

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

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
31
Vol.

№ 2, 2024



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 31, № 2, 2024

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. 31, No 2, 2024

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Цель журнала — содействие развитию фундаментальных и научно-практических медицинских исследований в области медико-биологических наук, клинической медицины и профилактической медицины, а также ознакомление широкой врачебной аудитории с инновационными медицинскими технологиями. Целевая аудитория включает медицинских ученых и практиков, специалистов в области управления здравоохранения, студентов и аспирантов медицинских специальностей, врачей-ординаторов. Каждый выпуск посвящен нескольким областям медицинской науки, включая специальности: Акушерство и гинекология; Оториноларингология; Внутренние болезни; Кардиология; Педиатрия; Дерматовенерология; Неврология; Онкология, лучевая терапия; Лучевая диагностика; Стоматология; Хирургия; Анестезиология и реаниматология; Сердечно-сосудистая хирургия; Об-

щественное здоровье, организация и социология здравоохранения; Патологическая анатомия; Патологическая физиология; Судебная медицина; Фармакология, Клиническая фармакология.

Особенное внимание уделяется региональным особенностям диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал открыт для сотрудничества с российскими специалистами и специалистами ближнего и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки и Америки. Редакция принимает статьи на английском и русском языке. Лучшие по мнению редакционной коллегии русскоязычные статьи переводятся на английский язык. Статьи, поступившие в редакцию на английском языке, публикуются в сопровождении русскоязычных метаданных.

РЕДАКЦИЯ

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).

Заместитель главного редактора

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).

Заведующая редакцией

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

Специалист по этике научных публикаций

Ковелина Татьяна Афанасьевна — доктор философских наук, профессор, заведующая кафедрой философии, психологии и педагогики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

Специалист по медицинской статистике (био статистик)

Зобенко Владимир Яковлевич — кандидат технических наук, доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины; доцент кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

Ответственный секретарь

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Клиническая медицина

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии с клиникой института медицинского образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Неврология];

Аникин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом патологии наружного, среднего и внутреннего уха федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Санкт-Петербург-

ский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Оториноларингология];

Ашрафян Левон Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора, директор института онкогинекологии и маммологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Акушерство и гинекология; Онкология, лучевая терапия];

Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии института сердца и сосудов, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Дурново Евгения Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, директор Института стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Нижний Новгород, Россия) [Стоматология];

Коваленко Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология; хирургия];

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия) [Кардиология];

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

Малявская Светлана Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия) [Педиатрия];

Профилактическая медицина

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) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения; Кардиология];

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук,

Медико-биологические науки

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного обра-

Мурашкин Николай Николаевич — доктор медицинских наук, профессор; заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология; Педиатрия];

Попов Вадим Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением кардиохирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

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) [Лучевая диагностика];

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) [Внутренние болезни; Кардиология];

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) [Педиатрия];

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) [Хирургия];

академик Академии наук Грузии, почетный профессор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия) [Клиническая иммунология, аллергология];

заведующий кафедрой патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Патологическая физиология; Биохимия];

Воронина Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки, отличник здравоохранения, заведующая лабораторией психофармакологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва, Россия) [Фармакология, клиническая фармакология];

Зефиров Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Россия) [Патологическая физиология; Физиология человека и животных];

Иностранные члены редакционной коллегии

Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии 2 Самаркандского государственного медицинского университета (Самарканд, Узбекистан);

Бизунок Наталья Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь);

Фридхельм Диль — профессор, заведующий лабораторией кафедры экотрофологии Фульдского университета прикладных наук (Фульда, Германия);

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

Жадкевич Михаил Михайлович — кандидат медицинских наук, PhD, сердечно-сосудистый торакальный хирург Self Regional Hospital, Greenwood, SC (Гринвуд, США);

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

Джорджи Вальтер Каноника — доктор медицинских наук, профессор больницы Университета исследований заболеваний

Надеев Александр Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия) [Патологическая анатомия];

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) [Судебная медицина];

респираторной системы «Humanitas» (Рощано-Милан, Италия);

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

Ризаев Жасур Алимджанович — доктор медицинских наук, профессор, ректор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Самаркандского государственного медицинского университета;

Рубникович Сергей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, ректор учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь);

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

Щетгле Филипп Бастиан — профессор, директор института Ortho Health (Мюнхен, Германия);

Шомуродов Кахрамон Эркинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии, проректор по научной работе и инновациям Ташкентского государственного стоматологического института (Ташкент, Узбекистан).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, ректор, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии федерального

Клиническая медицина

Абдулкеримов Хийир Тагирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии, оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Россия) [Оториноларингология];

Базин Игорь Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Ми-

нистерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия];

нистерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия];

Барбухатти Кирилл Олегович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, за-

ведущий кафедрой медицинской реабилитации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия) [Внутренние болезни];

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) [Стоматология; Паталогическая физиология];

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Хирургия];

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) [Неврология];

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Внутренние болезни; Кардиология];

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) [Анестезиология и реаниматология];

Кузовлев Артем Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», руководитель научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского (Москва, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

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) [Акушерство и гинекология];

Ломоносов Константин Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской клинической больницы №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

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» Федерального медико-биологического агентства (Москва, Россия) [Урология и андрология];

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) [Урология и андрология];

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Акушерство и гинекология];

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) [Лучевая диагностика; Акушерство и гинекология];

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) [Оториноларингология];

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» Министерства 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) [Хирургия];

Теплюк Наталия Павловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, специалист лечебно-диагностического отделения №2 (с функциями приемного отделения) клиники кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова универ-

ситетской клинической больницы №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделением реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии федерального государст-

венного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

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

Профилактическая медицина

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) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения];

Ханферьян Роман Авакович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дермато-венерологии и аллергологии с курсом косметологии, профессор кафедры управления сестринской деятельностью Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия) [Аллергология и иммунология].

Медико-биологические науки

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) [Судебная медицина];

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) [Патологическая анатомия];

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) [Патологическая анатомия]

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-Петербург, Россия) [Судебная медицина].

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik

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.
Реклама:	Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Кубанский научный медицинский вестник», располагающейся по адресу < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации правомерной и корректной рекламы.
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:	17.04.2024
Дата выхода в свет:	29.04.2024

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

AIM AND SCOPE

Kuban Scientific Medical Bulletin aims to contribute to the development of fundamental and applied knowledge in the field of medical sciences, including clinical and preventive medicine, innovative medical technologies. The target audience includes medical researchers, clinicians, practitioners, health care providers, medical students and PhD researchers. Each issue focuses on several areas of medical research: Obstetrics and Gynecology; Otorhinolaryngology; Internal Medicine; Cardiology; Pediatrics; Dermatovenereology; Neurology; Oncology and Radiation Therapy; Radiation Diagnostics; Dentistry; Surgery; Anesthesiology and Resuscitation; Cardiovascular Surgery;

Public Health, Organization and Sociology of Health Care; Pathological Anatomy; Pathological Physiology; Forensic Medicine; Pharmacology, Clinical Pharmacology.

Particular attention is paid to regional aspects in the diagnostics and treatment of various diseases, as well as health care organization in the South of Russia.

The journal welcomes contributions from medical researchers and practitioners working in Russia and other countries. The Journal publishes articles in Russian and English. The most significant studies presented in Russian are translated into English. Articles submitted in English are published with Russian-language metadata.

EDITORIAL TEAM

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).

Deputy editor-in-chief

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

Managing editor

Lida K. Kovaleva — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., of the Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

Ethicist of scientific publications

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

Medical statistician (biostatistician)

Vladimir Ya. Zobenko — Cand. Sci. (Engineering), Assoc. Prof. of the Department of Public Health, Health Care and the History of Medicine; Assoc. Prof. of the Department of Human Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

Executive secretary

Irina L. Cherednik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Human Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

EDITORIAL BOARD

Clinical Medicine

Tatyana M. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of the Medical Education Institute, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Nervous Diseases];

Igor A. Anikin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of the External, Middle and Internal Ear Pathology, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St. Petersburg, Russia) [Otorhinolaryngology];

Levon A. Ashrafyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Institute of Cancer Gynaecology and Breast Care “V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology” (Moscow, Russia) [Obstetrics and Gynecology; Oncology and Radiation Therapy];

Aleksandr F. Chernousov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the N.N. Burdenko Clinic of Theoretical Surgery No. 1 of the Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Surgery];

Mikhail L. Gordeev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery of the Institute of Heart and Vessels, Head of the Department of Cardiovascular Surgery of the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Cardiovascular surgery];

Evgenia A. Durnovo — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia) [Dentistry];

Lyubov A. Kharitonova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics with the Course of Children Infectious Diseases of the Faculty of Post-Graduate Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) [Paediatrics];

Yury A. Kovalenko — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment, A.V. Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Oncology; Surgery];

Yuriy M. Lopatin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of the Russian Federation, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery of the Institute for Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Cardiology];

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

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Svetlana I. Malyavskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) (Scopus Author ID, RSCI SPIN, ORCID ID, Researcher ID, PubMed) [Paediatrics];

Nikolay N. Murashkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatology with the Laser Surgery Group, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia) [Skin and Venereal Diseases; Pediatrics];

Vadim A. Popov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Cardiac Surgery, A.V. Vishnevskiy National Medical

Research Center for Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

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

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

Preventive Medicine

Anna V. Kontsevaya — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science and Analytical Work, National Medical Research Centre of Therapy and Disease Prevention (Moscow, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine; Cardiology];

Revaz I. Sepiashvili — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, Honorary Professor, Kuban State Medical University, Head of the Department of Allergology and Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Clinical Immunology and Allergology];

Medical and Biological Sciences

Ilya M. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honoured Worker of Science of the Russian Federation, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Physiology; Biochemistry];

Alexander P. Nadeev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University [Pathological Anatomy];

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

Tatyana A. Voronina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Scientist, Outstanding Health Care Worker, Head of the Laboratory of Psychopharmacology, V.V. Zakusov Scientific Institute of Pharmacology (Moscow, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology];

Andrey L. Zefirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Human Physiology, Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (Scopus Author ID, RSCI SPIN, ORCID ID, PubMed) [Pathological Physiology; Human and Animal Physiology];

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Nargiza I. Axmedjanova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 2, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan);

Natalya A. Bizunok — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus);

Giorgio W. Canonica — Dr. Sci. (Med.), Professor of Respiratory Medicine Humanitas University & Research Hospital (Rozzano-Milano, Italy);

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

Friedhelm Diehl — Professor, Head of Laboratory, Department of Ecotrophology, Fulda University of Applied Sciences (Fulda, Germany);

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

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

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

Jasur A. Rizaev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector, Professor of the Department of Public Health and Health Care, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan);

Sergey P. Rubnikovich — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Rector of Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus);

Philipp B. Schoettle — Prof., Director of the Ortho Health Institute (Munich, Germany);

Kakhramon E. Shomurodov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Vice-Rector for Research and Innovation of the Tashkent State Dental Institute (Tashkent, Uzbekistan);

Mikhail M. Zhadkevich — Cand. Sci. (Med.), PhD, Cardiovascular Thoracic Surgeon at the Self Regional Hospital, Greenwood, SC (Greenwood, USA)

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Sergey N. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rector, Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Life

Clinical Medicine

Khiyir T. Abdulkerimov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry, Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia) [Otorhinolaryngology];

Igor S. Bazin — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Leading Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology [Oncology and Radiation Therapy];

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

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, Kuban State Medical University (Sochi, Russia) [Internal Medicine];

Eduard R. Charchyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Restorative Cardiovascular Surgery, B.V. Petrovskiy Russian Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Vladimir M. Durlshter — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgery No. 3 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Surgery];

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

Natalya E. Ivanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Scientific Department, A.L. Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute (Branch of V.A. Almazov National Medical Research Centre) (St. Petersburg, Russia) [Nervous Diseases];

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

Mikhail Yu. Kirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Anaesthesiology and Resuscitation Science, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) [Anaesthesiology and Resuscitation];

Artyem N. Kuzovlyev — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Director of the Federal Scientific Clinical Centre of Resuscitation Science and Rehabilitation Science, Head of V.A. Negovskiy Research

Style and Epidemiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) ([Public Health, Organization and Social Science in Medicine];

Institute of General Resuscitation Science (Moscow, Russia) [Anaesthesiology and Resuscitation];

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

Konstantin M. Lomonosov — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Dermatovenerology];

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

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

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

Aleksey V. Pomortsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of X-Ray Diagnostics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Radiation Diagnostics; Obstetrics and Gynaecology];

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

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

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

Natalia P. Teplyuk — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases; Specialist of the Diagnostic and Treatment Department No. 2 (with the functions of an admission unit), V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Dermatovenerology];

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Preventive Medicine

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

Roman A. Khanferyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases and Allergology With a Course of Cosmetology; Prof., Department of Nursing Management, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Allergology and Immunology];

Medical and Biological Sciences

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

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

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

Igor A. Tolmachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, S.M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, Russia) [Forensic Medicine].

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

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.
Advertising:	The editorial board is responsible for the placement of advertising materials within the limits established by the advertising policy of the Kuban Scientific Medical Bulletin journal, located at < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. The editorial board takes all measures prescribed by law to publish legitimate and correct advertising.
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:	17.04.2024
Date of publication:	29.04.2024

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

С.Н. Алексеенко, Е.Ф. Филиппов, И.Н. Каграманян, К.И. Мелконян, Д.В. Веселова, К.А.К. Итани, О.В. Свистун, А.Р. Коршок, А.О. Зайцева. Опыт проведения стратегических сессий для повышения качества внедрения бережливых технологий в медицинских организациях Краснодарского края: обсервационное одномоментное исследование 15

З.М. Загдын, Н.В. Кобесов, М.К. Пагиева, М.Д. Васильев, А.С. Галоян. Половозрастные особенности потерь жизненного потенциала с поправкой на инвалидность (DALYs) при туберкулезе в регионе с высокой плотностью населения: когортное ретроспективное исследование 27

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Т.Б. Макухина, Г.А. Пенжоян, М.В. Донцова. Прогнозирование кровотечения в родах у женщин с рубцом на матке как инструмент предупреждения массивной кровопотери: наблюдательное когортное исследование 41

З.К. Шаманова, О.Н. Рисованная, В.Н. Ленев, М.Г. Перикова, О.В. Цымбалов. Микробиологический пейзаж пародонтальных карманов на фоне локальной антибактериальной терапии хронического генерализованного пародонтита: многоцентровое клиническое исследование 55

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Н.В. Кочубейник, А.О. Иванов, В.А. Петров, В.С. Грошили, А.А. Танова, В.Р. Гостев. Оценка антигипоксических эффектов лечебных дыхательных смесей с высоким содержанием аргона на примере острой кровопотери лабораторных животных: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование 69

И.Н. Тюренков, А.В. Смирнов, М.Р. Экова, Н.В. Григорьева, Д.С. Медников. Морфофункциональные изменения в вентральном и дорсальном гиппокампе взрослых крыс при воздействии хронического мягкого стресса: доклиническое экспериментальное исследование 80

И.А. Тхакушинов, С.П. Лысенков, Н.Б. Корчажкина, Д.В. Муженя, А.Р. Тугуз. Гендерные и возрастные особенности аутофагии у мужчин и женщин в условиях проведения комплексной оздоровительной программы: проспективное наблюдательное исследование 95

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Д.Р. Сабирова, Д.И. Садыкова, А.А. Кучерявая, А.А. Кашина, Л.А. Сабирова. Инфантильная форма болезни Помпе с CRIM-отрицательным статусом, долгосрочное наблюдение за эффектом ферментозаместительной терапии: клинический случай 107

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

PREVENTIVE MEDICINE

Sergey N. Alekseenko, Evgeny F. Filippov, Igor N. Kagramanyan, Karina I. Melkonian, Daria V. Veselova, Kristina A. K. Itani, Olesya V. Svistun, Alina R. Korshok, Anna O. Zaitseva. Experience of strategic sessions to improve the quality of lean technology implementation in medical organizations in Krasnodar Krai: a one-stage observational study 15

Zinaida M. Zagdyn, Nikolay V. Kobesov, Madina K. Pagiya, Mikhail D. Vasiliev, Artur S. Galoyan. Gender-age peculiarities of disability-adjusted life years (DALYs) in tuberculosis in a high-density region: a retrospective cohort study 27

CLINICAL MEDICINE

Tatiana B. Makukhina, Grigory A. Penzhoyan, Mariya V. Dontsova. Prediction of bleeding in labor in women with uterine scar as a tool to prevent massive blood loss: an observational cohort study 41

Zukhra K. Shamanova, Olga N. Risovannaya, Vadim N. Lenev, Maria G. Perikova, Oleg V. Tsymbalov. Microbial landscape of periodontal pockets against local antibacterial therapy of chronic generalized periodontitis: a multicenter clinical trial 55

BIOMEDICAL SCIENCES

Nikolay V. Kochubeinik, Andrey O. Ivanov, Vasily A. Petrov, Vitaly S. Groshilin, Anastasia A. Tanova, Vyacheslav R. Gostev. Evaluation of antihypoxic effects of therapeutic breathing mixtures with high argon content on the example of acute blood loss in laboratory animals: A preclinical randomized experimental study 70

Ivan N. Tyurenkov, Aleksey V. Smirnov, Maria R. Ekova, Natalya V. Grigorieva, Dmitriy S. Mednikov. Morphofunctional changes in ventral and dorsal hippocampus in adult rats after chronic mild stress: a preclinical experimental study 80

Ibragim A. Tkhakushinov, Sergei P. Lysenkov, Natalia B. Korchazhkina, Dmitriy V. Muzhenya, Aminat R. Tuguz. Gender and age peculiarities of autophagy in men and women induced by a comprehensive wellness program: a prospective observational study 95

CLINICAL CASES

Dina R. Sabirova, Dinara I. Sadykova, Anna A. Kucheryavaya, Anzhela A. Kashina, Laysan A. Sabirova. CRIM-negative infantile Pompe disease, long-term observation of the effect of enzyme replacement therapy: a clinical case 107



Опыт проведения стратегических сессий для повышения качества внедрения бережливых технологий в медицинских организациях Краснодарского края: обсервационное одномоментное исследование

С.Н. Алексеев¹, Е.Ф. Филиппов^{1,2}, И.Н. Каграманян³, К.И. Мелконян¹, Д.В. Веселова¹,
К.А.К. Итани⁴, О.В. Свистун¹, А.Р. Коршок¹, А.О. Зайцева¹

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 Министерство здравоохранения Краснодарского края, ул. Коммунаров, д. 276/1, г. Краснодар, 350063, Россия

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

⁴ Региональный центр первичной медико-санитарной помощи Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Стремление к повышению ценности в процессах, положенное в основу роста качества оказываемых услуг, является одним из принципов бережливого производства. Данные подходы реализуются в медицинских организациях в рамках национального проекта «Здравоохранение» и федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи». Высокоэффективным методом позитивных изменений может стать внедрение бережливых технологий на всех уровнях работы организации. В 2023 г. в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации совместно с Министерством здравоохранения Краснодарского края и региональным центром первичной медико-санитарной помощи прошла стратегическая сессия, направленная на выявление проблемных процессов в медицинских организациях края и совместный поиск путей их решения, в которой приняли участие 73 организации первичного звена здравоохранения. Результаты стали основой для проведения исследования проектной деятельности медицинских организаций. **Цель исследования.** Анализ текущего состояния проектной деятельности медицинских организаций Краснодарского края по достижению «новой модели» посредством внедрения бережливых технологий. **Методы.** Проведено обсервационное одномоментное исследование в два этапа. Первый этап состоял из включенного наблюдения, по результатам которого был составлен инструментарий. Реализация второго этапа исследования включала в себя проведение анкетного опроса и анализ информации. Данные, полученные в результате проведения анкетного опроса и наблюдения, были закодированы, распределение и частота были выявлены с помощью частотного анализа и подсчета средних. Помимо этого, был применен метод качественной интерпретации открытых вопросов. **Результаты.** Анализ показал, что наиболее распространены проекты по формированию и развитию доступности медицинской помощи для населения (50,6%), среди которых можно выделить проекты с инклюзивной направленностью и предоставлением врачебной помощи маломобильным пациентам на дому. Также было выявлено, что на 2024 г. в 47 организациях запланированы к реализации с помощью инструментов бережливых технологий 42 проекта по четырем направлениям. Исследование вывило, что 91,49% проектов не предполагали в своей структуре расчета финансовой эффективности и оценки результатов проектов в денежном эквиваленте. При этом у 8,51% проводивших расчет эффективности отсутствовала методология анализа, а также отмечалась поверхностность выполнения расчетов. Из всех участников 53,19% сообщили о необходимости помощи в организации и реализации проектной деятельности, а 36,17% участников имели достаточно ресурсов, чтобы справляться собственными силами. Тремя наиболее проблемными процессами; требующими совместной проработки с коллегами, стали «Сокращение времени ожидания пациентами консультации в краевых медицинских организациях», «Оформление льготных рецептов» и «Профилактический медицинский осмотр и диспансеризация». **Заключение.** Опыт проведения стратегической сессии в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации оказался эффективным для повышения качества внедрения бережливых технологий в медицинских организациях Краснодарского края. Проведенное исследование позволило провести оценку текущего состояния проектной деятельности медицинских организаций по достижению «новой модели» посредством внедрения бережливых технологий, выявить наиболее распространенные направления проектной деятельности и основные проблемы. На основании данного анализа можно сделать вывод о положительной тенденции в вопросе улучшения качества работы медицинских организаций Краснодарского края и распространении внедрения бережливых технологий в первичном звене здравоохранения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бережливые технологии, стратегическая сессия, медицинские организации доступность и качество медицинской помощи, критерии новой модели

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Алексеев С.Н., Филиппов Е.Ф., Каграманян И.Н., Мелконян К.И., Веселова Д.В., Итани К.А.К., Свистун О.В., Коршок А.Р., Зайцева А.О. Опыт проведения стратегических сессий для повышения качества внедрения бережливых

технологий в медицинских организациях Краснодарского края: обсервационное одномоментное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(2):15–26. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-15-26>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.
КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: один из авторов — доктор медицинских наук, доцент Алексеенко С. Н. является председателем редакционного совета журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), 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 № 95 от 15.02.2020 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: С.Н. Алексеенко, Е.Ф. Филиппов, И.Н. Каграманян, К.И. Мелконян, Д.В. Веселова, К.А.К. Итани, О.В. Свистун, А.Р. Коршок, А.О. Зайцева — разработка концепции и дизайна исследования; А.О. Зайцева — сбор данных; К.И. Мелконян, Д.В. Веселова, О.В. Свистун, А.Р. Коршок — анализ и интерпретация результатов, А.Р. Коршок — обзор литературы, проведение статистического анализа; Д.В. Веселова, О.В. Свистун, А.Р. Коршок, А.О. Зайцева — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; С.Н. Алексеенко, Е.Ф. Филиппов, И.Н. Каграманян, К.И. Мелконян, К.А.К. Итани — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Веселова Дарья Валерьевна, кандидат фармацевтических наук, начальник отдела по инновационной деятельности, доцент кафедры профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: veselovadv@ksma.ru

Получена: 30.11.2023 / Получена после доработки: 26.02.2024 / Принята к публикации: 12.03.2024

Experience of strategic sessions to improve the quality of lean technology implementation in medical organizations in Krasnodar Krai: a one-stage observational study

Sergey N. Alekseenko¹, Evgeny F. Filippov^{1,2}, Igor N. Kagramanyan³, Karina I. Melkonian¹, Daria V. Veselova¹, Kristina A. K. Itani⁴, Olesya V. Svistun¹, Alina R. Korshok¹, Anna O. Zaitseva¹

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

² Ministry of Health of Krasnodar Krai, Kommunarov str., 276/1, Krasnodar, 350063, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya str., 8, build. 2, Moscow, 119048, Russia

⁴ Regional Center for Primary Health Care of Krasnodar Krai, 1 Maya str., 167, Krasnodar, 350086, Russia

ABSTRACT

Background. Lean production is mainly focused on increasing value in processes and improving the quality of services provided. These principles are implemented in medical organizations within the framework of the national project “Healthcare” and the federal project “Development of the Primary Healthcare System”. Introduction of lean technologies at all levels of the organization can serve as a highly effective method of positive changes. In 2023, Kuban State Medical University, together with the Ministry of Health of Krasnodar Krai and the Regional Center for Primary Healthcare, held a strategic session aimed at identifying problematic processes in medical organizations of the region and jointly searching for ways to solve them. The session involved 73 primary healthcare organizations. Its results formed the basis for a study of the project activity of medical organizations. **Objective.** To analyze the current state of project activities of medical organizations in Krasnodar Krai to achieve a “new model” through the introduction of lean technologies. **Methods.** A one-stage observational study was carried out in two steps. The first step involved participant observation. Its results determined a set of tools to be compiled. The second step of the study included a questionnaire survey and analysis of information. The data obtained from the questionnaire survey and observation were coded, the distribution and frequency were identified using frequency analysis and calculation of mean values. The qualitative analysis of open-ended questions was additionally applied. **Results.** The analysis showed that the prevailing number of projects are aimed at forming and developing the availability of medical care for the population (50.6%), including projects focused on inclusiveness and provision of medical care to low-mobility patients at home. It was also revealed that 42 projects in four areas are planned for implementation in 47 organizations using lean technology tools in 2024. The study showed that 91.49% of projects failed to calculate financial efficiency and evaluate project results in monetary terms. Meanwhile, 8.51% of those who carried out the efficiency calculations lacked an analysis methodology and revealed the superficiality of the calculations. Of all the participants, 53.19% reported the need for help in organizing and implementing project activities, and 36.17% of the participants had enough resources to cope on their own. The three most problematic processes requiring

joint work with colleagues included “Reducing the wait times for healthcare in regional medical organizations,” “Registration of discounted prescriptions” and “Preventive medical examination and dispensary.” **Conclusion.** The experience of a strategic session at Kuban State Medical University proved to be effective in improving the quality of implementation of lean technologies in medical organizations of Krasnodar Krai. The study was instrumental in assessing the current state of the project activities of medical organizations to achieve a “new model” through the introduction of lean technologies, as well as in identifying the most common areas of project activities and the main problems. The performed analysis revealed a positive trend in improving the quality of work of medical organizations in Krasnodar Krai and disseminating the lean technologies in primary healthcare.

KEYWORDS: lean technologies, strategic session, medical organizations, availability and quality of medical care, criteria of a new model

FOR CITATION: Alekseenko S.N., Filippov E.F., Kagramanyan I.N., Melkonian K.I., Veselova D.V., Itani K.A.K., Svistun O.V., Korshok A.R., Zaitseva A.O. Experience of strategic sessions to improve the quality of lean technology implementation in medical organizations in Krasnodar Krai: A one-stage observational study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(2):15–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-15-26>

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

CONFLICT OF INTEREST: One of the authors — Alekseenko S.N., Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., is the head of editorial board of Kuban Scientific Medical Bulletin. The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the study have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

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 (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 95 of February 15, 2020.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: S.N. Alekseenko, E.F. Filippov, I.N. Kagramanyan, K.I. Melkonian, D.V. Veselova, K.A.K. Itani, O.V. Svistun, A.R. Korshok, A.O. Zaitseva — concept statement and contribution to the scientific layout; A.O. Zaitseva — data collection; K.I. Melkonian, D.V. Veselova, K.A.K. Itani, O.V. Svistun, A.R. Korshok — analysis and interpretation of the results, A.R. Korshok — literature review, statistical analysis; D.V. Veselova, K.A.K. Itani, O.V. Svistun, A.R. Korshok, A.O. Zaitseva — drafting the manuscript and preparing its final version; S.N. Alekseenko, E.F. Filippov, I.N. Kagramanyan, K.I. Melkonian, K.A.K. Itani — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Daria V. Veselova, Cand. Sci. (Pharmacy), Head of the Department for Innovation, Assoc. Prof., Department of Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology, Kuban State Medical University, Russian Federation. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: veselovadv@ksma.ru

Received: 30.11.2023 / **Received after revision:** 26.02.2024 / **Accepted:** 12.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Стремление к повышению ценности в процессах, положенное в основу роста качества оказываемых услуг является одним из принципов бережливого производства^{1,2}. Данные подходы реализуются в медицинских организациях в рамках национального проекта «Здравоохранение»³ и федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи»⁴. Как правило, для этого требуются не только ресурсовложения, но и частичная трансформация существующих паттернов и механизмов внутри системы. Следовательно, высокоэффективным методом позитивных изменений может стать внедрение бережливых технологий на всех уровнях работы организации [1–5]. Согласно

паспорту федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи», инициированного Министерством здравоохранения Российской Федерации к 2024 году, в 77,6% медицинских организаций, участвующих в создании и тиражировании «Новой модели организации оказания медицинской помощи», должна быть оптимизирована работа, сокращено время ожидания в очереди при обращении граждан в поликлиники, упрощена процедура записи на прием ко врачу, повышена доступность первичной медико-санитарной помощи для граждан⁵. Что отвечает национальной цели Российской Федерации и приведет к повышению ожидаемой продолжительности жизни населения до 78 лет [5–10].

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации; Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом». *Федеральный проект «Бережливая поликлиника». Применение методов бережливого производства в медицинских организациях. Открытие проектов по улучшениям. Методические рекомендации*. Available: <https://docs.cntd.ru/document/561183958>

² Министерство здравоохранения Российской Федерации; Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом»; ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. *Организация процесса диспансеризации на принципах бережливого производства. Методические рекомендации*. Available: <https://legalacts.ru/doc/organizatsiya-protsesssa-dispanserizatsii-na-printsipakh-berezhlivogo-proizvodstva-metodicheskie-rekomendatsii/>

³ *Паспорт национального проекта «Здравоохранение»* (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. № 16).

⁴ *Паспорт федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи»* (приложение к протоколу заседания проектного комитета по национальному проекту «Здравоохранение» от 14.12.2018 № 3).

⁵ ГОСТ 3 56407–2015. *Национальный стандарт Российской Федерации. Бережливое производство. Основные методы и инструменты* (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 27.05.2015 № 448-ст).

Для достижения целей проекта Министерством здравоохранения Российской Федерации были разработаны методические рекомендации по созданию новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, согласно которым по 24 критериям оценивается внедрение бережливых технологий в первичном звене здравоохранения⁶. Существуют три уровня достижения данных критериев в структурных подразделениях медицинских организаций, для этого осуществляется проектная деятельность, включающая в себя оценку нынешнего состояния процессов, их оптимизацию и стандартизацию и формирование сквозных клиентских путей, а также последующую оценку и тиражирование лучшего опыта на региональном и федеральном уровнях [11–14].

В рамках реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) реализуется стратегический проект «ЛинЗдрав», результаты которого позволяют рационально использовать человеческий потенциал и экономить материальные ресурсы в медицинских организациях Краснодарского края.

В 2023 г. в ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России совместно с Министерством здравоохранения Краснодарского края и региональным центром первичной медико-санитарной помощи прошла стратегическая сессия, направленная на выявление проблемных процессов в медицинских организациях края. В мероприятии приняли участие представители 73 организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, для обсуждения основных проблем в отрасли и поиска возможных способов их совместного эффективного решения.

Присутствующие на мероприятии специалисты получили возможность выстроить профессиональное взаимодействие, основанное на обмене опытом реализации бережливых проектов в медицинских организациях. В ходе стратегической сессии были собраны эмпирические данные, которые легли в основу анализа актуального состояния реализации проектной деятельности в медицинских организациях.

Цель исследования — анализ текущего состояния проектной деятельности медицинских организаций первичного звена здравоохранения по достижению «новой модели» посредством внедрения бережливых технологий.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одномоментное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России при участии сотрудников и студентов университета, совместно с министром здравоохранения Краснодарского края и представителями регионального

центра первичной медико-санитарной помощи. Сроки проведения исследования в течение ноября 2023 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

Участники стратегической сессии по обсуждению проектов, находящихся на стадии открытия в медицинских организациях первичного звена здравоохранения, ответственные за реализацию проектов по улучшениям.

Критерии невключения

В выборочную совокупность не были включены участники стратегической сессии, у которых отсутствовал опыт реализации проектной деятельности в медицинских организациях.

Критерии исключения

Отказ от предоставления информации для исследования в полном объеме, предусмотренном программой сбора данных.

Описание критериев соответствия

Выборочная совокупность была сформирована по наличию таких критериев, как участие в стратегической сессии, наличие опыта внедрения бережливых проектов и работа в медицинской организации Краснодарского края. Действующим фактором является достижение медицинскими организациями Краснодарского края 1, 2 и 3-го уровня критериев (где третий уровень является целевым и отражает соответствие организации «новой модели», а первый показывает начальное состояние введения инноваций с применением бережливых технологий), что имеет влияние на характер направленности проектов и наличие определенного типа проблем при их реализации [15–18]. На момент исследования организации достигли 1 уровня критериев.

Подбор участников в группы

Участники исследования не были разделены на группы в процессе опроса.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Количественное распределение проведенных в 2023 году проектов по тематикам согласно блокам критериев.

Дополнительные показатели исследования

Количественное распределение запланированных в 2024 году проектов по тематикам согласно блокам критериев; частота применения методов анализа экономической эффективности к результатам реализованных проектов; степень необходимости оказания помощи организациям при проведении проектов; проблемные области проектной деятельности медицинских организаций.

Методы измерения целевых показателей

Исследование проведено в два этапа. Первый этап состоял из включенного наблюдения, по результатам которого авторами был составлен инструментарий (анкета, содержащая как закрытые, так и открытые вопросы для возможности получить не только формализованное мнение ре-

⁶ Приказ Министерства цифрового развития, связи и массовых коммуникаций Российской Федерации «Об утверждении методик расчета целевых показателей национальной цели развития Российской Федерации «Цифровая трансформация» от 18 ноября 2020 г. № 600.

спондентов, но и пояснения к нему). Реализация второго этапа исследования включала в себя проведение анкетного опроса среди респондентов и анализ информации.

Данные, полученные в результате проведения анкетного опроса и наблюдения, были закодированы, распределение и частота были выявлены с помощью частотного анализа и подсчета средних. Помимо этого, был применен метод качественной интерпретации открытых вопросов.

Переменные (*предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта*)

Коррекция результатов не осуществлялась, поскольку сбор данных был выполнен в рамках необходимых критериев и соответствует нормальному распределению генеральной совокупности.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Выборочная совокупность составляет 78 респондентов, являющихся сотрудниками, ответственными за реализацию проектной деятельности с применением инструментов и методов бережливого производства в 47 медицинских организациях Краснодарского края.

Статистические методы

Для обработки информации была произведена кодировка ответов в соответствии с блоками критериев, выделенными в методических материалах. При анализе использован метод вычисления описательных статистик, частотное распределение переменных и подсчет средних значений, для расчета использовались такие программы, как Excel (Microsoft Office, США) и IBM SPSS Statistics 26.0 (An IBM Company, США). Помимо этого, был применен метод качественной интерпретации открытых вопросов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Генеральной совокупностью данного исследования являются сотрудники медицинских организаций Краснодарского края, занимающиеся проектной деятельностью по внедрению бережливых технологий в медицинские организации с целью достижения критериев соответствия новой модели медицинской организации. В выборочную совокупность среди представителей медицинских организаций, присутствующих на стратегической сессии, были отобраны 78 участников исследования по принципу наличия опыта в проектной деятельности и согласию принять участие в исследовании (рисунок 1).

Характеристики выборки (групп) исследования

В анкетном опросе участвовали представители 47 медицинских организаций из 25 муниципальных образований Краснодарского края, которые предоставили информацию по 85 проектам по улучшениям, выполненным с помощью внедрения бережливых технологий. Проекты были дифференцированы по категориям в соответствии с выделенными Министерством здравоохранения блоками критериев «Новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь».

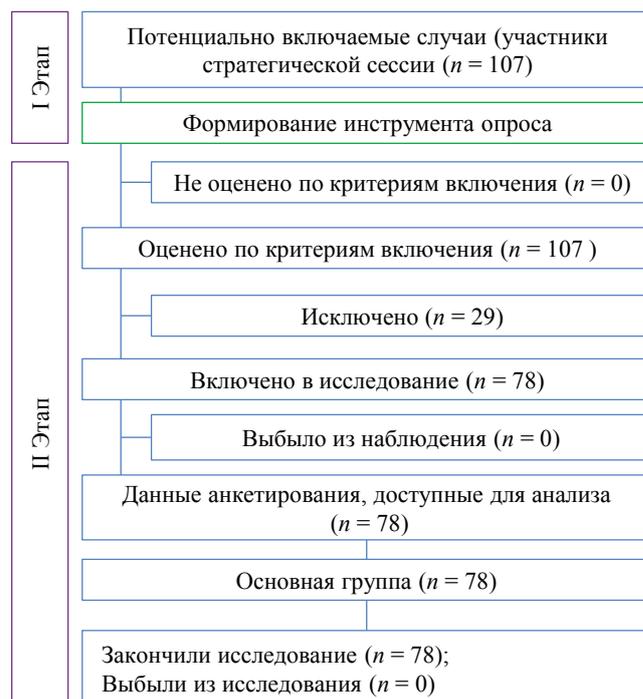


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. 1. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations).

Основные результаты исследования

Первой задачей данной работы стало выявление преобладающей направленности реализованных проектов. В методических материалах представлены девять блоков критериев: «Управление потоками пациентов», «Качество пространства», «Доступность медицинской помощи», «Вовлеченность персонала в улучшение процессов», «Формирование системы управления», «Управление запасами», «Стандартизация процессов», «Качество медицинской помощи», «Эффективность использования оборудования» [11, 19, 20]. Результаты статистического анализа позволяют сделать вывод о том, что пул проектов по улучшению реализуется в рамках четырех блоков критериев: «Управление потоками пациентов», «Качество пространства», «Доступность медицинской помощи» и «Стандартизация процессов» [21].

Процентное распределение проектов по блокам отображено на рисунке 2. Наиболее распространены проекты по формированию и развитию доступности медицинской помощи для населения (50,6%), среди которых можно выделить проекты с инклюзивной направленностью: «Снижение времени проведения диспансеризации детей-сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации», «Диспансеризация льготной категории граждан» и по предоставлению врачебной помощи маломобильным пациентам на дому: «Организация посещений пациентов на дому после вызова скорой помощи», «Увеличение доступности участковой службы».

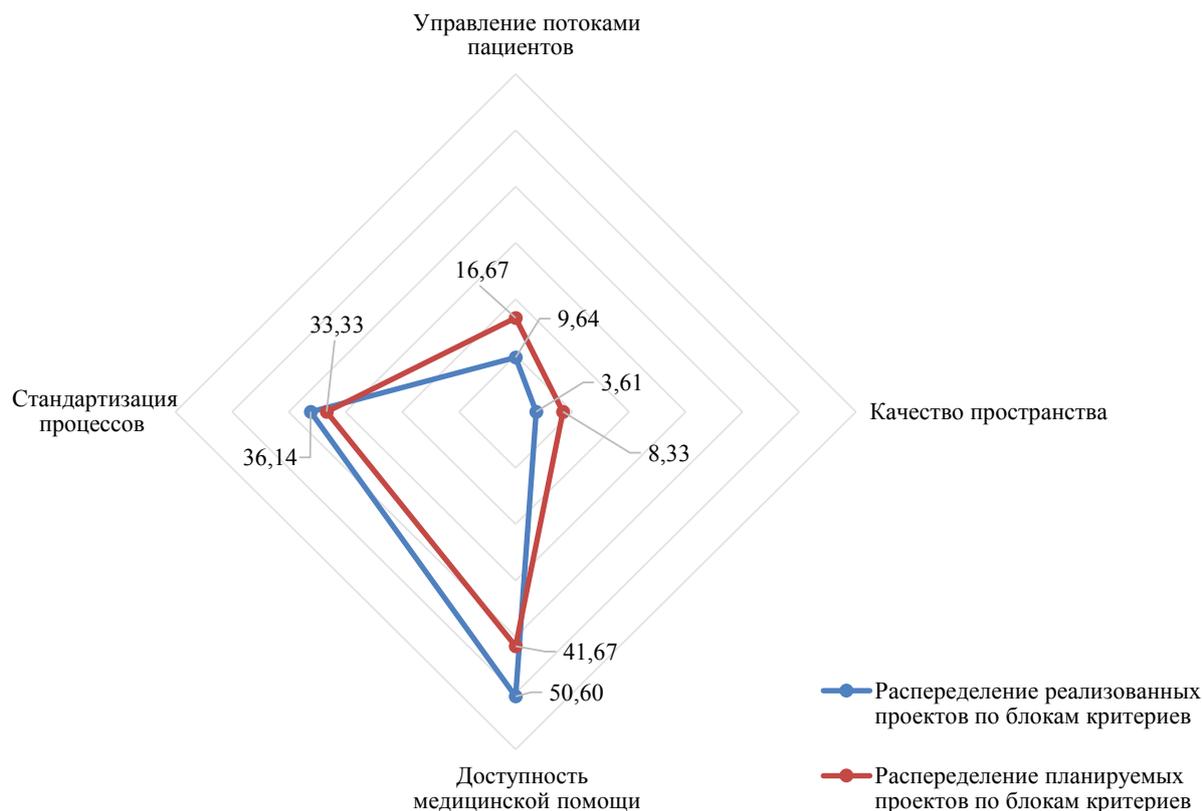


Рис. 2. Распределение проектов по блокам критериев новой модели, %

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Distribution of projects by criteria blocks of the new model, %

Note: performed by the authors.

Также много проектов (36,14%), реализованных в медицинских организациях, относились к блоку критериев «Стандартизация процессов», среди них распространены проекты, направленные на сокращение времени консультации узких специалистов, например: «Сокращение времени приема врача-кардиолога», «Оптимизация приема врача-специалиста», «Сокращение времени на подготовку направления на консультацию с применением телемедицинских технологий», «Сокращение времени вакцинации».

Блок «Управление потоками пациентов» представлен менее многочисленно и составляет 9,64% проектов от всех реализованных в 2023 году. Примерами могут служить такие проекты, как: «Снижение количества пересечений потоков при проведении диспансеризации и профосмотров несовершеннолетних с иными потоками пациентов в поликлинике», «Создание сквозного медицинского потока в процессе проведения онкологической диагностики пациенток маммологического профиля», «Маршрутизация при проведении диспансеризации детей-сирот».

Наименее широко представленными являются проекты, направленные на достижение реализации блока критериев «Качество пространства», они составляют 3,61% от общего количества. Примером могут служить такие проекты, как: «Создание зоны комфортного ожидания в холле», «Реорганизация процедурного кабинета», «Ремонт кабинета функциональной диагностики».

Далее оценивали направленность предстоящей проектной деятельности в учреждениях здравоохранения. Было выявлено, что на 2024 г. в 47 организациях запланированы к реализации с помощью инструментов бережливых технологий 42 проекта по четырем направлениям, аналогичным предшествующему временному периоду. Процентное распределение плановых проектов по критериям отражены на рисунке 2.

Наибольшую долю среди планируемых к реализации в 2024 году проектов, как и в 2023 году, занимают проекты, направленные на достижение критерия «Доступность медицинской помощи». Они составляют 41,67% от общего числа проектов, что в то же время отображает существенное сокращение доли проектов по данному блоку критериев. Причиной этого может быть достижение организациями соответствия данному критерию путем реализации проектов с сохранением устойчивого результата и снижения необходимости создания новых проектов по данному направлению. Основные направления планируемых проектов в рамках данного блока — это выписка льготных лекарственных препаратов, оформление документов для прохождения медико-социальной экспертизы и сокращение времени ожидания приема в очереди.

Блок критериев «Стандартизация процессов» занимает второе место по количеству запланированных проектов, что составляет 33,3% от общего числа. В данном блоке распространены проекты, направленные на сокращение

времени проведения диагностического обследования, такие как «Сокращение времени проведения КТ», «Оптимизация работы кабинета УЗИ», и оптимизацию процессов диспансеризации различных социальных групп граждан: «Оптимизация диспансеризации студентов», «Оптимизация диспансеризации детей-сирот»

Отдельной задачей исследования была оценка частоты применения методов анализа экономической эффективности к результатам реализованных проектов. Исследование вывило, что после осуществления 91,49% проектов не был проведен анализ финансовой эффективности, при этом данные проекты изначально не предполагают в своей структуре расчет финансовой эффективности и оценку результатов в денежном эквиваленте.

