of patients on the 10th day compared to the 1st observation day (p < 0.05); * — cardiointervallography indicators in the studied groups, deviating from the reference values (p < 0.05); LF norm — power in the low-frequency oscillation range, HF norm — high-frequency oscillations, LF/HF — sympathetic to parasympathetic activity ratio, TP — total power of wave oscillation spectrum, VLF — ultra-low-frequency waves, ИН — stress index (SI), Амо — mode amplitude.

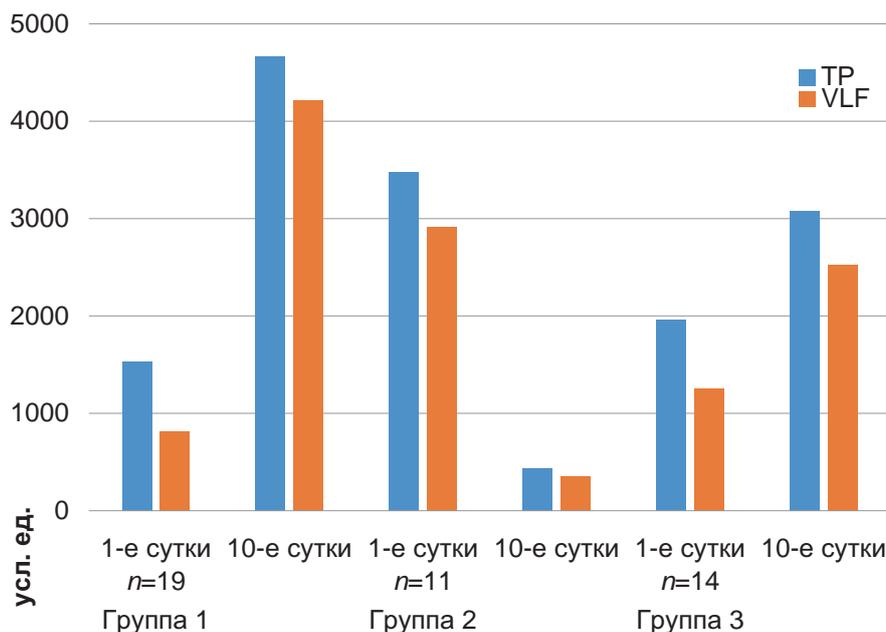


Рис. 3. Соотношение спектральных показателей кардиоинтервалографии: общей мощности спектра (TP), ультранизкочастотного спектра (VLF), у больных первой, второй, третьей групп.
Fig. 3. Spectral indicators of cardiointervalography: total power of spectrum (TP), ultra-low-frequency spectrum (VLF), in patients of the first, second, third groups.

Это указывало на преобладание симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы во второй группе. Третья группа отличалась от первой только по показателю VLF = 1259 ± 267 мс² ($p < 0,05$). На 10-е сутки достоверно отличающихся показателей кардиоинтервалографии между группами было меньше. Так, в первой группе показатели TP = 4660 ± 279 у.е., VLF = 4209 ± 237 мс², Амо = $30,00 \pm 0,12\%$, ИН = $45 \pm 2,1$ у.е. отличались от таковых во второй: TP = 481 ± 174 у.е., VLF = 368 ± 94 мс², Амо = $74 \pm 7\%$ ($p < 0,05$) и показателей третьей группы: TP = 3083 ± 438 у.е., VLF = 2527 ± 467 мс², ИН = 184 ± 52 у.е. ($p < 0,05$). Во второй группе сохранялось преобладание симпатических влияний на сердечный ритм.