Среди 8,51% проектов, по окончании которых был проведен расчет эффективности, отмечается ряд проблем. Так, в открытом опросе о сложностях проведения оценки экономических эффектов респонденты отмечали отсутствие осознания необходимости проведения анализа, что может иметь отрицательные последствия для проведения проектов в будущем.

Другой проблемой респонденты считали отсутствие единой методологии анализа, последствием чего может быть разрозненность полученных данных в медицинских организациях и невозможность их дальнейшей систематизации для анализа. Помимо этого, можно сказать о схематичности и поверхностности проведения расчета экономических эффектов. Все эти проблемы проведения анализа финансовой эффективности проектов отражают возможность появления погрешностей и неточностей в результатах, невозможность сравнивать данные различных медицинских учреждений, поскольку они получены путем разных вычислений и несопоставимы. Это, в совокупности с большим количеством проводимых проектов, отражает острую необходимость создания методологии процесса оценки.

Помимо этого, на основании полученных данных можно сказать, что при планировании проектной деятельности для учреждений является нормой изначально не закладывать критерии экономической эффективности в структуру проекта, что подсвечивает серьезную проблему реализации бережливых проектов в медицинских учреждениях.

Изучение наиболее проблемных областей проектной деятельности медицинских организаций, в которых участникам конференции требуется помощь, является последней, завершающей задачей исследования. Для определения необходимости предоставления помощи был создан отдельный вопрос анкеты, который направлен на выявление потребностей организаций в методологической или организационной поддержке. Так, большая часть участников исследования (53,19%) сообщила о необходимости помощи в организации или реализации проектной деятельности; 36,17% участников имеют достаточно ресурсов, чтобы справляться с поставленными задачами собственными силами, а 10,64% затрудняются с ответом, что свидетельствует о необходимости анализа ситуации на местах и более тщательного планирования. Среди видов возможной по-

мощи участниками были обозначены такие необходимые направления, как методическая поддержка при создании проекта, временная помощь «руками» для формирования команды, организации пространства или реализации конкретных мероприятий внутри проекта.

Во время стратегической сессии велась фиксация озвученных проблем представителей практического звена здравоохранения в рамках реализации бережливых проектов для дальнейшего использования информации в исследовании. Участниками мероприятия было озвучено 109 проблемных процессов, случаев и моментов, вызывающих трудности при реализации различных проектов. Далее был проведен анализ полученных данных и структурирование выявленных аспектов по тематикам. Результатом стало выделение 13 категорий, по которым необходимо совместное обсуждение специалистов и методическая поддержка со стороны: 1) профилактический медицинский осмотр и диспансеризация; 2) оформление льготных рецептов; 3) прием специалистов; 4) оформление санитарно-курортной карты/справки; 5) оформление пациентов на медико-социальную экспертизу; 6) вакцинация; 7) организация амбулаторно-поликлинической помощи; 8) организация навигации; 9) маршрутизация пациента при подозрении или выявлении злокачественных новообразований; 10) лечебно-диагностический, профилактический прием врачом маломобильных пациентов; 11) сокращение времени ожидания пациентами консультации в краевых медицинских организациях; 12) сокращение времени ожидания оказания медицинской помощи в условиях центра амбулаторной онкологической помощи; 13) обеспечение планового приема в диагностических кабинетах.

Выделенные категории были использованы при создании инструментария данного исследования для получения подробных статистических данных. Представители медицинских организаций из предложенных тем выбрали наиболее важные для них, требующие совместной проработки с коллегами, данные представлены на рисунке 3. Частотное распределение показало, что тремя наиболее популярными из них стали «Сокращение времени ожидания пациентами консультации в краевых медицинских организациях» — ее выделили 31,91% представителей медицинских организаций, «Оформление льготных рецептов» — 29,80% и «Профилактический медицинский осмотр и диспансеризация» — 27,66%. Наименьшее количество проблем вызывают у представителей практического звена здравоохранения реорганизация и оптимизация таких процессов, как «Вакцинация» — 2,13%, «Сокращение времени ожидания оказания медицинской помощи в условиях центра амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП)» и «Организация навигации помещения» — по 4,26%.

Дополнительные результаты исследования

Не предусмотрены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

На основании проведенного исследования был сделан ряд выводов:

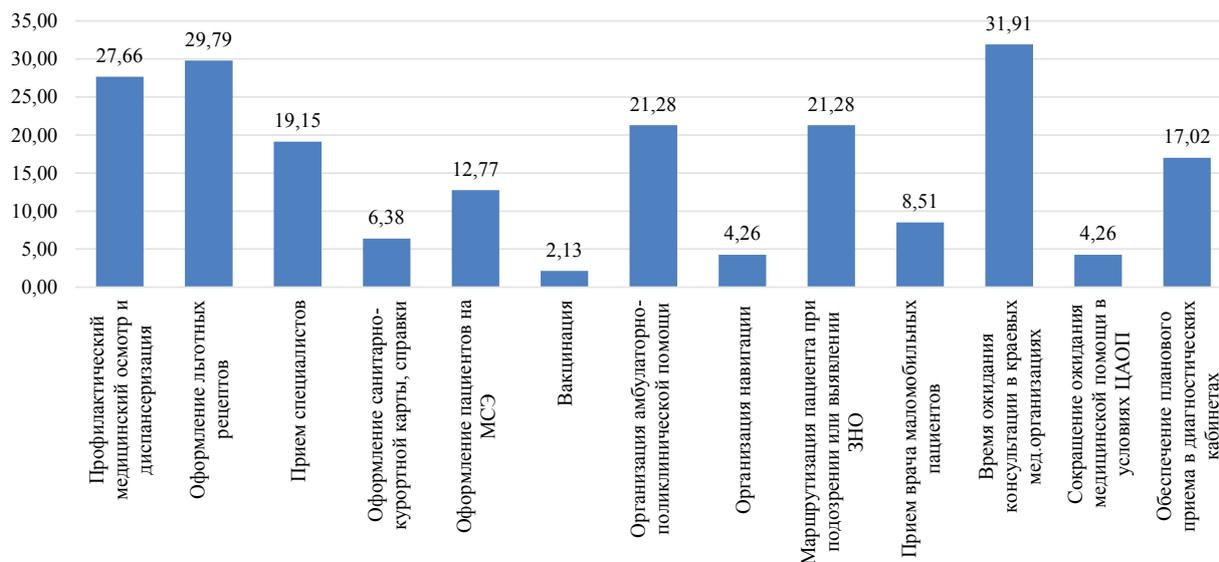


Рис. 3. Частота упоминания проблемных процессов для совместной проработки, %

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: МСЭ — медико-социальная экспертиза; ЗНО — злокачественные новообразования; ЦАОП - центр амбулаторной онкологической помощи

Fig. 3. Frequency of mentioning problematic processes for cooperative elaboration, %

Note: performed by the authors. Abbreviations: МСЭ — medical and social expertise; ЗНО — malignant neoplasms; ЦАОП — center for outpatient oncological care

- основным продуктом коллегиального взаимодействия в рамках проведенной стратегической сессии в Кубанском государственном медицинском университете для повышения качества внедрения бережливых технологий в медицинские организации Краснодарского края стало выстраивание оптимальной системы информационного обмена между сотрудниками медицинских организаций первичного звена здравоохранения, министерством здравоохранения и университетом для совместной проработки проблемных процессов в рабочих процедурах и поиска путей для их устранения;

- среди медицинских организаций первичного звена здравоохранения Краснодарского края, принявших участие в стратегической сессии, выявлен высокий уровень интеграции проектной деятельности с применением бережливых технологий для решения задач выявления наиболее распространенных проблем, оптимизации рутинных процессов и увеличения доступности медицинской помощи в амбулаторных условиях в ходе внедрения стандартов и правил «Новой модели организации оказания медицинской помощи»;

- фокус-направлением в реализации проектов в 2023 году на треке перехода к «Новой модели» стало обеспечение доступности медицинской помощи — 50,6% от числа реализованных проектов;

- установлена необходимость повышения качества реализации проектов в первичном звене практического здравоохранения Краснодарского края через обеспечение методической поддержки сотрудниками университета и регионального центра первичной медико-санитарной помощи Краснодарского края, а также расширения практики привлечения к участию в проектной деятельности обучающихся КубГМУ в процессе прохождения производственной практики;

- выявлена мотивированная потребность необходимости оказания помощи медицинским организациям Краснодарского края при реализации проектов по результатам анкетирования, которая составила 53,19%;

- в связи с недостаточным уровнем применения (менее чем в 10% реализованных инициатив) одним из перспективных направлений повышения вовлеченности в процессы оптимизации и нацеленности на результат можно считать совершенствование методологической проработки и адаптации оценки экономической эффективности реализации проектов и потенциала ее экстраполирования на систему здравоохранения в целом;

- в ключе изучения результатов проектов, реализованных в 2023 году, продуктивного обсуждения и выявления актуальных проблем текущего состояния здравоохранения и перспектив их решения определена и декомпозирована по направлениям проектная повестка на 2024 год, ключевым акцентом которой сохранится дальнейшее повышение возможности беспрепятственного получения медицинской помощи населением региона, в то время как наиболее выраженный прирост внимания будет направлен на управление потоками пациентов и улучшение качества пространства в медицинских организациях.

Ограничения исследования

В исследовании отражены общие статистические данные, характеризующие актуальное состояние проектной деятельности медицинских организаций первичного звена. Для углубленного анализа характеристик, причин и следствий выявленных проблем может быть дополнительно проведено качественное исследование методом интервью.

Интерпретация результатов исследования

Исходя из полученных данных, авторы пришли к выводу о том, что обеспечение доступности медицинской помощи для различных групп населения имеет наибольшую важность для медицинских организаций края при создании и реализации бережливых проектов. Это может свидетельствовать о наличии требующих решения проблем в данной сфере деятельности, которые находятся в поле внимания специалистов и прорабатываются путем применения навыков бережливых технологий.

Отдельно стоит отметить широкое распространение проектов, рассчитанных на повышение качества оказания медицинской помощи для льготных групп граждан, направленных на помощь сиротам, студентам и военным, также внимание уделено оказанию помощи временно или постоянно маломобильным гражданам.

Сложившаяся ситуация имеет тенденцию к положительной динамике и формирует благоприятные условия для роста уровня разработанности проблемы доступности оказания медицинской помощи. Разработка большого количества проектов по блоку способствует развитию отрасли за счет формирования портфеля лучших практик по решению вопросов, связанных с данными критериями, и предоставляет медицинским организациям возможность тиражирования способов увеличения доступности медицинской помощи не только в крае, но и по всей стране.

Респонденты также отмечают актуальность и необходимость совершенствования процессов применения телемедицинских технологий, что отвечает задачам «Стратегии в области цифровой трансформации отраслей экономики, социальной сферы и государственного управления Краснодарского края» от 28.12.2022 г.^{7,8}. Это связано с растущей популярностью дистанционной формы оказания медицинских услуг, распространением онлайн-консилиумов профильных специалистов и вызвано необходимостью оптимизации процессов с помощью проектов в рамках данной области медицины.

Наименьшее распространение имеют проекты, направленные на повышение качества пространства, что можно объяснить ограниченным количеством помещений, их площади и потенциалом назначения. Это обусловлено дефицитом пространства для изменений и преобразований ввиду расположения поликлиник в приспособленных помещениях, в том числе в зданиях — памятниках архитектуры. Однако даже в текущих условиях имеется тенденция к исчерпывающей реализации потенциала улучшений, что в значительной степени обусловлено темпами модернизации и строительства новых медицинских организаций в Российской Федерации. Более того, достижение критерия «Время поиска в си-

стеме навигации поликлиники информации для принятия решения о дальнейшем направлении движения к пункту назначения в каждой точке ветвления маршрутов» реализуется вне проектной деятельности, что также влияет на количество проектов в данном направлении.

Что касается второй задачи исследования, которая отражает анализ запланированных проектов, можно сделать вывод о том, что более чем в два раза увеличится доля проектов, направленных на улучшение качества пространства медицинских учреждений, здесь основными направлениями являются: маршрутизация поликлиники и организация навигации в учреждении. По данным Министерства здравоохранения Краснодарского края, в 2023 г. было построено 8 новых медицинских учреждений, в том числе 5 детских поликлиник, в следующих муниципальных образованиях: Кавказском, Красноармейском, Мостовском, Павловском, Новопокровском, Кушевском, Староминском районах и городе Краснодар, в связи с чем возникла необходимость в открытии проектов, направленных на улучшение качества пространства⁹. Такая динамика отражает позитивные изменения в решении вопроса количества и качества площадей медицинских организаций.

Говоря о динамике внутри структуры проектной деятельности организаций Краснодарского края, стоит также отметить рост доли проектов по блоку критериев «Управление потоками пациентов», что свидетельствует о фокусе внимания специалистов на данное направление.

Также в 2024 году планируется сокращение доли проектов по блоку критериев «Доступность медицинской помощи» на 12,5%. Такая доля запланированных проектов данного типа свидетельствует о снижении необходимости их проведения и, как следствие, о том, что в некоторых организациях Краснодарского края были достигнуты показатели в этом блоке, что отражает их готовность перейти к реализации достижения следующих критериев.

Согласно данным, полученным в результате анкетирования, анализ финансовой эффективности реализованных проектов в медицинских организациях был осуществлен лишь в 4 проектах. Такие результаты могут быть связаны с отсутствием унифицированных методик расчета и непониманием важности их выполнения. Непонимание сотрудниками материальной выгоды для организации от реализации проекта может иметь отрицательные последствия, такие как сопротивление инновациям со стороны сотрудников и негативное отношение к реорганизации процессов. Для решения данной задачи можно использовать «Методику расчета эффективности проектов по оптимизации процессов, реализованных в рамках проекта «Эффективный регион» в регионах-участниках»¹⁰, утвержденную межре-

⁷ Стратегия в области цифровой трансформации отраслей экономики, социальной сферы и государственного управления Краснодарского края от 28.12.2022 г.

⁸ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2021 г. № 3924-р «Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации топливно-энергетического комплекса»

⁹ Федеральный закон от 27 июля 2010 г. № 210-ФЗ «Об организации предоставления государственных и муниципальных услуг».

¹⁰ Постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2021 г. № 542 «Об утверждении методик расчета показателей для оценки эффективности деятельности высших должностных лиц (руководителей высших исполнительных органов государственной власти) субъектов Российской Федерации и деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации, а также о признании утратившими силу отдельных положений постановления Правительства Российской Федерации от 17 июля 2019 г. № 915».

гиональным методическим комитетом АО ПСР «Росатом» (2023). Однако с учетом специфики деятельности медицинских организаций методика требует адаптации [5, 6].

Следующими задачами исследования было охарактеризовать степень необходимости оказания помощи организациям при проведении проектов и исследовать наиболее проблемные области проектной деятельности медицинских организаций. В ходе анкетирования выяснилось, что более чем для половины респондентов актуальна потребность в оказании методической поддержки, проведении хронометражей, картирования выбранных процессов для улучшения и т. п.

Для восполнения такой потребности в Кубанском государственном медицинском университете в 2023 г. был реализован пилотный проект по организации производственной практики студентов на базе учреждений первичного звена здравоохранения «Клиническая практика на должностях среднего медицинского персонала» и организовано проведение циклов повышения квалификации «Внедрение бережливого производства в медицинских организациях: реализация личного проекта» для медицинских работников.

Исследование также показало, что респонденты в основном подчеркивают необходимость улучшения третьего блока критериев — повышение доступности медицинской помощи для пациентов, что подтверждает его

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Мазунина С.Д., Петров С.Б., Мелконян К.И., Веселова Д.В. Анализ ценностных составляющих удовлетворенности первичной медико-санитарной помощью взрослого населения: проспективное наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30(2):44–53. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-44-53>
2. Mazunina SD, Petrov SB, Melkonian KI, Veselova DV. Analysis of Value Dimensions in Public Satisfaction with Primary Health Care: Prospective Observational Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(2):44–53 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-44-53>
3. Шкарин В.В., Симаков С.В., Ивашева В.В., Емельянова О.С., Чепурина Н.Г., Багметов Н.П., Ломовцев М.С. Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. Опыт региона: проблемы, решения. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2020;7–8:20–26. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202007-08020-026>
4. Shkarin VV, Simakov SV, Ivashева VV, Emelyanova OS, Chepurina NG, Bagmetov NP, Lomovtsev MS. A new model of primary health care organization. Volgograd region's case: problems, solutions. *Health Care Standardization Problems*. 2020;7–8:20–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.26347/1607-2502202007-08020-026>
5. Татиевский А.В., Павлова К.А., Барановская С.В., Бойков В.А., Винокурова Д.А., Деев И.А., Кобякова О.С., Минигулов С.Р., Титова М.А., Шибалков И.П., Зима А.П. Опыт применения методов бережливого производства при организации транспортировки биологических образцов в рамках проекта стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ). *Менеджер здравоохранения*. 2021;7:38–46. <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2021-7-38-46>
6. Tatievsky AV, Pavlova KA, Baranovskaya SV, Boykov VA, Vinokurova DA, Deev IA, Kobaykova OS, Minigulov SR, Titova MA, Shibal'kov IP, Zima AP. The experience of lean manufacturing with organizing the transport of biological samples in the context of the antibiotic therapy monitoring strategy project (ATMS). *Manager Zdravoohraneniya*. 2021;7:38–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2021-7-38-46>
7. Городкова С.А., Таскина Е.Б. Особенности управленческих решений в системе здравоохранения на основе принципов бережливого

актуальность и важность на современном этапе развития медицинских организаций. Помимо этого, отдельно отмечаются проблемы, связанные с внедрением технологий цифровой медицины, включающих в себя электронный документооборот, применение телемедицинских технологий, в том числе цифровую модель процесса «бережливо-го производства».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью исследования стояло изучение текущего состояния проектной деятельности медицинских организаций Краснодарского края по достижению «новой модели» посредством внедрения бережливых технологий. В результате проведенного мероприятия удалось выяснить, что основная часть реализованных за 2023 г. проектов в медицинских организациях направлена на выполнение соответствия критериям первого уровня «Новой модели», в то время как запланированные включают в себя и второй уровень. Исходя из этого можно сделать вывод о положительной тенденции в вопросе улучшения качества медицинских организаций Краснодарского края и большем распространении бережливых технологий. Для систематизации опыта проведения стратегической сессии в 2024 г. планируется организация ежеквартальных встреч с работниками медицинских организаций по обсуждению и проработке наиболее актуальных проблем.

производства. *Вестник Забайкальского государственного университета*. 2019;25(5):105–113. <https://doi.org/10.21209/222792452019-255105113>

Gorodkova SA, Taskina EB. Features of management decisions in the health care system based on the principles of lean production. *Vestnik Zabaikal'skogo gosudarstvennogo universiteta*. 2019;25(5):105–113 (In Russ.). <https://doi.org/10.21209/222792452019255105113>

5. Потапов И.В., Овчинников Д.А., Конради А.О. Бережливые технологии в медицинской помощи: текущий статус и дальнейшие возможности в России. Обзор литературы. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2020;6(4):78–103. <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2020-14005>
6. Potapov IV, Ovchinnikov DA, Konradi AO. Lean technologies in healthcare: current state of affairs and future opportunities in Russia. A literature review. *Healthcare Management: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ*. 2020;6(4):78–103 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2020-14005>
7. Сененко А.Ш., Сон И.М., Дзюба Н.А., Захарченко О.О., Терентьева Д.С., Шелгунов В.А. Технологии бережливого производства в реформировании медицинских организаций, оказывающих ПМСП. Аналитический обзор. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2020;66(4):6. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-4-6>
8. Senenko ASH, Son IM, Dzyuba NA, Zaharchenko OO, Terent'eva DS, Shelgunov VA. Lean manufacturing technologies in reforming medical organizations that provide primary health care. Analytical review. *Social aspects of population health*. 2020;66(4):6 (In Russ.). <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-4-6>
9. Аверина С.А., Владыка М.В., Старикова М.С., Чистникова И.В. Научно-прикладные основы развития бережливых технологий в образовательных организациях региона. *Технологии бизнеса и сервиса*. 2022;4:113–123. <https://doi.org/10.18413/2408-9346-2022-8-4-0-9>
10. Averina SA, Vladyka MV, Starikova MS, Chistnikova IV. Scientific and applied foundations for the development of lean technologies in educational organizations of the region. *Technologies of business and service*. 2022;4:113–123. <https://doi.org/10.18413/2408-9346-2022-8-4-0-9>
11. Верменникова Л.В., Веселова Д.В., Лупишко А.Н. Lean-технологии как эффективный способ трансформации процессов и внедрения цифровых технологий в образовательной организации.

- Вестник Удмуртского университета. Серия Экономика и право.* 2020;3:325–332. <https://doi.org/10.35634/2412-9593-2020-30-3-325-33>
- Vermennikova LV, Lupishko AN, Veselova DV. Synergy of LEAN technologies and digitalization in the context of increasing the effectiveness of processes in an educational institution. *Vestnik Udmurtskogo universiteta. Seriya Ekonomika i Pravo.* 2020;3:325–332 (In Russ.). <https://doi.org/10.35634/2412-9593-2020-30-3-325-33>
9. Евдаков В.А., Алленов А.М., Артемьева Г.Б., Львова Д.П., Алевин С.Г., Гушин М.В. Совершенствование деятельности городской поликлиники на основе бережливых технологий. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2020;4:481–494. <https://doi.org/10.23888/HMJ202084481-494>
- Evdakov VA, Allenov AM, Artemyeva GB, Lvova DP, Alekhin SG, Gushchin MV. Improvement of municipal outpatient activity on the basis of lean technologies. *Science of The Young (Eruditio Juvenium).* 2020;4:481–494 (In Russ.). <https://doi.org/10.23888/HMJ202084481-494>
10. Перевезенцев Е.А., Леванов В.М. Мотивация как ведущий компонент при внедрении и применении принципов бережливого производства в медицинских организациях (аналитический обзор). *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020;27(4):134–148. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-134-148>
- Perevezentsev EA, Levanov VM. Motivation as key factor of deploying lean technologies in medical institutions (an analytic review). *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2020;27(4):134–148 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-134-148>
11. Ластовецкий А.Г., Титов И.Г., Китанина К.Ю. Оценка принципов бережливого производства в медицинских учреждениях в перспективе и в настоящем. *Вестник новых медицинских технологий.* 2018;4:83–93. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2018-16082>
- Lastovetskii AG, Titov IG, Kitanina KYu. Evaluation the principles of lean manufacturing in medical institutions in perspective and in present. *Journal of New Medical Technologies.* 2018;4:83–93 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2018-16082>
12. Сурнина Н.С., Тимофеев С.В., Плетнева Т.В., Формирование культуры бережливого производства в организациях как фактор повышения производительности труда в регионе (на примере Чайковского филиала АО «Газпром бытовые системы»). *Вестник Удмуртского университета. Серия Экономика и право.* 2021;5:807–812. <https://doi.org/10.35634/2412-9593-2021-31-5-807-812>
- Surnina NS, Timofeev SV, Pletneva TV. Formation of a lean production culture in organizations as a factor of increasing labor productivity in a region (on the example of the tchaikovsky branch of JSC “Gazprom Bytovye Sistemy”). *Bulletin of Udmurt University Series Economics and Law.* 2021;5:807–812 (In Russ.). <https://doi.org/10.35634/2412-9593-2021-31-5-807-812>
13. Васильева О.Н., Морозова Н.В., Васильева И.А. Перспективы развития бережливого правительства в регионе. *Вестник Удмуртского университета. Серия Экономика и право.* 2021;5:827–833. <https://doi.org/10.35634/2412-9593-2021-31-5-807-812>
- Vasil'eva ON, Morozova NV, Vasil'eva IA. Prospects for the development of lean government in a region. *Bulletin of Udmurt University Series Economics and Law.* 2021;5:827–833 (In Russ.). <https://doi.org/10.35634/2412-9593-2021-31-5-807-812>
14. Маев Д.В. Развитие бережливого управления процессами на предприятиях социальной сферы. *Вестник Удмуртского университета. Серия Экономика и право.* 2021;5:820–826. <https://doi.org/10.35634/2412-9593-2021-31-5-820-826>
- Maev DV. Development of lean process management at enterprises of social sphere. *Bulletin of Udmurt University Series Economics and Law.* 2021;5:820–826 (In Russ.). <https://doi.org/10.35634/2412-9593-2021-31-5-820-826>
15. Толстова К.С., Латуха О.А., Бравве Ю.И., Сон И.М., Калинин А.В., Аксенова Е.А., Соколов С.В. Вклад бережливых технологий в устойчивое развитие городской поликлиники. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023;3:1113–1129. <http://doi.org/10.24412/2312-2935-2023-3-1113-1129>
- Tolstova KS, Latukha OA, Bravve YI, Son IM, Kalinichenko AV, Akse-pnova EA, Sokolov SV. The contribution of lean technologies to the sustainable development of the city ambulatory healthcare. *Current problems of health care and medical statistics.* 2023;3:1113–1129 (In Russ.). <http://doi.org/10.24412/2312-2935-2023-3-1113-1129>
16. Чазова И.Ю., Соломенникова С.И. Применение методов бережливого управления в органах государственной власти. *Вестник Удмуртского университета. Серия Экономика и право.* 2021;5:834–842. <https://doi.org/10.35634/2412-9593-2021-31-5-834-842>
- Chazova IYu, Solomennikova SI. Application of lean management methods in public authorities. *Bulletin of Udmurt University Series Economics and Law.* 2021;5:834–842 (In Russ.). <https://doi.org/10.35634/2412-9593-2021-31-5-834-842>
17. Бахматова Т.Г., Бахматов М.С. Тенденции и перспективы внедрения инструментов бережливого производства. *Известия Байкальского государственного университета.* 2022;32(4):771–778. <http://doi.org/10.17150/2500-2759>
- Bakhmatova T, Bakhmatov M. Trends and Prospects for the Implementation of Lean Manufacturing Tools. *Bulletin of Baikal State University.* 2022;32(4):771–778 (In Russ.). <http://doi.org/10.17150/2500-2759>
18. Котляр К.А., Бабанова Ю.В., Антонян П.С. Обоснование экономической эффективности внедрения бережливого производства. *Вестник Удмуртского университета. Серия Экономика и право.* 2021;5:813–819. <https://doi.org/10.35634/2412-9593-2021-31-5-813-819>
- Kotlyar KA, Babanova YuV, Antonyan RS. Justification of economic efficiency of implementation of lean production. *Bulletin of Udmurt University Series Economics and Law.* 2021;5:813–819 (In Russ.). <https://doi.org/10.35634/2412-9593-2021-31-5-813-819>
19. Григорович М.С., Стариков А.В., Войтко С.Н., Койкова Л.А., Некрасова Н.Ю. Опыт оптимизации работы городской поликлиники, основанной на принципах бережливого производства и информатизации. *Российский семейный врач.* 2018;22(4):19–24. <https://doi.org/10.17816/RFD2018419-24>
- Grigorovich MS, Starikov AV, Voytko SN, Koikova LA, Nekrasova NY. The experience of workflow optimization of the city polyclinic based on the principles of lean production and IT-based management. *Russian Family Doctor.* 2018;22(4):19–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RFD2018419-24>
20. Кочергина Е.А., Трефилов Р.Н., Шинкарик И.Г., Минаева Н.В. о применении «Бережливых технологий» в детской поликлинике. *Пермский медицинский журнал.* 2023;40(2):100–107. <https://doi.org/10.17816/pmj402100-107>
- Kochergina EA, Trefilov RN, Shinkarik IG, Minaeva NV. On applying “economical technologies” in children’s polyclinic. *Perm Medical Journal.* 2023;40(2):100–107 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/pmj402100-107>
21. Ступак В.С., Соколовская Т.А., Малкандуева Ж.Х. Региональный опыт внедрения бережливых технологий в педиатрической практике. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2021;4:71–75. <http://doi.org/10.35177/1994-5191-2021-4-15>
- Stupak VS, Sokolovskaya TA, Malkandueva JH. Regional experience in the implementation of economical technologies in pediatric practice. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal.* 2021;4:71–75 (In Russ.). <http://doi.org/10.35177/1994-5191-2021-4-15>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, ректор, заведующий кафедрой профилактики заболеваний федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://orcid.org/0000-0002-7136-5571>

Филиппов Евгений Федорович — доктор медицинских наук, доцент, министр здравоохранения Краснодарского края, заведующий кафедрой клинической иммунологии, аллергологии

и лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://orcid.org/0000-0001-5817-0924>

Каграманян Игорь Николаевич — доктор медицинских наук, профессор Высшей школы управления здравоохранением Института лидерства и управления здравоохранением федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский

университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

<https://orcid.org/0000-0002-2139-6847>

Мелконян Карина Игоревна — кандидат медицинских наук, проректор по инновационной деятельности, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Веселова Дарья Валерьевна ✉ — кандидат фармацевтических наук, начальник отдела по инновационной деятельности, доцент кафедры профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1199-7550>

Свистун Олеся Владимировна — ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

<https://orcid.org/0000-0002-7136-5571>

Evgeny F. Filippov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Minister of Health of Krasnodar Krai, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-5817-0924>

Igor N. Kagramanyan — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Higher School of Health Care Management of the Institute of Leadership and Health Care Management of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-2139-6847>

Karina I. Melkonian — Cand.Sci. (Med.), Vice-Rector for Innovative Activity; Head of Central Research Laboratory, Assoc. Prof., Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

(семейной медицины) факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2765-6328>

Итани Кристина Абдул Каримовна — руководитель регионального центра первичной медико-санитарной помощи Краснодарского края.

<https://orcid.org/0009-0007-2341-7852>

Коршок Алина Романовна — специалист отдела по инновационной деятельности федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0003-6414-1187>

Зайцева Анна Олеговна — студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0001-9173-9905>

Daria V. Veselova ✉ — Cand. Sci. (Pharmacy), Head of the Department for Innovation, Assoc. Prof., Department of Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-1199-7550>

Olesya V. Svistun — Assistant, Department of Outpatient Therapy with a Course of General Medical Practice (Family Medicine) for Advanced Professional Education, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-2765-6328>

Kristina A. K. Itani — Head of the Regional Center for Primary Healthcare of Krasnodar Krai.

<https://orcid.org/0009-0007-2341-7852>

Alina R. Korshok — Specialist, Innovation Activity Unit, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0009-0003-6414-1187>

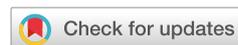
Anna O. Zaitseva — Student, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0009-0001-9173-9905>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-27-40>

УДК 612.66:616-002.5:616-036.865



Половозрастные особенности потерь жизненного потенциала с поправкой на инвалидность (DALYs) при туберкулезе в регионе с высокой плотностью населения: когортное ретроспективное исследование

З.М. Загдын¹✉, Н.В. Кобесов², М.К. Пагиева³, М.Д. Васильев¹, А.С. Галоян¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1, г. Москва, 105064, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия — Алания, проезд Лечебный, д. 1, г. Владикавказ, 362026, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Социально значимые инфекции вносят существенный вклад в снижение качества общественного здоровья. Туберкулез, несмотря на снижение показателей в России, все еще остается актуальной проблемой здравоохранения. Между тем исследования по оценке бремени туберкулеза, оказываемого на общество, с применением таких комплексных методов, как вычисление индекса Disability adjusted life years (индекс потерянных лет жизни с поправкой на инвалидность), в нашей стране до сих пор весьма ограничены. **Цель исследования** — оценка бремени туберкулеза с вычислением количества потерянных лет жизни с поправкой на инвалидность в регионе с высокой плотностью населения. **Методы.** В когортное ретроспективное исследование включены данные по впервые выявленным случаям и умершим от туберкулеза, соответствовавшие ежегодной отчетной форме федерального статистического наблюдения № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» по Республике Северная Осетия — Алания; информация по умершим от туберкулеза пациентам, в том числе с сочетанием с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека, полученная из Управления записи актов гражданского состояния Республики Северная Осетия — Алания и сверенная с данными Федеральной службы государственной статистики; данные по инвалидности в связи с туберкулезом, полученные из федерального казенного учреждения «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Северная Осетия — Алания» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации за 2018 и 2022 гг. На основе анализа массива данных выделен 691 человек с впервые выявленным туберкулезом; получившие инвалидность в связи с туберкулезом и умершие от него в 2018 (318 человек) и 2022 годах (373 человека). Вычислены стандартизованные половозрастные показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза, также индексы Disability adjusted life years с его составляющими: Years of life lost (потерянные годы жизни из-за заболеваемости и преждевременной смертности) от туберкулеза и Years lost due to disability (потерянные годы жизни по причине инвалидности). Сравнивались данные между 2018 и 2022 годами, также половозрастные показатели внутри одного года. Математическая обработка данных выполнена на базе программы Microsoft Excel 2017 (Microsoft Corporation, США) и программы SPSS.26.0 (SPSS Inc., США). Различия сравниваемых показателей оценивались по критерию Хи-квадрат с дополнениями, с группировкой исходных данных в виде таблицы сопряженности, уровень значимости различий выражался по *p*-value. **Результаты.** Бремя туберкулеза в Республике Северная Осетия — Алания преимущественно несет мужское население: с межгендерным различием снижения показателя индекса потерянных лет жизни с поправкой на инвалидность в 2018 г. и 2022 г. в 4,4 и 9,0 раза (*p* < 0,05) соответственно; среди мужчин — в 2,8 раза, среди женщин в 5,5 раза (*p* < 0,05). Основное бремя туберкулеза обусловлено преждевременной смертностью от туберкулеза, преимущественно среди мужчин возраста 35–54 лет; среди женщин 35–44 лет, с выраженным снижением индекса Years Life Lost среди них. Индекс Years Life Lost среди группы мужчин 20–34 года в 2022 г. был в 2 раза выше средних данных когорты. Рост Years Life Lost среди группы мужчин 60–64 лет составил 1,7 раза, а рост Years Lost Due to Disability — в 11,2 раза (*p* < 0,05). Индекс Years Lost Due to Disability среди женщин возраста 20–44 лет был наиболее высоким, превысив средний показатель когорты более чем в 2 раза в 2018 г. **Заключение.** Бремя туберкулеза преимущественно обусловлено преждевременной смертностью от него среди мужского населения. Настораживают потери жизненного потенциала среди группы мужчин молодого возраста 20–34 лет и смещение преждевременной смертности от туберкулеза в сторону мужского населения предпенсионного возраста 60–64 лет на фоне роста Years Lost Due to Disability среди них. Также обращают на себя внимание высокие показатели Years Lost Due to Disability среди женщин 20–44 лет. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке региональных программ по туберкулезу с целенаправленным использованием ресурсов в «уязвимых» половозрастных группах населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез, глобальное бремя болезни, DALYs, заболеваемость, смертность, пол, возраст

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Загдын З.М., Кобесов Н.В., Пагиева М.К., Васильев М.Д., Галоян А.С. Половозрастные особенности потерь жизненного потенциала с поправкой на инвалидность (DALYs) при туберкулезе в регионе с высокой плотностью населения: когортное ретроспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(2):27–40. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-27-40>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

© Загдын З.М., Кобесов Н.В., Пагиева М.К., Васильев М.Д., Галоян А.С., 2024

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, не являются общедоступными, они получены авторами в ходе проведения исследования; при необходимости их можно запросить у корреспондирующего автора. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала – сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом по экспертизе эпидемиологических и социологических исследований в сфере общественного здоровья и здравоохранения при федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко» (ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1, г. Москва, Россия), заключение № 15/2023 от 25.01.2023 г.

БЛАГОДАРНОСТЬ: авторы выражают благодарность сотрудникам организационно-методического отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия — Алания за помощь в проведении исследования.

ВКЛАД АВТОРОВ: З.М. Загдын, Н.В. Кобесов, М.К. Пагиева, М.Д. Васильев, А.С. Галоян — разработка концепции и дизайна исследования; М.К. Пагиева, М.Д. Васильев, А.С. Галоян — сбор данных; З.М. Загдын, Н.В. Кобесов, М.К. Пагиева, М.Д. Васильев, А.С. Галоян — анализ и интерпретация результатов; З.М. Загдын, М.К. Пагиева, М.Д. Васильев, А.С. Галоян — обзор литературы, проведение статистического анализа; З.М. Загдын, М.Д. Васильев, А.С. Галоян — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Н.В. Кобесов, М.К. Пагиева, М.Д. Васильев — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Загдын Зинаида Моисеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко». Адрес: ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1, г. Москва, 105064, Россия. E-mail: dinmetyan@mail.ru

Получена: 12.07.2023 / Получена после доработки: 20.02.2024 / Принята к публикации: 11.03.2024

Gender-age peculiarities of disability-adjusted life years (DALYs) in tuberculosis in a high-density region: a retrospective cohort study

Zinaida M. Zagdyn¹✉, Nikolay V. Kobesov², Madina K. Pagiieva³, Mikhail D. Vasiliev¹, Artur S. Galoyan¹

¹ Semashko Research Institute of Public Health, Vorontsovo Pole str., 12–1, Moscow, 105064, Russia

² Republican Clinical Center of Phthisiopulmonology, the Ministry of Health of the Republic of North Ossetia-Alania, Lechebny Proezd, 1, Vladikavkaz, 362026, Russia

³ North Ossetian State Medical Academy Pushkinskaya str., 40, Vladikavkaz, 362019, Russia

ABSTRACT

Background. Infections associated with socially significant diseases considerably contribute to a decrease in the quality of public health. Tuberculosis, though declining in Russia, is still recognized as a pressing public health problem. Meanwhile, an assessment of the burden of tuberculosis on society, using such comprehensive methods as measuring disability-adjusted life years, is yet to be investigated in Russia. **Objective.** To estimate the tuberculosis burden by calculating the index of disability adjusted life years in a high-density region. **Methods.** The retrospective cohort study involved data on newly-diagnosed and died of tuberculosis cases that corresponded to the annual reporting form of federal statistical surveillance No. 8 “Information on active tuberculosis cases” for the Republic of North Ossetia-Alania; information on patients who died of tuberculosis or tuberculosis combined with infection caused by human immunodeficiency virus, was obtained from the Department of Civil Status Records of the Republic of North Ossetia-Alania and verified with data from the Federal State Statistics Service; data on tuberculosis-associated disability was received from Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Republic of North Ossetia-Alania of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation for 2018 and 2022. Following the analytic dataset, 691 people with newly-diagnosed tuberculosis, who received TB-associated disability and died from TB in 2018 (318 people) and 2022 (373 people) were identified. The study involved calculation of gender and age standardized TB morbidity and mortality rates as well as DALY index with its components: Years of Life Lost due to tuberculosis and Years Lost due to Disability. The study involved comparing data between 2018 and 2022 and gender/age-specific indicators within the same year. Mathematical data processing was performed using Microsoft Excel 2017 (Microsoft Corporation, USA) and SPSS 26.0 (SPSS Inc., USA). Differences between the compared indicators were evaluated by Chi-square criterion with variations, the initial data were grouped in a contingency table, the significance of differences was expressed by p-value. **Results.** The burden of tuberculosis in the Republic of North Ossetia-Alania refers predominantly to the male population: with a gender difference in the decrease in the disability-adjusted life years in 2018 and 2022 by 4.4 and 9.0 times ($p < 0.05$), respectively; 2.8 times among males, 5.5 times among females ($p < 0.05$). The burden of tuberculosis is mainly associated with premature mortality due to tuberculosis among males aged 35–54 years and among females aged 35–44 years with a pronounced decrease in Years of Life Lost. Years of Life Lost among males aged 20–34 in 2022 appears two times higher than the cohort average. The increase in Years of Life Lost among males aged 60–64 accounted for 1.7 times, in Years Lost Due to Disability — 11.2 times ($p < 0.05$). Years Lost Due to Disability among females aged 20–44 years appeared to be the highest, exceeding the cohort average by more than two times in 2018. **Conclusion.** The burden of tuberculosis is predominantly due to tuberculosis-related premature mortality among the male population. According to the disturbing conclusion, Years of Life Lost among young males aged 20–34 years and tuberculosis-related premature mortality shift towards the male population of pre-retirement age (60–64 years) with an increase in Years Lost Due to Disability among them. Notably, the study reveals high rates of Years Lost Due to Disability among females

aged 20–44. The results obtained should be taken into account when developing regional tuberculosis programs with their targeted use in “vulnerable” age and gender groups of the population.

KEYWORDS: tuberculosis, global burden of disease, DALYs, morbidity, mortality, gender, age

FOR CITATION: Zagdyn Z.M., Kobesov N.V., Pagieva M.K., Vasiliev M.D., Galoyan A.S. Gender-age peculiarities of disability-adjusted life years (DALYs) for tuberculosis in a high-density region: a retrospective cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(2):27–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-27-40>

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

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest related to the publication of the paper.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study were obtained by the authors during the course of the study and considered available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the article have been statistically reviewed by the editor of the journal, a certified biostatistics specialist.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study was approved by the Local Ethical Committee for the Examination of Epidemiological and Sociological Research in the Field of Public Health and Healthcare, the Semashko Research Institute of Public Health (Vorontsovo Pole str., 12-1, Moscow, Russia), Minutes No. 15/2023 of January 25, 2023.

ACKNOWLEDGMENTS: The authors express their gratitude to the specialists of the Organizational and Methodological Department of the Republican Clinical Phthisiopulmonology Center of the Ministry of Health of the Republic of North Ossetia-Alania for their assistance in conducting the study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: Z.M. Zagdyn, N.V. Kobesov, M.K. Pagieva, M.D. Vasiliev, A.S. Galoyan — concept statement and contribution to the scientific layout; M.K. Pagieva, M.D. Vasiliev, A.S. Galoyan — data collection; Z.M. Zagdyn, N.V. Kobesov, M.K. Pagieva, M.D. Vasiliev, A.S. Galoyan — analysis and interpretation of the results; Z.M. Zagdyn, M.K. Pagieva, M.D. Vasiliev, A.S. Galoyan — literature review, statistical analysis; Z.M. Zagdyn, M.D. Vasiliev, A.S. Galoyan — drafting the manuscript and preparing its final version; N.V. Kobesov, M.K. Pagieva, M.D. Vasiliev — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Zinaida M. Zagdyn, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Semashko Research Institute of Public Health. Address: Vorontsovo Pole, 12–1, Moscow, 105064, Russia. E-mail: dinmetyan@mail.ru

Received: 12.07.2023 / **Received after revision:** 20.02.2024 / **Accepted:** 11.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

В период усиления глобальных вызовов, обусловленных техногенными, экологическими, биологическими, военными, политическими и иными причинами, особую значимость приобретает сохранение здоровья общества¹. Целостность и национальная безопасность любой страны преимущественно зависят от уровня здоровья ее населения или от качества общественного здоровья (ОЗ), определенного как медико-социальные ресурсы и потенциал общества конкретного государства [1]. Качество ОЗ в целом оценивается комплексом экономических, социологических, демографических, медико-биологических и других детерминант, определяемых конкретными индикативными показателями [2].

Для измерения социального бремени отдельных заболеваний чаще всего используется эпидемиологический анализ интенсивных и экстенсивных «грубых» или стандартизованных показателей заболеваемости, смертности и распространенности за определенный период времени [3, 4]. Известно, что эти показатели дают лишь общее, ориентировочное представление о социальном бремени

болезни. Для более глубокой и комплексной оценки социально-экономического груза различных патологий, включая коморбидные состояния, применяют, преимущественно за рубежом, метод вычисления индекса потерянных лет жизни с поправкой на инвалидность (Disability adjusted life years (DALYs), связанных с заболеваемостью и преждевременной смертностью от конкретной болезни в популяционном разрезе [5–9]. Индекс DALYs впервые был разработан в 1990-е гг. С. J. Murray и A. D. Lopez по инициативе Всемирного банка и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для систематической оценки бремени различных заболеваний, травм и факторов риска на глобальном, региональном и национальном уровнях² [10]. Методика расчета индекса DALYs, подробно изложенная в книге N. Hamedes, представляет некоторые сложности, обусловленные прежде всего малой доступностью информации, в частности, данных по инвалидности, также громоздкостью самих вычислений³. Хотя при современном уровне развития цифровых технологий и накопления больших персонифицированных баз данных населения значение этих барьеров быстро снижает-

¹ Зудин А. Б., Щепин В. О. Глобальные вызовы для российского здравоохранения. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко*. 2016;5:41–45.