Также показатели кардиоинтервалографии во второй группе больных в первые сутки (TP = 3474 ± 674 у.е., VLF = 2914 ± 622 мс², LF norm = $76,0 \pm 1,2$ мс², HF norm = $23,5 \pm 1,3$ мс², LF/HF = $3,4 \pm 0,2$ мс², ИН = $66,0 \pm 7,3$ у.е.) отличались от таковых в третьей группе больных (TP = 1961 ± 326 у.е., VLF = 1259 ± 267 мс², LF norm = $59,5 \pm 3,0$ мс², HF norm = $40,3 \pm 3,0$ мс², LF/HF = $1,8 \pm 0,2$ мс², ИН = $132,5 \pm 23,9$ у.е. ($p < 0,05$)), последние свидетельствовали о преобладании парасимпатических влияний на сердечный ритм. На 10-е сутки показатели кардиоинтер-

валографии второй группы (TP = 481 ± 174 у.е., VLF = 368 ± 94 мс², Амо = $74,0 \pm 7,0\%$, ИН = $56,0 \pm 5,3$ у.е.) отличались от таковых показателей больных третьей группы (TP = 3083 ± 438 у.е., VLF = 2527 ± 467 мс², Амо = $46,5 \pm 4,4\%$, ИН = 184 ± 52 у.е. ($p < 0,05$)), последние свидетельствовали о преобладании нейрогуморальных влияний.

У больных с летальным исходом по показателям кардиоинтервалографии в 7 (87,5%) случаях выявлялось преобладание парасимпатической активности (LF norm = $45,0 \pm 2,3$ мс², LF/HF = $0,85 \pm 0,1$ мс², HF norm = $54,0 \pm 2,4$ мс², ИН = $186,0 \pm 28,4$ у.е. ($p < 0,05$)), доля показателя VLF от TP составляла 51%, у одного больного преобладали симпатические влияния на ритм сердца по показателям LF norm = 73 мс², LF/HF = $2,8$ мс², HF norm = 26 мс², ИН = 128 у.е. ($p < 0,05$), доля VLF от TP — 40,7%. Возможно, более низкие значения доли VLF от TP при поступлении этих больных в стационар по сравнению с выжившими больными свидетельствуют о выраженном угнетении регуляторных структур и тяжелом состоянии больных.

Дополнительные результаты исследования

На данном этапе исследования дополнительных результатов получено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Распространенность инсульта среди населения, накопленный клинический опыт убедительно подтверждают зависимость тяжести состояния пациента от размера и локализации очага ишемии [15, 17, 18]. Каскад патоморфологических изменений в мозге в острейший, острый периоды инсульта, регуляция процессов альтерации, репарации предполагают поиск возможностей патогенетического лечения и защиты гиповитальных нейронов [5, 20, 22]. У больных с ишемическим инсультом в бассейне средне-мозговой артерии слева, справа и вертебробазиллярном бассейне, с благоприятным и летальным исходом выделены статистически значимые особенности динамики показателей вегетативной, нейрогуморальной активности в острейший и острый периоды. Полученные сведения имеют значение для коррекции стандартной терапии у аналогичных пациентов.

Ограничения исследования

Несмотря на то что анализ variability сердечного ритма — простой, доступный способ оценки состояния нейрогуморальных регуляторных систем, методика регистрации и обработки данных кардиоинтервалографии не позволяет провести качественный анализ записи у больных со стабильным нарушением сердечного ритма, инфарктом миокарда в анамнезе. Стоит отметить, что вегетотропные препараты, например нейролептики, бета-блокаторы, могут изменять сердечный ритм [29]. Поэтому оценить специфические изменения вегетативной регуляции у больных, получающих данные препараты, не представлялось возможным. Эти больные не вошли в исследование.

Интерпретация результатов исследования

У больных первой группы с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева в первые сутки по данным кардиоинтервалографии преобладали нейрогуморальные механизмы регуляции, доля VLF от TP составляла 53% на фоне напряжения регуляторных систем (ИН = $190,0 \pm 38,4$ у.е.) парасимпатического отдела (HF norm = $48,0 \pm 3,9$ мс²). На 10-е сутки происходило нарастание нейрогуморальной активности, доля VLF от TP составляла 90% и симпатических влияний LF/HF = $2,20 \pm 0,26$ мс², LF norm = $65,0 \pm 2,8$ мс² ($p < 0,05$). У больных во второй группе с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии справа по показателям кардиоинтервалографии в первые сутки ней-