² Murray CJ, Lopez AD. The Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard University Press. World Health Organization, Harvard School of Public Health, World Bank; 1996.

³ Hamedes N. *The disability-adjusted life year (DALY) definition, measurement and potential use*. Human capital development and operations policy working papers; no. HCD 68 Washington, D. C.: World Bank Group. Available: <https://documents.worldbank.org/en/publication/documents-reports/documentdetail/482351468764408897/%20the-disability-adjusted-life-year-daly-definition-measurement-and-potential-use>

⁴ Кобякова О. С. *Применение индекса DALY для оценки состояния здоровья населения*. Томск: СибГМУ. 2020. 100 с.

⁵ WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000–2019. Department of Data and Analytics Data, Analytics and Delivery Department for Impact. World Health Organization. Geneva. 2020. Available: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/gho2019_daly-methods.pdf

ся, в том числе и в России⁴. К тому же ВОЗ в 2020 г. разработала упрощенный вариант расчета индекса DALYs, предложив потери из-за нетрудоспособности вычислять лишь как произведение распространенности заболевания и веса инвалидности⁵. Основным достоинством вычисления индекса DALYs является то, что этот метод позволяет, наряду с оценкой социальных и экономических потерь общества из-за болезни и преждевременной смертности от разных причин в конкретной половозрастной группе населения, принимать и реализовывать управленческие решения не только в системе здравоохранения, но и на политическом уровне страны в целом⁴.

Как мы отметили выше, индекс DALYs для оценки бремени заболеваний в России используется реже, чем в зарубежных странах, хотя в последние годы этот метод стал упоминаться чаще в отечественной научной литературе. Так, в Томской области проведен ряд исследований по оценке количества потерянных лет жизни по индексу DALYs среди всего населения региона, среди детей 0–17 лет, также вычислен социальный груз гинекологических онкологических заболеваний [11, 12]. В Республике Саха (Якутия) оценен ущерб, наносимый обществу при употреблении алкоголя среди населения трудоспособного возраста [13]; в г. Кемерово определены потери здоровья жителей от инфаркта миокарда⁶, в целом по России — потери здоровья населения от онкологических заболеваний, также от природно-очаговых инфекций, рассчитанные по индексу DALYs [14, 15]. Интересными являются рекомендации по применению индекса DALYs в строительной отрасли, где подсчитывается объем экономического убытка производства из-за потерь по болезни и преждевременной смертности работников⁷.

Бремя социально значимых инфекционных заболеваний (СЗИЗ), к которым в России отнесены туберкулез (ТБ), ВИЧ-инфекция, парентеральные вирусные гепатиты, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), и другие⁸, значительно снижает качество ОЗ как в мире⁹, так и в России [16–18]. В мире ВИЧ-инфекция стала одной из 4 причин, обусловивших рост индекса DALYs среди подростков и взрослых, с увеличением показателя на 58,5% среди всего населения за 1990–2019 гг., а в 16 странах Средне-Восточной и Северной Африки бремя ВИЧ-инфекции по индексу DALYs за этот же период также увеличилось во всех половозрастных группах [19, 20]. Вклад вирусных гепатитов С и В в мире по индексу DALYs как причины цирроза печени в 2019 г. составил 26 и 23% соответственно [21]. В Японии среди инфекционных заболеваний, предотвратимых вакцинацией, по уровню индекса DALYs с 2008 по 2020 г. после гриппа шли вирусный гепатит В и ТБ [22]. В Республике Корея ТБ по индексу DALYs стал

вторым по значимости заболеванием после инфекций верхних дыхательных путей, с наибольшим уровнем показателя среди мужчин и среди пожилых пациентов старше 80 лет [23]. В Китае индекс DALYs ТБ также был выше у мужчин и людей в возрасте старше 70 лет [24]. В Колумбии показатель DALYs ТБ среди населения трудоспособного возраста от 15 до 69 лет составил 56%, а среди мужчин — 68,4% [25]. Вызывают определенный интерес результаты исследования, проведенного в Казахстане, по оценке бремени сифилиса, одного из ИППП, где индекс DALYs, рассчитанный на 100 000 половозрастной группы населения, оказался высоким среди детей до 5 лет, что авторы объясняют инфицированием в перинатальном периоде [26].

В России исследования по оценке бремени СЗИЗ с расчетом индекса DALYs весьма ограничены. С. А. Стерликов и соавторы, анализируя динамику смертности от ТБ, ВИЧ-инфекции и парентеральных вирусных гепатитов, констатируют, что за 2015–2020 гг. наблюдается снижение потерянных лет жизни, связанных с СЗИЗ, преимущественно из-за снижения показателей ТБ [27]. В другом исследовании, проведенном в Орловской области, среди ВИЧ-позитивной популяции индекс DALYs был наиболее высок у возрастной группы 30–39 лет [28]. Отечественные исследования по оценке потерянных лет жизни в связи с СЗИЗ и другими заболеваниями в зависимости от плотности населения вовсе отсутствуют. В зарубежных публикациях такие сведения также ограничены; мы нашли лишь одно исследование, где авторы отметили высокий уровень индекса DALYs ТБ среди населения городских трущоб Рио-де-Жанейро, в которых наблюдается плотное неформальное заселение [29].

Из выполненного критического анализа научных публикаций следует, что применение индекса DALYs для комплексной оценки влияния бремени СЗИЗ на ОЗ в нашей стране весьма ограничено, а подобные исследования с учетом плотности населения вовсе отсутствуют. Между тем СЗИЗ, особенно ТБ, ВИЧ-инфекция, их сочетание продолжают сохранять свою актуальность, снижая качество ОЗ: в России за 2015–2020 гг. в структуре потерянных лет жизни в связи с инфекционными и паразитарными болезнями (ИПБ) доля ВИЧ-инфекции выросла до 70,5%, доля сочетания ТБ и ВИЧ-инфекции в структуре ИБП составила 21,3% [27]. В мире в 2019 году ТБ входил в список 10 глобальных причин высокого бремени заболеваний, оцененных по индексу DALYs⁹.

Цель исследования — оценка социально-экономического бремени социально значимых инфекционных заболеваний на примере ТБ с вычислением количества потерянных лет жизни с поправкой на инвалидность (DALYs) в регионе с высокой плотностью населения.

⁶ Табакаев М. В., Шаповалова Э. Б., Максимов С. А., Артамонова Г. В. Потеря здоровья населения города Кемерово от инфаркта миокарда за 2006–2012 гг. по индексу DALY. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014;1:21–25.

⁷ Бурцева А. А., Гомазов Ф. А. Рекомендации по использованию показателя DALY в строительной отрасли. *Информационные технологии и системы: управление, экономика, транспорт, право*. 2022;52:164–165.

⁸ Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» (с изменениями и дополнениями).

⁹ Global health estimates: life expectancy and leading causes of death and disability. WHO. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное ретроспективное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базах федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко» и государственного бюджетного учреждения здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия — Алания (PCO-Алания) «Республиканский клинический центр фтизиопульмонологии». Анализу подверглись сведения за 2018 и 2022 гг., в том числе в сравнительном аспекте.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование были включены данные обо всех впервые выявленных случаях ТБ среди населения PCO-Алания, также пациенты, умершие от ТБ, в том числе с сочетанием с ВИЧ-инфекцией, за 2018 и 2022 гг. При вычислении DALYs учитывались только пациенты от 15 лет и старше.

Критерии невключения

В исследование по вычислению DALYs не было включено детское население от 0 до 14 лет по причине отсутствия среди них летальных исходов и инвалидизации в связи с ТБ за 2018 и 2022 гг.

Критерии исключения

В настоящем исследовании не предусмотрены.

Описание критериев соответствия

Сведения и количество по впервые выявленным случаям ТБ соответствовали ежегодной отчетной форме федерального статистического наблюдения № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» по PCO-Алания. Информация по умершим от ТБ пациентам, в том числе с сочетанием ВИЧ-инфекции, получена из Управления записи актов гражданского состояния PCO-Алания и сверена с данными Федеральной службы государственной статистики. Данные по инвалидности в связи с ТБ соответствовали сведениям, полученным из федерального казенного учреждения «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Северная Осетия — Алания» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации за 2018 и 2022 гг.

Подбор участников в группы

Подбор участников исследования представлен в описании критериев соответствия.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

Целевыми показателями исследования были стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости и смертности от ТБ, также индексы DALYs и его составляющих: YLL (years of life lost) — потерянных лет жизни из-за заболеваемости и преждевременной смертности от ТБ;

YLD (years lost due to disability) — потерянных лет жизни по причине инвалидности по ТБ за анализируемый период в PCO-Алания.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные показатели в рамках настоящего исследования не предусматривались.

Методы измерения целевых показателей

Половозрастная стандартизация показателей заболеваемости и смертности от ТБ производилась по «европейскому» по возрасту стандарту на 100 000 населения¹⁰. Средние стандартизованные показатели заболеваемости и смертности от ТБ по России приведены в целом, без разделения их на возрастные группы.

Расчет индекса DALYs производился по следующей формуле (1)^{4,5}:

$$DALYs = YLL + YLD. \quad (1)$$

Расчет индекса Years Life Lost (годы потерянной жизни в результате преждевременной смертности) осуществлялся по формуле (2):

$$YLL = KCe^{ra}/(r+\theta)^2 x \{e^{-(r+\theta)x} [1 + (r+\theta)x\theta] - e^{-(r+\theta)x(L+\theta)} [1 + (r+\theta)x(L+\theta)]\} + 1 - K/r x (1 - e^{-r}), \quad (2)$$

где: θ — возраст смерти в годах; L — количество недожитых лет в годах (разность стандартной ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) при рождении и возраста смерти. ОПЖ при рождении соответствовала ежегодным данным Росстата по PCO-Алания¹¹; r — ставка дисконтирования (3% или 0,03); K — возрастная весовая моделирующая константа (изменяется в пределах 0–1); v — возрастная весовая категория ($v = 0,04$); C — поправочная возрастная весовая константа ($C = 0,1658$); Dw — вес заболевания, для ТБ = 0,3 при заболевании, 1 — при смерти; e — логарифмическая константа = 2,71.

Расчет индекса Years Lost Due to Disability (годы жизни, Потерянные вследствие инвалидности по ТБ) осуществлялся по формуле (3):

$$YLD = Dw x (KCe^{ra}/(r+\theta)^2 x \{e^{-(r+\theta)x} [1 + (r+\theta)x\theta] - e^{-(r+\theta)x(L+\theta)} [1 + (r+\theta)x(L+\theta)]\} + 1 - K/r x (1 - e^{-r}), \quad (3)$$

где: θ — возраст на начало заболевания в годах; L — длительность нетрудоспособности в годах; r — ставка дисконтирования (3% или 0,03); K — возрастная весовая моделирующая константа (изменяется в пределах 0–1); v — возрастная весовая категория ($v = 0,04$); C — поправочная возрастная весовая константа ($C = 0,1658$); Dw — вес заболевания, для ТБ = 0,3 при заболевании, 1 — при смерти; e — логарифмическая константа = 2,71.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

В исследовании конфаундерами могли выступать изменения в численности по возрасту населения исследуемого региона; для снижения данного модифици-

¹⁰ Стерликов С. А., Белиловский Е. М., Голубев Н. А., Кучерявая Д. А. Расчет по возрасту стандартизованных показателей заболеваемости. Версия 1.21. Available: <https://t.me/+ANfiYvtocj8wYmY6>

¹¹ Федеральная служба государственной статистики. Демография. Available: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>

рующего эффекта все показатели были получены из официальных источников Росстата и соответствующих региональных государственных органов.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

По дизайну исследование было когортным, изучившим данные за 2018 и 2022 гг., что не требовало расчета размера выборки.

Статистические методы

Математическая обработка данных, внесенных в электронную таблицу Excel, выполнена на базе самой программы Microsoft Excel 2017 (Microsoft Corporation, США) и программы SPSS.26.0 (SPSS Inc., США). Отрицательные значения индексов DALYs, также значения, превышающие 100,0%, полученные в ходе математических вычислений в группе от 65 лет и старше, обусловленные превышением над ОПЖ при рождении возраста лиц, отнесенных к данной группе, не интерпретировались из-за отсутствия в них

смысловой нагрузки. Различия сравниваемых показателей заболеваемости и смертности оценивались по критерию хи-квадрат с дополнениями, с группировкой исходных данных в виде таблицы сопряженности, уровень значимости различий выражался по *p*-value.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В исследование был включен 691 пациент с впервые выявленным ТБ в РСО-Алания: из них выявлены в 2018 г. 318 человек, в 2022 г. — 373 человека. Среди них учитывались пациенты, получившие инвалидность в связи с ТБ (230 человек всего), из них: в 2018 г. — 120, 2022 г. — 110 человек; и умершие от ТБ: всего 19 человек, из них в 2018 г. — 13 человек, в 2022 г. — 6 человек. Пациенты, умершие от ТБ, могли быть выявлены ранее исследуемого периода. В рамках исследования сравнивались между собой показатели индекса DALYs и его составляющих между 2018 и 2022 гг., также оценивались различия индексов в половозрастном разрезе внутри одного года. При вычислении DALYs не были включены в исследование дети в связи отсутствием среди них летальных исходов, обусловленных ТБ, также отсутствием инвалидности по причине ТБ.

Блок-схема дизайна исследования по вычислению индекса DALYs представлена на рисунке 1.

Характеристика выборки (групп) исследования

В проведенном исследовании средний возраст пациентов и другие, в том числе социально-экономические (кроме инвалидности по причине ТБ) и прочие характеристики участников не имели существенного значения для их отдельного описания. Целью настоящего исследования являлась оценка бремени ТБ с применением методики вычисления DALYs в половозрастном разрезе с поправкой на инвалидность. Ниже представляем общую характеристику региона, где проведено исследование.

РСО-Алания — субъект Российской Федерации, входящий в состав Северо-Кавказского федерального округа, с общей площадью территории 8000 кв. км; на начало января 2023 г. имел численность населения в 680 748 человек, с преобладанием женщин (55,2%) и городских жителей (63,2%). Основной особенностью республики является высокая плотность населения, составившая 85,23 чел/км², сразу после городов Москва и Санкт-Петербург, Московской области и Республики Ингушетия, при среднем показателе по России — 8,55 чел/км². По региональному валовому продукту на душу населения, равному 527,8 тысячи рублей в 2021 г., РСО-Алания, относится к субъектам Федерации со средним экономическим уровнем развития.

Основные результаты исследования

По данным представленной ниже таблицы стандартизованная заболеваемость ТБ за 2018 и 2022 гг. в РСО-Алания снизилась почти во всех возрастных группах, за исключением критических возрастов от 0 до 6 лет и от 55 лет и старше, где показатели имели тенденцию к росту, особенно среди детей. В целом ТБ более всего было подвержено население 35–44 лет, преимущественно мужчины, с превышением показателя над средними данными исследуемого региона.



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования по вычислению DALYs

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. 1. DALY calculation: schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations).

Таблица. Половозрастные стандартизованные показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза в Республике Северная Осетия — Алания и России* за 2018 и 2022 гг. (на 100 000 населения)

Table. Gender-age standardized morbidity and mortality rates in tuberculosis, the Republic of North Ossetia-Alania and Russia* for 2018 and 2022 (per 100,000)

Возраст (лет)	Заболеваемость ТБ (на 100 000 станд. нас.)						Смертность от ТБ (на 100 000 станд. нас.)					
	2018			2022			2018			2022		
	Всего	М	Ж	Всего	М	Ж	Всего	М	Ж	Всего	М	Ж
0–4	11,1	10,2	12,1	21,6	16,9	27,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5–6	4,3	8,1	0,0	16,2	10,1	23,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
7–14	19,6	16,9	22,4	6,7	5,0	8,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15–17	31,8	29,2	34,4	16,3	29,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
18–24	28,6	18,5	40,5	19,3	11,3	29,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25–34	37,0	46,4	26,8	18,5	23,5	13,2	0,0	0,0	0,0	2,2	4,3	0,0
35–44	62,4	104,9	26,2	36,0	40,3	32,1	10,9	16,7	6,0	1,9	4,0	0,0
45–54	45,7	78,6	20,2	44,4	86,3	11,1	9,4	21,4	0,0	2,1	4,7	0,0
55–64	34,3	56,8	19,1	40,4	59,2	27,5	4,2	10,3	0,0	4,8	11,8	0,0
65+	42,1	38,7	44,2	45,2	44,4	46,2	3,8	11,9	0,0	2,8	5,5	1,4
Итого	36,5	48,1	27,1	29,9	36,5	24,6	3,7	8,4	0,8	1,9	3,9	0,3
Россия	42,9	28,3	26,7	28,3	42,4	18,2	5,0	9,0	1,9	2,9	5,4	0,9

Примечания: таблица составлена авторами; * приведены средние стандартизованные показатели заболеваемости ТБ без разделения на возрастные группы. Сокращения: ТБ — туберкулез; М — мужчины; Ж — женщины.

Notes: compiled by the authors; *standardized mean TB incidence rates unrelated to age. Abbreviations: ТБ — tuberculosis; М — men; Ж — women.

дуемой когорты в целом в 1,7–1,2 раза за 2018 и 2022 гг. соответственно.

Среди мужчин в 2018 г. показатель в группе 35–44 лет был больше среднего соответствующей когорты более чем в два раза. Мужчины 45–54 лет также были подвержены заболеванию ТБ с превышением показателей над средними данными в 1,6 и 2,4 раза в 2018 и 2022 гг. соответственно. Заболеваемость ТБ мужчин возраста 55–64 лет, умеренно превышая средний показатель, была ниже, чем в предыдущих возрастных группах, но выше, чем в группе 65 лет и старше. В группе 18–34 лет показатели не превышали среднюю заболеваемость в мужской когорте.

Среди женщин стандартизованная заболеваемость ТБ была ниже, чем среди мужчин 25–64 лет, но выше в возрастных группах от 0 до 24 лет и от 65 лет и старше. ТБ чаще всего заболевали женщины возраста от 65 лет и старше, с превышением показателя над средним данным почти в два раза в 2022 г. Также заболеванию ТБ в женской когорте более всего были подвержены подростки 15–17 лет и взрослые 18–24 лет, с превышением показателя над средним в 2018 г. в 1,3 и 1,5 раза соответственно. Среди женщин группы 25–64 лет заболеваемость ТБ была ниже или имела незначительное превышение над соответствующими средними данными.

При сравнении итоговой стандартизованной заболеваемости ТБ по РСО-Алания в половом разрезе со средними показателями по России отмечается преобладание заболеваемости ТБ среди мужского населения РСО-Алания над аналогичными данными в целом по России в 2018 г. в 1,7 раза, среди женщин — в 2022 г. в 1,4 раза. В целом по РСО-Алания стандартизованная заболеваемость ТБ оказалась ниже или же с незначительным преобладани-

ем над показателем по России, с тенденцией к снижению в 1,2 раза за 2018–2022 гг.; в России заболеваемость ТБ за анализируемый период снизилась в 1,5 раза.

Смертность от ТБ в РСО-Алания была высокой в тех же половозрастных группах, что и заболеваемость ТБ, с преобладанием неблагоприятных исходов среди мужчин. Смертность от ТБ среди возрастной группы 35–44 и 45–54 года мужского населения была особенно высокой в 2018 г., превысив средние показатели когорты в 2,0 и 2,5 раза соответственно. Мужчины возраста 55 лет и старше также часто умирали от ТБ, с превышением среднего показателя в 1,2–3,0 раза за исследуемый период. В 2018 г. умерших от ТБ в возрастной группе 25–34 года в целом отмечено не было; в 2019 г. и в последующие годы смертность от ТБ в указанной возрастной группе мужчин была ниже или же не превышала средний показатель в когорте. В регионе за 2018 и 2022 гг. смертности от ТБ в возрастных группах от 0 до 24 лет отмечено не было.

Женщины от ТБ в РСО-Алания умирали значительно реже, чем мужчины. Наиболее высокой смертностью от ТБ была в 2018 г. среди женщин 35–44 лет, превысив средний показатель женской когорты в 7,5 раза. В 2022 г. женщины чаще умирали от ТБ в возрасте 65 лет и старше, как и заболевали, превысив средний показатель когорты в 4,7 раза в указанном году.

В целом по региону стандартизованная смертность от ТБ была ниже среднероссийского показателя как среди мужчин, так и среди женщин, сократившись в 1,9 раза за 2018–2022 гг.; в России данный показатель за указанный период снизился в 1,7 раза.

Из рисунка 2 следует, что социально-экономическое бремя ТБ по индексу DALYs в РСО-Алания за 2018–2022 гг. имело тенденцию к снижению, с сокращением показателя

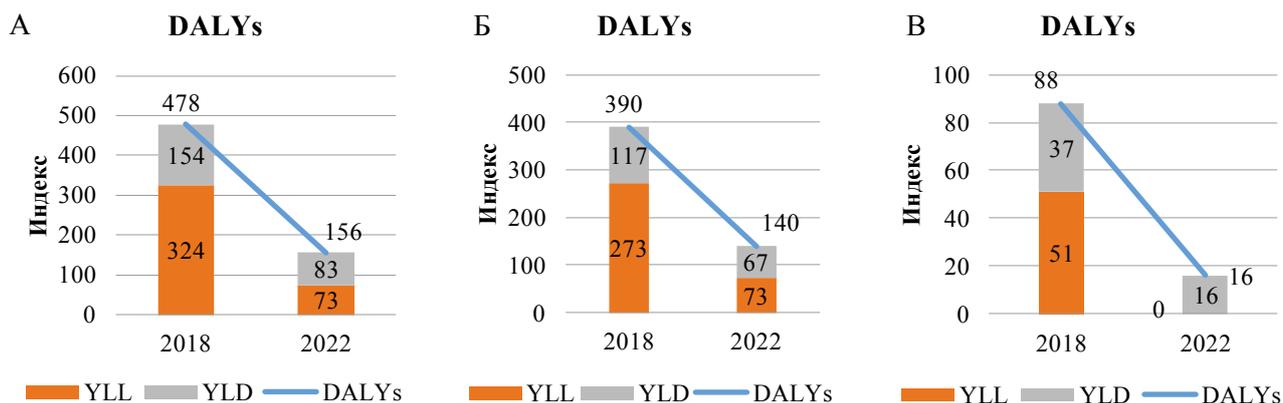


Рис. 2. Потерянные годы жизни с поправкой на инвалидность (DALYs), связанные с туберкулезом, в Республике Северная Осетия — Алания за 2018 и 2022 гг.: А — всего по региону; Б — мужчины; В — женщины

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: DALYs — индекс потерянных лет жизни с поправкой на инвалидность (Disability adjusted life years); YLL — годы потерянной жизни в результате заболеваемости и преждевременной смертности (Years Life Lost); YLD — годы жизни, потерянные по причине инвалидности (Years Lost Due to Disability).

Fig. 2. DALY associated with tuberculosis in the Republic of North Ossetia-Alania for 2018 and 2022: A — total for the region; Б — males; В — females

Note: performed by the authors. Abbreviations: DALYs — Disability-Adjusted Life Years; YLL — Years Life Lost; YLD — Years Lost Due to Disability.

в целом в 3,1 раза; среди мужчин — в 2,8 раза; среди женщин — в 5,5 раза ($p < 0,05$). Социальный груз ТБ преимущественно несло мужское население, с межгендерным различием индекса DALYs в 2018 г. в 4,4 раза, в 2022 г. — почти в 9 раз ($p < 0,05$).

Как среди мужчин, так и среди женщин социально-экономические потери, обусловленные ТБ, в 2018 г. были в основном вызваны преждевременной смертностью от него. Индекс YLL в указанном году превышал значение YLD в целом в когорте и среди мужчин более чем в 2 раза ($p < 0,05$), среди женщин — в 1,4 раза. В динамике к 2022 г. соотношение YLL/YLD претерпело существенные изменения: в целом в когорте значение потерь жизненного потенциала, вызванного ТБ, стало ниже индекса YLD (потерь трудового потенциала). Среди мужчин соотношение YLL/YLD почти уравнилось, составив 1:1,1. Среди женщин в 2022 г. бремя ТБ было связано лишь с потерями трудового потенциала (инвалидностью).

Индекс DALYs на 100 000 населения в половозрастном разрезе за исследуемый период был наиболее высок среди мужчин 35–59 лет и среди женщин 35–44 лет, с выраженной тенденцией к снижению показателя в 2–5 раз ($p < 0,05$) соответственно (рис. 3). Среди молодой возрастной группы 20–34 лет и старшей возрастной группы 60–64 лет установлена тенденция к росту бремени ТБ с увеличением индекса DALYs в 2,3 и 4,0 раза ($p < 0,05$) соответственно, обусловленная изменениями только среди мужчин. Среди женщин индекс DALYs за 2018–2022 гг. снизился во всех возрастных группах, за исключением группы 15–19 лет, где показатель, отсутствовавший в 2018 г., в 2022 г. составил 3,4 на 100 000 населения. Вклад в бремя ТБ возрастной группы от 65 лет и старше не был существенным.

Преимущественная обусловленность бремени ТБ смертностью от него, особенно среди мужчин, подтверждается данными YLL на 100 000 половозрастного населения (рис. 4). Показатели потерь жизненного потенциала в связи с ТБ за исследуемый период, оставаясь наиболее высокими в группе 35–54 лет, имели тенденцию к снижению почти во всех возрастных группах, за исключением группы 55–59 лет, где показатель оставался стабильным (рис. 4А). У лиц 20–34 лет индекс YLL, отсутствовавший в 2018 г., в 2022 г. составил 16,9 на 100 000 населения. В целом индекс YLL за 2018–2022 гг. снизился в 4,4 раза ($p < 0,05$).

Среди мужчин, в соответствии с общими тенденциями, индекс YLL на 100 000 населения был наиболее высоким в возрастных группах 35–44 и 45–54 лет с выраженным снижением показателей за 2018–2022 гг. в 6,6 и 8,8 раза ($p < 0,05$) соответственно (рис. 4 Б). Обращает на себя внимание рост индекса YLL в предпенсионной возрастной группе мужчин¹² 60–64 лет в 1,7 раза за 2018–2022 гг. В группе 20–34 лет индекс YLL, отсутствовавший в 2018 г., в 2022 г. был равен 35,8 на 100 000 населения, что в 2 раза выше среднего показателя мужской когорты. В целом потери жизненного потенциала, обусловленные ТБ, среди мужского населения за 2018–2022 гг. в РСО-Алания уменьшились в 3,7 раза ($p < 0,05$).

Среди женщин бремя ТБ, вызванное заболеваемостью и преждевременной смертностью от него, было ниже, чем среди мужчин, где индекс YLL среди возрастной группы 35–44 года в 2018 г. составил 95,7 на 100 000 соответствующего населения, оказавшись в 1,7 раза ниже аналогичного показателя среди мужчин (рис. 4 В). В целом индекс YLL среди женщин в 2018 г. составил 12,9 на 100 000 населения, что более чем в 5 раз ниже аналогичного показателя среди мужчин ($p < 0,05$).

¹² Федеральный закон от 28.12.2013 № 400-ФЗ (ред. от 25.12.2023) «О страховых пенсиях».

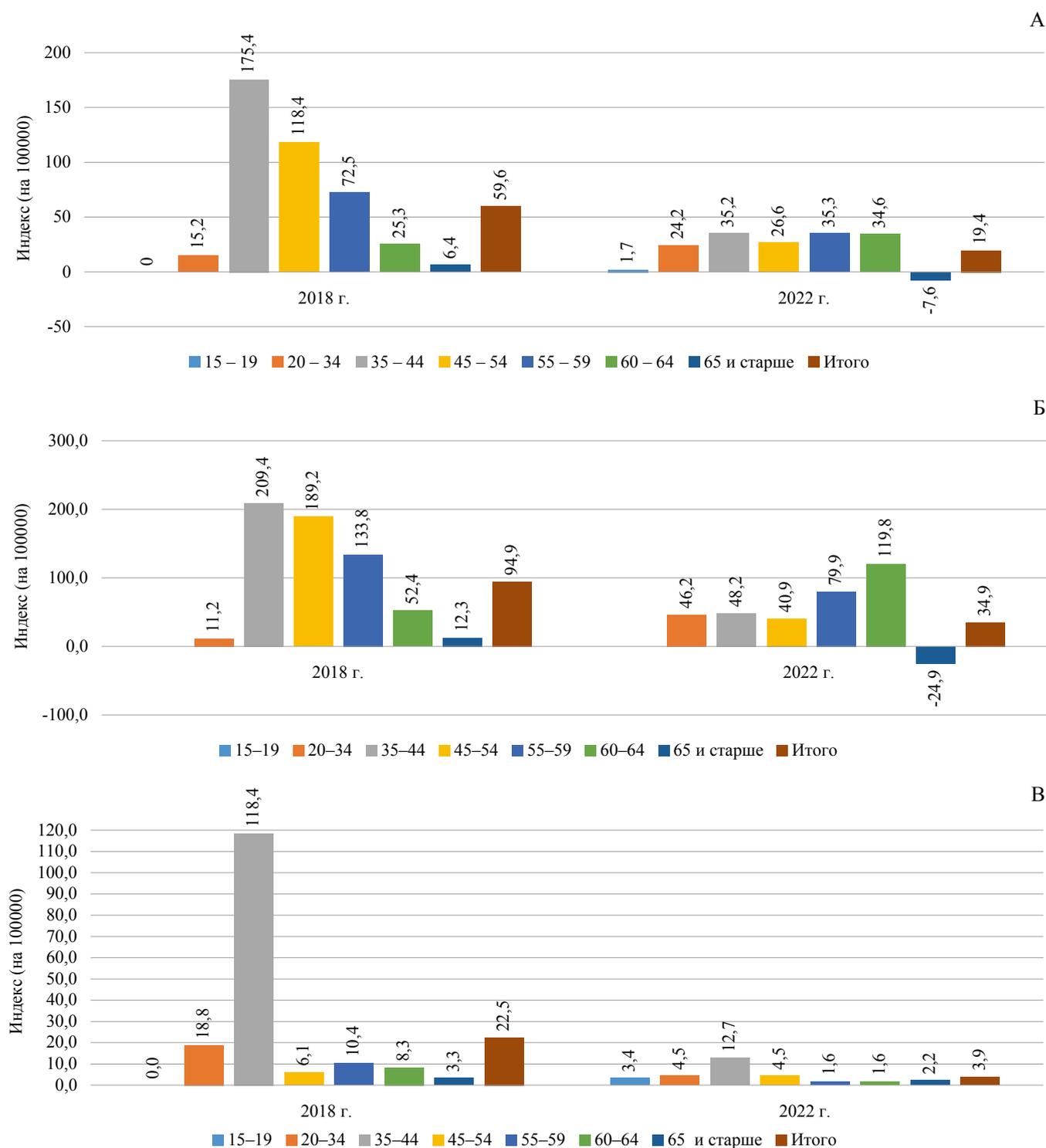


Рис. 3. Потерянные годы жизни с поправкой на инвалидность (DALYs), связанные с туберкулезом, на 100 000 половозрастного населения Республики Северная Осетия — Алания в 2018 и 2022 гг.: А — всего; Б — мужчины; В — женщины

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: DALYs — индекс потерянных лет жизни с поправкой на инвалидность (Disability adjusted life years).

Fig. 3. Tuberculosis-related DALY in the Republic of North Ossetia-Alania for 2018 and 2022: A — total; Б — males; В — females

Note: performed by the authors. Abbreviation: DALY — Disability-Adjusted Life Years.

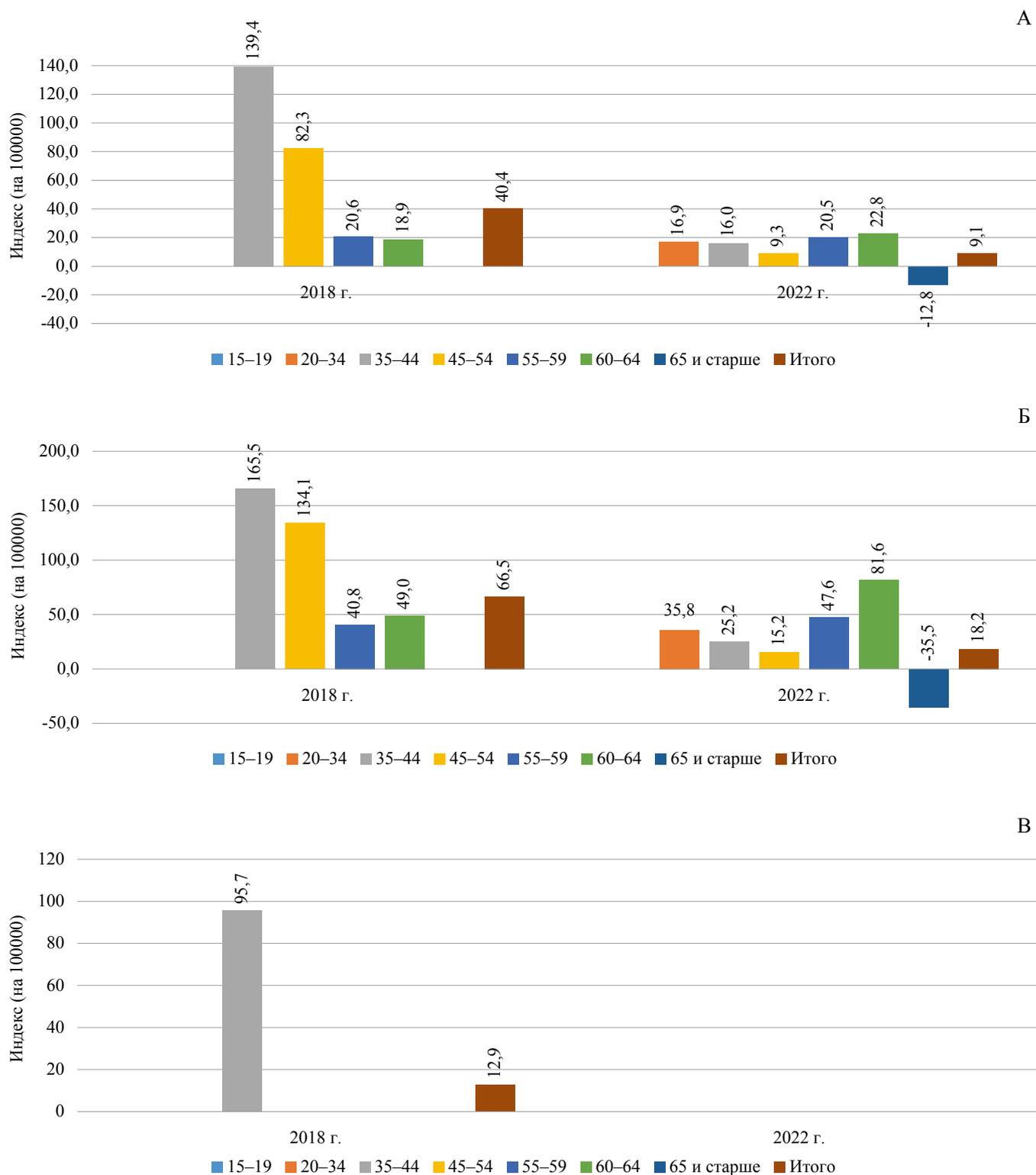


Рис. 4. Потери жизненного потенциала, связанные с преждевременной смертностью (YLL) от туберкулеза, на 100 000 половозрастного населения Республики Северная Осетия — Алания в 2018 и 2022 гг.: А — всего; Б — мужчины; В — женщины.

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: YLL — годы потерянной жизни в результате заболеваемости и преждевременной смертности (Years Life Lost).

Fig. 4. YLL related to premature mortality per 100,000 gender/age population of the Republic of North Ossetia-Alania in 2018 and 2022: А — total; Б — males; В — females

Note: performed by the authors. Abbreviation: YLL — Years Life Lost as a result of morbidity and premature mortality.

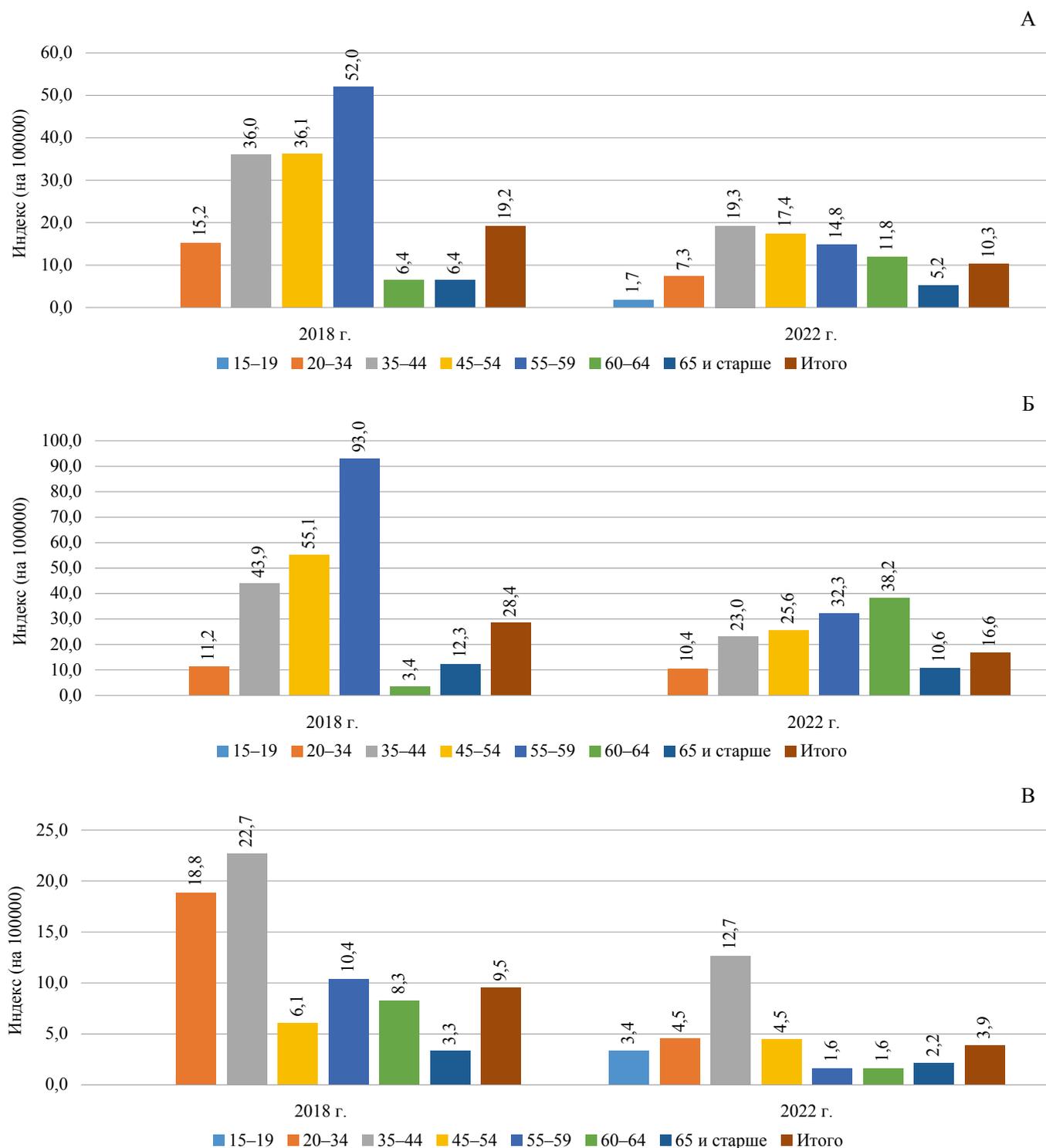


Рис. 5. Потери трудового потенциала, связанные с заболеваемостью и инвалидностью (YLD) по туберкулезу, на 100000 половозрастного населения Республики Северная Осетия — Алания в 2018 и 2022 гг.: А — всего; Б — мужчины; В — женщины

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: YLD — годы жизни, потерянные по причине инвалидности (Years Lost Due to Disability).

Fig. 5. Tuberculosis-related YLD per 100,000 gender/age population of the Republic of North Ossetia-Alania in 2018 and 2022: A — total; Б — males; В — females

Note: performed by the authors. Abbreviation: YLD — Years Lost Due to Disability.

Мы также подвергли анализу показатели бремени ТБ, связанные с потерями трудового потенциала из-за инвалидности (YLD) на 100 000 половозрастного населения, как одного из социально-экономических факторов, снижающих качество ОЗ (рис. 5).

Безусловно, вклад потерь трудового потенциала, связанных с инвалидностью по ТБ, по сравнению с ролью потерь жизненного потенциала, обусловленных преждевременной смертностью от ТБ, значительно меньше, с преобладанием его значений в возрастной группе 55–59 лет, а не в 35–54 года, как при YLL (рис. 5А). Тем не менее индекс YLD на 100 000 населения достаточно высок среди группы 34–54 года, однако имеет достоверное снижение показателей в большинстве возрастных групп, за исключением группы 60–64 лет, где отмечен рост показателя в 1,8 раза за 2018–2022 гг. ($p < 0,05$). В группе 15–19 лет показатель, отсутствовавший в 2018 г., в 2022 г. составил 1,7 на 100 000 населения. В целом индекс YLD в РСО-Алания за 2018–2022 гг. снизился почти в два раза ($p < 0,05$).

Социально-экономический ущерб от ТБ, связанный с потерями трудового потенциала, ожидаемо выше среди мужчин, чем среди женщин, особенно в группе 55–59 лет, где индекс YLD на 100 000 населения является самым высоким среди мужской когорты, с разницей межгендерных показателей почти в 9 раз ($p < 0,05$). Среди мужчин 35–54 лет уровень индекса YLD на 100 000 населения также является высоким. За анализируемый период снижение показателей отмечено во всех возрастных группах, за исключением группы предпенсионного возраста 60–64 лет мужской когорты (как и при YLL), где индекс YLD за исследуемый период увеличился в 11,2 раза. В целом YLD на 100 000 населения среди мужской когорты за 2018–2022 гг. в регионе снизился в 1,7 раза ($p < 0,05$).

В женской когорте бремя ТБ, связанное с потерями трудового потенциала, в отличие от мужской, было наиболее высоко среди молодой возрастной группы 20–34 лет и средней группы 35–44 лет, превысив в 2018 г. средний показатель когорты более чем в 2 раза ($p < 0,05$). Снижение индекса YLD на 100 000 населения за 2018–2022 гг. зарегистрировано во всех возрастных группах женской когорты, особенно в группе предпенсионного возраста 55–59 лет, равно как и в группе 60–64 лет: в 6,5 и 5,2 раза соответственно ($p < 0,05$). В целом среди женщин индекс YLD на 100 000 населения в РСО-Алания за исследуемый период снизился в 2,4 раза ($p < 0,05$).

Дополнительные результаты исследования

В ходе исследования не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Полагаем, что в данном ретроспективном когортном исследовании нами оценено социально-экономическое бремя ТБ в отдельно взятом регионе с высокой плотностью населения с корректным применением комплексного и более чувствительного метода — вычисления индекса DALYs. Из результатов исследования следует, что основной социально-экономический груз на ОЗ, обусловленный

ТБ, связан со смертностью от него во всех возрастных группах, начиная с 20 лет, с тенденцией к уравниванию показателей с данными по потерям трудового потенциала и смещением их в сторону возрастной группы от 60 лет и старше среди мужского населения. Среди возрастной группы 35–44 лет потери жизненного потенциала в связи с ТБ являются наиболее высокими как среди мужчин, так и среди женщин, однако с выраженной тенденцией к снижению за 2018–2022 гг.

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования мы считаем, что коморбидность ТБ и ВИЧ-инфекции была принята во внимание только при анализе потерь жизненного потенциала, без учета ее при вычислениях потерь трудового потенциала, что, возможно, могло иметь некоторое влияние на уровень YLD в исследуемой когорте. В последующих исследованиях мы планируем провести сравнительный анализ индекса DALYs среди пациентов с ТБ без ВИЧ-инфекции и коморбидностью с ВИЧ-инфекцией.