рогуморальная активность была выше, чем у больных первой группы, доля VLF от TP составляла 83,8%, преобладали симпатические влияния на ритм сердца: LF/HF = $3,4 \pm 0,2$ мс², LF norm = $76,0 \pm 1,2$ мс², HF norm = $23,5 \pm 1,3$ мс² ($p < 0,05$). На 10-е сутки симпатическая активность снижалась: LF/HF = $1,9 \pm 0,1$ мс², LF norm = $65,0 \pm 1,7$ мс², HF norm = $35,0 \pm 1,3$ мс² ($p < 0,05$). У больных третьей группы с ишемическим инсультом в вертебробазиллярном бассейне по показателям кардиоинтервалографии в первые сутки выявили напряжение вегетативной регуляции: ИН = $132,5 \pm 23,9$ мс², доля VLF от TP — 64%. На 10-е сутки возросли значения нейрогуморальной активности, доля VLF от TP — 82% за счет симпатического компонента LF norm = $65,0 \pm 1,7$ мс² ($p < 0,05$), другие показатели менялись мало.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, состояние вегетативной регуляции у больных с ишемическим инсультом зависит от локализации, размера очага поражения. Так, у больных первой, третьей групп в острейшем периоде по показателям кардиоинтервалографии отмечалось преобладание парасимпатических влияний на ритм сердца, у больных второй группы — симпатических. В остром периоде наблюдалась общая тенденция увеличения активности противоположного отдела вегетативной нервной системы. Достоверные изменения показателей TP, VLF в острейшем и остром периодах инсульта у обследованных больных свидетельствуют о значимости нейрогуморальных механизмов регуляции в динамике патологического состояния.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено Комитетом по биоэтике (КБЭ) Национального хирургического центра им. М. М. Мамакеева (ул. 3-я линия, д. 25, г. Бишкек, Республика Киргизия), протокол № 10 от 03.12.2020 г. Перед началом исследования близкие родственники пациентов или сами пациенты подтвердили участие письменным, информированным, добровольным согласием.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

No ethical review of the study protocol was conducted. The compliance of the performed study with the ethical principles was confirmed by the Bioethics Committee (BEC) of the Mamakeev National Surgical Center (25 Tretiya liniya, Bishkek, Kyrgyz Republic), Minutes No. 10 dated 03.12.2020. All patients or their relatives confirmed participation by written informed voluntary consent prior to the start of the study.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no sponsorship was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Панов Д.О., Гафарова А.В. Тенденция заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у населения Сибири. *Клиническая медицина*. 2016; 94(8): 601–608. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-8-601-608
2. Boursin P., Paternotte S., Dercy B., Sabben C., Maier B.. Sémantique, épidémiologie et sémiologie des accidents vasculaires cérébraux [Semantics, epidemiology and semiology of stroke]. *Soins*. 2018; 63(828): 24–27 (French). DOI: 10.1016/j.soin.2018.06.008
3. Wafa H.A., Wolfe C.D.A., Emmett E., Roth G.A., Johnson C.O., Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-year projections of incidence, prevalence, deaths, and disability-adjusted life years. *Stroke*. 2020; 51(8): 2418–2427. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029606
4. Guzik A., Bushnell C. Stroke epidemiology and risk factor management. *Continuum (Minneapolis)*. 2017; 23(1, Cerebrovascular Disease): 15–39. DOI: 10.1212/CON.0000000000000416
5. Гоголева А.Г., Захаров В.В. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12(5): 84–91. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91
6. Петров М.Г., Кучеренко С.С., Топузова М.П. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта. *Артериальная гипертензия*. 2021; 27(1): 41–50. DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-41-50
7. Цыган Н.В., Коломенцев С.В., Голохвастов С.Ю., Янишевский С.Н., Яковлева В.А., Рябцев А.В., Одинак М.М., Литвиненко И.В. Острый асимптомный инфаркт головного мозга: эпидемиология, особенности диагностики и лечения. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2020; S3: 99–101. DOI: 10.32863/1682-7392-2020-3-71-99-101
8. Kimura H. Stroke. *Brain. Nerve*. 2020; 72(4): 311–321 (Japanese). DOI: 10.11477/mf.1416201530
9. Bersano A., Kraemer M., Burlina A., Mancuso M., Finsterer J., Sacco S., Salvarani C., Caputi L., Chabrier H., Oberstein S.L., Federico A., Lasserre E.T., Hunt D., Dichgans M., Arnold M., Debette S., Markus H.S. Heritable and non-heritable uncommon causes of stroke. *J. Neurol.* 2021; 268(8): 2780–2807. DOI: 10.1007/s00415-020-09836-x
10. Черных Е.Р., Шевела Е.Я., Морозов С.А., Остаин А.А. Иммунопатогенетические аспекты ишемического инсульта. *Медицинская иммунология*. 2018; 20(1): 19–34. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-1-19-34
11. Blüher A., Devan W.J., Holliday E.G., Nalls M., Parolo S., Bione S., Giese A.K., Boncoraglio G.B., Maguire J.M., Müller-Nurasyid M., Gieger C., Meschia J.F., Rosand J., Rolfs A., Kittner S.J., Mitchell B.D., O’Connell J.R., Cheng Y.C. Heritability of young- and old-onset ischaemic stroke. *Eur. J. Neurol.* 2015; 22(11): 1488–1491. DOI: 10.1111/ene.12827
12. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschak B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L.; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49(3): e46–e110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158
13. Shi Y., Guo L., Chen Y., Xie Q., Yan Z., Liu Y., Kang J., Li S. Risk factors for ischemic stroke: differences between cerebral small vessel and large artery atherosclerosis aetiologies. *Folia Neuropathol.* 2021; 59(4): 378–385. DOI: 10.5114/fn.2021.112007
14. Прекина В.И., Самолькина О.Г. Анализ вариабельности ритма сердца при ишемическом инсульте в зависимости от тяжести и локализации очага. *Архивъ внутренней медицины*. 2014; 5: 42–46. DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-5-42-46
15. Dhar R., Hamzehloo A., Kumar A., Chen Y., He J., Heitsch L., Slowik A., Strbian D., Lee J.M. Hemispheric CSF volume ratio quantifies progression and severity of cerebral edema after acute hemispheric stroke. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2021; 41(11): 2907–2915. DOI: 10.1177/0271678X211018210
16. Saccomano S.J. Ischemic stroke: the first 24 hours. *Nurse Pract.* 2012; 37(10): 12–18; quiz 18–19. DOI: 10.1097/01.NPR.0000419296.95063.8f
17. Kozyolkina O., Kuznietsov A., Novikova L. Prediction of the lethal outcome of acute recurrent cerebral ischemic hemispheric stroke. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(6): 311. DOI: 10.3390/medicina55060311
18. Wijndicks E.F., Diring M.N. Middle cerebral artery territory infarction and early brain swelling: progression and effect of age on outcome. *Mayo. Clin. Proc.* 1998; 73(9): 829–836. DOI: 10.4065/73.9.829
19. Qureshi A.I., Suarez J.I., Yahia A.M., Mohammad Y., Uzun G., Suri M.F., Zaidat O.O., Ayata C., Ali Z., Wittek R.J. Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review. *Crit. Care. Med.* 2003; 31(1): 272–277. DOI: 10.1097/00003246-200301000-00043