Интерпретация результатов исследования

Согласно результатам отечественных исследователей, в России наблюдается смещение смертности от ТБ в старшие возрастные группы; в молодой возрастной группе 20–34 лет, наоборот, отмечается снижение показателей летальных исходов в связи с ТБ [27]. Исследователи из других стран (Корея, Китай, Колумбия) также отмечают высокое бремя ТБ, вызванного преждевременной смертностью от него, в возрастных группах старше 70 и 80 лет, преимущественно среди мужчин [23–25]. ВОЗ в своих отчетах и рекомендациях выделяет детей и подростков, также людей старше 65 лет как критические возрастные группы в отношении заболеваемости и смертности от ТБ [16].

В нашем исследовании потери жизненного потенциала среди молодой возрастной группы мужчин 20–34 лет в РСО-Алания, превысившие средний показатель когорты в 2 раза в 2022 г., настораживают и требуют более скрупулезного анализа полученных данных. Высокие потери трудового потенциала в связи с ТБ среди женского населения 20–44 лет и среди мужчин предпенсионного возраста 60–64 лет также указывают на необходимость усиления направления ресурсов по профилактике и выявлению ТБ в эту возрастную группу в регионе.

В целом, результаты нашего исследования свидетельствуют о снижении бремени ТБ из-за потерянных лет жизни и трудового потенциала среди населения РСО-Алания за 2018–2022 гг., что соответствует общей эпидемиологии ТБ в стране, где все показатели заболевания имеют явную тенденцию к снижению за последние 10–12 лет [17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования соответствуют общим тенденциям развития эпидемического процесса по ТБ в России: наблюдается снижение бремени ТБ в РСО-Алания за 2018–2022 гг., обусловленного преждевременной смертностью и инвалидностью по ТБ с уменьшением индекса DALYs в целом по региону и среди мужского населения в 3 раза, среди женского — в 5,5 раза. Основной

социально-экономический груз ТБ обусловлен смертностью от него, преимущественно среди мужчин возраста 35–54 лет и женщин 35–44 лет, с тенденцией к уравниванию показателей с данными по потерям в связи с инвалидностью по ТБ. Обращает на себя внимание смещение потерь из-за преждевременной смертности от ТБ в сторону старшей возрастной группы мужчин от 60 лет и старше, особенно группы 60–64 лет, оцениваемого как ожидаемый предпенсионный возраст среди мужского населения Рос-

сии. В этом же возрасте (60–64 года) среди мужчин отмечается рост индекса YLD в 11,2 раза за 2018–2022 гг. Потери жизненного потенциала среди группы мужчин 20–34 лет, превысившие средние данные в когорте в 2 раза, и высокие потери трудового потенциала среди женщин 20–44 лет также свидетельствуют о необходимости принятия целенаправленных мер среди указанных половозрастных групп населения при разработке региональных программ противодействия распространению ТБ в РСО-Алания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Васильева Т.П., Ларионов А.В., Русских С.В., Зудин А.Б., Васюнина А.Е., Васильев М.Д. Методические подходы к измерению общественного здоровья как медико-социального ресурса и потенциала общества. *Здоровье населения и среда обитания* — *ЗНУСО*. 2022;1(11):7–15. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-11-7-15>
2. Васильева Т.П., Ларионов А.В., Русских С.В., Зудин А.Б., Васюнина А.Е., Васильев М.Д. Расчет индекса общественного здоровья в регионах Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания* — *ЗНУСО*. 2022;30(12):7–16. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-12-7-16>
3. Колпаков С.Л. Бинарный метод эпидемиологического анализа факторов эпидемического процесса. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018;5(23):212–219. <https://doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-5-212-219>
4. Колпаков С.Л. Бинарный метод эпидемиологического анализа факторов эпидемического процесса. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018;5(23):212–219 (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-5-212-219>
5. Савилов Е.Д., Брико Н.И. Объект познания в эпидемиологии. Диалектика развития эпидемиологии. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022;1(21):32–36 <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-32-36>
6. Saviлов ED, Brico NI. The object of knowledge in epidemiology. The dialectic of the development of epidemiology. *Epidemiology and vaccinal prevention*. 2022;1(21):32–36 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-32-36>
7. Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration; Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, Harvey JD et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol*. 2022;8(3):420–444. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6987>
8. GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101936. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101936>
9. Gebeyehu DT, East L, Wark S, Islam MS. Disability-adjusted life years (DALYs) based COVID-19 health impact assessment: a systematic review. *BMC Public Health*. 2023;23(1):334. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15239-0>
10. McDonald SA, Haagsma JA, Cassini A, Devleeschauwer B. Adjusting for comorbidity in incidence-based DALY calculations: an individual-based modeling approach. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12874-020-00987-z>
11. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
12. Murray CJ, Lopez AD. Regional patterns of disability-free life expectancy and disability-adjusted life expectancy: global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9062):1347–1352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07494-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07494-6)
13. Кобякова О.С., Деев И.А., Несветайло Н.Я., Бойков В.А., Шибалков И.П., Куликов Е.С., Милькевич М.Н., Старовойтова Е.А. Динамика числа потерянных лет жизни (DALY) в результате преждевременной смертности детей в возрасте 0–17 лет в Томской области в 2008–2012 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(3):30–34. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i3.1025>
14. Kobyakova OS, Deev IA, Nesvetailo NY, Boykov VA, Shibalkov IP, Kulikov ES, Milkevitch MN, Starovoitova EA. Dynamics of disability adjusted life years (DALY) as a result of premature mortality of children at the age of 0–17 years in Tomsk region in 2008–2012. *Current Pediatrics*. 2014;13(3):30–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i3.1025>
15. Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Сиротина А.С., Л.В. Пикалова, Фокин В.А., Кононова Г.А. Оценка потерянных лет жизни (DALY) и экономический ущерб от преждевременной смертности по причине злокачественных новообразований шейки матки, тела матки и яичников населения Томской области. *Современная онкология*. 2022;24(4):494–498. <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.4.201709>
16. Zhukova LD, Ananina OA, Sirotnina AS, Pikalova LV, Fokin VA, Kononova GA. Disability-Adjusted Life Year (DALY) assessment and economic damage from premature death of cervical uterine and ovarian cancers in the Tomsk Region. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):494–498 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.4.201709>
17. Саввина Н.В., Бессонова О.Г., Винокурова И.И., Гржибовский А.М. Анализ потерянных лет жизни в трудоспособном возрасте по причине употребления алкоголя в республике Саха (Якутия). *Здравоохранение Российской Федерации*. 2019;63(4):180–185. <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-4-180-185>
18. Savvina NV, Bessonova OG, Vinokurova II, Grjibovski AM. Analysis of working years life lost due to alcohol in the republic of Sakha (Yakutia). *Health care of the Russian Federation*. 2019;63(4):180–185 (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-4-180-185>
19. Хайлова Ж.В., Каприн А.Д., Омеляновский В.В., Пустовалов Д.Н., Агафонова Ю.А., Кусякина В.О., Иванов С.А., Шегай П.В. Анализ потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности от злокачественных новообразований в Российской Федерации. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(5):14–27. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-14-27>
20. Khailova ZhV, Kaprin AD, Omelyanovsky VV, Pustovalov DN, Agafonova YuA, Kusakina VO, Ivanov SA, Shegai PV. Analysis of years of life lost due to premature cancer mortality in the Russian Federation. *Siberian Journal of Oncology*. 2023;22(5):14–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-14-27>
21. Платонов А.Е., Авксентьев Н.А., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Платонова О.В., Титков А.В., Колясникова Н.М. Социально-экономическое бремя пяти природно-очаговых инфекций в Российской Федерации. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2015;1:47–56. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2015.8.1.047-056>
22. Platonov AE, Avksentyev NA, Avksentyeva MV, Derkach EV, Platonova OV, Titkov AV, Kolyasnikova NM. Social and economic burden of five natural focal infections in the Russian Federation. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2015;1:47–56 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2015.8.1.047-056>
23. Bagechi S. WHO's Global Tuberculosis Report 2022. *Lancet Microbe*. 2023;4(1):e20. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00359-7)

17. Нечаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(11):7–17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17>
Nechaeva OB. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(11):7–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17>
18. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А., Синецын М.В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(9):8–18. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18>
Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, Sterlikov SA, Sinitsyn MV. Tuberculosis with concurrent HIV infection in the Russian Federation and the World. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(9):8–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18>
19. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
20. Khorrami Z, Balooch Hasankhani M, Khezri M, Jafari-Khounigh A, Jahani Y, Sharifi H. Trends and projection of incidence, mortality, and disability-adjusted life years of HIV in the Middle East and North Africa (1990–2030). *Sci Rep*. 2023;13(1):13859. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40743-z>
21. Jepsen P, Younossi ZM. The global burden of cirrhosis: A review of disability-adjusted life-years lost and unmet needs. *J Hepatol*. 2021;75 Suppl 1:S3–S13. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.042>
22. Kitano T. The estimated burden of 15 vaccine-preventable diseases from 2008 to 2020 in Japan: A transition by the COVID-19 pandemic. *J Infect Chemother*. 2021;27(10):1482–1488. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.06.021>
23. Jang SY, Kim MJ, Cheong HK, Oh IH. Estimating Disability-Adjusted Life Years due to Tuberculosis in Korea through to the Year 2040. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(16):5960. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165960>
24. Dong Z, Wang Q, Yu S, Liu J, Zhang H, Huang F, Yao H. Application of Disability-Adjusted Life Years to Evaluate the Burden and Trend of Tuberculosis — China, 1990–2019. *China CDC Wkly*. 2022;4(11):220–225. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2022.051>
25. Plata-Casas L, Gutierrez-Lesmes O, Cala-Vitery F. Tuberculosis Disability Adjusted Life Years, Colombia 2010–2018. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(9):250. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7090250>
26. Керимбай Б.С., Мурат М.С., Маулетова С.Д., Шорман С. Оценка бремени сифилиса с использованием лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY) в Казахстане. *Фармация Казахстана*. 2023;1(246):139–142. <https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.57.17.020>
Kerimбай BS, Murat MS, Mauletova SD, Shorman S. Estimation of the burden of syphilis using disability adjusted life years (DALY) in Kazakhstan. *Pharmacy of Kazakhstan*. 2023;1(246):139–142 (In Russ.). <https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.57.17.020>
27. Стерликов С.А., Михайлова Ю.В., Голубев Н.А., Громов А.В., Кудрина В.Г., Михайлов А.Ю. Смертность от основных и паразитарных заболеваний: болезни, вызванной ВИЧ, туберкулеза и парентеральных вирусных гепатитов в Российской Федерации и ее динамика в 2015–2020 гг. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022;3:40–65. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-3-40-65>
Sterlikov SA, Mikhailova YuV, Golubev NA, Gromov AV, Kudrina VG, Mikhailov AY. Mortality from major and parasitic diseases: diseases caused by HIV, tuberculosis and parenteral viral hepatitis in the Russian Federation and its dynamics in 2015–2020. *Modern problems of healthcare and medical statistics*. 2022;3:40–65 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-3-40-65>
28. Блох А.И., Пасечник О.А. Бремя болезни и утраченный жизненный потенциал населения вследствие ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017;9(3):91–97. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-3-91-97>
Blokh AI, Pasechnik OA. The burden of disease and potential life loss due to HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2017;9(3):91–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-3-91-97>
29. Marlow MA, Maciel EL, Sales CM, Gomes T, Snyder RE, Dumas RP, Riley LW. Tuberculosis DALY-Gap: Spatial and Quantitative Comparison of Disease Burden Across Urban Slum and Non-slum Census Tracts. *J Urban Health*. 2015;92(4):622–634. <https://doi.org/10.1007/s11524-015-9957-0>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Загдын Зинаида Моисеевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко».

<https://orcid.org/0000-0003-1149-5400>

Кобесов Николай Викторович — кандидат медицинских наук, доцент, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения республики Северная Осетия — Алания.

<https://orcid.org/0000-0002-9833-5700>

Васильев Михаил Дмитриевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник федерального государственного бюджетного

научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко».

<https://orcid.org/0000-0003-1646-7345>

Пагиева Мадина Казбековна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0957-912X>

Артур Суменович Галоян — аспирант федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко».

<https://orcid.org/0003-0406-0230>

Madina K. Pagieva — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Phthisiopulmonary Department, North Ossetian State Medical Academy.

<https://orcid.org/0000-0003-0957-912X>

Artur S. Galoyan — Postgraduate student, Semashko Research Institute of Public Health.

<https://orcid.org/0003-0406-0230>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-41-54>

УДК: 618.56-005.1

Прогнозирование кровотечения в родах у женщин с рубцом на матке как инструмент предупреждения массивной кровопотери: наблюдательное когортное исследование

Т.Б. Макухина^{1,3}✉, Г.А. Пенжоян¹, М.В. Донцова²

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 «Кубанский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, ул. Ставропольская, д. 149, г. Краснодар, 350040, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Красных Партизан, д. 6 к. 2, г. Краснодар, 350012, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение: Послеродовое кровотечение — ведущая причина материнской смертности и заболеваемости в мире. Прогнозирование послеродовых кровотечений у пациенток группы риска с рубцом на матке позволит планировать меры профилактики, снизить затраты на лечение и реабилитацию родильниц. **Цель исследования:** определить антенатальные предикторы высокого риска послеродовых кровотечений у беременных с рубцом на матке для повышения эффективности профилактики массивной кровопотери. **Методы.** Проведено когортное наблюдательное исследование медицинской документации 4494 родильниц с рубцом на матке (истории болезни беременных и истории родов) Перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. В выборку включены данные родильниц с кодом Международной классификации болезней 10 пересмотра «O34.2» за период с 2017 по 2020 г. Из выборки участницы распределялись в группы с учетом кровопотери при родоразрешении, определенной в соответствии с клиническими рекомендациями: группа пациенток без массивной кровопотери при родоразрешении и группа пациенток с массивной кровопотерей в родах/раннем послеродовом периоде. Основным показателем исследования — параметры эффективности прогнозирования кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде у беременных с рубцом на матке с использованием мультипараметрической модели на основе регрессионного анализа. Учитывали демографические данные, коморбидность, акушерский анамнез, данные о течении беременности, ультразвуковые признаки, объем кровопотери при родоразрешении. Эффективность прогноза послеродового кровотечения рассчитывалась с использованием многофакторной бинарной логистической регрессии. Для расчета показателей описательной статистики использован пакет статистических программ SPSS Version 26 (IBM, США). За статистически значимый уровень различий принят порог двустороннего значения p -уровня, не превышающий 0,05. Прогностическая значимость предикторов определялась по данным бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая значимость определялась на основе статистики Вальда. Для определения качества модели рассчитывались показатели чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности, рассчитывался коэффициент детерминации Nagelkerke, проводился ROC-анализ. Для парных сравнения ROC-кривых использовался тест Делонга. **Результаты.** В группе ретроспективного наблюдения (2017–2020 гг.) ($n = 502$) послеродовое кровотечение с массивной кровопотерей имело место в 41 случае (8,17%). Для модели на базе клинико-анамнестических предикторов эффективность прогноза послеродовых кровотечений составила: чувствительность = 12,2% (95% доверительный интервал (ДИ) 4,1–26,2); специфичность = 99,3% (95% ДИ 98,1–99,9); прогностическая ценность положительного теста = 62,5% (95% ДИ 24,5–91,5); прогностическая ценность отрицательного теста = 92,6% (95% ДИ 89,9–94,8); площадь под ROC-кривой = 0,864 (95% ДИ 0,807–0,920), $p < 0,001$. Эффективность прогноза модели на базе трех ультразвуковых предикторов (коэффициента асимметрии толщины плаценты, выбухания стенки матки в области рубца и толщины миометрия в зоне плацентации) составила: чувствительность = 85,4% (95% ДИ 70,8–94,4); специфичность = 98,5% (95% ДИ 96,9–99,4); прогностическая ценность положительного теста = 83,3% (95% ДИ 68,6–93,0); прогностическая ценность отрицательного теста = 98,7% (95% ДИ 97,2–99,5); площадь под ROC-кривой = 0,919 (95% ДИ 0,855–0,983), $p < 0,001$. Значимых различий в эффективности моделей не выявлено ($p = 0,170$). Эффективность модели, учитывающей ультразвуковые предикторы и предлежание плаценты, составила: чувствительность = 85,4% (95% ДИ 70,8–94,4); специфичность = 98,5% (95% ДИ 96,9–99,4); прогностическая ценность положительного теста = 83,3% (95% ДИ 68,6–93,0); прогностическая ценность отрицательного теста = 98,7% (95% ДИ 97,2–99,5); площадь под ROC-кривой = 0,955 (95% ДИ 0,912–0,999), $p < 0,001$. Модель с учетом комплекса клинико-анамнестических и ультразвуковых предикторов прогнозировала послеродовые кровотечения с чувствительностью = 85,4% (95% ДИ 70,8–94,4); специфичностью = 98,9% (95% ДИ 97,4–99,6); прогностической ценностью положительного теста = 87,5% (95% ДИ 73,2–95,8); прогностической ценностью отрицательного теста = 98,7% (95% ДИ 97,1–99,5); площадью под ROC-кривой = 0,984 (95% ДИ 0,966–1,0), $p < 0,001$, и превзошла по эффективности модель на базе клинико-анамнестических данных ($p < 0,001$), на базе ультразвуковых предикторов ($p = 0,006$), но не имела отличий от модели с учетом предлежания плаценты и ультразвуковых предикторов ($p = 0,127$). При использовании дородового прогнозирования послеродового кровотечения с учетом ультразвуковых признаков частота слу-

© Макухина Т.Б., Пенжоян Г.А., Донцова М.В., 2024

чаев массивной кровопотери при родоразрешении снизилась с 6,88/1000 родов (2019–2020 гг.) до 4,18/1000 родов (2021–2022 гг.) ($p < 0,001$). **Заключение.** Ультразвуковые предикторы у беременных с рубцом на матке повышают чувствительность антенатального прогноза послеродового кровотечения на базе оценки клинико-anamnestических факторов риска, что позволяет планировать профилактические мероприятия в группе риска и снизить частоту случаев массивной кровопотери.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: послеродовое кровотечение, ультразвуковое исследование, прогностическое моделирование, рубец на матке

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Макухина Т.Б., Пенжоян Г.А., Донцова М.В. Прогнозирование кровотечения в родах у женщин с рубцом на матке как инструмент предупреждения массивной кровопотери: наблюдательное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(2):41–54. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-41-54>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Пенжоян Г.А. является членом редакционного совета журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Комитетом по этике государственного бюджетного учреждения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ул. Красных Партизан, д. 6/2, г. Краснодар, Россия), протокол № 90 от 13.11.2019 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: Т.Б. Макухина, Г.А. Пенжоян, М.В. Донцова — разработка концепции и дизайна исследования; Т.Б. Макухина — сбор данных; Т.Б. Макухина, М.В. Донцова — анализ и интерпретация результатов; Т.Б. Макухина, М.В. Донцова — обзор литературы, проведение статистического анализа; Т.Б. Макухина — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Г.А. Пенжоян, М.В. Донцова — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Макухина Татьяна Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач ультразвуковой диагностики центра перинатальной диагностики Перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: soltatiana@mail.ru.

Получена: 11.10.2023 / Получена после доработки: 13.02.2024 / Принята к публикации: 07.03.2024

Prediction of bleeding in labor in women with uterine scar as a tool to prevent massive blood loss: an observational cohort study

Tatiana B. Makukhina^{1,3}✉, Grigory A. Penzhoyan¹, Mariya V. Dontsova²

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

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

³ Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

ABSTRACT

Background. Postpartum hemorrhage is recognized as a leading cause of maternal mortality and morbidity in the world. Predicting postpartum hemorrhage in high-risk patients with uterine scar enables preventive measures to be scheduled and costs of treatment and rehabilitation to be reduced. **Objective.** To determine antenatal predictors of high postpartum hemorrhage risk in pregnant women with uterine scar in order to improve the prevention of massive blood loss. **Methods.** An observational cohort study involves the medical records of 4494 maternity women with uterine scar (pregnancy and delivery histories) of the Perinatal Center of Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar Krai. The study sample included data of maternity women coded O34.2 according to International Classification of Diseases, 10th Edition, for the period from 2017 to 2020. The sample participants were distributed into two groups depending on the blood loss during delivery, determined in compliance with clinical recommendations: a group of patients without massive blood loss during delivery and a group of patients with massive blood loss in labor/early postpartum period. The study was mainly focused on parameters of the prediction performance of bleeding in labor and early postpartum period in pregnant women with uterine scar using a multiparametric, logistic regression models. The study considered demographic data, comorbidity, obstetric history, pregnancy course, ultrasound data, and volume of blood loss at delivery. The performance of prediction for postpartum hemorrhage was calculated using multivariate binary logistic regression. Descriptive statistical analysis was carried out by means of statistical software package SPSS Version 26 (IBM, USA). Two-sided p-value < 0.05 was taken as a statistically significant difference. A prognostic significance of predictors was determined by binary logistic regression. The Wald statistic was used to determine an observed significance. In order to define the performance of the model, the study involved calculating sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, Nagelkerke coefficient of determination, as well as performing ROC analysis. The De-

Long test was used for paired comparisons of ROC curves. **Results.** In the retrospective follow-up group (2017–2020) ($n = 502$), postpartum hemorrhage with massive blood loss occurred in 41 cases (8.17%). For the model based on clinical-anamnestic predictors, the prediction performance for postpartum hemorrhage comprised: sensitivity = 12.2% (95% confidence interval (CI) 4.1–26.2); specificity = 99.3% (95% CI 98.1–99.9); positive predictive value = 62.5% (95% CI 24.5–91.5); negative predictive value = 92.6% (95% CI 89.9–94.8); area under the ROC curve = 0.864 (95% CI 0.807–0.920), $p < 0.001$. The prediction performance for the model based on three ultrasound predictors (asymmetry coefficient of placental thickness, uterine wall bulging in the scar and myometrial thickness in the placental zone) comprised: sensitivity = 85.4% (95% CI 70.8–94.4); specificity = 98.5% (95% CI 96.9–99.4); positive predictive value = 83.3% (95% CI 68.6–93.0); negative predictive value = 98.7% (95% CI 97.2–99.5); area under the ROC curve = 0.919 (95% CI 0.855–0.983), $p < 0.001$. No significant difference was revealed for the performance of the models ($p = 0.170$). For the model based on ultrasound predictors and placenta previa, the prediction performance comprised: sensitivity = 85.4% (95% CI 70.8–94.4); specificity = 98.5% (95% CI 96.9–99.4); positive predictive value = 83.3% (95% CI 68.6–93.0); negative predictive value = 98.7% (95% CI 97.2–99.5); area under the ROC curve = 0.955 (95% CI 0.912–0.999), $p < 0.001$. The model based on clinical-anamnestic and ultrasound indicators predicted postpartum hemorrhage with sensitivity equal to 85.4% (95% CI 70.8–94.4); specificity — 98.9% (95% CI 97.4–99.6); positive predictive value — 87.5% (95% CI 73.2–95.8); negative predictive value — 98.7% (95% CI 97.1–99.5); area under the ROC curve — 0.984 (95% CI 0.966–1.0), $p < 0.001$. Thus, this model outperformed the model based on clinical-anamnestic data ($p < 0.001$), based on ultrasound predictors ($p = 0.006$) and revealed no difference with the model considering placenta previa and ultrasound predictors ($p = 0.127$). Using prenatal prediction of postpartum hemorrhage based on ultrasound features, the incidence of massive blood loss at delivery decreased from 6.88/1000 deliveries (2019–2020) to 4.18/1000 deliveries (2021–2022) ($p < 0.001$). **Conclusion.** Ultrasound predictors in pregnant women with uterine scar increase the sensitivity of antenatal prediction of postpartum hemorrhage based on the assessment of clinical and anamnestic risk factors, thereby enabling preventive measures to be scheduled in the risk group and incidence of massive blood loss to be reduced.

KEYWORDS: postpartum hemorrhage, ultrasonic examination, predictive modeling, uterine scar

FOR CITATION: Makukhina T.B., Penzhoyan G.A., Dontsova M.V. Prediction of bleeding in labor in women with uterine scar as a tool to prevent massive blood loss: an observational cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(2):41–54 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-41-54>

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

CONFLICT OF INTEREST: One of the authors — Penzhoyan G.A., Dr. Sci. (Med.), Prof., is a member of editorial board of *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Committee for Ethics of Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar Krai (Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, Russia), Minutes No. 90 of November 13, 2019.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: T.B. Makukhina, G.A. Penzhoyan, M.V. Dontsova — concept statement and contribution to the scientific layout; T.B. Makukhina — data collection; T.B. Makukhina, M.V. Dontsova — analysis and interpretation of the results; T.B. Makukhina, M.V. Dontsova — literature review, statistical analysis; T.B. Makukhina — drafting the manuscript and preparing its final version; G.A. Penzhoyan, M.V. Dontsova — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Tatiana B. Makukhina, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Postgraduate faculty, Kuban State Medical University; Clinical Doctor (ultrasound diagnostics), Perinatal Centre of the Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar Krai. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: soltiana@mail.ru.

Received: 11.10.2023 / **Received after revision:** 13.02.2024 / **Accepted:** 07.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Послеродовые кровотечения на протяжении многих лет являются ведущей причиной материнской заболеваемости в мире и вносят максимальный вклад (по данным ВОЗ) в материнскую смертность (до 75%) [1]. В последние 5 лет отмечается рост частоты кровотечений в послеродовом и послеродовом периодах (ПРК) в Российской Федерации — с 10,6 до 13,4 на 1000 родов¹. На нарушение сократительной способности матки приходится до 90% в структуре ПРК [2]. Гипотонические кровотечения являются самой частой причиной массивной кровопотери в родах и послеродовом периоде [3]. Доминирование данной причины в структуре послеродовых кровотечений и возможность

модифицировать, а в ряде случаев и полностью устранить риск развития данного осложнения за счет своевременного выполнения комплекса профилактических мер определяет актуальность анализа значимых факторов риска нарушения сократимости матки в раннем послеродовом периоде. Известные причины нарушения сократимости миометрия отличаются многообразием. К ним относятся: перерастяжение матки при наличии миомы больших размеров, многоплодия, многоводия, крупного плода, предлежания плаценты; нарушение отторжения децидуальной ткани вследствие микробной инвазии при хориоамнионите; нарушение сократимости миометрия вследствие электролитного дисбаланса; извращенная реакция миоцитов

¹ *Здравоохранение в России*. 2023: Стат. сб./Росстат. М., 2023. 179 с. Available: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218>

на эндогенный окситоцин; замещение миометрия рубцовой тканью после оперативных вмешательств; нарушение архитектоники мышечных волокон при распространенном аденомиозе, др. [2, 4]. Такие факторы, как морбидное ожирение, не имеют самостоятельного значения, но обладают потенцирующим эффектом, влияющим на исход [5].

С ростом частоты оперативных родов неуклонно увеличивается число беременных с рубцом на матке, наличие которого является независимым фактором риска данного осложнения беременности в родах и раннем послеродовом периоде². Этот фактор не подлежит модификации, и с каждым последующими родами его значимость растет, поскольку увеличивается объем рубцовой ткани вследствие повторных гистеротомий. Прогнозирование вероятности кровотечения у пациенток этой категории позволит заранее планировать меры профилактики, снизить материнскую заболеваемость и затраты на восполнение кровопотери, лечение и реабилитацию родильниц³ [6–8]. Однако имеющиеся к настоящему времени методы прогнозирования ПРК недостаточно эффективны, их чувствительность и специфичность невысоки [9, 10]. Можно утверждать, что риску ПРК подвержены все беременные женщины [10]. Но такая настороженность не позволяет заранее индивидуально определить объем профилактических мероприятий. Таким образом, в большинстве случаев приходится иметь дело с уже развившимся кровотечением. Медико-социальная проблематика ПРК определяется влиянием на физическое и психическое здоровье женщин [1].

Цель исследования — определить антенатальные предикторы высокого риска кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде у беременных с рубцом на матке для повышения эффективности профилактики массивной кровопотери.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное нерандомизированное контролируемое исследование медицинской документации 4494 родильниц с рубцом на матке (истории болезни беременных и истории родов).

Условия проведения исследования

Исследование выполнено на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Россий-

ской Федерации (ФГБОУ ВО Кубгму Минздрава России), в Перинатальном центре государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (Перинатальный центр ГБУЗ «ККБ № 2»). Исследование включало набор данных в группы сравнения за период 2017–2020 гг. и их формализацию в программе Excel (Microsoft Office 2013) с последующей статистической обработкой; оценку эффективности разработанной методики прогнозирования послеродового кровотечения для предупреждения массивной кровопотери при сравнении частоты массивной кровопотери в родах в акушерском стационаре в 2019–2020 и в 2021–2022 гг. с учетом сравнительной оценки данных статистических отчетов по акушерскому стационару. Условиями выполнения исследования являлись доступ к электронной базе данных архива Перинатального центра ГБУЗ «ККБ № 2» для ретроспективного анализа историй родов с кодом по МКБ 10 «О34.2» «Послеоперационный рубец матки, требующий предоставления медицинской помощи матери» и предоставление отделом статистики ГБУЗ «ККБ № 2» данных из статистических отчетов.

Критерии соответствия

Критерии включения

Наличие у беременной рубца на матке после ранее выполненных оперативных вмешательств (код МКБ 10 «О34.2»); роды в Перинатальном центре ГБУЗ «ККБ № 2» в период 2017–2020 гг.

Критерии невключения

Наличие коагулопатии либо прием антикоагулянтов в связи с высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений, внутриутробная гибель плода, многоплодие.

Критерии исключения

Отсутствие/неполные данные УЗИ, выполненного в 3-м триместре беременности до начала родовой деятельности.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Учитывали клиничко-демографические параметры: возраст, индекс массы тела (ИМТ), соматическую коморбидность (установленный диагноз «Сахарный диабет 1 типа» или «Сахарный диабет 2 типа», «Артериальная гипертензия», «Аутоиммунный тиреоидит» в соответствии с критериями, утвержденными в клинических рекомендациях «Сахарный диабет 1 типа у взрослых» (2022 г.), «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» (2022 г.), «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020 г.), «Гипотиреоз» (2021 г.), утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации).

² Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Послеродовое кровотечение. Клинические Рекомендации*. 2021 г. Available: https://cg.minzdrav.gov.ru/recomend/119_2

³ Шифман Е. М., Куликов А. В., Роненсон А. М., Абазова И. С., Адамян Л. В., Андреева М. Д., Артымук Н. В., Баев О. Р., Баринев С. В., Белокриницкая Т. Е., Блауман С. И., Братищев И. В., Бухтин А. А., Вартанов В. Я., Волков А. Б., Гороховский В. С., Долгушина Н. В., Дробинская А. Н., Кинжалова С. В., Китиашвили И. З., Коган И. Ю., Королев А. Ю., Краснодарский В. И., Кукарская И. И., Курцер М. А., Маршалов Д. В., Матковский А. А., Овезов А. М., Пенжоян Г. А., Пестрикова Т. Ю., Петрухин В. А., Приходько А. М., Протопопова Н. В., Проценко Д. Н., Пырегов А. В., Распопин Ю. С., Рогачевский О. В., Рязанова О. В., Савельева Г. М., Семенов Ю. А., Ситкин С. И., Фаткуллин И. Ф., Федорова Т. А., Филиппов О. С., Швецова М. В., Шмаков Р. Г., Щеголев А. В., Заболотских И. Б. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. *Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2019;3:9–33.

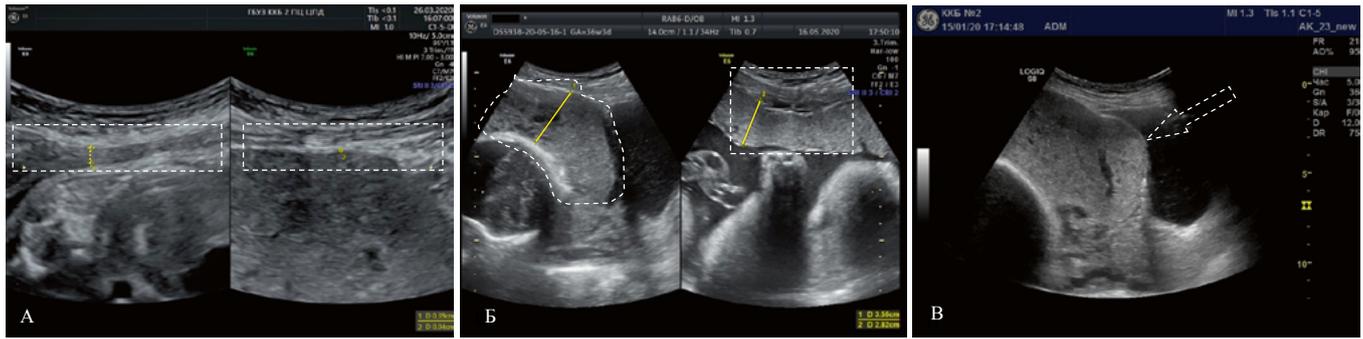


Рис. 1. Определение ультразвуковых предикторов послеродового кровотечения: А — измерение толщины миометрия, в верхней трети передней стенки матки (левое изображение) = 3,9 мм (выделено фигурой), в нижней трети передней стенки матки в зоне плацентации (правое изображение) = 0,4 мм (выделено фигурой); Б — измерение толщины плаценты, в нижней трети передней стенки матки (левое изображение) = 35,5 мм (выделено фигурой), в верхней трети передней стенки матки (правое изображение) = 28,2 мм (выделено фигурой), коэффициент асимметрии = $28,2/35,5 = 0,8$; В — локальное выбухание (стрелка) наружного контура передней стенки матки в области рубца после предшествовавшего кесарева сечения

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 1. Identifying ultrasound predictors of postpartum hemorrhage: A — measurement of myometrial thickness in the upper third of the anterior uterine wall (left image) = 3.9 mm (highlighted), in the lower third of the anterior uterine wall in the placentation zone (right image) = 0.4 mm (highlighted); Б — measurement of placenta thickness in the lower third of the anterior uterine wall (left image) = 35.5 mm (highlighted), in the upper third of the anterior uterine wall (right image) = 28.2 mm (highlighted), asymmetry coefficient = $28.2/35.5 = 0.8$; В — local bulging (arrow) of the external contour of the anterior uterine wall in the scar area after the previous cesarean section

Note: images taken by the authors.

Подбор участников в группы

Из выборки, сформированной в соответствии с критериями включения/невключения/исключения, участницы распределялись в группы с учетом кровопотери при родоразрешении, определенной в соответствии клиническими рекомендациями⁴: группа пациенток без массивной кровопотери при родоразрешении и группа пациенток с массивной кровопотерей в родах/раннем послеродовом периоде.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Параметры эффективности прогнозирования кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде у беременных с рубцом на матке с использованием мультипараметрической модели на основе регрессионного анализа.

Дополнительные показатели исследования

Оценка эффективности использования модели для предупреждения массивной кровопотери при родоразрешении.

Методы измерения целевых показателей

Ультразвуковые исследования выполнялись в соответствии с рекомендованным объемом исследования в 3-м триместре⁵ (модель ультразвукового прибора при анализе заключений не учитывалась). Дополнительно определяли

минимальную толщину миометрия в зоне плацентации (рис. 1 А), толщину плаценты отдельно в верхней и нижней третях (изменение проводилось под прямым углом к материнской поверхности плаценты) (рис. 1 Б). При отсутствии различий в измерениях в протоколе исследования указывался один показатель в миллиметрах (мм). При наличии разницы в толщине плаценты на разных уровнях значения указывали отдельно. При обработке данных использовали «коэффициент асимметрии толщины плаценты (К)» как отношение толщины плаценты в верхней трети к ее толщине в нижней трети⁶. Предлежание плаценты фиксировали при расположении нижнего края плаценты в области внутреннего зева или ≤ 20 мм выше него. Плацентарные лакуны учитывали при диаметре ≥ 5 мм. Выбухание стенки матки определяли, если имелась ограниченная деформация наружного контура матки в области рубца (рис. 1 В).

Критерием послеродового кровотечения (ПРК) считали кровопотерю не менее 500 мл при естественных родах и не менее 1000 мл при оперативных родах, за критерий массивной кровопотери принимали одномоментную кровопотерю ≥ 1500 мл (25–30% ОЦК) или 2500 мл крови (50% ОЦК) за 3 часа в раннем послеродовом периоде.

⁴ Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Послеродовое кровотечение. Клинические Рекомендации*. 2021 г. Available: https://cg.minzdrav.gov.ru/recomend/119_2

⁵ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 12.11.2020 № 60869.

⁶ Способ прогнозирования гипотонического кровотечения в раннем послеродовом периоде у женщин с рубцом на матке. Макухина Т.Б. Патент на изобретение RU 2 791 142. Заявка: 2022112327, 04.05.2022. Дата начала отсчета срока действия патента: 04.05.2022. Дата регистрации: 03.03.2023. Приоритет: Дата подачи заявки: 04.05.2022. Опубликовано: 03.03.2023. Бюллетень № 7.

Эффективность прогнозирования измерялась показателями чувствительности (sensitivity — Se), специфичности (specificity — Sp), прогностической ценности положительного и отрицательного результата (positive prognostic value — PPV и negative prognostic value — NPV), площадью под ROC-кривой (area under ROC-curve — AUC).

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

В качестве потенциальных предикторов изучали: анамнестические факторы (возраст женщины, наличие ожирения; число беременностей, родов; наличие операций на матке; число кесаревых сечений (КС), предлежание плаценты с ПРК), особенности текущей беременности (ИМТ перед родами, антенатальные кровотечения, неправильные положения плода; наличие гестационного сахарного диабета, артериальной гипертензии, анемии, задержки роста плода); данные ультразвукового исследования (предлежание плаценты; индекс амниотической жидкости (ИАЖ) ≥ 25 см; минимальную толщину стенки матки в зоне плацентации (мм), наличие выбухания стенки матки в области рубца, толщину и асимметрию в толщине плаценты, наличие множественных плацентарных лакун ≥ 4 , длину шейки матки (мм), предполагаемую массу плода (г); срок беременности на момент родов (нед); объем кровопотери в родах (мл)). Осложнения беременности учитывали в соответствии с критериями, утвержденными в клинических рекомендациях «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации (протокол)» (2013 г.), «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021 г.), «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» (2022 г.), «Железодефицитная анемия» (2021 г.), утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки определялся дизайном исследования и предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Для расчета показателей описательной статистики использован пакет статистических программ SPSS Version 26 (IBM, США). Категориальные данные описывались абсолютной и относительной частотой (в % от численности групп) встречаемости события. Для количественных данных использовалось среднее и стандартное отклонение ($M \pm SE$). Значимость различий между группами определялась тестом хи-квадрат для категориальных признаков и *t*-критерием Стьюдента для 2-х независимых выборок для количественных данных. Оценка различий потенциальных предикторов ПРК была дополнена расчетом отношения шансов (ОШ). За статистически значимый уровень различий принят порог двустороннего значения *p*-уровня не превышающей 0,05 ($p < 0,05$).

Прогностическая значимость предикторов определялась по данным бинарной логистической регрессии (использовались методы принудительного (Enter) и прямого пошагового включения (Forward stepwise selection) предикторов) с оценкой скорректированного отношения шансов (сОШ) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) относительно других предикторов, которые включались в модель с целью проверки изменений сОШ, чувствительности и специфичности базового признака под их влиянием. Наблюдаемая значимость определялась на основе статистики Вальда (Wald), которая исчисляется как отношение коэффициента регрессии к его стандартной ошибке в квадрате. Для определения качества модели рассчитывались показатели чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности, рассчитывался коэффициент детерминации Nagelkerke (R^2), проводился ROC-анализ: строились кривые ROC, площадь под кривой ROC (AUC), а также определялось пороговое значение нового коэффициента РК. Для парных сравнения ROC-кривых использовался тест Делонга (DeLong's test).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

За период 2017–2020 гг. в акушерском стационаре, на базе которого выполнялось исследование, родоразрешены 4494 беременные с рубцом на матке. С учетом критериев не включения/исключения в исследование включены 502 пациентки (482 — кесарево сечение, 20 — другие операции), из них послеродовое кровотечение с массивной кровопотерей развилось у 41 (81,67/1000). Процесс формирования групп сравнения с учетом критериев не включения/исключения представлен на рисунке 2.

За этот же период времени согласно вкладышу к форме федерального статистического наблюдения № 32 «Сведения о регионализации акушерской и перинатальной помощи в родильных домах (отделениях) и перинатальных центрах» из 31 718 родов в Перинатальном центре ГБУЗ «ККБ № 2» кровотечением в послеродовом и послеродовом периодах осложнились 220 (6,94/1000 родов) ($p < 0,001$ по сравнению с выборкой пациенток, включенных в исследование). Таким образом, в процессе формирования выборки была подтверждена значимость рубца на матке как фактора риска ПРК.

Характеристики выборки (групп) исследования

Сравнение клинико-демографических данных женщин с рубцом на матке с нормальной и патологической кровопотерей в родах обнаружило статистическую однородность групп по большинству показателей, за исключением ожирения и срока гестации на момент родов (табл. 1).

Основные результаты исследования

Анализ данных анамнеза, течения беременности и ультразвукового исследования, выполненного перед родами, выявил статистически значимые различия между группами женщин с развившимся ПРК и с отсутствием ПРК (табл. 2).

С целью разработки модели прогнозирования ПРК, удобной для применения в практике, была выдвинута ги-

потеза о возможности интеграции ряда информативных УЗ-признаков в единый показатель. Сумма параметров «коэффициента асимметрии толщины плаценты» (К), «минимальной толщины миометрия» (Т) в мм и «деформации-выбухания наружного контура матки в области рубца» (КМ) (наличие выбухания КМ = 0,5 условной единицы; отсутствие выбухания КМ = 1,0 у.е.) как «расчетного коэффициента» (РК) по формуле:

$$PK = K + T + KM$$

при значении $PK < 3,0$ определяло высокий риск ПРК у женщин с рубцом на матке (табл. 3). Сочетание признаков «коэффициент асимметрии толщины плаценты», «минимальная толщина миометрия в зоне плацентации» и «выбухание наружного контура матки в области рубца» со значением коэффициента $PK < 3,0$ позволило правильно предсказать развитие ПРК у 35 из 41 женщин, включенных в группу, а значение $PK \geq 3,0$ имелось у 454 из 461 пациентки без ПРК. Использование данного коэффициента зарегистрировано для прогнозирования ПРК у беременных с рубцом на матке⁷.

Далее исследовали параметры эффективности дородового прогнозирования ПРК на основе оценки клиничко-анамнестических факторов риска, данных о текущей беременности и результатов инструментального обследования (ультразвуковой диагностики). С этой целью были построены модели логистической регрессии: на базе расчета коэффициента РК (модель № 1); на базе сочетания известных клиничко-анамнестических и демографических факторов риска ПРК и ультразвуковых признаков при включении нового коэффициента РК (модель № 2); на базе сочетания коэффициента РК и данных о предлежании плаценты при текущей беременности (модель № 3); на базе рутинного определения клиничко-анамнестических факторов риска и данных УЗИ, но без учета признаков, включенных в новый коэффициент РК (модель № 4), со сравнением их прогностических возможностей.

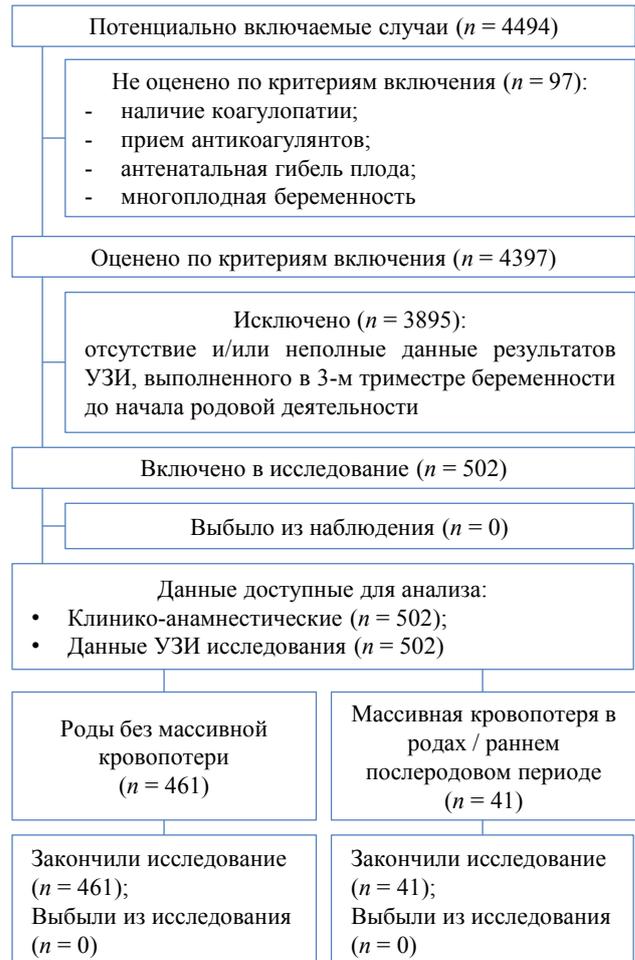


Рис. 2. Дизайн исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращение: УЗИ — ультразвуковое исследование.

Fig. 2. Research design

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations). Abbreviations: УЗИ — ultrasound examination.

Таблица 1. Клиничко-демографические параметры пациенток с рубцом на матке в группах сравнения

Table 1. Clinical and demographic parameters of patients with uterine scar in the comparison groups

Параметр	Группа без ПРК (n = 461)	Группа с ПРК (n = 41)	Достоверность различий, p
Возраст, лет*	32,6 ± 4,4	33,4 ± 4,9	0,270**
Индекс массы тела, кг/м ² *	24,1 ± 5,6	24,7 ± 6,1	0,521**
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), n (%)	20 (4,3)	6 (14,6)	0,004***
Сахарный диабет до беременности, n (%)	3 (0,6)	0	1,0***
Артериальная гипертензия, n (%)	10 (2,2)	2 (4,9)	0,182***
Аутоиммунный тиреоидит, n (%)	6 (1,3)	0	0,539***
Срок гестации, нед*	37,6 ± 2,5	36,3 ± 1,9	0,001**

Примечания: таблица составлена авторами; * Mean ± standard deviation; ** достоверность различий между группами определена согласно t-критерию, *** достоверность различий определена согласно тесту хи-квадрат. Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Notes: compiled by authors; *Mean ± standard deviation; **Significance of the differences between the groups was determined according to the T-test, ***Significance of the differences was determined according to the Chi-square test. Abbreviations: ИМТ — body mass index.

⁷ Способ прогнозирования гипотонического кровотечения в раннем послеродовом периоде у женщин с рубцом на матке. Макухина Т.Б. Патент на изобретение RU 2 791 142. Заявка: 2022112327, 04.05.2022. Дата начала отсчета срока действия патента: 04.05.2022. Дата регистрации: 03.03.2023. Приоритет: Дата подачи заявки: 04.05.2022. Опубликовано: 03.03.2023. Бюллетень № 7.

Таблица 2. Оценка значимости потенциальных предикторов кровотечения в родах и послеродовом периоде у беременных с рубцом на матке

Table 2. Significance assessment of potential predictors of bleeding in labor and postpartum hemorrhage in pregnant women with a uterine scar

Параметр	Группа без ПРК (n = 461)	Группа с ПРК (n = 41)	p	ОШ (95% ДИ)
Число беременностей*	2,3 ± 1,5	2,8 ± 1,6	0,021**	1,23 (1,03–1,46)
Число родов*	1,4 ± 0,8	1,7 ± 0,8	0,012**	1,58 (1,10–2,26)
Количество кесаревых сечений*	1,1 ± 0,7	1,5 ± 0,8	0,003**	1,95 (1,28–2,98)
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), n (%)	19 (4,1)	6 (14,6)	0,011***	4,0 (1,50–10,63)
Предлежание плаценты с ПРК в анамнезе, n (%)	4 (0,9)	4 (9,8)	0,002***	12,35 (2,97–51,40)
Кровотечения при текущей беременности, n (%)	66 (14,3)	17 (41,5)	<0,001***	4,24 (2,16–8,32)
Сахарный диабет, включая гестационный, n (%)	38 (8,2)	12 (28,3)	<0,001***	4,61 (2,18–9,75)
Артериальная гипертензия во время беременности, n (%)	13 (2,8)	2 (4,9)	0,458***	1,77 (0,39–8,12)
Преэклампсия, n (%)	5 (1,1)	0	0,503***	1,00 (0,05–18,40)
Задержка роста плода, n (%)	37 (8,0)	7 (17,1)	0,050***	2,36 (0,98–5,69)
Анемия, n (%)	98 (21,3)	14 (34,1)	0,057***	1,92 (0,97–3,80)
Неправильные положения плода, n (%)	32 (6,9)	10 (24,4)	<0,001***	4,33 (1,95–9,61)
Многоводие (ИАЖ ≥ 25 см), n (%)	3 (0,6)	0	1,0***	1,57 (0,08–31,08)
Предполагаемая масса плода, граммы*	3159,9 ± 638,9**	2781,0 ± 614,7**	0,0003**	0,46 (0,30–0,71)
Максимальная толщина плаценты, мм*	41,7 ± 7,7**	50,9 ± 14,9**	<0,0001**	1,12 (1,08–1,17)
Коэффициент асимметрии толщины плаценты*	0,99 ± 0,06**	0,73 ± 0,16**	<0,0001**	0,86 (0,84–0,89)
Множественные лакуны в плаценте (≥4), n (%)	155 (33,6)	20 (48,8)	0,056***	1,88 (0,99–3,57)
Предлежание плаценты, n (%)	86 (18,6)	30 (73,2)	<0,001***	11,89 (5,73–24,67)
Минимальная толщина стенки матки в зоне плацентации, мм*	1,95 ± 0,43**	1,35 ± 0,46**	<0,0001**	0,033 (0,012–0,087)
Выбухание наружного контура стенки матки в области рубца, n (%)	9 (2,0)	37 (90,2)	<0,001***	464,55 (136,53–1581)
Длина шейки матки, мм*	32,3 ± 5,6**	31,2 ± 6,9**	0,23**	0,97 (0,92–1,02)

Примечания: таблица составлена авторами; * Mean ± standard deviation; ** достоверность различий между группами определена согласно t-критерию, *** достоверность различий определена согласно тесту хи-квадрат. Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; ПРК — послеродовое кровотечение; ИАЖ — индекс амниотической жидкости.

Notes: compiled by authors; *Mean ± standard deviation; **Significance of the differences between the groups was determined according to the T-test, ***Significance of the differences was determined according to the Chi-square test. Abbreviations: ИМТ — body mass index; ПРК — postpartum hemorrhage; ИАЖ — amniotic fluid index.

Таблица 3. Оценка значимости расчетного коэффициента как потенциального предиктора кровотечения в родах и послеродовом периоде у беременных с рубцом на матке

Table 3. Significance assessment of the estimated coefficient as a potential predictor of bleeding in labor and postpartum hemorrhage in pregnant women with a uterine scar

Параметр	Группа без ПРК (n = 461)	Группа с ПРК (n = 41)	p	ОШ (95% ДИ)
ПК*	3,93 ± 0,46	2,63 ± 0,56	<0,0001**	0,11 (0,04–0,34)
ПК<3,0; n (%)	7 (1,5)	35 (85,4)	<0,0001***	377,5 (120,3–1184,3)

Примечания: таблица составлена авторами; * Mean ± standard deviation; ** достоверность различий между группами определена согласно t-критерию, *** достоверность различий определена согласно тесту хи-квадрат. Сокращения: ПРК — послеродовое кровотечение; ПК — расчетный коэффициент; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Notes: compiled by authors; *Mean ± standard deviation; **Significance of the differences between the groups was determined according to the T-test, ***Significance of the differences was determined according to the Chi-square test. Abbreviations: ПРК — postpartum hemorrhage; ПК — estimated coefficient; ОШ — odds ratio; ДИ — confidence interval.

Информационная значимость предикторов для построения моделей логистической регрессии с учетом демографических и клинично-анамнестических предикторов (модели № 2 и 4) представлены в таблице 4. Признак «многоводия» в модели не включался ввиду крайне малого числа наблюдений в выборке.

Модель № 4 формировалась методом принудительного включения предикторов для оценки статистической значимости каждого из них и анализа вклада в прогностические характеристики модели при условии использования всех предикторов, то есть максимально широкой информации о пациенте. Из включенных в модель № 4 предикторов статистическую значимость обнаружили признаки «предлежание плаценты с ПРК в анамнезе» ($p = 0,029$) и «предлежание плаценты при текущей беременности (ПП)» ($p < 0,001$).

Модель № 2 строилась аналогично модели № 4 с тем отличием, что к имеющимся предикторам добавляется коэффициент РК. При построении моделей № 2 и 4 ре-

шалась задача сравнения их прогностических возможностей при наличии и отсутствии нового коэффициента РК. Из включенных в модель № 2 предикторов статистическую значимость обнаружили: «коэффициент РК» ($p < 0,001$), «предлежание плаценты с ПРК анамнезе» ($p = 0,001$) и «предлежание плаценты при текущей беременности (ПП)» ($p = 0,006$), также «число родов» ($p = 0,034$) и «задержка роста плода» ($p = 0,025$) (табл. 4).

При разработке модели № 3 использован метод прямого пошагового включения с целью поиска наиболее эффективного сочетания предикторов. В результате построения модели обнаружено, что предикторы «задержка роста плода» и «число родов» в сочетании с коэффициентом РК $< 3,0$ и «предлежанием плаценты при текущей беременности» утрачивают свою значимость ($p = 0,216$, $p = 0,188$) и могут быть исключены из анализа. Признак «предлежание плаценты с ПРК в анамнезе» имеет крайне малое число наблюдений в выборке ($n = 8$), что не позволяет его использовать как достоверный предиктор. Таким образом,

Таблица 4. Информационная значимость предикторов, включенных в мультипараметрические модели прогнозирования послеродового кровотечения у пациенток с рубцом на матке (модели № 2, 4)

Table 4. Information significance of predictors included in multiparametric models for predicting postpartum hemorrhage in patients with uterine scar (models No. 2, 4)

Предикторы	Модель № 2 (с РК)			Модель № 4 (без РК)		
	сОШ (95% ДИ)	Статистика Вальд	p	сОШ (95% ДИ)	Статистика Вальд	p
Коэффициент РК $< 3,0$	3720 (219–63 150)	32,38	$<0,001$	-	-	-
Возраст, лет	0,88 (0,71–1,10)	1,22	0,270	0,97 (0,88–1,06)	0,43	0,510
Срок беременности, недель	0,88 (0,55–1,41)	0,28	0,598	0,96 (0,75–1,24)	0,10	0,754
ИМТ, кг/м ²	0,93 (0,77–1,13)	0,52	0,473	0,99 (0,91–1,08)	0,06	0,812
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	2,03 (0,06–75,70)	0,15	0,701	2,64 (0,57–12,34)	1,522	0,217
Число беременностей, n	1,41 (0,81–2,45)	1,45	0,229	1,12 (0,8–1,5)	0,53	0,469
Число родов, n	0,20 (0,04–0,89)	4,47	0,034	0,67 (0,32–1,43)	1,05	0,306
Количество КС, n	1,96 (0,55–7,05)	1,07	0,302	1,81 (0,96–3,4)	3,37	0,066
Предлежание плаценты с ПРК в анамнезе	167,95 (7,23–3899,95)	10,20	0,001	6,96 (1,22–39,64)	4,78	0,029
Гестационный сахарный диабет	0,64 (0,10–4,11)	0,22	0,639	1,77 (0,67–4,69)	1,334	0,248
Артериальная гипертензия	2,81 (0,12–64,78)	0,42	0,518	1,28 (0,20–8,30)	0,07	0,799
Предполагаемая масса плода, кг	0,51 (0,06–4,64)	0,36	0,547	0,66 (0,23–1,94)	0,57	0,452
Задержка роста плода	0,05 (0–0,69)	4,99	0,025	1,27 (0,39–4,16)	0,16	0,690
Анемия	2,02 (0,36–11,38)	0,64	0,425	1,23 (0,53–2,84)	0,23	0,633
Неправильные положения плода	0,28 (0,03–2,33)	1,38	0,240	1,06 (0,4–2,78)	0,01	0,907
Кровотечения при текущей беременности	0,46 (0,07–3,22)	0,60	0,437	1,48 (0,6–3,67)	0,72	0,395
Предлежание плаценты при текущей беременности	13,91 (2,15–89,93)	7,65	0,006	7,73 (2,96–20,23)	17,38	$<0,001$
Длина шейки матки, мм	0,94 (0,82–1,08)	0,70	0,401	0,97 (0,91–1,03)	1,26	0,263
Множественные лакуны в плаценте	0,21 (0,03–1,27)	2,89	0,089	0,69 (0,31–1,54)	0,81	0,368

Примечания: таблица составлена авторами. Сокращения: ПРК — послеродовое кровотечение; РК — расчетный коэффициент; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Notes: compiled by the authors Abbreviations: PPK — postpartum hemorrhage; PK — estimated coefficient; OSH — odds ratio; DI — confidence interval.

Таблица 5. Прогностические параметры моделей логистической регрессии для прогнозирования ПРК у беременных с рубцом на матке

Table 5. Predictive parameters of logistic regression models for predicting postpartum hemorrhage in pregnant women with uterine scar

Параметры моделей	Модель № 1 (РК* < 3,0)	Модель № 2 (клинико-анамнестические с РК* < 3,0)	Модель № 3 (РК* < 3,0 + ПП**)	Модель № 4 (клинико-анамнестические признаки без РК)
сОШ (95% ДИ) для коэффициента РК < 3,0	377,5 (120,3–1184,3)	3720 (219–63150)	247,8 (76,9–798,8)	-
сОШ (95% ДИ) для ПП**	-	13,91 (2,15–89,93)	4,5 (1,4–14,4)	7,73 (2,96–20,23)
Коэффициент детерминации (R ²)	0,704	0,805	0,724	0,317
Чувствительность (95% ДИ***)	85,4 (70,8–94,4)	85,4 (70,8–94,4)	85,4 (70,8–94,4)	12,2 (4,1–26,2)
Специфичность (95% ДИ***)	98,5 (97,0–99,4)	98,9 (97,4–99,6)	98,5 (96,9–99,4)	99,3 (98,1–99,9)
Прогностическая ценность положительного теста (95% ДИ***)	83,3 (68,6–93,0)	87,5 (73,2–95,8)	83,3 (68,6–93,0)	62,5 (24,5–91,5)
Прогностическая ценность отрицательного теста (95% ДИ***)	98,7 (97,2–99,5)	98,7 (97,1–99,5)	98,7 (97,2–99,5)	92,6 (89,9–94,8)
Площадь под кривой ROC (95% ДИ***)	0,919 (0,855–0,983)	0,984 (0,966–1,0)	0,955 (0,912–0,999)	0,864 (0,807–0,920)
<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Статистическое сравнение характеристик кривых ROC (тест Делонга)	0,006 ^b 0,062 ^c 0,170 ^d	0,006 ^a 0,127 ^c <0,001 ^d	0,062 ^a 0,127 ^b 0,004 ^d	0,170 ^a <0,001 ^b 0,004 ^c

Примечания: таблица составлена авторами; * РК — расчетный коэффициент; ** ПП — предлежание плаценты при текущей беременности; *** ДИ — доверительный интервал; ^a — сравнение с кривой ROC модели № 1; ^b — сравнение с кривой ROC модели № 2; ^c — сравнение с кривой ROC модели № 3; ^d — сравнение с кривой ROC модели № 4

Notes: compiled by the authors; *PK — estimated coefficient; **PPP — placenta previa in the current pregnancy; ДИ — confidence interval; ^a — comparison with the ROC curve of model No. 1; ^b — comparison with the ROC curve of model No. 2; ^c — comparison with the ROC curve of model No. 3; ^d — comparison with the ROC curve of model No. 4.

в модель № 3 были включены предикторы: коэффициент РК < 3,0 (сОШ = 247,8 (95% ДИ 76,9–798,8); статистика

Вальда = 85,2; *p* < 0,001) и «предлежание плаценты при текущей беременности» (сОШ = 4,5 (95% ДИ 1,4–14,4); статистика Вальда = 6,3 (*p* = 0,012).

Сравнение моделей обнаружило отсутствие статистически значимых отличий в прогностической ценности логистической регрессии между моделями № 1 и 3; № 1 и 4; № 2 и 3 (табл. 5, рис. 3). Прогностические характеристики модели № 2, учитывающей клинико-анамнестические параметры и новый коэффициент РК оказались выше, чем у модели № 1, опирающейся исключительно на коэффициент РК и выше, чем у модели № 4, на базе клинико-анамнестических данных без учета коэффициента РК. Модель № 3, включающая данные о предлежании плаценты и коэффициенте РК обнаружила преимущества перед моделью № 4 (табл. 5).

Дополнительные результаты исследования

Анализ исходов родов по данным отчетов отдела медицинской статистики ГБУЗ «ККБ № 2» обнаружил, что частота кровотечений в послеродовом и послеродовом периодах в акушерском стационаре за период наблюдения, определенный дизайном исследования, растет: 220 случаев ПРК на 31 718 родов (6,94/1000 родов) в 2017–2020 гг. против 228 случаев на 16 250 родов (14,03/1000 родов) в 2021–2022 гг. (*p* < 0,001). В то же время предоставленные данные о частоте случаев массивной кровопотери при родоразрешении в 2019–2022 гг. свидетельствуют

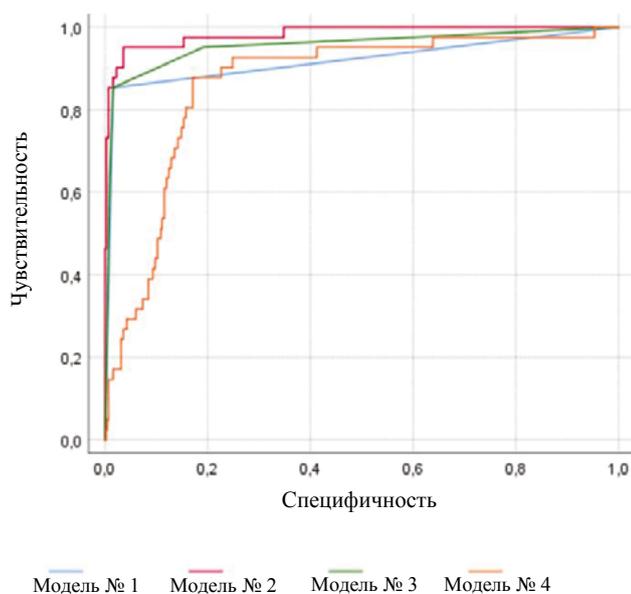


Рис. 3. ROC-кривые, построенные для моделей логистической регрессии

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 3. ROC curves for logistic regression models

Note: performed by the authors.

о снижении этого показателя: 112 случаев на 16 272 родов (6,88/1000) в 2019–2020 гг. против 68 случаев на 16 250 родов (4,18/1000) в 2021–2022 гг. ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Исследование параметров эффективности прогнозирования кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде у беременных с рубцом на матке выявило, что мультипараметрическая модель, включающая комплекс клинично-анамнестических факторов риска и дополнительных ультразвуковых признаков (минимальной толщины миометрия в зоне плацентации, асимметричного утолщения нижней трети плаценты и наличия выбухания стенки матки в области рубца), объединенных в один предиктор «коэффициент РК», существенно повышает чувствительность антенатального прогноза ПРК, основанного на известных факторах риска (с 12,2 до 85,4%). Модели прогнозирования риска ПРК на базе указанного ультразвукового предиктора «коэффициент РК» без учета клинично-анамнестических факторов риска в сравнении с прогнозированием на основе комплексной оценки имеют равные параметры чувствительности (85,4%), прогностической ценности отрицательного теста (98,7%), незначительные отличия в специфичности (98,5 и 98,9% соответственно), но уступают в оценке индивидуального риска (PPV = 83,3 и 87,5% соответственно). Модель прогнозирования риска ПРК с учетом двух предикторов («коэффициент РК» и «предлежание плаценты»), в сравнении с моделью на базе комплекса клинично-анамнестических и ультразвуковых параметров, включает значительно меньшее число признаков, при этом не имеет статистически значимых отличий параметров эффективности.

Снижение частоты случаев массивной кровопотери при родоразрешении в акушерском стационаре 3-го уровня за период после разработки модели прогнозирования ПРК, учитывающей информативные ультразвуковые признаки, указывает на эффективность предложенной модели для предупреждения массивной кровопотери при родоразрешении беременных с рубцом на матке.

Ограничения исследования

Ретроспективный дизайн исследования предполагает вероятность ошибки, связанной с интерпретацией архивных данных; значительное число случаев было исключено из анализа ввиду неполных данных результатов УЗИ перед родами, что также могло вести к искажению результатов; нельзя исключить влияние других факторов на снижение числа случаев массивной кровопотери в более позднем временном интервале наблюдения; малое число наблюдений не позволило выполнить отдельный анализ статистической значимости анамнестических признаков «предлежание плаценты» и «послеродовое кровотечение» при предыдущих беременностях — во всех случаях, включенных в выборку, имело место их сочетание.

Интерпретация результатов исследования

Частота ПРК по данным проведенного исследования сопоставима с другими центрами 3-го уровня [4]. Дизайн

исследования предполагал поиск потенциальных предикторов гипотонического кровотечения как самого частого варианта ПРК на этапе родового прогнозирования. В связи с этим не учитывались потенциальные факторы риска кровотечения, определяемые в родах. Возможно, этим можно объяснить результат низкой чувствительности прогнозирования на основе анализа клинично-анамнестических факторов риска. В представленной выборке не встретилось случаев миомы матки больших размеров, что не позволило оценить прогностическую значимость данного фактора риска.

Известно, что замещение миометрия фиброзной тканью в области рубца может нарушать сократительную способность матки [2, 11]. Истончение стенки в зоне рубцевания с ее деформацией в виде выбухания, перерастяжение нижнего сегмента асимметрично утолщенной плацентой также указывают на высокую вероятность неполноценной контрактильной активности миометрия в раннем послеродовом периоде.

В то же время в выборку включались пациентки, у которых были вероятны сочетанные причины ПРК. Известно, что сочетание предлежания плаценты и рубца на матке после кесарева сечения повышает риск вставания плаценты [12]. При этой патологии вероятен иной механизм развития ПРК вследствие остатков плацентарной ткани [13]. Учитывая, что анализировался конечный результат — развитие ПРК, а также то, что антенатальный диагноз вставания плаценты требует верификации интраоперационно/гистологически, антенатальное заключение о наличии вставания плаценты, включая отдельные ультразвуковые признаки, характерные для данного осложнения беременности, не включались в анализ. В то же время использованные ультразвуковые параметры также рассматриваются как маркеры данного осложнения беременности. Уменьшение толщины миометрия в зоне плацентации у женщин с рубцом на матке, включая случаи плацентации по рубцу, может указывать на вероятность вставания плаценты [14], что ведет к нарушению сократительной способности матки ввиду замещения мышечной ткани инвазивной плацентой и также повышает риск ПРК [2].

Интерпретация ультразвуковых признаков, указывающих на высокую вероятность нарушения сократительной активности матки в родах и послеродовом периоде, позволила повысить чувствительность прогнозирования. В то же время сравнение предложенной методики прогнозирования ПРК на основе данных УЗИ с аналогичными обнаружило преимущества за счет повышения специфичности прогноза. Так, С. W. Kong et al. [15] учитывали наличие антенатальных выделений крови и полное предлежание плаценты, расположенной по передней стенке матки по данным ультразвукового исследования, что позволило прогнозировать ПРК с Se = 96,2%, Sp = 59,8%, PPV = 24,8% и NPV = 99,1%. Но использование этих критериев не позволяет оценивать риск у беременных без предлежания плаценты, а невключение такого важного фактора риска ПРК, как «рубец на матке», объясняет низкие показатели специфичности и PPV-способа, что может вести

к избыточному использованию инвазивных, затратных методов профилактики кровотечения у женщин с низким индивидуальным риском.

В представленном исследовании из анализа исключались случаи коагулопатий у беременных. Таким образом, предложенный метод прогнозирования не позволит выявить риск ПРК вследствие нарушения системы гемостаза. Но, согласно данным, приведенным в Клинических рекомендациях «Послеродовое кровотечение», частота ПРК вследствие коагулопатий и остатков плацентарной ткани составляет всего 3% в структуре ПРК.

В представленном исследовании определена меньшая предполагаемая масса плода по данным УЗИ в группе с ПРК. Дополнительный сравнительный анализ массы тела новорожденных подтвердил эту разницу между группами. Хотя по основным клинико-демографическим показателям (возраст, коморбидность) группы сравнения были однородны, но гестационный возраст на момент родов в группе с ПРК был значимо меньше. Вероятно, этим можно объяснить выявленные различия.

В представленной выборке отсутствовали статистически значимые отличия ИМТ между группами женщин с ПРК и без него. В то же время выявлено статистически значимое повышение числа женщин с ИМТ ≥ 30 кг/м² в группе с ПРК. Эти данные не совпадают с результатами метаанализа 2021 г. [16], в котором не найдено связи между ожирением и атоническими послеродовыми кровотечениями. В то же время авторы [16] выделяют как фактор риска этническую принадлежность женщин. Выявленные противоречия указывают на неоднозначность ценности отдельных клинических факторов риска, в том числе в разных популяциях беременных.

Ультразвуковой признак «длина шейки матки» на исследованной когорте не показал значимости для прогноза массивной кровопотери в родах и послеродовом периоде, но полученные данные не исключают ценность указанного предиктора для прогнозирования кровотечения в родах и других осложнений беременности и родов [17, 18].

Послеродовые кровотечения имеют мультифакторные причины [7, 9], что определяет трудности выработки универсальной методики прогнозирования с высокими параметрами эффективности [6]. Безусловно, в каждом случае необходима комплексная оценка клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных. Однако

сложности учета множественных клинико-анамнестических факторов, значение ряда из которых пересматривается, определяют потребность в разработке не только более точных, но и более удобных для применения в практике моделей.

Учитывая рост частоты беременностей и родов у женщин с рубцом на матке вследствие непрерывного повышения числа абдоминальных родоразрешений, а также высокий удельный вес гипотонических кровотечений в структуре ПРК, применение предложенной модели на основе использования ультразвуковых признаков позволяет эффективно прогнозировать значительную часть ПРК у пациенток с предлежанием плаценты даже без учета иных факторов риска. Оценка ограниченного числа параметров не требует временных затрат и привлечения дополнительных программных продуктов для сложных расчетов, при этом отличается высокой чувствительностью, что определяет преимущества предложенной модели. В отсутствие предлежания плаценты интеграция дополнительных УЗ параметров в комплекс клинико-анамнестических факторов риска также повышает чувствительность дородового прогноза. Определение высокого индивидуального риска позволяет предупреждать массивную кровопотерю за счет своевременного проведения профилактических мероприятий. Эти меры включают выбор метода родоразрешения, определение целесообразности использования эндовазальных методов либо комплексного компрессионного гемостаза, применение аппаратной аутогемотрансфузии, профилактической управляемой внутриматочной баллонной тампонады и др. [19–23]. В то же время высокая специфичность антенатального прогноза с учетом данных ультразвукового исследования дает возможность снизить материальные затраты на лечение и последующую реабилитацию женщин с ПРК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ультразвуковые признаки, доступные определению в 3-м триместре у беременных с рубцом на матке и указывающие на возможное нарушение сократимости миометрия, повышают чувствительность антенатального прогноза кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде на базе клинико-анамнестических факторов риска, что позволяет планировать профилактические мероприятия в группе риска и снизить частоту случаев массивной кровопотери.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Мочалова М.Н., Сидоркина А.Г., Мудров В.А. Послеродовое кровотечение как медико-социальная проблема. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2023;23(2):41–46. <https://doi.org/10.17116/rosakush20232302141>
Mochalova MN, Sidorkina AG, Mudrov VA. Postpartum hemorrhage as a medical and social problem. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2023;23(2):41–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20232302141>
2. Мочалова М.Н., Сидоркина А.Г., Ахметова Е.С., Мудров В.А. Современные представления о патогенетических механизмах развития послеродового кровотечения. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;1(139):11–21. <https://doi.org/10.20333/25000136-2023-1-11-21>
3. Гусева Е.М. Кровотечения в акушерском стационаре высокой группы риска. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2018;5(1):37–40. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-1-37-40>
Guseva EM. Bleedings in the high-risk group obstetric hospital. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2018;5(1):37–40 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-1-37-40>
4. Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Апресян С.В., Артымук Д.А., Шибельгут Н.М., Батина Н.А., Хлуденцова А.А. Частота встречаемости, основные факторы риска и эффективность лечения пациенток

- с послеродовыми кровотечениями. *Доктор.Ру.* 2023;22(5):14–19. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-5-14-19>
- Artyumuk NV, Marochko TYu, Apresyan SV, Artyumuk DA, Shibelgut NM, Batina NA, Khludentsova AA. Frequency of occurrence, main risk factors and effectiveness of treatment of patients with postpartum hemorrhage. *Doctor.Ru.* 2023;22(5):14–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-5-14-19>
5. Маршалов Д.В., Шифман Е.М., Салов И.А., Дробинская А.Н. Ожирение как фактор риска массивного послеродового кровотечения. *Анестезиология и реаниматология.* 2016;61(4):283–289. <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-61-4-283-289>
- Marshalov DV, Shifman EM, Salov IA, Drobinskaya AN. Obesity as a risk factor for massive postpartum hemorrhage. *Russian journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2016;61(4):283–289 (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-61-4-283-289>
6. Andrikopoulou M, D'Alton ME. Postpartum hemorrhage: early identification challenges. *Semin Perinatol.* 2019;43(1):11–17. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.11.003>
7. Colalillo EL, Sparks AD, Phillips JM, Onyilofor CL, Ahmadzia HK. Obstetric hemorrhage risk assessment tool predicts composite maternal morbidity. *Sci Rep.* 2021;11(1):14709. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93413-3>
8. Contag S. Benefit of standardised risk assessment for postpartum haemorrhage. *BJOG.* 2021;128(1):54. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16390>
9. Neary C, Naheed S, McLernon DJ, Black M. Predicting risk of postpartum haemorrhage: a systematic review. *BJOG.* 2021;128(1):46–53. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16379>
10. Watkins EJ, Stem K. Postpartum hemorrhage. *JAAPA.* 2020;33(4):29–33. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000657164.11635.93>
11. Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Барыкина О.П., Скрыбин Н.В., Нигматуллина Э.Р. Распознавание рубца на матке после кесарева сечения. *Акушерство и гинекология.* 2022;2:59–64. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.59-64>
- Kurtser MA, Breslav IYu., Barykina OP, Skryabin NV, Nigmatullina ER. Uterine scar dehiscence following caesarean section. *Obstetrics and gynecology.* (In Russ.). 2022;2:59–64. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.59-64>
12. Баринов С.В., Неустроева Т.Н., Ноев Д.Д., Филиппова Р.Д., Павлова Т.Ю. Инструментальные методы диагностики аномалий плацентации при беременности в различные сроки гестации. *Медицинская наука и образование Урала.* 2023;24(2(114)):11–16. https://doi.org/10.36361/18148999_2023_24_2_11
- Barinov SV, Neustroeva TN, Noev DD, Filippova RD, Pavlova TYu. Instrumental methods for diagnosing abnormalities of placentation during pregnancy at various gestational ages. *Medical science and education of Ural.* 2023; 24(2(114)):11–16 (In Russ.). https://doi.org/10.36361/18148999_2023_24_2_11
13. Баринов С.В., Медяникова И.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Надежина Е.С., Лазарева О.В., Ковалева Ю.А., Гребенюк О.А., Раздобедина И.Н. Послеродовая гистерэктомия: причины акушерских кровотечений, усовершенствованный подход к выполнению оперативного вмешательства. *Акушерство и гинекология.* 2022;4:95–102. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.4.95-102>
- Barinov SV, Medyanikova IV, Tirskaia YuI, Kadtsyna TV, Nadezhina ES, Lazareva OV, Kovaleva YuA., Grebenyuk OA, Razdobedina IN. Postpartum hysterectomy: causes of obstetric hemorrhage and improved approach to surgical intervention. *Obstetrics and gynecology.* 2022;4:95–102 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.4.95-102>
14. Каюмова А.В., Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Мальгина Г.Б., Косовцова Н.В. Современные инструментальные методы диагностики патологической инвазии плаценты. *Акушерство и гинекология.* 2023;6:5–14. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.57>
- Kayumova A.V., Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Malgina G.B., Kosovtsova N.V. Modern instrumental methods for the diagnosis of placental pathological invasion. *Obstetrics and gynecology.* 2023;6:5–14 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.57>
15. Kong CW, To WWK. Risk factors for severe postpartum haemorrhage during caesarean section for placenta praevia. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(4):479–484. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1631769>
16. Ende HB, Lozada MJ, Chestnut DH, Osmundson SS, Walden RL, Shotwell MS, Bauchat JR. Risk Factors for Atonic Postpartum Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2021;137(2):305–323. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004228>
17. Zhou L, Zhao X, Xu D, et al. Placental Area in the Lower Uterine Segment, Cervical Length, and Clinical Outcome in Pregnancies With Complete Placenta Previa. *J Magn Reson Imaging.* 2023;58(4):1047–1054. <https://doi.org/10.1002/jmri.28617>
18. Hessami K, Mitts M, Zargazadeh N, Jamali M, Berghella V, Shamshirsaz AA. Ultrasonographic cervical length assessment in pregnancies with placenta previa and risk of perinatal adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;101172. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101172>
19. Канцурова М.Р., Рымашевский А.Н., Волков А.Е. Обоснование применения нового компрессионного шва для остановки гипотонического кровотечения у родильниц. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;4(136):66–72. <http://dx.doi.org/10.20333/25000136-2022-4-66-72>
- Kantsurova MR, Rymashevsky AN, Volkov AE. Rationale for application of a new compression suture to stop hypotonic haemorrhage in puerperant women. *Siberian Medical Review.* 2022;4(136):66–72 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.20333/25000136-2022-4-66-72>
20. Баринов С.В., Дикке Г.Б., Шмаков Р.Г. Баллонная тампонада матки в профилактике массивных акушерских кровотечений. *Акушерство и гинекология.* 2019;8:5–11. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.8.5-11>
- Barinov SV, Dikke GB, Shmakov RG. Balloon uterus tamponade in prevention of massive obstetric bleeding. *Obstetrics and gynecology.* 2019;8:5–11 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.8.5-11>
21. Буянова С.Н., Мгелиашвили М.В., Пучкова Н.В., Гукасян С.А. Непосредственные результаты комплексной кровоостанавливающей терапии при послеродовом кровотечении. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019;19(5):72–76. <http://dx.doi.org/10.17116/rosakush20191905172>
- Buyanova SN, Mgeliasvili MV, Puchkova NV, Gukasyan SA. The initial results of complex hemostatic therapy for postpartum hemorrhage. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2019;19(5):72–76 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17116/rosakush20191905172>
22. Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Коноплев Б.А., Конопляников А.Г. Эмболизация маточных артерий в терапии послеродовых гипотонических кровотечений. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского.* 2022;11(4):637–644. <http://dx.doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-4-637-644>
- Kurtser MA, Breslav IYu, Konoplyov BA, Konoplyannikov AG. Uterine artery embolization in the treatment of postpartum hypotonic bleeding. *Russian Sklifosovsky Journal of "Emergency Medical Care".* 2022;11(4):637–644 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-4-637-644>
23. Kroh S, Waters JH. Obstetrical Hemorrhage. *Anesthesiol Clin.* 2021;39(4):597–611. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2021.08.009>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Макухина Татьяна Борисовна ✉ — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач ультразвуковой диагностики центра перинатальной диагностики Перинатального центра государственного бюд-

жетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края

<https://orcid.org/0000-0003-0536-4500>

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8600-0532>

Донцова Мария Владимировна — кандидат социологических наук, доцент, доцент кафедры социологии федерального

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatiana B. Makukhina ✉ — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Postgraduate Faculty, Kuban State Medical University; Clinical Doctor (ultrasound diagnostics), Perinatal Center of the Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar Krai.

<https://orcid.org/0000-0003-0536-4500>

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0957-2200>

Grigory A. Penzhoyan — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of the Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Postgraduate Faculty, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-8600-0532>

Mariya V. Dontsova — Cand. Sci. (Sociology), Assoc. Prof., Sociology Department, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0957-2200>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-55-68>

УДК: 616.314.17-008.1-07:579.61



Микробиологический пейзаж пародонтальных карманов на фоне локальной антибактериальной терапии хронического генерализованного пародонтита: многоцентровое клиническое исследование

З.К. Шаманова¹✉, О.Н. Рисованная¹, В.Н. Ленев², М.Г. Перикова², О.В. Цымбалов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 355063, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Мира, д. 310, г. Ставрополь, 355017, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Микробная природа пародонтита требует точной оценки патогенного потенциала микрофлоры пародонтального кармана для диагностики и подбора наиболее эффективного фармакологического препарата для лечения хронического пародонтита. Известно, что в борьбе с анаэробными микроорганизмами в пародонтальном кармане отличные результаты показывает метронидазол, а с аэробными — миноциклина гидрохлорид, моксифлоксацин и амоксициллин/клавуланат. Однако существенный интерес представляет анализ взаимоотношения между отдельными ассоциациями микроорганизмов в пародонтальном кармане на фоне проводимой локальной антибактериальной терапии, а также отслеживание содержимого пародонтальных карманов в отдаленные сроки после проведенной антибактериальной терапии. Учитывая вышесказанное, микробиологическая оценка содержимого пародонтальных карманов необходима для выбора и контроля эффективности локальной антибактериальной терапии. **Цель исследования** — оценка эффективности локальной антибактериальной терапии хронического генерализованного пародонтита по данным изменения микробиологического состава пародонтальных карманов. **Методы.** Проведено клиническое исследование 144 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Осмотр пациентов и анализ данных осуществлялся на клинических базах кафедры стоматологии общей практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В исследование включали пациентов в возрасте от 30 до 60 лет с диагнозом «хронический генерализованный пародонтит» различной степени тяжести. Все больные пародонтитом в зависимости от проводимой терапии распределены на 2 группы: основную и контрольную. Каждая из групп, в свою очередь, разделена на 3 подгруппы в зависимости от степени тяжести патологического процесса. Первую подгруппу контрольной группы (хронический генерализованный пародонтит легкой степени) составили 16 человек (11,1%), вторую подгруппу (хронический генерализованный пародонтит средней степени) — 31 человек (21,5%), третью подгруппу (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени) — 7 человек (4,9%); в основной группе первая, вторая и третья подгруппы составили 28 (19,4%), 48 (33,3%) и 14 человек (9,7%) соответственно. Степень тяжести пародонтита определяли по глубине пародонтального кармана, степени резорбции костной ткани (по данным рентгенологического исследования), патологической подвижности зубов. В качестве местной противовоспалительной терапии пациентам контрольной группы назначены ротовые ванночки с прополисом (15–20 капель 10%-ной настойки прополиса, разбавленные в 100 мл теплой воды) 3 раза в день в течение 7 дней начиная с первого посещения. Пациентам контрольной группы на завершающем этапе лечения после предварительного скейлинга и рутплеинга в пародонтальные карманы глубиной свыше 4 мм вводили антисептический гель с 10% метронидазолом и 2% хлоргексидина биглюконатом. Дополнительно назначались аппликации адгезивных стоматологических пленок «Диплен Дента Л» (с линкомицином) и «Диплен Дента М» (с метронидазолом) в домашних условиях. Больным основной группы дополнительно к вышеупомянутой комплексной терапии производили однократную инсуффляцию микросфер миноциклина гидрохлорида в каждый пародонтальный карман. Аппаратное обеспечение для терапии пациентов основной группы включало использование пластиковых канюль с микросферами миноциклина гидрохлорида в виде порошка, заключенного в наконечник картриджа, и специального шприца-инсуффлятора, отработку методики инсуффляции антибиотика в пародонтальный карман предварительно производили на модели челюстей с исследуемой патологией. Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программ вариационной статистики Excel Microsoft Office 2016 (Microsoft, США). **Результаты.** Систематическое наблюдение за пациентами контрольной группы показало, что периодические колебания изменения численности микробов в большинстве патологических карманов имели определенную закономерность: уменьшение числа микроорганизмов на 21-е сутки сменялось его увеличением в последующий срок наблюдения, в сроки 30 и особенно 60 суток. Динамическое наблюдение за пациентами основной группы показало, что колебания изменения численности микробов в большинстве патологических карманов имели некую закономерность: существенное уменьшение числа микроорганизмов на 21-е сутки изменялось незначительным увеличением в последующий срок наблюдения, в срок 30 и незначительным увеличением в срок 60 суток. Главной особенностью колебания численности микроорганизмов пародонтальных карманов в основной группе является то, что она на протяжении всего

© Шаманова З.К., Рисованная О.Н., Ленев В.Н., Перикова М.Г., Цымбалов О.В., 2024

наблюдения оставалась неизменно ниже аналогичной численности контрольной группы при уменьшении общего числа выявленных форм пародонтопатогенов. **Заключение.** Установленные конфигурации корреляционных связей между основными показателями микробиологического статуса пародонтального кармана и тяжестью течения хронического генерализованного пародонтита в различные сроки после начала локальной терапии подтверждают положительную динамику проводимого лечения в основной группе, где больным проводились инсуффляции микросфер с миноциклина гидрохлоридом, что подтверждается изменением типологии микробного статуса пародонтальных карманов и количеством пародонтопатогенных микроорганизмов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический генерализованный пародонтит, локальная антибактериальная терапия, миноциклина гидрохлорид, пародонтальный карман, микробиологическое исследование

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шаманова З.К., Рисованная О.Н., Ленев В.Н., Перикова М.Г., Цымбалов О.В. Микробиологический пейзаж пародонтальных карманов на фоне локальной антибактериальной терапии хронического генерализованного пародонтита: многоцентровое клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(2):55–68. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-55-68>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), 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 № 72 от 20.12.2018 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: З.К. Шаманова, О.Н. Рисованная, В.Н. Ленев, М.Г. Перикова, О.В. Цымбалов — разработка концепции и дизайна исследования; З.К. Шаманова — сбор данных; З.К. Шаманова, О.В. Цымбалов — анализ и интерпретация результатов; З.К. Шаманова, О.В. Цымбалов — обзор литературы, проведение статистического анализа; З.К. Шаманова, О.Н. Рисованная, В.Н. Ленев — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; М.Г. Перикова, О.В. Цымбалов — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Шаманова Зухра Казимовна, аспирант кафедры стоматологии общей практики федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: prst_23@mail.ru

Получена: 26.06.2023 / Получена после доработки: 16.02.2024 / Принята к публикации: 15.03.2024

Microbial landscape of periodontal pockets against local antibacterial therapy of chronic generalized periodontitis: a multicenter clinical trial

Zukhra K. Shamanova¹✉, Olga N. Risovannaya¹, Vadim N. Lenev², Maria G. Perikova², Oleg V. Tsybalov¹

¹ Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 355063, Russia

² Stavropol State Medical University, Mira str., 310, Stavropol, 355017, Russia

ABSTRACT

Background. A microbial nature of periodontitis requires an accurate analysis of the pathogenic potential of the periodontal pocket microflora thereby enabling correct diagnosis to be made and the most effective pharmacological agent to be selected for treating chronic periodontitis. Metronidazole demonstrates excellent results for anaerobic microorganisms in the periodontal pocket, whereas minocycline hydrochloride, moxifloxacin and amoxicillin/clavulanate are efficient for aerobic microorganisms. However, specialists find considerably relevant to analyze the correlations between specific bacterial associations in the periodontal pocket against local antibacterial therapy, as well as to track the contents of periodontal pockets long after antibacterial therapy. Therefore, a microbiological analysis of periodontal pocket contents is considered necessary in order to select and monitor the effectiveness of local antibacterial therapy. **Objective.** To evaluate the effectiveness of local antibacterial therapy for chronic generalized periodontitis by means of analysis of changes in the microbiological composition of periodontal pockets. **Methods.** The clinical trial involved 144 patients with chronic generalized periodontitis. The study included examination of patients and analysis of clinical data bases of the Department for General Practice Dentistry, Kuban State Medical University and the Dentistry Department, Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. The trial included patients aged 30 to 60 with a diagnosis of chronic generalized periodontitis of different severity. All periodontitis patients were divided into 2 groups depending on the therapy: main and control groups. Each group had three subgroups depending on the severity of the pathologic process. The first subgroup of the control group (chronic generalized periodontitis of mild degree) consisted of 16 people (11.1%), the second subgroup (chronic generalized periodontitis of moderate degree) — 31 people (21.5%), the third subgroup (chronic generalized periodontitis of severe degree) — 7 people (4.9%). The first, second and third subgroups of the main group consisted of 28 (19.4%), 48 (33.3%) and 14 persons (9.7%) respectively. The severity of periodontitis was determined by the depth of the periodontal pocket, degree of bone resorption (according to

x-ray examination), and pathologic tooth mobility. A local anti-inflammatory therapy for the patients of the control group included oral baths with propolis (15–20 drops of 10% propolis tincture diluted in 100 ml of warm water) 3 times a day for 7 days starting from the first visit. At the final stage of treatment after preliminary scaling and rootplaning, patients of the control group received antiseptic gel with 10% metronidazole and 2% chlorhexidine bigluconate to be injected into periodontal pockets with over 4 mm depth. Additionally, applications of adhesive dental films *Diplene Denta L* (with lincomycin) and *Diplene Denta M* (with metronidazole) were prescribed to be done in the home. In addition to the above-mentioned comprehensive therapy, patients of the main group received a single insufflation of minocycline hydrochloride microspheres into each periodontal pocket. The tools for the patients of the main group included plastic cannulas with minocycline hydrochloride microspheres in the form of powder in the tip of the cartridge, and a special syringe-insufflator. The technique of antibiotic insufflation into the periodontal pocket was preliminary trained on the model of jaws with the studied pathology. Statistical analysis of the results was performed using variance analysis in the Excel Microsoft Office 2016 (Microsoft, USA). **Results.** According to the systematic observation of the patients from the control group, periodic fluctuations in microbial population in the majority of pathologic pockets obtained a specific regularity: a decrease in the number of microorganisms on day 21 was followed by its increase in the subsequent period of observation after 30 and especially 60 days. According to the ongoing follow-up of the patients of the main group, fluctuations of microbial population in the majority of pathologic pockets obtained a certain regularity: a significant reduction in the number of microorganisms on day 21 was followed by its slight rise in the subsequent period of observation after 30 and a slight increase again in 60 days. Fluctuations in the number of microorganisms of periodontal pockets in the main group reveal their specific character: their number remained invariably lower than that of the control group throughout the observation period, while the total number of detected periodontopathogens decreased. **Conclusion.** The established correlations between the main indicators of microbiological status of periodontal pockets and the severity of chronic generalized periodontitis within different periods after the local therapy confirm the positive dynamics of treatment in the main group, where patients were insufflated with minocycline hydrochloride microspheres, proved by a change in the typology of microbial status of periodontal pockets and a number of periodontopathogenic microorganisms.