20. Qin C., Zhou L.Q., Ma X.T., Hu Z.W., Yang S., Chen M., Bosco D.B., Wu L.J., Tian D.S. Dual Functions of Microglia in Ischemic Stroke. *Neurosci. Bull.* 2019; 35(5): 921–933. DOI: 10.1007/s12264-019-00388-3
21. Петрова О.В., Скворцов В.В. Ишемический инсульт в клинической практике. *Врач.* 2020; 31(12): 16–19. DOI: 10.29296/25877305-2020-12-03
22. Гусев Е.И., Чуканова А.С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015; 115(3): 4–8. DOI: 10.17116/jnevro2015115314-8
23. Koga S., Roemer S.F., Tipton P.W., Low P.A., Josephs K.A., Dickson D.W. Cerebrovascular pathology and misdiagnosis of multiple system atrophy: An autopsy study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2020; 75: 34–40. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.05.018
24. Ferrer I., Vidal N. Neuropathology of cerebrovascular diseases. *Handb. Clin. Neurol.* 2017; 145: 79–114. DOI: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00007-9
25. Чуканова А.С., Чуканова Е.И., Надарейшвили Г.Г., Гулиева М.Ш., Гусев Е.И. Патогенетические аспекты формирования острой фокальной ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117(12-2): 4–10. DOI: 10.17116/jnevro20171171224-10
26. Прекина В.И., Чернова И.Ю., Ефремова О.Н. Вариабельность ритма сердца в подостром периоде ишемического инсульта. *Российский кардиологический журнал.* 2019; 24(S2): 8. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-s2
27. Голубев А.М. Модели ишемического инсульта (обзор). *Общая реаниматология.* 2020; 16(1): 59–72. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-59-72
28. Рахматуллин А.Р., Бахтиярова К.З., Магжанов Р.В. Кардиоинтервалография у больных рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016; 8(3): 39–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-39-42
29. Повереннова И.Е., Захаров А.В., Васемазова Е.Н., Хивинцева Е.В., Новикова Н.П. Оценка вариабельности ритма сердца в диагностике вегетативной дисфункции при хронической ишемии головного мозга. *Наука и инновации в медицине.* 2019; 4(4): 25–28. DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-4-25-28
30. Батыров М.А., Мурзалиев М.А. Кардиоинтервалография в корреляции с клинико-нейровизуальными данными у пациентов с геморрагическим инсультом мозжечка. *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана.* 2020; 8: 59–63. DOI: 10.26104/NNTIK.2019.45.557
31. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019; 50(12): e344–e418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211

REFERENCES

1. Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Panov D.O., Gafarova A.V. Tendencies in cardiovascular morbidity and mortality in the population of Siberia. *Klin. Med.* 2016; 94(8): 601–608 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-8-601-608
2. Boursin P., Paternotte S., Dercy B., Sabben C., Maier B.. Sémantique, épidémiologie et sémiologie des accidents vasculaires cérébraux [Semantics, epidemiology and semiology of stroke]. *Soins.* 2018; 63(828): 24–27 (French). DOI: 10.1016/j.soins.2018.06.008
3. Wafa H.A., Wolfe C.D.A., Emmett E., Roth G.A., Johnson C.O., Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-year projections of incidence, prevalence, deaths, and disability-adjusted life years. *Stroke.* 2020; 51(8): 2418–2427. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029606
4. Guzik A., Bushnell C. Stroke epidemiology and risk factor management. *Continuum (Minneapolis).* 2017; 23(1, Cerebrovascular Disease): 15–39. DOI: 10.1212/CON.0000000000000416
5. Goloveva A.G., Zakharov V.V. The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020; 12(5): 84–91 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91
6. Petrov M.G., Kucherenko S.S., Topuzova M.P. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Arterial Hypertension.* 2021; 27(1): 41–50 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-41-50
7. Tsygan N.V., Kolomentsev S.V., Golokhvastov S.Yu., Yanishevskiy S.N., Yakovleva V.A., Ryabtsev A.V., Odinak M.M., Litvinenko I.V. Acute covert stroke: epidemiology, features of diagnosis and treatment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2020; S3: 99–101 (In Russ., English abstract). DOI: 10.32863/1682-7392-2020-3-71-99-101
8. Kimura H. Stroke. *Brain. Nerve.* 2020; 72(4): 311–321 (Japanese). DOI: 10.11477/mf.1416201530
9. Bersano A., Kraemer M., Burlina A., Mancuso M., Finsterer J., Sacco S., Salvarani C., Caputi L., Chabriat H., Oberstein S.L., Federico A., Lasserre E.T., Hunt D., Dichgans M., Arnold M., Debette S., Markus H.S. Heritable and non-heritable uncommon causes of stroke. *J. Neurol.* 2021; 268(8): 2780–2807. DOI: 10.1007/s00415-020-09836-x
10. Chernykh E.R., Shevela E.Y., Morozov S.A., Ostanin A.A. Immunopathogenetic aspects of ischemic stroke. *Medical Immunology.* 2018; 20(1): 19–34 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15789/1563-0625-2018-1-19-34