KEYWORDS: chronic generalized periodontitis, local antibacterial therapy, minocycline hydrochloride, periodontal pocket, microbiological examination

FOR CITATION: Shamanova Z.K., Risovannaya O.N., Lenev V.N., Perikova M.G., Tsymbalov O.V. Microbial landscape of periodontal pockets against local antibacterial therapy of chronic generalized periodontitis: a multicenter clinical trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(2):55–68 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-55-68>

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

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

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 (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 72 of December 20, 2018.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: Z.K. Shamanova, O.N. Risovannaya, V.N. Lenev, M.G. Perikova, O.V. Tsymbalov — concept statement and contribution to the scientific layout; Z.K. Shamanova — data collection; Z.K. Shamanova, O.V. Tsymbalov — analysis and interpretation of the results; Z.K. Shamanova, O.V. Tsymbalov — literature review, statistical analysis; Z.K. Shamanova, O.N. Risovannaya, V.N. Lenev — drafting the manuscript and preparing its final version; M.G. Perikova, O.V. Tsymbalov — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Zukhra K. Shamanova — Postgraduate Student, Department for General Practice Dentistry, Kuban State Medical University, Russia. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: prst_23@mail.ru

Received: 26.06.2023 / **Received after revision:** 16.02.2024 / **Accepted:** 15.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность острого и хронического воспаления в тканях пародонта остается на высоком уровне несмотря на совершенствование профилактических мероприятий по предупреждению причин возникновения заболеваний пародонта. В последние десятилетия пародонтит значительно помолодел: первые клинические признаки появляются у пациентов уже после 30 лет, что может быть связано как с общей слабой иммунной реакцией организма и алиментарными факторами, так и с неэффективностью современных противомикробных средств, назначаемых для лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта [1].

В настоящее время микробная природа пародонтита не вызывает сомнений, а своевременная и точная оценка

патогенного потенциала микрофлоры пародонтального кармана является приоритетной для диагностики и определения тактики лечения пародонтита [2]. Установлено, что только целевое терапевтическое воздействие на микробные ассоциации возбудителей различных нозологических форм воспалительных заболеваний тканей пародонта позволяет добиться повышения качества пародонтологической помощи [3, 4].

Многочисленные микробиологические исследования видового состава микрофлоры зубодесневого кармана при пародонтите свидетельствуют о преобладании у большинства пациентов с хроническим пародонтитом анаэробных возбудителей: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides caccae*, *Prevotella interme-*

dia, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Candida non-albicans, Candida albicans [5, 6].

Традиционно используемыми микробиологическими методами при хроническом пародонтите выявляются некоторые анаэробные возбудители из группы пародонтопатогенов; по данным ряда исследователей, тяжесть хронического генерализованного пародонтита сопряжена с наличием в зубодесневых карманах представителей *Tannerella forsythia, Porphyromonas* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Treponema denticola* [7–9].

Наиболее эффективным препаратом в отношении аэробных микроорганизмов, по данным литературы, являются миноциклина гидрохлорид, моксифлоксацин, амоксициллин/клавуланат, достаточно большая эффективность обнаружена у метронидазола за счет высокой активности против анаэробов [10, 11].

Имеются научные данные, что замедленное высвобождение миноциклина гидрохлорида в виде микросфер в пародонтальных карманах позволяет поддерживать оптимальную концентрацию препарата в пародонтальном кармане в течение 20 дней, что может оказаться очень эффективным при лечении хронического пародонтита [12–14].

Также установлено, что традиционно используемые в стоматологии макролиды, линкомицин, доксициклин и ципрофлоксацин имеют наименьшую эффективность в отношении большинства анаэробных микроорганизмов пародонтального кармана [15, 16].

Таким образом, патогенетическая целесообразность локального использования антибактериальных средств подтверждается многочисленными исследованиями, в которых даны как подробные характеристики видового состава, так и оценка специфической чувствительности пародонтопатогенов к антибиотикам [17–19].

Данное обстоятельство априори позволяет опираться на уже известные факты о микробной природе пародонтита и проводить научное исследование без подробного повторения микробиологических исследований видового состава содержимого пародонтальных карманов в исследуемой популяции и определения индивидуальной чувствительности пародонтопатогенных микроорганизмов к антибактериальным средствам [20, 21]. Вместе с этим существенный интерес представляет анализ взаимоотношения между отдельными ассоциациями микроорганизмов в пародонтальном кармане на фоне проводимой локальной антибактериальной терапии [22].

Кроме этого, актуальным является отслеживание содержимого пародонтальных карманов в отдаленные сроки после проведенной антибактериальной терапии [23]. Однако значительное снижение числа пародонтопатогенных микроорганизмов в патологическом кармане на начальных этапах лечения антибактериальными средствами не всегда гарантирует стойкий терапевтический эффект спустя 12 месяцев [24]. Как правило, клинические проявления зависят не только от общего количества микроорганизмов в пародонтальном кармане, но и от их видового состава и количественных взаимоотношений [25]. Задача врача — обеспечить более стойкую ремиссию пародонтита за счет

снижения микробной агрессии на соединительнотканые и костные структуры пародонта.

Цель исследования — оценка эффективности локальной антибактериальной терапии хронического генерализованного пародонтита по данным изменения микробиологического состава пародонтальных карманов.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа выполнена по дизайну многоцентрового клинического исследования, в которое включены 144 пациента с диагнозом «хронический генерализованный пародонтит» различной степени тяжести.

Условия проведения исследования

Пациенты наблюдались на клинических базах кафедры стоматологии общей практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Продолжительность наблюдения составила 36 месяцев, с января 2020 по январь 2023 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

Возраст от 30 до 65 лет, хронический генерализованный пародонтит различной степени тяжести, наличие добровольного информированного согласия.

Критерии исключения

Возраст до 30 и старше 65 лет, наличие онкологических заболеваний в стадии декомпенсации, психиатрические и неврологические заболевания, отягощенный аллергологический анамнез, в том числе в отношении используемых антибактериальных средств терапии, наличие острых или обострение хронических инфекционных, аутоиммунных заболеваний, длительная гормональная терапия кортикостероидами, беременность, лактация.

Критерии исключения

Добровольный отказ от дальнейшего участия в исследовании, уклонение от выполнения врачебных рекомендаций.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Критериями соответствия приняты подтвержденные при клиническом обследовании и на основе данных рентгенологических исследований признаки хронического пародонтита: все пациенты из выборки обследованы по единому алгоритму с помощью опроса, изучения истории болезни, инструментальной диагностики. Степень тяжести пародонтита определяли по глубине пародонтального кармана с помощью градуированного пуговчатого зонда, резорбцию костной ткани определяли по данным рентгенологического исследования (обзорная рентгенография), патологическую подвижность зубов — инструментальным методом с помощью пинцета и паль-

паторно. Распространенность и тяжесть поражения тканей пародонта у пациентов выборки представлены в виде процента или числа выявленных случаев к общему числу человек с 95 % доверительным интервалом и вероятностью ошибки 0,05.

Подбор участников в группы

Выборка пациентов для исследования формировалась последовательным методом. Все больные пародонтитом в зависимости от проводимой терапии распределены на 2 группы: контрольную ($n = 54$) и основную ($n = 90$). Авторы исследования при получении и дальнейшей обработке первичных данных обследованных пациентов проводили обезличивание и устранение локализации, если таковая имела. Вводился новый цифровой код для параметров пациентов в случае исследования, без оглашения привязки кода к персональным данным. Отбор участников исследования включал в себя осмотр полости рта врачом-стоматологом для оценки пародонтального статуса пациента. Выполнялся сбор анамнеза для исключения противопоказаний. План лечения для всех 144 пациентов предполагал однотипные процедуры и включал следующие этапы, предусмотренные клиническими рекомендациями при диагнозе «хронический генерализованный пародонтит»: 1-е посещение — индексная оценка пародонтологического статуса пациента; профессиональная гигиена полости рта с ультразвуковым удалением над- и поддесневых зубных отложений; обучение индивидуальной гигиене полости рта; 2-е посещение — инструментальный контроль качества соблюдения индивидуальной гигиены полости рта; устранение преждевременных контактов — функциональное избирательное шлифование; 3-е посещение — проведение закрытого, открытого кюретажа, лоскутной операции в зависимости от показаний; 4-е — шинирование зубов с подвижностью 2-й и 3-й степени с использованием стекловолоконной ленты.

Учитывая индивидуальные особенности состояния твердых тканей зубов, коррекция и устранение факторов, способствующих поддержанию воспалительных процессов в пародонте (нависающие края пломб, кариозные полости, клиновидные дефекты) проводились параллельно с пародонтологическими процедурами.

В качестве местной противовоспалительной терапии пациентам обеих групп назначались ротовые ванночки с прополисом (15–20 капель 10%-ной настойки прополиса, разбавленные 100 мл теплой воды) 3 раза в день в течение 7 дней начиная с первого посещения.

В связи с необходимостью устранения агрессивного воздействия пародонтопатогенных микроорганизмов при хроническом генерализованном пародонтите пациентам контрольной группы на завершающем этапе лечения после предварительного скейлинга и рутплеинга в пародонтальные карманы глубиной свыше 4 мм вводили антисептический гель с 10% метронидазолом и 2% хлоргексидина биглюконатом. Дополнительно назначались аппликации адгезивных стоматологических пленок «Диплен Дента Л» (с линкомицином) («Норд-Ост», Россия) и «Ди-

плен Дента М» (с метронидазолом) («Норд-Ост», Россия) в домашних условиях по следующей схеме: ежедневно в течение 7 дней утром после чистки зубов наносили «Диплен Дента Л» на вестибулярную и оральную поверхности альвеолярной десны в области зубов, имеющих наиболее глубокие пародонтальные карманы, вечером после чистки зубов — «Диплен Дента М» также на области, определенные и рекомендованные врачом.

Больным основной группы дополнительно к проводимой комплексной терапии после предварительного скейлинга и рутплеинга проводили инфузию микросфер миноциклина гидрохлорида в каждый пародонтальный карман. Аппаратное обеспечение для терапии пациентов основной группы включало использование пластиковых канюль с микросферами миноциклина гидрохлорида в виде порошка, заключенного в наконечник картриджа, и специального шприца-инсуффлятора (рис. 1).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Анализ эффективности локальной антибактериальной терапии хронического генерализованного пародонтита по данным изменения микробиологического состава пародонтальных карманов.

Дополнительные показатели исследования

Не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей

Микробиологический статус пародонтальных карманов различной глубины исследовали после забора содержимого с помощью стерильных бумажных пиннов, транспортировку которых на микробиологическое исследование осуществляли в соответствии с методическими указаниями МУ 4.2.2039–05 (техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории). В содержимом каждого пародонтального кармана (далее — locus) с помощью фазово-контрастной микроскопии регистрировали численность 4 видов микроорганизмов: неподвижные и подвижные палочки, кокки и извитые формы.

Численность микроорганизмов каждого кармана определяли до начала лечения, через 21, 30 и 60 суток. Первичный посев биологического материала и выделение чистых культур микроорганизмов осуществляли секторальным методом для выявления количественных титров.

Идентификацию возбудителей пародонтальной инфекции производили с помощью диагностических наборов «Стрептотест-16» (Россия), каждый из которых позволяет провести идентификацию до 60 культур микроорганизмов.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Категориальные предикторные показатели

Возрастные группы, наличие общих соматических заболеваний, а также поставленный диагноз хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести в качестве основной категориальной предикторной переменной, принимающей одно из заданных значений, используемой при определении откликов наиболее зави-

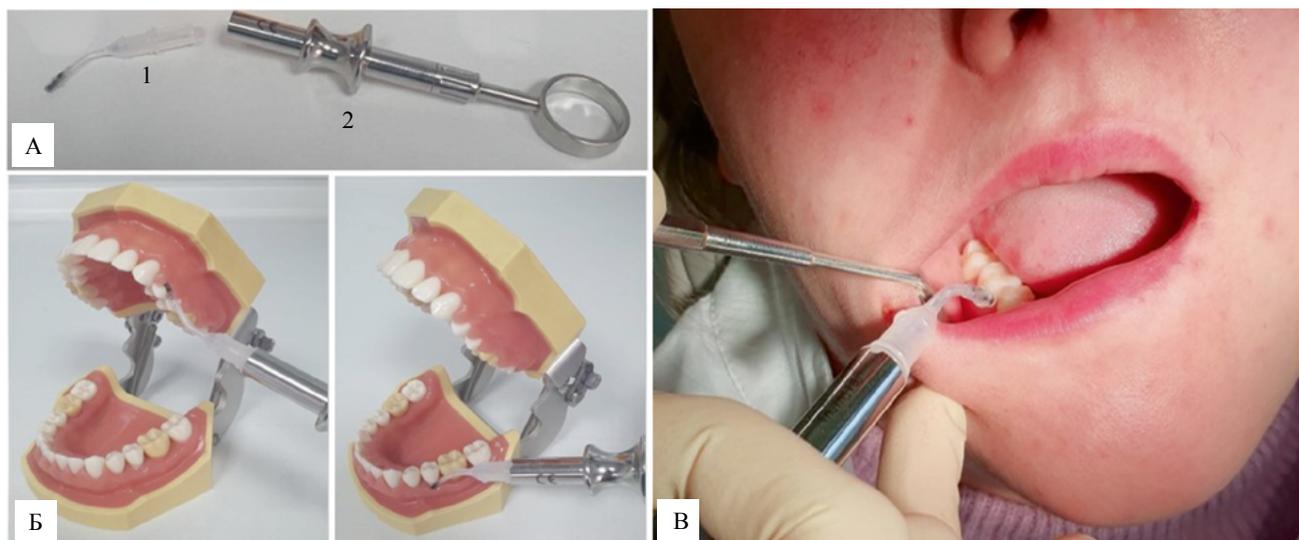


Рис. 1. Инсуффляция микросфер миноциклина гидрохлорида: А — устройство для введения микросфер (1 — пластиковая канюля с лекарственным веществом, 2 — шприц для инсуффляции); Б — отработка методики на симуляционной модели челюстей; В — введение в пародонтальный карман

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 1. Insufflation of minocycline hydrochloride: А — tool for microsphere injection (1 — plastic cannula with the drug, 2 — syringe for insufflation); Б — training on the jaw simulation model; В — introduction into periodontal pocket

Note: photos taken by the authors.

симых переменных (значения гигиенических индексов, число микроорганизмов в пародонтальном кармане, тип проводимой терапии, показатели рентгенологического исследования, рецидив заболевания).

Конфаундеры

Неустрашимых переменных, связанных как с откликом, так и с основным действующим фактором, не обнаружено.

Модификаторы эффекта

Используемые для антибактериальной терапии микросферы миноциклина гидрохлорида, инсуффляцию которых проводили в каждый пародонтальный карман с использованием пластиковых канюль с микросферами миноциклина гидрохлорида в виде порошка, заключенного в наконечник картриджа, и специального шприца-инсуффлятора. Рекомендуемая продолжительность курса лечения хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести — 21 сутки.

Статистические процедуры

Принцип расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался

Статистические методы

Результаты исследования подвергали статистической обработке с применением дисперсионного анализа, структурного коэффициента асимметрии Пирсона, моментного коэффициента асимметрии, критерия Фридмана — непараметрического аналога дисперсионного анализа повторных измерений для сравнения нескольких зависимых выборок, критерия Хи-квадрат Пирсона, параметрического критерия множественных сравнений Ньюмена — Кейсла в программе «Primer of Biostatistics 4.03» (Stanton A. Glantz, McGraw Hill) для Windows. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Фишера. Для анализа кор-

реляции между исследуемыми показателями использовали множественный корреляционный анализ с подсчетом совокупного коэффициента множественной корреляции. Результаты различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Формирование выборки проведено в соответствии с критериями включения и невключения. Все 144 пациента с диагнозом «хронический генерализованный пародонтит» различной степени тяжести были распределены на 2 группы (контрольную и основную), каждая из групп, в свою очередь, разделена на 3 подгруппы, в зависимости от степени тяжести патологического процесса. Первую подгруппу контрольной группы (хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести (ХГПЛСТ)) составили 16 человек (29,6%), вторую подгруппу (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести (ХГПССТ)) — 31 человек (57,4%), третью подгруппу (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени тяжести (ХГПТСТ)) — 7 человек (13,0%); в основной группе первая, вторая и третья подгруппы составили 28 (31,1%), 48 (53,3%) и 14 человек (15,6%) соответственно. Все пациенты дошли до конца исследования (рис. 2).

Характеристики выборки (групп) исследования

Все больные распределены на 2 группы: контрольная группа $n = 54$ (возраст от 30 до 65 лет, 28 женщин и 26 мужчин). Средний возраст составил $52,4 \pm 3,7$ года, гипотеза о нормальности не отклоняется ($p = 0,158$), основная группа ($n = 90$, возраст от 30 до 65 лет, 51 женщина, 39 мужчин), средний возраст $51,1 \pm 3,6$ года, гипотеза о нормальности не отклоняется ($p = 0,447$). Дисперсионный анализ не вы-

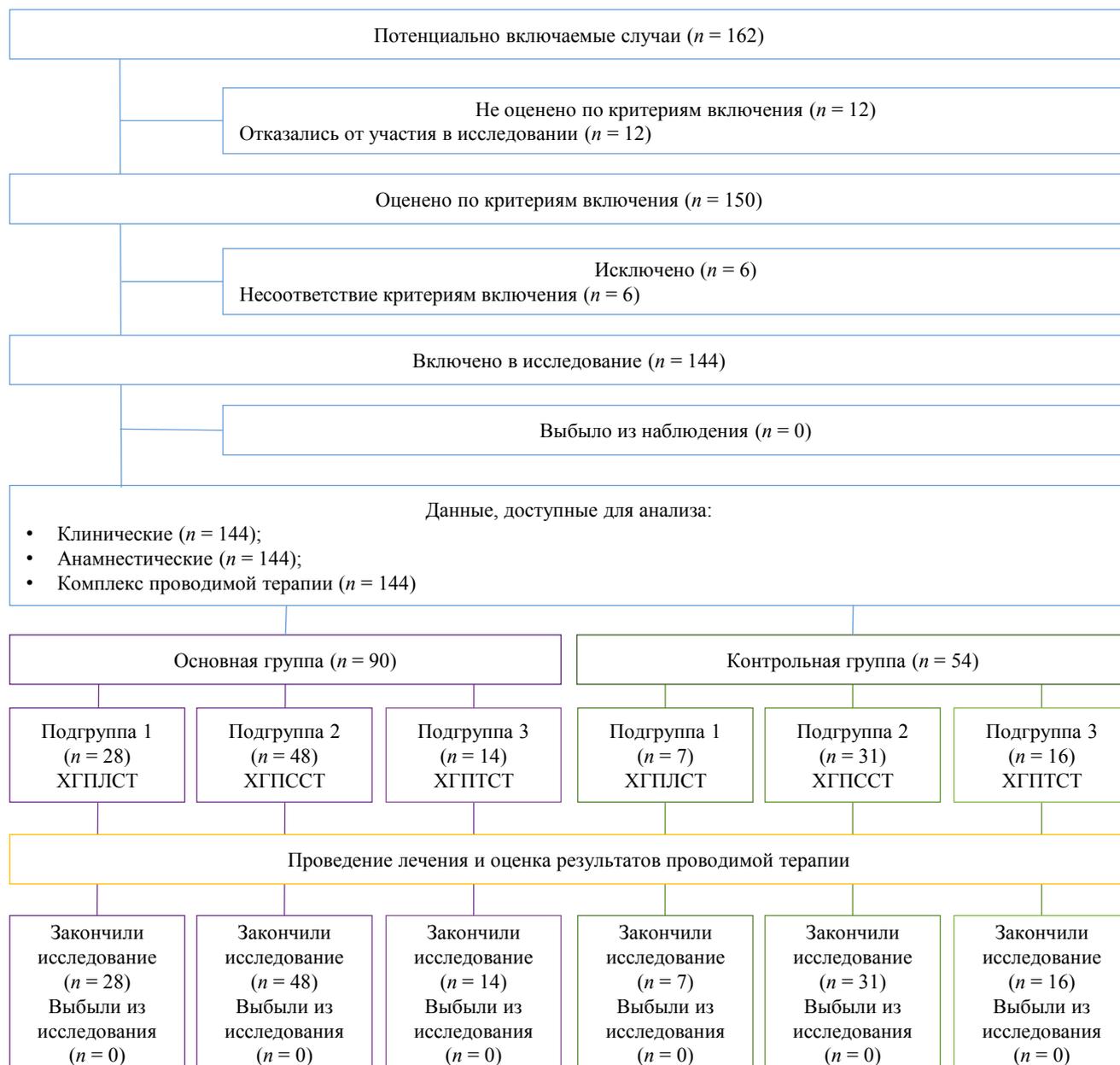


Рис. 2. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращения: XГПЛСТ — хронический генерализованный пародонтит легкой степени; XГПССТ — хронический генерализованный пародонтит средней степени; XГПТСТ — хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени.

Fig. 2. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations). Abbreviations: XГПЛСТ — chronic generalized periodontitis of mild severity; XГПССТ — chronic generalized periodontitis of moderate severity; XГПТСТ — chronic generalized periodontitis of high severity.

явил статистически значимого различия среднего возраста среди двух групп ($p = 0,164$ по критерию Фишера). Парное сравнение по возрасту между группами (для контрольной и основной $p = 0,413$) также показало статистическую незначимость различий средних значений. По возрасту группы контрольная и основная оказались сопоставимы.

Сравнение долей мужчин и женщин в группах по критерию хи-квадрат Пирсона не выявило статистически значимого различия долей мужчин и женщин в контрольной

и основной группах ($p = 0,575$). По полу группы оказались сопоставимы.

Сравнение долей ХПГ легкой, средней и тяжелой степени по критерию Хи-квадрат Пирсона не выявило статистически значимого различия долей подгрупп в контрольной и основной группах (для подгрупп с легкой степенью ХПГ $p = 0,852$, для подгрупп со средней степенью ХПГ $p = 0,635$, для подгрупп с тяжелой степенью ХПГ $p = 0,670$).

Основные результаты исследования

При исследовании микробных ассоциаций в контрольной группе среднее число микроорганизмов в содержимом пародонтальных карманов через 21 сутки изменялось наиболее значительно. Если в первое посещение до начала лечения число микробных ассоциаций составляло 195,0 в единице объема (95% доверительный интервал 155,8–248,4), то через 21 сутки после введения антисептического геля с 10% метронидазолом и 2% хлоргексидина биглюконатом — уже 102,3 (55,4–134,6), через 30 суток — 118,8 (77,2–142,7) и через 60 суток — 148,3 (122,4–171,9).

Исходный уровень общего числа микроорганизмов в каждом кармане (в первое посещение) использован в качестве главного нормообразующего делителя для всех последующих численностей через 21, 30, 60 суток после начала лечения. Численность микроорганизмов в пародонтальном кармане превышает исходную, если нормированный таким образом показатель оказывается больше единицы (1). Через 21 сутки после начала лечения общая численность микроорганизмов достигла наименьшей вариабельности (дисперсия нормообразующего показателя $\Sigma^2 = 0,595$). В содержимом части карманов общее число микроорганизмов оказалось меньше исходного уровня. В последующие сроки наблюдения произошло увеличение численности и дисперсии, характеризующей вариабельность нормированного показателя численности микроорганизмов, до 0,988, что значимо при 5% уровне значимости $\Sigma^2 = 2,38$ через 60 суток ($p < 0,05$).

Систематическое наблюдение за пациентами контрольной группы показало, что колебания изменения численности

микробов в большинстве патологических карманов имели определенную закономерность: уменьшение числа микроорганизмов на 21-е сутки изменялось его увеличением в последующий срок наблюдения, в сроки 30 и особенно 60 суток. Динамика нормированного показателя (%) численности микроорганизмов в указанные сроки наблюдения отобразена на рисунке 3.

Локальное введение антисептического геля с 10% метронидазолом и 2% хлоргексидина биглюконатом в пародонтальные карманы пациентов контрольной группы на 21-е сутки привело к резкому изменению соотношения численности видов микроорганизмов, прежде всего кокков и извитых форм. Однако на 30-е и особенно 60-е сутки после начала терапии структура ассоциации микробов практически вернулась к исходной.

При исследовании микробных ассоциаций в основной группе среднее число микроорганизмов в содержимом пародонтальных карманов через 21 сутки так же, как и в контрольной группе, изменялось наиболее значительно.

Так, если в первое посещение до начала лечения число микробных ассоциаций составляло 196,5 в единице объема (95% доверительный интервал 159,2–252,7), то через 21 сутки после инфузии микросфер с миноциклина гидрохлоридом — 30,4 (15,6–44,8), через 30 суток — 26,2 (12,2–34,7) и через 60 суток — 48,3 (32,4–55,3).

Таким образом, в основной группе выявлена противоположная контрольной группе динамика распределения индивидуальных значений общего числа микроорганизмов в пародонтальных карманах.

Через 21 сутки после начала лечения общая численность микроорганизмов достигла в основной группе наименьшей вариабельности (дисперсия нормообразующего показателя $\Sigma^2 = 0,733$). В содержимом части карманов на 21-е сутки общее число микроорганизмов оказалось значительно меньше исходного уровня, а также на 65,8% меньше аналогичного показателя в контрольной группе. В последующие сроки наблюдения произошло последовательное уменьшение дисперсии, характеризующей вариабельность нормированного показателя численности микроорганизмов, до 0,0448, что значимо при 5% уровне значимости $\Sigma^2 = 1,03$ ($p < 0,05$) через 30 суток, и ее незначительное увеличение через 60 суток, $\Sigma^2 = 1,37$.

Динамическое наблюдение за пациентами основной группы показало, что колебания изменения численности микробов в большинстве патологических карманов имели закономерность: существенное уменьшение числа микроорганизмов на 21-е сутки изменялось незначительным увеличением в последующий срок наблюдения, в срок 30 суток, и незначительным увеличением в срок 60 суток. Главной особенностью колебания численности микроорганизмов пародонтальных карманов в основной группе является то, что она на протяжении всего наблюдения оставалась неизменно ниже при существенном уменьшении общего числа выявленных форм пародонтопатогенов.

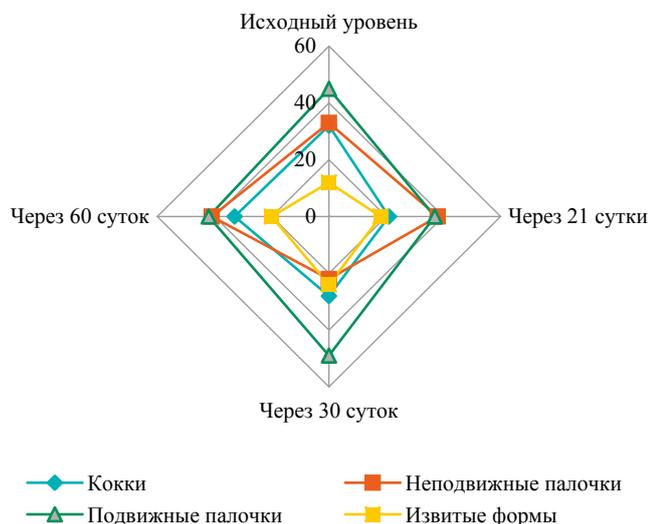


Рис. 3. Динамика нормированного показателя численности микроорганизмов пародонтопатогенных микроорганизмов пародонтального кармана в различные сроки в контрольной группе (%)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 3. Dynamics of the norm-based number of periodontopathogenic microorganisms of the periodontal pocket in different periods in the control group (%)

Note: performed by the authors.

Изменение нормированного показателя численности микроорганизмов пародонтальных карманов в основной группе в указанные сроки наблюдения в процентах отображено на рисунке 4. Локальная инфузия микросфер с миноциклина гидрохлоридом в пародонтальные карманы пациентов основной группы на 21-е сутки привела к резкому изменению соотношения численности видов микроорганизмов, прежде всего кокков и всех извитых форм. На 30-е сутки данная тенденция продолжилась, на 60-е сутки после начала терапии структура ассоциации микробов осталась практически неизменной по отношению к данным, полученным на 21-е сутки.

Исходя из полученных данных, очевидно, что в период хронического течения патологии пародонта число и соотношение видов микроорганизмов в пародонтальном кармане можно считать уравновешенным, отражающими конкурентные взаимоотношения и уровень местных и общих факторов защиты организма. Локальная терапия, проводимая введением в патологический карман антисептического геля с 10% метронидазолом и 2% хлоргексидина биглюконатом в контрольной группе и инфузии микросфер с миноциклина гидрохлоридом в основной группе, нарушает данное равновесие.

Однако численность микроорганизмов в контрольной группе постепенно восстанавливается до исходных значений через 60 суток. Напротив, в основной группе к этому сроку не наблюдается колебаний численности пародонтопатогенов.

Для лучшего понимания выявленной закономерности проведен дисперсный анализ, который представляет собой соотношение всех выявленных корреляций между основными показателями, характеризующими микробиологический статус пародонтального кармана и тяжесть течения хронического генерализованного пародонтита до начала лечения и в различные сроки после проведения локальной терапии (табл. 1).

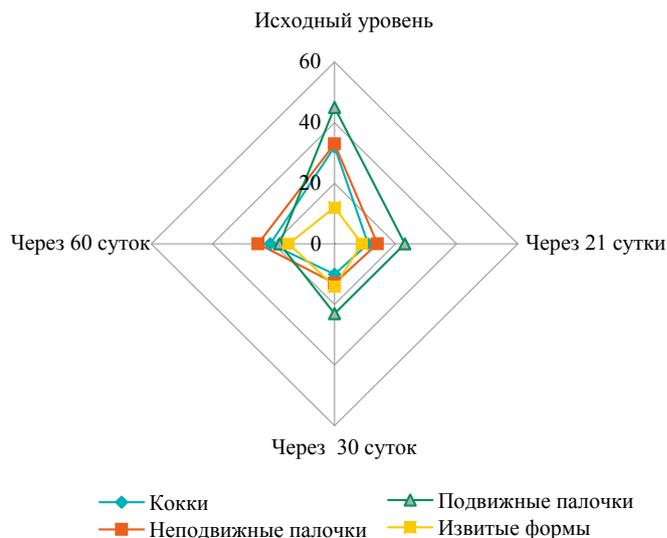


Рис. 4. Динамика нормированного показателя численности микроорганизмов пародонтопатогенных микроорганизмов пародонтального кармана в различные сроки в основной группе (%)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 4. Dynamics of the norm-based number of periodontopathogenic microorganisms of the periodontal pocket in different periods in the main group (%)

Note: performed by the authors.

После процедуры дисперсного анализа показатели дисперсии интерпретируются следующим образом. Тяжесть течения хронического генерализованного пародонтита до начала терапии в равной степени коррелирует с численностями кокков, неподвижных палочек, извитых форм микроорганизмов, глубиной кармана и динамической характеристикой общей численности микробов.

Таблица 1. Значения коэффициентов корреляции связей между основными показателями, характеризующими микробиологический статус пародонтального кармана, и тяжестью течения хронического генерализованного пародонтита
Table 1. Correlation coefficients between the main indicators characterizing the microbiological status of periodontal pocket and the severity of chronic generalized periodontitis

Исследуемый показатель	Группы		
	1	2	3
Численность кокков	0,55	1,48	1,54
Численность неподвижных форм	0,48	0,92	2,15
Численность подвижных палочек	1,05	1,29	1,96
Численность извитых форм	0,44	0,78	1,16
Глубина пародонтального кармана	0,33	0,67	1,89
Нормообразующий показатель общего числа микроорганизмов до начала терапии, Σ^2	0,672	0,712	0,785
Дисперсионный показатель, α	2,38	1,56	2,66
Доля дисперсии, %	31,9	36,9	14,7
Прирост доли дисперсии, %	69,1	63,1	86,3

Примечания: таблица составлена авторами; 1 — хронический генерализованный пародонтит легкой степени; 2 — хронический генерализованный пародонтит средней степени; 3 — хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени.

Notes: compiled by the authors; 1 — chronic generalized periodontitis of mild severity; 2 — chronic generalized periodontitis of moderate severity; 3 — chronic generalized periodontitis of high severity.

При ХГПЛСТ самый высокий коэффициент корреляции выявлен с числом подвижных палочек, при ХГПССТ — с количеством кокков, при ХГПТСТ — неподвижных форм. Очевидно, что выявленная корреляция характеризует тяжесть патологии, поскольку положительно связана не только с числом, но и с видом выявленных микроорганизмов, а также с глубиной пародонтального кармана. При анализе конфигурации корреляционных взаимоотношений между основными показателями, характеризующими микробиологический статус пародонтального кармана, и тяжестью течения хронического генерализованного пародонтита в основной и контрольной группах через 21 сутки после начала локальной терапии, установлено следующее (табл. 2).

В контрольной и основной группах через 21 сутки после начала локальной терапии выявленная дисперсия отражает весьма существенную конкуренцию между кокками и извитыми формами микроорганизмов, причем она определяется независимо от глубины кармана и численности других форм микроорганизмов.

Через 30 суток после начала локальной терапии установлена существенная связь между динамической характеристикой общей численности микроорганизмов и его глубиной (табл. 3).

Через 60 суток установлено, что чем глубже патологический карман, тем медленнее восстанавливается численность микроорганизмов. Следует отметить сильную отрицательную связь тяжести исследуемой патологии с числом неподвижных палочек, кокков и извитых форм в основной группе (табл. 4).

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты исследования не получены.

Таблица 2. Значения коэффициентов корреляции связей между основными показателями, характеризующими микробиологический статус пародонтального кармана, и тяжестью течения хронического генерализованного пародонтита через 21 сутки после начала локальной терапии

Table 2. Correlation coefficients between the main indicators characterizing the microbiological status of periodontal pocket and the severity of chronic generalized periodontitis 21 days after the start of local therapy

Исследуемый показатель	Контрольная группа			Основная группа		
	1	2	3	1	2	3
Численность кокков	0,36	1,03	1,49	0,11	0,23	1,01
Численность неподвижных палочек	0,12	0,26	0,59	0,06	0,11	0,34
Численность подвижных палочек	0,73	1,16	0,98	0,21	0,33	0,29
Численность извитых форм	0,44	0,78	1,16	-0,94	-0,35	0,15
Глубина пародонтального кармана	0,29	0,66	1,92	0,26	0,59	1,28
Нормообразующий показатель общего числа микроорганизмов через 21 сутки после начала терапии, Σ^2	0,572	0,612	0,715	0,217	0,302	0,344
Дисперсионный показатель, α	1,04	1,49	2,52	0,25	0,79	1,03
Доля дисперсии, %	54,8	65,3	74,9	18,4	22,9	30,6
Прирост доли дисперсии, %	45,2	34,7	25,1	71,6	71,1	69,4

Примечания: таблица составлена авторами; 1 — хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести; 2 — хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести; 3 — хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени тяжести.

Notes: compiled by the authors; 1 — chronic generalized periodontitis of mild severity; 2 — chronic generalized periodontitis of moderate severity; 3 — chronic generalized periodontitis of high severity.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

При микробиологическом исследовании микрофлоры пародонтальных карманов у больных хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести установлено, что динамика индивидуальных значений общего числа микроорганизмов в пародонтальных карманах отличалась значительным разнообразием. По данным микробиологического исследования распределение общего числа микроорганизмов в пародонтальных карманах в основной и контрольной группах на 21-е сутки достигло наименьшей вариабельности при дисперсии нормообразующего показателя $\Sigma^2 = 0,733$ и $0,595$ соответственно, через 60 суток численность микроорганизмов в контрольной группе восстанавливалась до исходных значений, а в основной группе оставалась ниже нормообразующего делителя, равного 1, при уменьшении общего числа выявленных форм пародонтопатогенов на 65,8%.

Ограничения исследования

Не выявлены.

Интерпретация результатов исследования

Как показал обзор литературных данных по изучаемой проблеме, лечение хронического пародонтита может эффективно проводиться не только в результате системного антибактериального воздействия на пародонтопатогенную микрофлору полости рта [26, 27], но и при локальной антибактериальной терапии [28]. Серьезным рывком в направлении совершенствования локальной антибактериальной терапии является разработка новых, инновационных форм доставки антибактериальных агентов внутрь пародонтальных тканей, в пародонтальный карман [29, 30]. Одним из таких способов доставки стали

Таблица 3. Значения коэффициентов корреляции связей между основными показателями, характеризующими микробиологический статус пародонтального кармана, и тяжестью течения хронического генерализованного пародонтита через 30 суток после начала локальной терапии

Table 3. Correlation coefficients between the main indicators characterizing the microbiological status of periodontal pocket and the severity of chronic generalized periodontitis 30 days after the start of local therapy

Исследуемый показатель	Контрольная группа			Основная группа		
	1	2	3	1	2	3
Численность кокков	0,55	1,44	1,98	-0,32	0,31	1,19
Численность неподвижных палочек	0,45	0,36	0,77	-0,26	0,52	0,64
Численность подвижных палочек	0,96	1,09	1,55	0,16	0,54	1,16
Численность извитых форм	0,39	0,86	1,27	-0,18	-0,85	0,21
Глубина пародонтального кармана	1,04	2,53	3,23	1,07	1,99	2,28
Нормообразующий показатель общего числа микроорганизмов через 30 суток после начала терапии, Σ^2	0,785	0,884	1,235	0,424	0,609	0,919
Дисперсионный показатель, α	2,13	2,56	3,01	1,44	1,63	2,15
Доля дисперсии, %	52,4	43,8	59,1	24,5	36,2	22,9
Прирост доли дисперсии, %	57,6	56,2	40,9	75,5	63,8	77,1

Примечания: таблица составлена авторами; 1 — хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести; 2 — хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести; 3 — хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени тяжести.

Notes: compiled by the authors; 1 — chronic generalized periodontitis of mild severity; 2 — chronic generalized periodontitis of moderate severity; 3 — chronic generalized periodontitis of high severity.

Таблица 4. Значения коэффициентов корреляции связей между основными показателями, характеризующими микробиологический статус пародонтального кармана, и тяжестью течения хронического генерализованного пародонтита через 60 суток после начала локальной терапии

Table 4. Correlation coefficients between the main indicators characterizing the microbiological status of periodontal pocket and the severity of chronic generalized periodontitis 60 days after the start of local therapy

Исследуемый показатель	Контрольная группа			Основная группа		
	1	2	3	1	2	3
Численность кокков	0,98	1,029	1,24	-0,64	-0,27	-0,98
Численность неподвижных палочек	1,93	1,88	2,51	-0,28	-0,12	-0,92
Численность подвижных палочек	1,22	2,65	2,03	0,18	-0,66	-0,09
Численность извитых форм	0,39	0,86	1,27	-0,18	-0,85	0,21
Глубина пародонтального кармана	1,35	1,99	3,14	0,56	1,67	2,05
Нормообразующий показатель общего числа микроорганизмов через 60 суток после начала терапии, Σ^2	0,512	1,339	1,761	0,737	0,554	0,323
Дисперсионный показатель, α	1,64	1,83	2,77	0,27	0,59	1,76
Доля дисперсии, %	73,5	54,2	77,6	33,8	45,3	19,4
Прирост доли дисперсии, %	26,5	45,8	22,4	66,2	54,7	80,6

Примечания: таблица составлена авторами; 1 — хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести; 2 — хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести; 3 — хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени тяжести.

Notes: compiled by the authors; 1 — chronic generalized periodontitis of mild severity; 2 — chronic generalized periodontitis of moderate severity; 3 — chronic generalized periodontitis of high severity.

микросферы (микророспускулы, микрогранулы, наносферы, твердые липидные микрочастицы), медленно высвобождающие действующее вещество в ткани, не растворимые в слюне и тканевой жидкости. Не менее важным представляется выбор самого антибактериального субагента — антибиотика [31]. Наиболее эффективными для локального применения остаются антибактериальные препараты из групп макролидов, азитромицинов и тетрациклинов: в ряде исследований показано, что введение антибиотика в пародонтальные карманы может

обеспечить более высокие терапевтические концентрации по сравнению с системным его введением [32].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что некоторые локально применяемые антибактериальные средства могут быть сопоставимы по противомикробной резистентности со специализированными вакцинами, по некоторым данным микросферы высокоэффективны при использовании у больных не только с локализованными, но и с генерализованными формами пародонтита. Данные средства и методы доставки лекарственных ве-

ществ в пародонтальные ткани способствуют улучшению не только микробиологических, но и клинических параметров, что является показанием к их использованию даже при тяжелых формах пародонтита.

В результате проведенного исследования отмечен рост дисперсионного показателя в контрольной группе на фоне прогрессирования патологического процесса в пародонте: в указанных пределах колебаний тяжести процесса очевидно существование пародонтальных карманов с резким подавлением численности кокковой флоры за счет статистически значимого прироста числа извитых форм, что может быть связано с изменением среды обитания микроорганизмов и уменьшения глубины карманов. Значительный рост дисперсии обнаружен в основной группе, где наибольшая корреляция обнаружена между глубиной пародонтального кармана и тяжестью хронического пародонтита: на фоне уменьшения доли показателя $\Sigma^2 = 0,323$, прирост доли дисперсии составил при ХГПТСТ 80,6% ($p < 0,05$), что коррелировало с уменьшением глубины пародонтального кармана и имело сильную отрицательную связь тяжести исследуемой патологии с числом неподвижных палочек, кокков и извитых форм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J*. 2021;71(6):462–476. <https://doi.org/10.1111/idj.12630>
2. Larsson L, Garaicoa-Pazmino C, Asa'ad F, Castilho RM. Understanding the role of endotoxin tolerance in chronic inflammatory conditions and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2022;49(3):270–279. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13591>
3. Tomasi C, Wennström JL. Locally delivered doxycycline as an adjunct to mechanical debridement at retreatment of periodontal pockets: outcome at furcation sites. *J Periodontol*. 2011;82(2):210–218. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100308>
4. Shiloah J, Patters MR, Dean JW 3rd, Bland P, Toledo G. The survival rate of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Bacteroides forsythus* following 4 randomized treatment modalities. *J Periodontol*. 1997;68(8):720–728. <https://doi.org/10.1902/jop.1997.68.8.720>
5. Слажнева Е.С., Тихомирова Е.А., Атрушкевич В.Г. Пародонтопатогены: новый взгляд. Систематический обзор. Часть 2. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2020;20(2):160–167. <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2020-20-2-160-167>
Slazhneva ES, Tikhomirova EA, Atrushkevich VG. Periodontopathogens: a new view. Systematic review. Part 2. *Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2020;20(2):160–167 (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2020-20-2-160-167>
6. Wang W, Zheng C, Yang J, Li B. Intersection between macrophages and periodontal pathogens in periodontitis. *J Leukoc Biol*. 2021;110(3):577–583. <https://doi.org/10.1002/JLB.4MR0421-756R>
7. Григорян В.А., Перикова М.Г., Сирак С.В., Щетинин Е.В., Долгалев А.А., Бобрышев Д.В., Ремизова А.А., Дзгоева М.Г. Особенности клинического выбора антибактериальных средств терапии хронического генерализованного пародонтита по результатам микробиологического и молекулярно-генетического исследования. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(4):649–653. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14161>
Grigoryan VA., Perikova MG., Sirak SV., Shchetinin EV., Dolgalev AA., Bobryshev DV., Remizova AA., Dzgoeva MG. Features of the clinical choice of antibacterial agents in chronic generalized periodontitis treatment by the results of microbiological and molecular genetic study. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(4):649–653 (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14161>
8. Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontol*. 2000; 2016;71(1):82–112. <https://doi.org/10.1111/prd.12121>
9. Mehraliyeva SJ, Yusubova SR, Mammadova PB. Study of the antimicrobial action of nanogel used in the treatment of gingivitis. *Theoretical & Applied Science*. 2022;108(04):20–27. <https://doi.org/10.15863/tas.2022.04.108.3>
10. Tabenski L, Moder D, Cieplik F, Schenke F, Hiller KA, Buchalla W, Schmalz G, Christgau M. Antimicrobial photodynamic therapy vs. local minocycline in addition to non-surgical therapy of deep periodontal pockets: a controlled randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2017;21(7):2253–2264. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-2018-6>
11. Calasans-Maia MD, Barboza Junior CAB, Soriano-Souza CA, Alves ATNN, Uzeda MJP, Martinez-Zelaya VR, Mavropoulos E, Rocha Leão MH, de Santana RB, Granjeiro JM, Rossi AM. Microspheres of alginate encapsulated minocycline-loaded nanocrystalline carbonated hydroxyapatite: therapeutic potential and effects on bone regeneration. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:4559–4571. <https://doi.org/10.2147/IJN.S201631>
12. Gibson I, Momeni A, Filiaggi M. Minocycline-loaded calcium polyphosphate glass microspheres as a potential drug-delivery agent for the treatment of periodontitis. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2019;17(3):2280800019863637. <https://doi.org/10.1177/2280800019863637>
13. Astuti SD, Mahmud AF, Putra AP, Setiawatie EM, Arifianto D. Effectiveness of bacterial biofilms photodynamic inactivation mediated by curcumin extract, nanodoxycycline and laser diode. *Biomedical Photonics*. 2020;9(4):4–14. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-4-4-14>
14. Grossi SG, Goodson JM, Gunsolley JC, Otomo-Corgel J, Bland PS, Doherty F, Comiskey J. Mechanical therapy with adjunctive minocycline microspheres reduces red-complex bacteria in smokers. *J Periodontol*. 2007;78(9):1741–1750. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.070118>
15. Ilyes I, Rusu D, Rădulescu V, Vela O, Boariu MI, Roman A, Surlin P, Kardaras G, Boia S, Chinnici S, Jentsch HFR, Stratul SI. A Placebo-Controlled Trial to Evaluate Two Locally Delivered Antibiotic Gels (Piperacillin Plus Tazobactam vs. Doxycycline) in Stage II–IV Periodontitis Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(2):303. <https://doi.org/10.3390/medicina59020303>
16. Zhang Z, Zheng Y, Bian X. Clinical effect of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Periodontol Res*. 2016;51(3):275–283. <https://doi.org/10.1111/jre.12319>

17. Царев В.Н., Ушаков Р.В., Ипполитов Е.В., Подпорин М.С., Нуруев Н.Н. Экспериментальное исследование антимикробной и антибиопленочной активности комбинации ципрофлоксацина и тинидазола in vitro. *Пародонтология*. 2019;24(4):285–292. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-4-285-292>
Tsarev VN, Ushakov RV, Ippolitov EV, Podporin MS, Nuruev NN. Pilot study of antimicrobial and anti-biofilm activity of a combination of Ciprofloxacin and Tinidazolium in vitro. *Parodontologiya*. 2019;24(4):285–292 (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-4-285-292>
18. Colombo AP, Bennet S, Cotton SL, Goodson JM, Kent R, Haffajee AD, Socransky SS, Hasturk H, Van Dyke TE, Dewhirst FE, Paster BJ. Impact of periodontal therapy on the subgingival microbiota of severe periodontitis: comparison between good responders and individuals with refractory periodontitis using the human oral microbe identification microarray. *J Periodontol*. 2012;83(10):1279–1287. <https://doi.org/10.1902/jor.2012.110566>
19. Макеева И.М., Даурова Ф.Ю., Бякова С.Ф., Ипполитов Е.В., Гостев М.С., Поликушина А.О., Шубин Е.А. Чувствительность микробных ассоциаций экссудата пародонтального кармана и одонтогенного очага к антибактериальным препаратам. *Стоматология*. 2016;95(3):26–30. <https://doi.org/10.17116/stomat201695326-30>
Makeeva IM, Daurova FYu, Biakova SF, Ippolitov EV, Gostev MS, Polikushina AO, Shubin EV. Sensitivity of microbial associations of periodontal lesions to antibacterial agents. *Stomatologiya*. 2016;95(3):26–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat201695326-30>
20. Жолдошев Ч.К., Куттубаева К.Б., Алымбаев Р.С., Суеркулов Э.С., Абдышев Т.К. Показатели микробиологического исследования при генерализованном хроническом пародонтите. *Бюллетень науки и практики*. 2021;7(10):231–235. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/71/25>
Zholdoshev, Ch., Kuttubaeva, K., Alymbaev, R., Suerkulov, E., & Abdyshev, T. (2021). Indicators of Microbiological Research in Generalized Chronic Periodontitis. *Bulletin of Science and Practice*. 2021;7(10):231–235 (In Russ.). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/71/25>
21. Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Goodson JM, Socransky SS. Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy. *J Clin Periodontol*. 2002;29(8):724–735. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2002.290809.x>
22. Леонтьева А.В., Потоцкая Л.А., Червинец Ю.В. Механизмы образования микробных биопленок в полости рта у здоровых людей и больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Пародонтология*. 2023;28(3):208–217. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-794>
Leontieva AV, Pototskaya LA, Chervinets YV. Mechanisms of oral microbial biofilm formation in healthy people and patients with chronic generalized periodontitis. *Parodontologiya*. 2023;28(3):208–217 (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-794>
23. Оправин А.С., Галиева А.С., Давидович Н.В., Спиричева Э.П., Поливаная Е.А., Бажукова Т.А. Пародонтопатогенная микрофлора и гены антибиотикорезистентности у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом. *Пародонтология*. 2023;28(1):39–47. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-28-1-39-47>
Opravin AS, Galieva AS, Davidovich NV, Spiricheva EP, Polivanaya EA, Bazhukova TA. Periodontal pathogens and antibiotic resistance genes in individuals with chronic generalized periodontitis. *Parodontologiya*. 2023;28(1):39–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-28-1-39-47>
24. Mohammad CA, Ali KM, Al-Rawi RA, Gul SS. Effects of Curcumin and Tetracycline Gel on Experimental Induced Periodontitis as an Anti-Inflammatory, Osteogenesis Promoter and Enhanced Bone Density through Altered Iron Levels: Histopathological Study. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(4):521. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040521>
25. Цепов Л.М., Николаев А.И., Петрова Е.В., Нестерова М.М. Патогенетическое обоснование клинического применения медикаментов в комплексной терапии при воспалительных заболеваниях пародонта (обзор литературы). *Пародонтология*. 2018;23(2):4–9. <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.2.1>
Tsepov LM, Nikolaev AI, Petrova EV, Nesterova MM. Pathogenetic substantiation of clinical use medicines in complex therapy of inflammatory periodontal diseases (a review of the literature). *Parodontologiya*. 2018;23(2):4–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.2.1>
26. Rams TE, Freedman IS, Chialastri SM, Slots J. Systemic ciprofloxacin treatment of multidrug-resistant Aggregatibacter actinomycetemcomitans in severe periodontitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2024;108(2):116162. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2023.116162>
27. Suzuki S, Yamada S. Epigenetics in susceptibility, progression, and diagnosis of periodontitis. *Jpn Dent Sci Rev*. 2022;58:183–192. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2022.06.001>
28. Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, Suvan JE, Eickholz P, Fourmousis I, Topoll H, Vangsted T, Wallkamm B. Effects of a single topical doxycycline administration adjunctive to mechanical debridement in patients with persistent/recurrent periodontitis but acceptable oral hygiene during supportive periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2012;39(5):475–482. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2012.01864.x>
29. Zheng J, Zhang Y, Zhang S. Sustained release of azithromycin from lipid liquid-crystalline nanoparticles laden in situ gel for the treatment of periodontitis: In vitro and efficacy study. *J Biomater Appl*. 2022;37(3):482–492. <https://doi.org/10.1177/08853282221095395>
30. Calderini A, Pantaleo G, Rossi A, Gazzolo D, Polizzi E. Adjunctive effect of chlorhexidine antiseptics in mechanical periodontal treatment: first results of a preliminary case series. *Int J Dent Hyg*. 2013;11(3):180–185. <https://doi.org/10.1111/ido.12009>
31. Morikawa S, Watanabe K, Otsuka R, Asoda S, Nakagawa T. Periodontal therapy for localized severe periodontitis in a patient receiving fixed orthodontic treatment: a case report. *J Med Case Rep*. 2023;17(1):19. <https://doi.org/10.1186/s13256-023-03751-1>
32. Rosini R, Nicchi S, Pizza M, Rappuoli R. Vaccines Against Antimicrobial Resistance. *Front Immunol*. 2020;11:1048. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01048>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шаманова Зухра Казимовна ✉ — аспирант кафедры стоматологии общей практики федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0009-8330-9364>

Лнев Вадим Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0000-5738-5501>

Перикова Мария Григорьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7004-3581>

Рисованная Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9585-4444>

Цымбалов Олег Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6203-9272>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Zukhra K. Shamanova✉ — Postgraduate Student, Department for General Practice Dentistry, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0009-0009-8330-9364>

Vadim N. Lenev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Dentistry Department, Stavropol State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0009-0000-5738-5501>

Maria G. Perikova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Dentistry Department, Stavropol State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-7004-3581>

Olga N. Risovannaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Prof. of the Dentistry Department, Faculty of Advanced Professional Education, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-9585-4444>

Oleg V. Tsymbalov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-6203-9272>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-69-79>

УДК: 615.835.56



Оценка антигипоксических эффектов лечебных дыхательных смесей с высоким содержанием аргона на примере острой кровопотери лабораторных животных: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование

Н.В. Кочубейник¹, А.О. Иванов²✉, В.А. Петров², В.С. Грошили¹, А.А. Танова¹, В.Р. Гостев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

² Общество с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский институт геропротекторных технологий», ул. Большая Пороховская, д. 61 лит. Б, помещ. 30, г. Санкт-Петербург, 195248, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Основной гипотезой проведенного исследования явилось положение о том, что лечебную эффективность мероприятий по купированию неотложных гипоксических (ишемических) состояний можно существенно повысить путем использования для дыхания пациента искусственной газовой смеси с нормальным или повышенным содержанием кислорода и высоким содержанием аргона, обладающего, несмотря на свою химическую инертность, биологической активностью. **Цель исследования** — экспериментальная оценка антигипоксических эффектов аргона на примере острой массивной кровопотери у подопытных животных. **Методы.** Субъект исследования — 72 самца-альбиноса серых крыс массой тела на момент начала исследования 220–250 г. Эксперименты проведены на базах федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» и федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Перед началом эксперимента животные помещались на 2-недельный карантин в вивариях исполняющих организаций. Острую массивную кровопотерю у крыс формировали взятием крови (в среднем $12 \pm 1\%$ от массы тела) шприцевым методом путем транскutánной пункции сердца. Крысы рандомизированно распределялись на 3 равные по численности группы (по 24 особи) в зависимости от газовой среды, в которую помещалось животное после искусственной кровопотери. Состав примененных газовых сред в группах сравнения: среда № 1 — кислород 21% об.; аргон 30% об.; азот — остальное; среда № 2 — кислород 21% об.; аргон — остальное; среда № 3 (контроль) — воздух. На этапе постоперационного наблюдения (посткондиционирования) в течение 8 часов оценивали и фиксировали показатели выживаемости/летальности; показатели восстановления (время выхода из наркоза, время восстановления активности); клинические симптомы возможной интоксикации газовой смесью в ходе ингаляционного воздействия. Далее в течение 4 суток проводились наблюдения за выжившими животными, где оценивались состояние их здоровья, поведенческая активность. После окончания периода наблюдения животных эвтаназировали. **Результаты.** После искусственной кровопотери все погибшие животные погибли в течение 1,5–8 часов после операции. В группе 1 (посткондиционирование в среде № 1) летальность лабораторных животных составила 4 особи из 24 (16%); в группе 2 (посткондиционирование в среде № 2) — 2 особи из 24 (8%). В контрольной группе летальность была существенно большей — 10 животных из 24 (42%). Среди выживших животных при наблюдении в течение 4 суток после окончания воздействия летальность и заболеваемость не наблюдались. Анализ исходов между экспериментальными группами и контролем выявил, что уровень значимости различий в показателе летальности между группой 1 и контролем (по двустороннему критерию Фишера) составлял $p = 0,06$; между группой 2 и контролем — $p = 0,017$. При увеличении статистической «мощности» экспериментальной группы (путем объединения 1-й и 2-й выборок) уровень значимости различий исходов в этой группе по сравнению с контролем составил $p < 0,001$. **Заключение.** Проведенные исследования подтвердили гипотезу о выраженном антигипоксическом эффекте аргона, который существенно повысил выживаемость подопытных животных после искусственной массивной кровопотери.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острая кровопотеря, искусственные лечебные газовые смеси, аргон, антигипоксический эффект

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кочубейник Н.В., Иванов А.О., Петров В.А., Грошили В.С., Танова А.А., Гостев В.Р. Оценка антигипоксических эффектов лечебных дыхательных смесей с высоким содержанием аргона на примере острой кровопотери лабораторных животных: доклиническое экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(2):69–79. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-69-79>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: Перед началом исследования его протокол и операционные процедуры были рассмотрены и утверждены Локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

© Кочубейник Н.В., Иванов А.О., Петров В.А., Грошили В.С., Танова А.А., Гостев В.Р., 2024

(мкр. Орлова роща, д. 1, г. Гатчина, Россия), протокол № 7/18 от 04.09.2018 г., Комиссией по биоэтике федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Профессора Попова, д. 15/17, г. Санкт-Петербург, Россия), протокол № 35 от 11 марта 2021 г. Основными нормативными документами, определяющими порядок и правила содержания лабораторных животных, проведения экспериментов, являлись: СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утв. 29 августа 2014 года № 51; 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 от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях. — Rus-LASA; European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS № 123; Guide for the care and use of laboratory animals. National Academy press. — Washington, D.C. 1996; ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: Н.В. Кочубейник, А.О. Иванов, В.А. Петров, В.С. Грошилин, А.А. Танова, В.Р. Гостев — разработка концепции и дизайна исследования; А.О. Иванов, В.А. Петров — сбор данных; Н.В. Кочубейник, В.С. Грошилин, А.А. Танова, В.Р. Гостев — анализ и интерпретация результатов; Н.В. Кочубейник, В.С. Грошилин, А.А. Танова, В.Р. Гостев — обзор литературы, проведение статистического анализа; Н.В. Кочубейник, В.С. Грошилин, А.А. Танова, В.Р. Гостев — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; А.О. Иванов, В.А. Петров — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающие надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Иванов Андрей Олегович, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель общества с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский институт геропротекторных технологий». Адрес: ул. Большая Пороховская, д. 61, лит. Б, помещ. 30, г. Санкт-Петербург, 195248, Россия. E-mail: ivanoff65@mail.ru

Получена: 05.10.2023 / Получена после доработки: 09.02.2024 / Принята к публикации: 12.03.2024

Evaluation of antihypoxic effects of therapeutic breathing mixtures with high argon content on the example of acute blood loss in laboratory animals: a preclinical randomized experimental study

Nikolay V. Kochubeinik¹, Andrey O. Ivanov²✉, Vasily A. Petrov², Vitaly S. Groshilin¹, Anastasia A. Tanova¹, Vyacheslav R. Gostev¹

¹Rostov State Medical University, Nakhichevansky pereulok, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

²Research Institute of Geroprotective Technologies, Bolshaya Porokhovskaya str., 61/B, room. 30, Saint Petersburg, 195248, Russia

ABSTRACT

Background. According to the hypothesis of the study, the therapeutic efficacy of measures to treat hypoxic (ischemic) emergencies can be significantly increased by using an artificial gas mixture with normal or increased oxygen content and a high content of argon, being bioactive despite its chemical inertness. **Objective.** To experimentally evaluate the antihypoxic effects of argon on the example of acute massive blood loss in experimental animals. **Methods.** The study was carried out on 72 albino male gray rats with a baseline body weight of 220–250 g. The experiments were performed at the premises of the Konstantinov St. Petersburg Nuclear Physics Institute of the Kurchatov Institute and the Smorodintsev Research Institute of Influenza (Russia). Prior to the experiment, the animals were quarantined for 2 weeks in the vivariums of the performing organizations. Acute massive blood loss in rats was formed by taking blood ($12 \pm 1\%$ of body weight on average) using syringe method by transcutaneous cardiac puncture. Rats were randomized into 3 groups (24 individuals each) depending on the gaseous medium where the animal was placed after artificial blood loss. Composition of the applied gaseous medium in the comparison groups: medium No. 1 — oxygen 21% vol.; argon — 30% vol.; nitrogen — the rest; medium No. 2 — oxygen 21% vol.; argon — the rest; medium No. 3 (control) — air. The postoperative follow-up (post-conditioning) for 8 hours involved assessing and recording the following indicators: survival/lethality rates; recovery rates (anesthesia recovery, somatic mobilization); clinical symptoms of possible intoxication with the gas mixture during inhalation exposure. The surviving animals were then monitored for 4 days to evaluate their health and behavioral performance. Upon completing the observation period, the animals were euthanized. **Results.** After artificially-induced blood loss, all the non-survivors died within 1.5–8 hours after the operation. In group 1 (post-conditioning in medium No. 1), the lethality of laboratory animals amounted to 4 individuals out of 24 (16%); in group 2 (post-conditioning in medium No. 2) — 2 individuals out of 24 (8%). In the control group, the lethality rate was significantly higher — 10 animals out of 24 (42%). The surviving animals demonstrated no lethality or morbidity within 4 days after the exposure. Analysis of outcomes between experimental groups and controls revealed that the significance of differences in the lethality index between group 1 and control (by Fisher's two-sided criterion) comprised $p = 0.06$; between group 2 and control — $p = 0.017$. When the statistical "power" of the experimental group was increased (by combining samples 1 and 2), the significance of differences in outcomes in this group compared to the control accounted for $p < 0.001$. **Conclusion.** The conducted studies confirmed the hypothesis about the pronounced antihypoxic effect of argon, which significantly increased the survival rate of experimental animals after massive artificially-induced blood loss.

KEYWORDS: acute blood loss, artificial therapeutic gas mixtures, argon, antihypoxic effect

FOR CITATION: Kochubeinik N.V., Ivanov A.O., Petrov V.A., Groshilin V.S., Tanova A.A., Gostev V.R. Evaluation of antihypoxic effects of therapeutic breathing mixtures with high argon content on the example of acute blood loss in laboratory animals: a preclinical randomized experimental study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(2):69–79 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-69-79>

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

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: Prior to the study, its protocol and operating procedures were reviewed and approved by the Local Committee for Ethics of the Konstantinov Saint Petersburg Institute of Nuclear Physics of the Kurchatov Institute (Orlova Roshcha mkr., 1, Gatchina, Russia), protocol No. 7/18 dated September 4, 2018, by the Bioethics Commission of the Smorodintsev Research Institute of Influenza (Professor Popov str., 15/17, St. Petersburg, Russia), Minutes No. 35 of March 11, 2021. The main documents regulating the procedure and rules for keeping laboratory animals and conducting experiments included: SP 2.2.1.3218-14 “Sanitary and Epidemiological Requirements for the Design, Equipment and Maintenance of Experimental Biological Clinics (Vivariums)”, approved on August 29, 2014 No. 51; GOST 33215-2014 “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Environment, Housing and Management”; Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of 22.09.2010 “On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes” — Rus-LASA; European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123; Guide for the care and use of laboratory animals. National Academy Press, 2002. — Washington, D.C. 1996; 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.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: N.V. Kochubeinik, A.O. Ivanov, V.A. Petrov, V.S. Groshilin, A.A. Tanova, V.R. Gostev — concept statement and contribution to the scientific layout; A.O. Ivanov, V.A. Petrov — data collection; N.V. Kochubeinik, V.S. Groshilin, A.A. Tanova, V.R. Gostev — analysis and interpretation of the results; N.V. Kochubeinik, V.S. Groshilin, A.A. Tanova, V.R. Gostev — literature review, statistical analysis; N.V. Kochubeinik, V.S. Groshilin, A.A. Tanova, V.R. Gostev — drafting the manuscript and preparing its final version; A.O. Ivanov, V.A. Petrov — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Andrey O. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Director, Research Institute of Geroprotective Technologies. Address: Bolshaya Porokhovskaya str., 61/B, room. 30, Saint Petersburg, 195248, Russia. E-mail: ivanoff65@mail.ru

Received: 05.10.2023 / **Received after revision:** 09.02.2024 / **Accepted:** 12.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проведенного исследования продиктована необходимостью постоянного совершенствования методов лечения пациентов с острыми и хроническими гипоксическими (ишемическими) состояниями, связанными с повреждениями основных кислородтранспортных систем организма (кровообращения, дыхания, крови) и являющимися ведущей причиной смертности населения в мире [1–3]. В ряду вспомогательных средств неотложной терапии больных с острой недостаточностью газо-транспортных систем (инфаркт миокарда, церебральный инсульт, кровопотеря и др.) особое место принадлежит применению лечебных искусственных газовых смесей (ЛИГС) с повышенным содержанием кислорода — оксигенотерапии¹ [4, 5]. Оксигенотерапия позволяет улучшить энергообеспечение жизненно важных тканей и органов и прежде всего нейронов высших отделов коры головного мозга, наиболее чувствительных к кислородному голоданию. Однако применение при оксигенотерапии 100%-го кислорода приводит к многим нежелательным явлениям и реакциям в организме [6, 7], в связи с чем в неотложной терапии критических гипоксических состояний, как правило, используются ИГС с концентрацией кислорода 40–60%, остальное — азот.

Основной гипотезой данного исследования явилось положение о том, что лечебную эффективность и безопасность применения ЛИГС в купировании неотложных гипоксических состояний можно существенно повысить путем частичного или полного замещения в дыхательной смеси азота аргоном, обладающим, несмотря на свою химическую инертность, биологической активностью. Теоретическим базисом для данной гипотезы послужили работы ученых, выявивших специфические антигипоксические эффекты аргона. Так, Б. Н. Павловым и соавт.² показано, что при нахождении лабораторных крыс в замкнутом неветилируемом объеме замещение азота аргоном повышает длительность выживания животных примерно на 30% по сравнению с пребыванием в исходно атмосферном воздухе.

Для исследования антигипоксических (органопротекторных) свойств аргона *in vivo* были проведены также эксперименты с искусственной церебральной ишемией (перевязка церебральных сосудов) или с ишемией миокарда (перевязка коронарной артерии) с последующим посткондиционированием в гипероксических безаргоновых и аргоновых ЛИГС (АрЛИГС). Так, A. Brücken et al. (2017) [8], M. Koziakova et al. (2019) [9] продемонстрировали статистически значимое уменьшение объема инфаркта

¹ Павлов Б. Н., Смолин В. В., Баранов В. М., Соколов Г. М., Куссмауль А. Р., Павлов Н. Б., Шереметова Н. Н., Тугушева М. П., Жданов В. Н., Логунов А. Т., Потапов В. Н. *Основы барофизиологии, водолазной медицины, баротерапии и лечения инертными газами*. Под ред. акад. А. И. Григорьева. М.: Гранп Полиграф, 2008. 496 с.

² Там же.

миокарда у крыс и снижение его неблагоприятных последствий при применении в реанимационном периоде АрЛИГС. В другом эксперименте, проведенном также на крысах, D.N. Silachev et al. (2023) [10] определили достоверное снижение площади искусственного кортикального инсульта в результате посткондиционирования в АрИГС по сравнению со стандартной оксигенотерапией.

В стендовых исследованиях с участием испытуемых-добровольцев доказаны антигипоксические эффекты аргона при длительном (60-суточном) пребывании в условиях дефицита кислорода в окружающем воздухе (концентрация кислорода 14%, аргона 35%, азот — остальное) [11, 12]. Кроме этого, результаты проведенных исследований подтвердили токсикологическую безопасность аргона даже при длительной и непрерывной экспозиции человека в АрЛИГС.

Несмотря на приведенные выше результаты экспериментальных и клинико-физиологических исследований, до настоящего времени литературные данные об антигипоксических и органопротекторных эффектах аргона, его безопасности для организма разрозненны, не систематизированы и зачастую противоречивы, как это, например, показано в систематических обзорах F. Nespoli et al. (2019) [13], M. Liang et al. (2022) [14].

Цель исследования — экспериментальная оценка антигипоксических эффектов аргона на примере острой массивной кровопотери у подопытных животных.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Эксперименты проведены на самцах альбиносах серых крыс (*Rattus norvegicus*, John Berkenhout, 1769), массой тела на момент начала исследования 220–250 г, разведения питомника лабораторных животных «Рапполово» филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (филиал НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ — ПЛЖ «Рапполово», д. Рапполово, Ленинградская обл.). Питомник предоставил ветеринарные сертификаты на все партии поставляемых животных.

Размещение и содержание

Перед началом эксперимента животные помещались на обязательный 2-недельный карантин в вивариях исполняющих организаций. Крысы находились по 4–6 особей в стандартных клетках для содержания лабораторных грызунов (тип IV). Ограничения в питании и питьевом режиме не вводились. На всем протяжении исследования использовали полноценный, специально разработанный для питания лабораторных грызунов экструдированный и гранулированный корм (ООО «Лабораторкорм», Россия). В качестве подстилочного материала использовали опилки из лиственных пород деревьев, подвергшихся предварительной стерилизации в сухожаровом шкафу при 120 °С в течение 20 мин.

Световой режим в помещении, где содержались животные: свет («день»): 08.00–20.00; темнота («ночь») 20.00–08.00. Температурный режим в помещении 20–22 °С. Относительная влажность воздуха в помещении 50–70%. В помещении была установлена система приточно-вытяжной вентиляции, предусматривающая режим проветривания 15 объемов комнаты в час.

Дизайн исследования

Проведено рандомизированное доклиническое экспериментальное исследование. Работа проведена в рамках обязательных доклинических исследований, предусмотренных для внедрения в медицинскую практику новых лекарственных средств, в частности, ЛИГС с высоким содержанием аргона. Исследования выполнены в соответствии с нормативными требованиями российских^{3,4} и международных⁵ стандартов по Правилам надлежащей лабораторной практики. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке.

Объем выборки

Из 140 находившихся под наблюдением крыс были отобраны 72 особи, соответствующие критериям включения. Группы формировались по принципу состава газовой среды, в которую помещали животное после операции: группа 1 (экспериментальная) — постоперационное пребывание (посткондиционирование) в АрЛИГС № 1 (состав: кислород 21% об.; аргон 30% об.; азот — остальное); группа 2 (экспериментальная) — посткондиционирование в АрЛИГС № 2 (состав: кислород 21% об.; аргон — остальное); группа 3 (контрольная) — пребывание на воздухе (состав: кислород 21% об., азот — остальное).

Критерии соответствия

Критерии включения

Нормальная поведенческая активность, отсутствие признаков заболеваний и повреждений, бледности кожи, помутнения роговицы.

Критерии невключения

Самки, самцы с массой тела менее 220 и более 250 г, внешние признаки заболеваний, признаки пониженной или чрезмерной поведенческой активности (пониженный груминг, учащенные мочеиспускание или дефекация, беспокойство или заторможенность, пониженное или избыточное потребление пищи и воды и др.).

Критерии исключения

Гибель животного во время операции или в течение 5 мин после ее проведения, наличие врожденной патологии внутренних органов, обнаруженной после вскрытия выживших или погибших животных.

Рандомизация

Отобранных для участия в эксперименте животных рандомизированно распределяли на 3 равные по численности (по 24 особи) группы. Рандомизация проводилась методом «конвертов». Один из сотрудников вивария выбирал

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

⁴ Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁵ Handbook: good laboratory practice (GLP): quality practices for regulated non-clinical research and development. WHO; 2019. URL: <https://www.who.int/tdr/publications/documents/glp-handbook.pdf?>

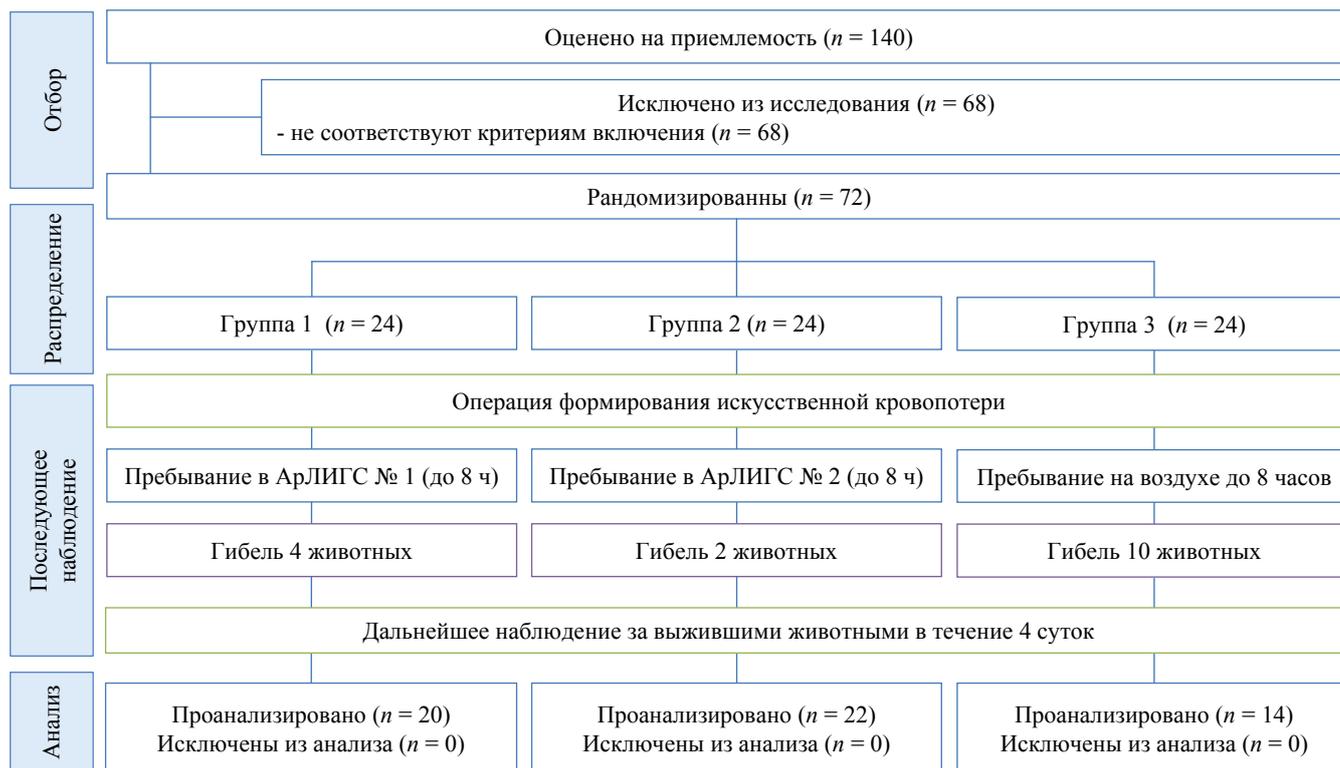


Рис. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема составлена авторами (согласно рекомендациям ARRIVE). Сокращение: АрЛИГС — аргонные лечебные искусственные газовые смеси.

Fig. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to ARRIVE recommendations). Abbreviation: АрЛИГС — argon therapeutic artificial gas mixtures.

животное, другой доставал из непрозрачного конверта карту с номером группы (1, 2, 3), в которую распределялась данная особь. После проведения рандомизации было проверено и подтверждено статистически (см. ниже), что включенные в исследование крысы всех групп были сопоставимыми по показателям поведенческой активности, визуальному отсутствию патологий. Среднегрупповые показатели массы тела в сопоставляемых группах значимо не различались. Анализ сопоставимости по возрасту между группами не проводился, так как по данным ветеринарного свидетельства возраст всех животных составлял 7 мес., также не проводилась сопоставимость по породе и полу, поскольку данные критерии были определены как обязательные при поставке животных из питомника.

Обеспечение анонимности данных

Экспериментальные исследования были выполнены в независимых организациях (исполнители): федеральном государственном бюджетном учреждении «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский Институт» — ПИЯФ); федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Сморо-

динцева» Минздрава России) — в рамках договоров между указанными организациями и обществом с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский институт геропротекторных технологий» (ООО «НИИ Геропро»).

Подготовка, организация и проведение экспериментов контролировались ответственным сотрудником службы менеджмента качества исполнителей.

Информацией о распределении животных на группы располагал руководитель исследования А. О. Иванов. Оценка результатов и анализ полученных данных проводились коллективом авторов без введения дополнительных лиц.

Итоговые показатели (исходы исследования)

В качестве итоговых показателей оценивали: выживаемость животных, скорость восстановления жизненных функций после операции, поведенческую активность, симптомы интоксикации.

Экспериментальные процедуры

Операции по формированию острой массивной кровопотери проводили в начале светового периода суток. Крыс вводили в общий наркоз (инъекционный зоветиловый наркоз, в/м, в дозировке 12 мг/кг массы тела) и фиксировали марлевыми вязками за конечности и резцы верхней челюсти на операционном столике. Область грудной клетки дезинфицировали (70%-ный раствор этилового спирта).

Взятие крови проводили в объеме 28 ± 4 мл/кг массы тела подопытного животного шприцевым методом путем транскутанной пункции сердца.

Непосредственно после операции животное помещалось в клетку, находящуюся в боксе, где в течение всей экспозиции поддерживали газовые среды заданных составов.

В исследовании применялись нормоксические газовые смеси, различающиеся только по содержанию аргона и азота. Для создания АрЛИГС был сконструирован герметичный бокс. Кроме основной камеры бокс оснащен тамбур-шлюзом, устройством удаления CO_2 , клапанами сброса избыточного давления газовой среды и вводами для датчиков контроля параметров формируемых газовых сред. Общий объем бокса 306 л, «рабочий» объем основной камеры 272 л, объем тамбур-шлюза 34 л. Для создания, поддержания и регулирования заданных параметров газовой среды в герметичном боксе был разработан комплекс специального оборудования. Контроль параметров газовой среды (O_2 , Ar, CO_2) и микроклимата (температура, влажность, давление, скорость движения воздуха) в «рабочем» помещении бокса при пребывании в нем животных осуществлялся непрерывно с использованием поверенных приборов.

На этапе постоперационного наблюдения (посткондиционирования) в течение 8 часов оценивали и фиксировали следующие показатели: показатели выживаемости/летальности (n , %); показатели восстановления: время выхода из наркоза, время восстановления активности (мин, с); клинические симптомы возможной интоксикации АрЛИГС в ходе ингаляционного воздействия (качественное описание).

Возможные симптомы интоксикации определяли по следующим критериям и в случае наличия приводили в описательном виде с указанием числа животных (n , %), у которых они имели место: положение тела в пространстве — на четырех лапах, на животе и боковое положение; наличие атаксии (нарушений координации); тактильно-болевая сенсibilизация — в качестве болевого раздражителя применяли сжатие задней лапы пинцетом (по мере угнетения деятельности ЦНС снижается болевая чувствительность, приводя к нелокализованному ответу на болевое воздействие сокращением брюшной стенки или полному отсутствию реакции); наличие и степень агрессивности; нарушение дыхания — нормальное дыхание крыс является ритмичным, 60–150 дыхательных движений в минуту; при интоксикации возможны: брадипноэ (менее 60 дых./мин), тахипноэ (более 150 дых./мин), патологическое дыхание, длительные промежутки апноэ; наличие сужения глазных щелей; наличие пилоэрекции; наличие реакции «отряхивания»; наличие тремора (судорожной готовности); наличие изменений акта дефекации.

Уход за животными и мониторинг

Последующее наблюдение за животными (при обычных условиях их пребывания) осуществляли в течение 4 сут. с целью выявления клинически значимых случаев (гибель животного, болезнь, неадекватное поведение и т. д.). Животные содержались со свободным доступом к пище

и воде. По окончании исследований животных из эксперимента выводили под общей анестезией с применением препаратов тилетамина гидрохлорид в дозировке 60 мг/кг и ксилазина гидрохлорид — 6 мг/кг, внутримышечно. В качестве другого варианта выведения животных из эксперимента использовалась ингаляция паров эфира в герметичном боксе.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

Статистические методы

Статистическая обработка данных проводилась с использованием сертифицированных компьютерных программ «Statistica for Windows» v.12.0, Excel for Windows (Microsoft, США). Применялись стандартные методы математико-статистической обработки данных. Проверка выборок на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро — Уилкса. При нормальном распределении результаты представлялись в виде M (σ), где M — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение. При распределении, не соответствующем нормальному, данные приводились в виде Me (Q_{25} ; Q_{75}), где Me — медиана, Q_{25} ; Q_{75} — нижний и верхний квартили. Значимость межгрупповых различий количественных данных оценивали с использованием критерия Манна — Уитни; номинальных (качественных) данных — с использованием двустороннего критерия Фишера. Различия рассматривались как статистически значимые при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количественная характеристика острой массивной кровопотери прооперированных животных экспериментальных и контрольной групп приведена в таблице 1.

Как видно из таблицы, рандомизированно сформированные группы животных были сопоставимы по исходной массе тела, что позволило при осуществлении массивной кровопотери обеспечить примерно идентичный объем взятой крови, составивший $12 \pm 1\%$ от массы тела. Статистически значимых межгрупповых различий по массе тела и объему взятой крови не выявлено.

Исходная двигательная активность животных всех групп характеризовалась перемещением по клетке, вертикальной активностью (в среднем 4 стойки без опоры, 6 стоек с опорой, время наблюдения 3 мин), в течение 3 мин в среднем 15–25 с каждое животное тратило на самоочищение (груминг). Оценка значимости различий по ключевым показателям двигательной активности показала сопоставимость всех групп по этим параметрам ($p > 0,05$).

Животные с периодичностью не менее 1 раз в 15 мин осуществляли принятие пищи или акт питья. Все перечисленные элементы поведения являются характерными для данного вида животных и расценивались нами как свидетельство здоровья и нормальности их состояния.

Непосредственно после острой массивной кровопотери животные всех групп не проявляли двигательной активности. У всех крыс отмечались бледность роговицы глаз (изменение цвета от красного до бледно-розового), учащение

Таблица 1. Количественная характеристика искусственной острой кровопотери у лабораторных крыс групп сравнения, Ме (Q25; Q75)

Table 1. Quantitative characteristics of artificial acute blood loss in laboratory rats of comparison groups, Me (Q25; Q75)

Показатель, ед.изм.	Группа (число животных)		
	Группа 1 (n = 24)	Группа 2 (n = 24)	Контроль (n = 24)
Исходная масса тела, г	228 (204; 242)	253 (213; 268)	221 (206; 233)
Масса после кровопотери, г	222 (199; 236)	246 (203; 260)	215 (201; 227)
Объем кровопотери, мл/кг	29 (24; 32)	28 (25; 31)	26 (24; 29)

Примечание: таблица выполнена авторами.

Note: table compiled by the authors.

Таблица 2. Показатели выживаемости и летальности крыс на фоне массивной кровопотери в группах сравнения

Table 2. Survival and lethality rates of rats against the background of massive blood loss in comparison groups

Группа	Показатели, ед. изм.		
	Общее число животных, n (%)	Число погибших особей, n (%)	Число выживших особей, n (%)
Группа 1 (эксперим.)	24 (100%)	4 (16%)	20 (84%)
Группа 2 (эксперим.)	24 (100%)	2 (8%)	22 (92%)
Группа 3 (контроль)	24 (100%)	10 (42%)	14 (58%)

Примечание: таблица выполнена авторами.

Note: table compiled by the authors.

частоты дыхания (ЧД), анурия. По окончании 8-часового периода наблюдений у выживших после кровопотери животных всех групп (56 особей) отмечалось снижение общей двигательной активности: вертикальная активность отсутствовала; горизонтальная активность, груминг, принятие пищи и воды были снижены. Животные не проявляли исследовательского поведения, была характерна сонливость, неуверенная прерывистая походка, бледность роговицы глаз. При этом ЧД постепенно возвращалась к нормальным значениям.

На момент окончания периода наблюдений (8 часов после кровопотери) отличий в поведении и состоянии выживших животных в исследуемых группах отмечено не было. Клинические симптомы гиповолемического шока были идентичными во всех исследуемых группах. На момент выведения животных из эксперимента (4-е сутки после операции) отклонений в двигательной активности от животных, не участвовавших в эксперименте, не отмечалось.

Клинические симптомы интоксикации при применении АрЛИГС обоих составов отсутствовали, показатели восстановления и активности у выживших лабораторных животных на фоне кровопотери в контрольной и экспериментальных группах были идентичными.

В качестве интегрального критерия, позволяющего оценить протекторное влияние АрЛИГС, создаваемых в эксперименте, рассматривался уровень летальности крыс в обследуемых группах на фоне острой массивной кровопотери (табл. 2).

Все умершие животные (всего 16 особей) погибли в период с 1,5 до 8 часов после операции. Как следует из представленных данных, в экспериментальных группах летальность лабораторных животных составила 4 особи (16%) в первой группе и 2 особи (8%) во второй группе. В контрольной группе летальность была существенно большей — 10 животных из 24 (42%). Среди выживших

животных при наблюдении не менее 4 суток после окончания воздействия летальность и заболеваемость не наблюдались.