11. Blucher A., Devan W.J., Holliday E.G., Nalls M., Parolo S., Bione S., Giese A.K., Boncoraglio G.B., Maguire J.M., Müller-Nurasyid M., Gieger C., Meschia J.F., Rosand J., Rolfs A., Kittner S.J., Mitchell B.D., O'Connell J.R., Cheng Y.C. Heritability of young- and old-onset ischaemic stroke. *Eur. J. Neurol.* 2015; 22(11): 1488–1491. DOI: 10.1111/ene.12827
12. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L.; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018; 49(3): e46–e110. DOI: 10.1161/STR.000000000000158
13. Shi Y., Guo L., Chen Y., Xie Q., Yan Z., Liu Y., Kang J., Li S. Risk factors for ischemic stroke: differences between cerebral small vessel and large artery atherosclerosis aetiologies. *Folia Neuropathol.* 2021; 59(4): 378–385. DOI: 10.5114/fn.2021.112007
14. Prekina V.I., Samolkina O.G. Analysis of heart rhythm variability in ischemic stroke depending on the severity and localization of the focus. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2014; 5: 42–46 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-5-42-46
15. Dhar R., Hamzehloo A., Kumar A., Chen Y., He J., Heitsch L., Slowik A., Strbian D., Lee J.M. Hemispheric CSF volume ratio quantifies progression and severity of cerebral edema after acute hemispheric stroke. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2021; 41(11): 2907–2915. DOI: 10.1177/0271678X211018210
16. Saccomano S.J. Ischemic stroke: the first 24 hours. *Nurse Pract.* 2012; 37(10): 12–18; quiz 18–19. DOI: 10.1097/01.NPR.0000419296.95063.8f
17. Kozyolkin O., Kuznietsov A., Novikova L. Prediction of the lethal outcome of acute recurrent cerebral ischemic hemispheric stroke. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(6): 311. DOI: 10.3390/medicina55060311
18. Wijdicks E.F., Diringer M.N. Middle cerebral artery territory infarction and early brain swelling: progression and effect of age on outcome. *Mayo. Clin. Proc.* 1998; 73(9): 829–836. DOI: 10.4065/73.9.829
19. Qureshi A.I., Suarez J.I., Yahia A.M., Mohammad Y., Uzun G., Suri M.F., Zaidat O.O., Ayata C., Ali Z., Wityk R.J. Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review. *Crit. Care. Med.* 2003; 31(1): 272–277. DOI: 10.1097/00003246-200301000-00043
20. Qin C., Zhou L.Q., Ma X.T., Hu Z.W., Yang S., Chen M., Bosco D.B., Wu L.J., Tian D.S. Dual Functions of Microglia in Ischemic Stroke. *Neurosci. Bull.* 2019; 35(5): 921–933. DOI: 10.1007/s12264-019-00388-3
21. Petrova O., Skvortsov V. Ischemic stroke in clinical practice. *Vrach.* 2020; 31(12): 16–19. DOI: 10.29296/25877305-2020-12-03
22. Gusev E.I., Chukanova A.S. Modern pathogenetic aspects of development of cerebral chronic ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015; 115(3): 4–8 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/jnevro2015115314-8
23. Koga S., Roemer S.F., Tipton P.W., Low P.A., Josephs K.A., Dickson D.W. Cerebrovascular pathology and misdiagnosis of multiple system atrophy: An autopsy study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2020; 75: 34–40. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.05.018
24. Ferrer I., Vidal N. Neuropathology of cerebrovascular diseases. *Handb. Clin. Neurol.* 2017; 145: 79–114. DOI: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00007-9
25. Chukanova A.S., Chukanova E.I., Nadareishvili G.G., Gulieva M.S., Gusev E.I. Pathogenetic aspects of the development of acute focal cerebral ischemia. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im S.S. Korsakova.* 2017; 117(12. Vyp. 2): 4–10 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/jnevro20171171224-10
26. Prekina V.I., Chernova I.Yu., Efremova O.N. Heart rate variability in the subacute period of ischemic stroke. *Russian Journal of Cardiology.* 2019; 24(S2): 8 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-s2
27. Golubev A.M. Models of Ischemic Stroke (Review). *General Reanimatology.* 2020; 16(1): 59–72 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-59-72
28. Rakhmatullin A.R., Bakhtiyarova K.Z., Magzhanov R.V. Cardiointervallography in patients with multiple sclerosis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016; 8(3): 39–42 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-39-42
29. Poverennova I.E., Zakharov A.V., Vasemazova E.N., Khivintseva E.V., Novikova N.P. Evaluation of heart rhythm variability in diagnosis of vegetative dysfunction in chronic cerebral ischemia. *Science and Innovations in Medicine.* 2019; 4(4): 25–28 (In Russ., English abstract). DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-4-25-28
30. Batyrov M.A., Murzaliev A.M. Cardiointervallography in correlation with clinical and neurovisual data in patients with hemorrhagic stroke science and innovative technologies. *Nauka, Novye Tekhnologii i Innovatsii Kyrgyzstana.* 2020; 8: 59–63 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26104/NNTIK.2019.45.557
31. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019; 50(12): e344–e418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211

ВКЛАД АВТОРОВ

Чекеева Н.Т.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и его критический пересмотр.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все виды работ, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных.

Шлейфер С.Г.

Разработка концепции — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все виды работ, це-

лостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Андрианова Е.В.

Разработка концепции — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все виды работ, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Жусупова А.Т.

Разработка концепции — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все виды работ, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Chekeeva N.T.

Conceptualisation — concept statement; development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Preparation and editing of the text — drafting of the manuscript and its critical revision.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all kinds of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Performing statistical analysis — the application of statistical methods for the analysis and synthesis of data.

Schleiffer S.G.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content and remarks.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all kinds of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Andrianova E.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content and remarks.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all kinds of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Jusupova A.T.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content and remarks.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all kinds of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Чекеева Наргиза Токтогуловна* — врач-невролог Национального госпиталя при Министерстве здравоохранения и социального развития Кыргызской Республики.

<https://orcid.org/0000-0002-2285-7705>

Контактная информация: e-mail: chekeeva.n@gmail.com;

ул. Тоголок Молдо, д. 1, г. Бишкек, 720001, Кыргызская Республика

Шлейфер Светлана Григорьевна — кандидат медицинских наук, доцент; ответственная за НИРС кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Кыргызско-Российского славянского университета имени Б.Н. Ельцина.

<https://orcid.org/0000-0003-1437-7696>

Андрианова Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, и. о. доцента; старший преподаватель кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Кыргызско-Российского славянского университета имени Б.Н. Ельцина.

<https://orcid.org/0000-0002-7565-9892>

Жусупова Асель Талгатбековна — кандидат медицинских наук, и.о. доцента; старший преподаватель кафедры неврологии и клинической генетики Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.

<https://orcid.org/0000-0001-8430-9504>

Nargiza T. Chekeeva* — Neurologist of the National Hospital under the Ministry of Health and Social Development of the Kyrgyz Republic.

<https://orcid.org/0000-0002-2285-7705>

Contact information: e-mail: chekeeva.n@gmail.com;
Togolok Moldo str. 1, Bishkek, 720001, Kyrgyz Republic

Svetlana G. Shleifer — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Students' Scientific Research Responsible Person of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University.

<https://orcid.org/0000-0003-1437-7696>

Elena V. Andrianova — Cand. Sci. (Med.), Acting Assoc. Prof.; Senior Prof., Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University.

<https://orcid.org/0000-0002-7565-9892>

Asel T. Jusupova — Cand. Sci. (Med.), Acting Assoc. Prof.; Senior Prof., Department of Neurology and Clinical Genetics, Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy.

<https://orcid.org/0000-0001-8430-9504>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