Статистический анализ полученных данных (частот исходов), проведенный с использованием точного двустороннего критерия Фишера, показал, что между экспериментальными группами значимые различия отсутствовали. Тем не менее дозозависимый антигипоксический эффект аргона в целом прослеживался. Анализ исходов между экспериментальными группами и контролем выявил следующие факты. Уровень значимости различий между группой 1 и контролем составлял $p = 0,06$, то есть имевшие место различия можно считать близкими к достоверным. Между группой 2 и контролем уровень значимости различий составил $p = 0,017$, отражая статистически значимо большую частоту благоприятных исходов.

При увеличении статистической «мощности» экспериментальной группы (путем объединения 1-й и 2-й выборок) уровень значимости различий исходов в этой группе по сравнению с контролем составил $p < 0,001$, подтверждая гипотезу о выраженном антигипоксическом и органопротекторном эффекте аргона, который существенно повлиял на выживаемость подопытных животных после искусственной массивной кровопотери.

В таблице 3 представлены данные о скорости восстановительных процессов у животных, выживших в эксперименте.

Как следует из представленных данных, максимальное время восстановления жизненных функций прооперированных животных наблюдалось в экспериментальной группе 2 (88 ± 11 мин), что в среднем на 39% больше, чем в контрольной группе (49 ± 7 мин); в группе 1 величина данного показателя (71 ± 5 мин) превышала его значения в контроле в среднем на 31%. Аналогичные соотношения зарегистрированы при оценке времени восстановления двигательной активности: в экспериментальной группе 1

Таблица 3. Показатели восстановления жизненных функций выживших особей сравниваемых групп после искусственной кровопотери $M(\sigma)$

Table 3. Restoration of vital functions in surviving individuals in the compared groups after artificial blood loss $M(y)$

Группа (число особей)	Показатель (мин)	
	Время выхода из прекомы	Время восстановления двигательной активности
Экспериментальная группа 1 ($n = 20$)	71 (5) $p_2 = 0,047$	95 (12)
Экспериментальная группа 2 ($n = 22$)	88 (11)	101 (15)
Контрольная группа ($n = 14$)	49 (7) $p_1 = 0,008, p_2 = 0,001$	65 (8) $p_1 = 0,002, p_2 < 0,001$

Примечание: таблица выполнена авторами; уровень значимости различий: p_1 — по сравнению с группой 1, p_2 — по сравнению с группой 2.

Note: table compiled by the authors; significance of differences: p_1 — compared to group 1, p_2 — compared to group 2.

Таблица 4. Динамика частоты дыхания (цикл/мин) у выживших животных групп сравнения после искусственной острой кровопотери крыс, $Me(Q25; Q75)$

Table 4. Dynamics of respiratory rate (cycle/min) in surviving animals of comparison groups after artificial acute blood loss in rats, $Me(Q25; Q75)$

Время после операции	Группа (число животных)		
	Группа 1 ($n = 20$)	Группа 2 ($n = 22$)	Контроль ($n = 14$)
2 ч	122 (105; 138)	125 (108; 140)	124 (106; 133)
4 ч	115 (99; 125)	119 (103; 131)	110 (91; 127)
6 ч	105 (92; 112)	108 (95; 122)	107 (94; 120)
8 ч	104 (90; 111)	103 (91; 109)	104 (94; 110)

Примечание: таблица выполнена авторами.

Note: table compiled by the authors.

время восстановления (95 ± 12 мин) в среднем на 32% превышало таковое в контроле (65 ± 8 мин), в группе 2 (101 ± 15 мин) — в среднем на 36%.

Удлинение периода восстановления в экспериментальных группах относительно контроля объясняется, на наш взгляд, большей летальностью относительно слабых животных в контрольной выборке. Часть таких животных в экспериментальных группах выжили, но при этом восстановление их жизненных функций происходило медленнее, чем у животных с исходно более высоким уровнем устойчивости к экстремальным воздействиям.

Тем не менее необходимо было исключить возможное токсическое действие искусственных газовых сред с высоким содержанием аргона, поскольку, судя по представленным выше данным, можно было заподозрить отрицательный дозозависимый эффект у примененных для посткондиционирования лечебных искусственных дыхательных смесей.

Как указывалось, выше, возможные симптомы интоксикации определяли по специальным критериям, характеризующим положение тела, координацию движений, болевой чувствительности, повышенной агрессивности, пилоэрекции и других.

Анализ полученных данных показал, что уже примерно через 2,5 часа после кровопотери и восстановления двигательной активности у всех выживших крыс групп сравнения оцениваемые патологические признаки интоксикации отсутствовали, несмотря на сохранение общей слабости, вялости, бледности роговицы у всех животных, по всей

видимости, обусловленных массивной кровопотерей. Соответственно, отсутствовали и межгрупповые различия по этим качественным показателям.

В качестве наглядного примера указанным предположением в таблице 4 представлена динамика частоты дыхания у выживших животных после массивной искусственной кровопотери: в процессе посткондиционирования в АрЛИГС (экспериментальные группы) и пребывания в обычных условиях газовой среды (контрольная группа). Мониторинг ЧД осуществляли визуально при просмотре замедленной в 2 раза видеосъемки.

Как следует из представленных данных, через 2 ч после кровопотери у выживших животных имели место признаки умеренного компенсаторного тахипноэ, которое оценивалось нами как следствие нарушения кислородного баланса организма в связи с острой постгеморрагической анемией. Значимые межгрупповые различия по показателю ЧД отсутствовали, так же как и случаи патологического дыхания, длительных промежутков апноэ.

На этапах дальнейшего наблюдения (4–8 ч после кровопотери) динамика ЧД имела поступательную тенденцию к снижению. При этом паттерны динамики ЧД в группах сравнения были примерно идентичными, ни на одном из этапов контрольной диагностики статистически значимых межгрупповых различий показателя не выявлено.

По нашему мнению, представленные данные свидетельствовали об отсутствии токсических эффектов у примененных лечебных искусственных дыхательных смесей с высоким содержанием аргона.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация/научная значимость

Проведенные исследования позволили подтвердить наличие у аргона специфических антигипоксических и органопротекторных (прежде всего — церебропротекторных) эффектов при отсутствии признаков токсического воздействия, что было показано другими авторскими коллективами в экспериментах на животных с различными видами искусственных гипоксических состояний [15–19], в том числе — инфекционно-воспалительной природы [19].

Кроме этого, в проведенной работе показано, что гистопротекторные эффекты аргона являются дозозависимыми, поскольку наилучшие результаты получены в группе животных (экспериментальная группа 2), которые в раннем периоде после острой кровопотери находились в АрЛИГС с более высоким содержанием аргона.

Ограничения исследования

В рамках проведенного исследования имел место фактор оперативного вмешательства (искусственная кровопотеря), проводимого под общим наркозом. Полный учет таких факторов, как успешность проведенной операции, индивидуальная переносимость животными острой кровопотери, используемого наркотического препарата, естественно, был невозможен. При этом выполнявшие оперативные вмешательства 2 хирургические бригады оперировали животных из разных групп сравнения. Исходные различия в особенностях реагирования животных на проведенные манипуляции минимизировались жесткими критериями включения, рандомизацией животных при распределении на группы, исключением из исследования животных, погибших во время или в течение 5 мин после операции, а также животных с обнаруженной после вскрытия врожденной патологией внутренних органов.

Обобщаемость/экстраполяция

Результаты проведенного исследования согласуются с данными F. Fumagalli et al. (2020) [20], которые установили, что при длительной (до 12 мин) искусственной остановке сердца у свиней при последующем 4-часовом пребывании в АрЛИГС (концентрация аргона 50 и 70%, кислород — остальное) повреждения головного мозга и миокарда оказались существенно меньшими по сравнению с контролем (дыхание 50 и 30%-ной кислородной смесью в азоте). При этом максимально выраженными достигнутые эффекты были в группе животных, в которой посткондиционирование проводилось с использованием АрЛИГС с 70%-ным содержанием аргона при меньшем содержании кислорода, чем в группе животных с 50%-ным содержанием кислорода в аргоне.

Несмотря на значительное число эмпирических данных, свидетельствующих о биологической активности аргона, механизмы его гистопротекторных эффектов остаются

невыясненными. Описание потенциальных механизмов действия аргона получено в основном из *исследований in vitro*.

Аргон, возможно, обладает кислородоподобными свойствами за счет частичного восстановления активности дыхательных ферментов митохондрий [21]. В ряде исследований постулируется, что аргон оказывает антиапоптотическое действие, модулируя молекулярные пути, участвующие в выживании клеток. Так, показано, что аргон активирует фосфорилирование внеклеточной регулируемой сигналом киназы (ERK) 1/2, блокируя каскад апоптоза [22, 23]. Согласно другим исследованиям, аргон усиливает экспрессию антиапоптотического белка В-клеточной лимфомы-2 [24], активирует toll-подобные рецепторы 2 и 4, которые снижают активность каспазы-3 и опосредуют внутриклеточную передачу сигналов, участвующих в выработке провоспалительных цитокинов, факторов роста и выживаемости клеток [25].

Одной из распространенных теорий, описывающих клинические эффекты аргона, является положение о том, что аргон и другие более «тяжелые» благородные газы (БГ) способны образовывать соединения с водой в форме решетчатых кристаллов (клатратов), где «хозяином» являются молекулы воды, а «гостем» атомы БГ. Постулируется, что измененные физические свойства биологических жидкостей, связанные с растворением в них БГ (в частности, аргона), обеспечивают значительные сдвиги в состоянии возбудимости, транспортных процессов, метаболизма в наиболее энергетически зависимых клетках и прежде всего в нейронах и кардиомиоцитах.

По мнению Б.Н. Павлова и соавт.⁶, аргон может увеличивать скорость окислительных реакций путем изменения физических характеристик мембран митохондрий и цитохромов дыхательной цепи. Другая гипотеза связывает оптимизацию кислородного бюджета организма с увеличением эффективности гемодинамики в присутствии аргона [11].

Одним из вероятных представляется механизм изменения в присутствии аргона свойств гемсодержащих структур, являющихся буферными системами для кислорода в организме [21]. Кроме того, свойства гемсодержащих структур и в первую очередь гемоглобина очень сильно зависят от физико-химических характеристик внутренней среды организма, в частности от структуры воды. А газы — разбавители кислорода в дыхательной среде являются универсальными мягкими и очень быстрыми средствами изменения физических характеристик живой материи⁷. Так, наличие в крови плода млекопитающих фетального гемоглобина, характеризующегося высокой степенью сродства к кислороду, является древнейшим механизмом антигипоксической защиты. Увеличение сродства гемсодержащих структур к кислороду совместно

⁶ Павлов Б. Н., Смолин В. В., Баранов В. М., Соколов Г. М., Куссмауль А. Р., Павлов Н. Б., Шереметова Н. Н., Тугушева М. П., Жданов В. Н., Логунов А. Т., Потапов В. Н. *Основы барофизиологии, водолазной медицины, баротерапии и лечения инертными газами*. Под ред. акад. А. И. Григорьева. М.: Гранп Полиграф, 2008. 496 с.

⁷ Довгуша В. В., Довгуша Л. В. *Физические механизмы физиологического и биологического действия инертных газов на организм*. СПб.: «Свое издательство», 2012. 228 с.

с прооксидантными свойствами аргона способны объяснить как полученные нами описанные выше эффекты, так и антигипоксическую активность этого газа у животных с сильными антиоксидантными механизмами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные в нашем исследовании данные позволяют считать, что использование дыхательных смесей с высоким содержанием аргона открывает новые возможности в решении проблемы экстренного купирования острых гипоксических состояний различного генеза. При этом мы понимаем, что внедрение в практическую медицину метода аргонотерапии является трудной, многоплановой и многоступенчатой проблемой, включающей организационную, физиолого-медицинскую и техниче-

скую составляющие. Поэтому для решения данной проблемы необходим дальнейший комплекс работ и исследований, где будут уточнены и преодолены имеющиеся место препятствия, расширен спектр и длительность обследований, увеличено число пациентов и нозологических форм. Кроме этого, для решения поставленной проблемы мы считаем необходимым проведение дополнительных исследований на тканевом и клеточном уровне, уточняющих механизмы благоприятных эффектов аргона на организм. К сожалению, на настоящий момент такие исследования редки, а их результаты разноречивы. Поэтому клинко-физиологические эффекты АрЛИГС, в том числе и в данной работе, определены эмпирически, по принципу «наличия/отсутствия» значимых изменений в организме в результате воздействия данных газовых смесей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Резолюция круглого стола на тему «Вклад болезней системы кровообращения в структуру общей смертности: вопросы и проблемы» 11 мая 2016 г., Москва. *Профилактическая медицина*. 2016;19(3):58–61. <https://doi.org/10.17116/profmed201619358-61>
Resolution of the Round Table on The Contribution of Circulatory System Diseases to the Structure of All-Cause Mortality: issues and problems, Moscow, 11 May, 2016. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2016;19(3):58–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed201619358-61>
2. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagues N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstrael A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997–4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
3. Глезер М.Г. Половая и возрастная характеристики смертности от заболеваний системы кровообращения в Московской области. Данные 2016 года. *Кардиология*. 2019;59(1):49–56. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.1.10215>
Glezer MG. Gender and Age Characteristics of Mortality From Diseases of the Circulatory System of the Moscow region. Data 2016 year. *Kardiologiya*. 2019;59(1):49–56 (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.1.10215>
4. Gu WJ, Zhang Z, Van Poucke S. Oxygen Therapy and Ventilatory Support. *Can Respir J*. 2017;2017:2462818. <https://doi.org/10.1155/2017/2462818>
5. Ayla R, Mirza M, Baiton A, Lazuran L, Samokysh L, Bobinski A, Cowan C, Jaimon A, Obioru D, Al Makhoul T, Stuart JA. Oxygen toxicity: cellular mechanisms in normobaric hyperoxia. *Cell Biol Toxicol*. 2023;39(1):111–143. <https://doi.org/10.1007/s10565-022-09773-7>
6. Arieli R. Calculated risk of pulmonary and central nervous system oxygen toxicity: a toxicity index derived from the power equation. *Diving Hyperb Med*. 2019;49(3):154–160. <https://doi.org/10.28920/dhm49.3.154-160>
7. Lin M, Stewart MT, Zefi S, Mateti KV, Gauthier A, Sharma B, Martinez LR, Ashby CR Jr, Mantell LL. Dual effects of supplemental oxygen on pulmonary infection, inflammatory lung injury, and neuromodulation in aging and COVID-19. *Free Radic Biol Med*. 2022;190:247–263. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.004>
8. Brücken A, Bleilevens C, Föhr P, Nolte K, Rossaint R, Marx G, Fries M, Derwall M. Influence of argon on temperature modulation and neurological outcome in hypothermia treated rats following cardiac arrest. *Resuscitation*. 2017;117:32–39. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.05.029>
9. Koziakova M, Harris K, Edge CJ, Franks NP, White IL, Dickinson R. Noble gas neuroprotection: xenon and argon protect against hypoxic-ischaemic injury in rat hippocampus in vitro via distinct mechanisms. *Br J Anaesth*. 2019;123(5):601–609. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.010>
10. Silachev DN, Boeva EA, Yakupova EI, Milovanova MA, Varnakova LA, Kalabushev SN, Antonova VV, Cherpakov RA, Ryzhkov IA, Lapin KN, Lyubomudrov MA, Grebenchikov OA. Positive Neuroprotective Effect of Argon Inhalation after Photochemically Induced Ischemic Stroke Model in Rats. *Bull Exp Biol Med*. 2023;176(2):143–149. <https://doi.org/10.1007/s10517-024-05984-6>
11. Ерошенко А.Ю., Быковская Т.Ю., Иванов А.О. Адаптационные реакции кислородтранспортных систем человека при длительном пребывании в пожаробезопасной газовой среде с повышенным содержанием аргона. *Медицина катастроф*. 2019;105(1):33–37. <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2019-1-33-37>
Eroshenko AY, Bykovskaya TYu, Ivanov AO. Adaptive Response of Oxygen-Transport Systems of Human Organism to Lengthy Stay in Fire-Safe Gas Environment with High Argon Content. *Disaster Medicine*. 2019;105(1):33–37 (In Russ.). <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2019-1-33-37>
12. Иванов А.О., Беляев В.Ф., Ерошенко А.Ю., Танова А.А., Шатов Д.В., Скляр В.Н., Грошилин С.М. Характеристика физиологической адаптации человека при различных режимах пребывания в нормобарических гипоксических средах, снижающих пожароопасность объектов ВМФ. *Морская медицина*. 2020;6(2):49–58. <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2020-6-2-49-58>
Ivanov AO, Belyaev VF, Eroshenko AY, Tanova AA, Shatov DV, Sklyarov VN, Groshilin SM. Characteristics of physiological adaptation of human under various residence modes in normobaric hypoxic environment reducing the fire hazard of navy objects. *Marine medicine*. 2020;6(2):49–58 (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2020-6-2-49-58>
13. Nespoli F, Redaelli S, Ruggeri L, Fumagalli F, Olivari D, Ristagno G. A complete review of preclinical and clinical uses of the noble gas argon: Evidence of safety and protection. *Ann Card Anaesth*. 2019;22(2):122–135. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_111_18
14. Liang M, Ahmad F, Dickinson R. Neuroprotection by the noble gases argon and xenon as treatments for acquired brain injury: a preclinical systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2022;129(2):200–218. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.04.016>
15. Zhang J, Liu W, Bi M, Xu J, Yang H, Zhang Y. Noble Gases Therapy in Cardiocerebrovascular Diseases: The Novel Stars? *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:802783. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.802783>
16. Scheid S, Lejarre A, Wollborn J, Buerkle H, Goebel U, Ulbrich F. Argon preconditioning protects neuronal cells with a Toll-like receptor-mediated effect. *Neural Regen Res*. 2023;18(6):1371–1377. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.355978>
17. Zhang J, Liu W, Bi M, Xu J, Yang H, Zhang Y. Noble Gases Therapy in Cardiocerebrovascular Diseases: The Novel Stars? *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:802783. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.802783>
18. Scheid S, Goebel U, Ulbrich F. Neuroprotection Is in the Air-Inhaled Gases on Their Way to the Neurons. *Cells*. 2023;12(20):2480. <https://doi.org/10.3390/cells12202480>
19. Balsamo F, Li B, Chusilp S, Lee D, Biouss G, Lee C, Maynes JT, Pierro A. Argon inhalation attenuates systemic inflammation and rescues lung architecture during experimental neonatal sepsis. *Pediatr Surg Int*. 2023;40(1):21. <https://doi.org/10.1007/s00383-023-05596-7>
20. Fumagalli F, Olivari D, Boccardo A, De Giorgio D, Affatato R, Ceriani S, Bariselli S, Sala G, Cucino A, Zani D, Novelli D, Babini G, Ma-

- gliocca A, Russo I, Staszewsky L, Salio M, Lucchetti J, Maisano AM, Fiordaliso F, Furlan R, Gobbi M, Luini MV, Pravettoni D, Scanziani E, Belloli A, Latini R, Ristagno G. Ventilation With Argon Improves Survival With Good Neurological Recovery After Prolonged Untreated Cardiac Arrest in Pigs. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(24):e016494. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016494>
21. David HN, Haelewyn B, Degoulet M, Colomb DG Jr, Risso JJ, Abiraini JH. Ex vivo and in vivo neuroprotection induced by argon when given after an excitotoxic or ischemic insult. *PLoS One.* 2012;7(2):e30934. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030934>
22. Fahlenkamp AV, Rossaint R, Haase H, Al Kassam H, Ryang YM, Beyer C, Coburn M. The noble gas argon modifies extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling in neurons and glial cells. *Eur J Pharmacol.* 2012;674(2-3):104–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.10.045>
23. Ulbrich F, Kaufmann KB, Coburn M, Lagrèze WA, Roesslein M, Biermann J, Buerkle H, Loop T, Goebel U. Neuroprotective effects of Argon are mediated via an ERK-1/2 dependent regulation of heme-oxygenase-1 in retinal ganglion cells. *J Neurochem.* 2015;134(4):717–727. <https://doi.org/10.1111/jnc.13115>
24. Zhao H, Mitchell S, Koumpa S, Cui YT, Lian Q, Hagberg H, Johnson MR, Takata M, Ma D. Heme Oxygenase-1 Mediates Neuroprotection Conferred by Argon in Combination with Hypothermia in Neonatal Hypoxia-Ischemia Brain Injury. *Anesthesiology.* 2016;125(1):180–192. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001128>
25. Ulbrich F, Kaufmann K, Roesslein M, Wellner F, Auwärter V, Kempf J, Loop T, Buerkle H, Goebel U. Argon Mediates Anti-Apoptotic Signaling and Neuroprotection via Inhibition of Toll-Like Receptor 2 and 4. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143887. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143887>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кочубейник Николай Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7990-9991>

Иванов Андрей Олегович — доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель общества с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский институт геропротекторных технологий».

<https://orcid.org/0000-0002-8364-9854>

Петров Василий Александрович — кандидат технических наук, генеральный директор общества с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский институт геропротекторных технологий».

<https://orcid.org/0000-0001-8523-8031>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nikolay V. Kochubeinik — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Anesthesiology and Resuscitation, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-7990-9991>

Andrey O. Ivanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Leading Researcher, Research Institute of Geroprotective Technologies, Saint Petersburg, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-8364-9854>

Vasily A. Petrov — Cand. Sci. (Engineering), CEO, Research Institute of Geroprotective Technologies, Saint Petersburg, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-8523-8031>

Грошили Виталий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<http://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Танова Анастасия Андреевна — аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-3765-8714>

Гостев Вячеслав Русланович — студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0008-7845-0294>

Vitaly S. Groshilin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Surgical Diseases No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Anastasia A. Tanova — Research Assistant, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

<http://orcid.org/0000-0003-3765-8714>

Vyacheslav R. Gostev — Student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

<https://orcid.org/0009-0008-7845-0294>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-80-94>

UDC 616.831-005.4-091



Morphofunctional changes in ventral and dorsal hippocampus in adult rats after chronic mild stress: a preclinical experimental study

Ivan N. Tyurenkov¹, Aleksey V. Smirnov^{1,2}, Maria R. Ekova^{1,2}, Natalya V. Grigorieva¹, Dmitriy S. Mednikov[✉]

¹ Volgograd State Medical University, Pavshikh Bortsov sq., 1, Volgograd, 400131, Russia

² Volgograd Medical Scientific Center, Pavshikh Bortsov sq., 1, Volgograd, 400131, Russia

ABSTRACT

Background. Stressful influences, depending on their severity and duration, can cause the development of pathological conditions. Repeated episodes of stress cause functional and structural changes in the central nervous system and can cause the development of depressive conditions. Depression is one of the leading mental illnesses. One of the most stress-sensitive brain structures is the hippocampus. **Objective.** To study is to evaluate structural changes in the hippocampus, which is considered as a heterogeneous structure with separate dorsal and ventral regions, to evaluate the expression of inducible nitric oxide synthase, endothelial nitric oxide synthase, serine racemase, synaptophysin in a mild stress model. **Methods.** A study of the effects of mild stress was carried out on 16 adult male Wistar rats (age 12 months, body weight 350–400 g). After acclimatization, the rats were divided into two equal groups ($n = 8$): intact (control) and stressed. When keeping animals, modeling and removing them from the experiment, we were guided by the Regulations for Carrying Out Work Using Laboratory Animals and the Declaration of Helsinki. Experimental modeling of depression in animals was induced by mild stress exposure for 7 days (30 minutes daily). Euthanasia was performed in a CO₂ incubator. The brain was fixed in neutral buffered 10% formalin. Paraffin sections were made in the frontal plane, stained with hematoxylin and eosin, thionin using the Nissl method and examined at a level from –2.40 to –3.96 mm relative to bregma using an Axio Lab A1 microscope (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany). Photo documentation was carried out with an AxioCam 105 color camera (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany). Using the Image Analysis module of the ZEN 1.1.2.0 program (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany) in the pyramidal layer of the hippocampus. Statistical analysis was performed with Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, USA) and Prism 6 (GraphPad Software Inc., USA). Comparisons of two conditions were made by nonparametric Mann-Whitney-U test to avoid a statistical bias of unequal data distribution. The level of significance was set at $p < 0.05$. The summarized data were presented as a mean \pm standard error of mean. **Results.** Functional research methods and assessment of pathological changes in hippocampal neurons are presented. An increase in the relative number of wrinkled hyperchromatic pyramidal neurons in the dorsal cornu ammonis field 3 in stressed rats was noted by 23.6% ($p < 0.05$) compared to the control. There was an increase in the relative number of inducible nitric oxide synthase-immunopositive neurons in the dorsal cornu ammonis field 3 by 40% ($p < 0.05$) and the relative area of inducible nitric oxide synthase-immunoreactive material by 35% ($p < 0.05$) in the pyramidal layer of cornu ammonis field 3 in stressed rats. A decrease in the relative area of synaptophysin-immunopositive material in stressed rats was found in the ventral cornu ammonis field 3 compared to the control group by 16.8% ($p < 0.05$); decrease in the relative area of serine racemase-immunopositive material in dorsal cornu ammonis field 3 by 4.3% ($p < 0.05$) and ventral cornu ammonis field 3 by 7.8% ($p < 0.05$). **Conclusion.** The results of the study demonstrate that mild stress is an adequate model of depression in rats. In animals exposed to mild stress, pronounced morphological signs of damage to hippocampal neurons were revealed; motor and indicative exploratory activity decreases. Differences were found in morphofunctional changes in the dorsal and ventral parts of the hippocampus under the influence of mild stress. In cornu ammonis field 3 of the dorsal hippocampus, in contrast to the ventral section, more pronounced signs of damage to pyramidal layer neurons were observed. The increase in the relative number of inducible nitric oxide synthase-immunopositive neurons and the relative area of inducible nitric oxide synthase-immunoreactive material in the cornu ammonis field 3 pyramidal layer in stressed rats indicates an increase in nitric oxide production and the participation of nitrooxide-dependent free radical mechanisms of damage to hippocampal neurons. The decrease in the relative area of synaptophysin-immunoreactive material in stressed rats may contribute to changes in synaptic plasticity. A decrease in the relative area of serine racemase-immunoreactive material in the dorsal and ventral parts of cornu ammonis field 3 is considered to be a sign of a possible decrease in N-methyl-D-aspartate-dependent neurotransmission in the hippocampus under stress.

KEYWORDS: Hippocampus, Stress, Inducible Nitric Oxide Synthase, Endothelial Nitric Oxide Synthase, Serine Racemase, Synaptophysin

FOR CITATION: Tyurenkov I.N., Smirnov A.V., Ekova M.R., Grigorieva N.V., Mednikov D.S. Morphofunctional changes in ventral and dorsal hippocampus in adult rats after chronic mild stress: a preclinical experimental study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(2):80–94. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-80-94>

FUNDING: The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation grant No. 21-15-00192.

CONFLICT OF INTEREST: One of the authors, Dr. Sci. (Med.) Smirnov A.V., is a member of the editorial board of the journal *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are unaware of any potential conflict of interest related to this manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the conclusions made in this study can be obtained from the corresponding author on a reasonable request. The data and statistical methods presented in the article were statistically reviewed by the editor of the journal, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki, was approved by the Regional Independent Ethical Committee of the Volgograd State Medical University (Pavshikh Bortsov sq., 1, Volgo-

© Tyurenkov I.N., Smirnov A.V., Ekova M.R., Grigorieva N.V., Mednikov D.S., 2024

grad, Russia) protocol No. 207-2014 dated 12/25/2014. The conditions for keeping animals and working with them complied with the principles of the Declaration of Helsinki on the humane treatment of animals, Directive of the European Parliament and the Council of the European Union 2010/63/EU of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, GOST 33044-2014 "Principles of Good Laboratory Practice", approved by Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology No. 1700-st dated November 20, 2014.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: I.N. Tyurenkov, A.V. Smirnov, M.R. Ekova, N.V. Grigorieva — development of the concept and design of research; M.R. Ekova — data collection; M.R. Ekova, D.S. Mednikov — analysis of the results; A.V. Smirnov, I.N. Tyurenkov, M.R. Ekova, D.S. Mednikov — literature review, statistical analysis; A.V. Smirnov, M.R. Ekova, N.V. Grigorieva — drafting of the manuscript and formation of its final version; I.N. Tyurenkov, A.V. Smirnov — a critical revision of the draft of the manuscript with the introduction of a valuable intellectual comment. All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper examination and resolution of questions related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Dmitriy S. Mednikov, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University. Address: Pavshykh Bortsov sq., 1, Volgograd, 400131, Russia. E-mail: mednikov1988@gmail.com.

Received: 28.06.2023 / Received after revision: 15.02.2024 / Accepted: 12.03.2024

Морфофункциональные изменения в вентральном и дорсальном гиппокампе взрослых крыс при воздействии хронического мягкого стресса: доклиническое экспериментальное исследование

И.Н. Тюренков¹, А.В. Смирнов^{1,2}, М.Р. Экова^{1,2}, Н.В. Григорьева¹, Д.С. Медников¹✉

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Павших борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Россия

² Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский научный центр», пл. Павших борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Стрессовые воздействия в зависимости от их выраженности и продолжительности могут быть причиной развития патологических состояний. Повторные эпизоды стресса вызывают функциональные и структурные изменения в центральной нервной системе, могут стать причиной развития депрессивных состояний. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, депрессия является одним из ведущих психических заболеваний. Одна из наиболее чувствительных к стрессу структур мозга — гиппокамп. **Цель исследования** — изучить структурные изменения в гиппокампе, который рассматривается как гетерогенная структура с отдельными дорсальными и вентральными областями, оценить экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота, эндотелиальной синтазы оксида азота, сериновой рацемазы, синаптофизина при моделировании мягкого стресса. **Методы.** Исследование воздействия мягкого стресса проведено на 16 взрослых крысах-самцах линии Вистар (возраст 12 мес., масса тела 350–400 г). После акклиматизации крысы были разделены на две равные группы ($n = 8$): интактную (контроль) и стрессированную. При содержании животных, моделировании и выведении из эксперимента руководствовались Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, Хельсинкской декларации. Экспериментальное моделирование депрессии у животных вызывали путем мягкого стрессового воздействия в течение 7 дней (ежедневно по 30 минут). Эвтаназию проводили в CO_2 -инкубаторе. Головной мозг фиксировали в нейтральном забуференном 10%-ном формалине. Парафиновые срезы изготавливали во фронтальной плоскости, окрашивали гематоксилином и эозином, тионином по методу Ниссля и изучали на уровне от $-2,40$ до $-3,96$ мм относительно брегмы с использованием микроскопа «Axio Lab. A1» (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия). Фотодокументирование осуществляли камерой «AxioCam 105 color» (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия). С помощью модуля Image Analysis программы ZEN 1.1.2.0 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) в пирамидном слое гиппокампа. Обобщенные данные представляли в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего. Сравнение проводилось с помощью непараметрического U -критерия Манна — Уитни. Уровень значимости был установлен на уровне $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США) и Prism 6 (GraphPad Software Inc., США). **Результаты.** Приведены функциональные методы исследования и оценка патологических изменений в нейронах гиппокампа. Увеличение относительного количества сморщенных гиперхромных пирамидных нейронов в дорсальном поле 3 cornu ammonis у стрессированных крыс отмечено на 23,6% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Обнаружено увеличение относительного количества нейронов, содержащих иммунореактивный материал при использовании антител к индуцибельной нитрооксидсинтазе, в дорсальном поле 3 cornu ammonis на 40% ($p < 0,05$) и относительной площади индуцибельная нитрооксидсинтаза — иммунореактивного материала на 35% ($p < 0,05$) в пирамидном слое поля 3 cornu ammonis у стрессированных крыс. Уменьшение относительной площади синаптофизин-иммунопозитивного материала у стрессированных крыс обнаружено в вентральном поле 3 cornu ammonis по сравнению с контрольной группой на 16,8% ($p < 0,05$); уменьшение относительной площади сериновая рацемазы — иммунопозитивного материала в дорсальном поле 3 cornu ammonis на 4,3% ($p < 0,05$) и вентральном поле 3 cornu ammonis на 7,8% ($p < 0,05$). **Заключение.** Результаты исследования показывают, что мягкое стрессирование является адекватной моделью депрессии у крыс. У животных, подвергшихся воздействию мягкого стресса, выявлены выраженные морфологические признаки повреждения; снижается двигательная и ориентировочная исследовательская активность. Обнаружены различия в морфофункциональных изменениях дорсального и вентрального отделов

гиппокамп при воздействии мягкого стресса. В поле 3 *cogni ammonis* дорсального гиппокампа, в отличие от вентрального отдела, наблюдались более выраженные признаки поражения нейронов пирамидного слоя. Выявлено повышение продукции оксида азота и участие нитрооксид-зависимых свободнорадикальных механизмов повреждения нейронов гиппокампа. Уменьшение относительной площади синаптофизин-иммунореактивного материала у стрессированных крыс может способствовать изменению синаптической пластичности. Уменьшение относительной площади сериновой рацемазы — иммунореактивного материала в дорсальном и вентральном отделах поля 3 *cogni ammonis* рассматривается как признак возможного снижения N-метил-D-аспаратат-зависимой нейротрансмиссии в гиппокампе при стрессе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиппокамп, стресс, индуцибельная нитрооксидсинтаза, эндотелиальная нитрооксидсинтаза, сериновая рацемаза, синаптофизин

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тюренков И.Н., Смирнов А.В., Экова М.Р., Григорьева Н.В., Медников Д.С. Морфофункциональные изменения в вентральном и дорсальном гиппокампе взрослых крыс при воздействии хронического мягкого стресса: доклиническое экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(2):80–94. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-80-94>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 21-15-00192.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: один из авторов, доктор медицинских наук Смирнов А.В., является членом редакционного совета журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, было одобрено Региональным независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, Россия) протокол № 207–2014 от 25.12.2014 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, ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: И.Н. Тюренков, А.В. Смирнов, М.Р. Экова, Н.В. Григорьева, Д.С. Медников — разработка концепции и дизайна исследования; М.Р. Экова — сбор данных; М.Р. Экова, Д.С. Медников — анализ и интерпретация результатов; А.В. Смирнов, И.Н. Тюренков, М.Р. Экова, Д.С. Медников — обзор литературы, проведение статистического анализа; А.В. Смирнов, М.Р. Экова, Н.В. Григорьева — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; И.Н. Тюренков, А.В. Смирнов — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Медников Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: пл. Павших борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Россия. E-mail: mednikov1988@gmail.com.

Получена: 28.06.2023 / Получена после доработки: 15.02.2024 / Принята к публикации: 12.03.2024

INTRODUCTION

Stressful effects, depending on their severity and duration, can be the cause of the development of pathological conditions. Repeated episodes of stress increase the likelihood of dysfunction of nervous system, cause functional and structural changes in central nervous system, and may cause development of depressive states [1]. According to WHO estimates, depression is one of the leading mental illnesses. One of the most sensitive brain structures to stress is the hippocampus [2, 3], which is a target for stress hormones, neurotransmitters and cytokines and is involved in the formation of a stress reaction. The hippocampus functions as a heterogeneous structure with separate dorsal and ventral sections [2]. The dorsal hippocampus (DH) receives afferent connections from the entorhinal, archicortex and anterior cerebral cortex, whereas the ventral hippocampus is associated with subcortical structures, including the amygdala complex and parahippocampal regions, the hypothalamus, septum, ventral striatum and olfactory re-

gions. In the functional aspect, the DH is much more actively involved in the cognitive processing of information (spatial / contextual), while the VH is mainly involved in the processing of emotionally significant information [4]. In addition, the VH regulates the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system (HPAS). Hippocampal atrophy worsens its restrictive effects and leads to a longer response from HPAS to psychological stressors [5].

It is believed that damage to the hippocampal neurons may be associated with the excitotoxic effect of high concentrations of glutamate, which occurs through NMDA receptors and causes the release of NO [2]. The formation of NO in the brain occurs with participation of three different isoforms of NO synthases: neuronal (nNOS), endothelial (eNOS), inducible (iNOS) [6]. Excessive NO synthesis during iNOS activation in the brain leads to the formation of peroxynitrite, the development of nitrosative stress, damage to mitochondria, and through the glutamate-dependent NO signaling pathway can

lead to degenerative changes in neurons in many parts of brain, including hippocampus. In neuronal plasticity models, classical representations indicate the role of nNOS, however, data obtained using knockout mice demonstrate key role of eNOS in above mentioned processes. In addition, a number of publications describe absence of effect of nNOS knockout on learning and memory when modeling various pathologies. There is expression of eNOS not only in the endothelium of blood vessels, but also in astrocytes and hippocampal neurons, it should be noted that cognitive impairment in eNOS-deficient mice is accompanied by selective loss of endothelial NO. In addition, NO by the principle of feedback homeostatic regulation causes a decrease in activity of serine racemase (SR) (an enzyme localized not only in astrocytes, but also in neurons and participating in the racemization reaction of D-serine), which leads to a decrease in NMDA-dependent neurotransmission. Excessive activation of oxidative stress leads to inactivation of SR, which affects the synthesis of D-serine in the hippocampal neurons and the dynamics of changes in the neural network underlying memory impairment [2]. It was shown that various types of stress exposure or excessive exposure to glucocorticoids in the hippocampus of rodents and primates causes a decrease in the number and density of neurons in atrophy of dendrites, leads to a decrease in synaptophysin expression and impaired synaptic plasticity mechanisms, which also leads to memory loss and reduces learning ability [7].

In most basic and preclinical studies, modeling of stress and many other CNS injuries is performed on young healthy animals. This approach gives certain hopes for high reproducibility of the results obtained. It is known that cognitive impairment is one of the main symptoms of age-related diseases. Simulation of CNS damage in young animals does not reveal the main mechanisms by which stress effects contribute to the development of neurodegenerative changes in the dorsal and ventral parts of the hippocampus, which are characteristic of an aging organism. The aim of our study was to study the structural changes in CA3 DH and VH and the features of the expression of iNOS, eNOS, SR, synaptisin (Syn) in adult 12-month-old rats when simulating chronic mild stress (CMS) that causes symptoms of depressive behavior in animals.

The article **aims** to study structural changes in the hippocampus, which is considered as a heterogeneous structure with separate dorsal and ventral regions, to evaluate the expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS), endothelial nitric oxide synthase (eNOS), serine racemase (SR), synaptophysin (Syn) in a mild stress model.

METHODS

Experimental animals

The study was conducted on 16 adult 12-month male Wistar rats (body weight 375 ± 25 g), purchased from Stolbovaya Nursery for Laboratory Animals (Moscow oblast, Russian Federation).

Housing and welfare

The animals were kept in the accordance with the ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) guidelines and the rules for working with animals based on the provisions of the Declaration of Helsinki, the recommendations

contained in EC Directive 86/609/ECC, and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes. The rats were housed in standard vivarium facilities: 20–25°C and 40–60% humidity in a standard 12/12-h light–dark cycle with food and tap water ad libitum.

All experiments were carried out in accordance with the legislation of the Russian Federation and the technical standards of the Eurasian Economic Union on good laboratory practice (GOST R 53434-2009, GOST R 51000.4-2011) and Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the European Union. The study protocol was approved by the Regional Independent Ethics Committee Volgograd region, registration number: IRB 00005839 IORG 0004900 (OHRP), protocol No. 132 dated May 20, 2019.

The animals were fed the standard water and food diet with free access to food and water.

Study design

The study was randomized. The chronic mild stress (CMS) modeling was daily for 7 days, functional tests and biological material collection were conducted next day in the vivarium. The laboratory stage of the research was performed at the Department of Pharmacology and Pharmacy, Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University. Fig. 1 shows the block diagram of the study design.

Sample size

After acclimatization, the rats were divided into two equal groups: intact (control) ($n = 8$) and stressed ($n = 8$).

The animals were divided into 2 groups with 8 individuals in each group using the envelope method. Group 1 included intact (without any procedures) individuals. In group 2, the rats were stressed daily for 7 days. The prespecified analysis of the normal distributions for the age and weight variables of the rats in the groups using the Shapiro–Wilk test showed that there is normal distribution (Gaussian) law in two age groups ($p > 0.05$) and in two weight groups ($p > 0.05$). To prove that the age and weight of the rats were uniform, a nonparametric comparison method, namely the Student's t test, was employed.

For age and weight, the differences in the median values for different groups of rats were not statistically significant with $p = 0.720$ and $p = 0.828$, respectively.

Eligibility Criteria

Inclusion criteria

Twelve-month-old male Wistar rats weighting about 375 g, without visible physical development abnormalities and injuries were included in the study.

Non-inclusion criteria

Animals weighting more than 375 ± 25 g, aged less than 350 and more than 380 days, female individuals, as well as animals with visualized developmental abnormalities and injuries were not included in the study.

Exclusion criteria

The death of animals in the experiment and subsequent observation.

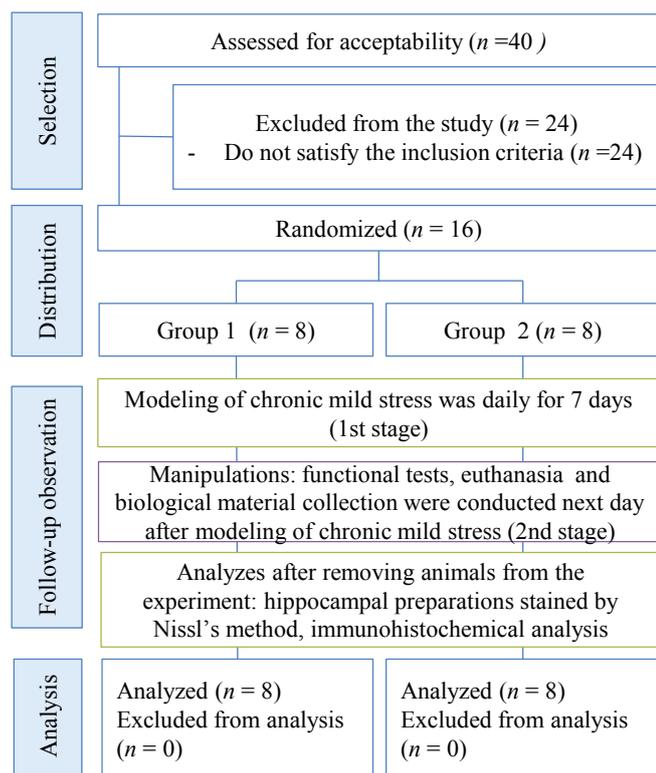


Fig. 1. Block diagram of the research design

Note: the block diagram was created by the authors (in compliance with the ARRIVE guidelines).

Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям ARRIVE).

Randomization

16 animals were selected according to the inclusion and exclusion criteria. The animals were allocated to groups randomly, namely by envelope method. Each animal was assigned one of the two group numbers extracted from an opaque envelope containing 16 pieces of paper with the group numbers. Depending on the group number indicated in the envelope, all animals were divided into two groups of 8 animals each.

Blinding

The head of the study, I. N. Tyurenkov, had information about the allocation of animals to groups. The author team assessed the results and analyzed the obtained data without introducing additional persons.

Outcome measures

The study outcome was the assessment of the functional state of the central nervous system: anxious and depressive-like behavior, as shown by reduced motor activity in the open field test (OFT), the number of entries in open arms and number of hanging over the edge there as well as time spent in open arms, in the elevated plus maze (EPM), the number of jumps and the time of active swimming and latency to the initial immobility period as well as longer immobilization time in the forced swimming test (FST), cognitive function in the passive avoidance test (PAT) and in the extrapolation escape test (EET).

The study outcome was also the assessment of structural changes in the hippocampus: signs of neuronal injury characterized by hyperchromatosis, chromatolysis and karyopyknosis with thionin according to Nissl method, the relative number of shrunken neurons with hyperchromatosis of the cytoplasm in the pyramidal layer of dorsal hippocampus and ventral hippocampus; assessment of the expression of immunoreactive material using primary antibodies against iNOS, eNOS, serine racemase, synaptophysin by counting the relative number of immunopositively neurons and the relative density of immunoreactive material.

Experimental procedures

All painful manipulations were performed under general anesthesia with a single intraperitoneal injection of zolazepam 20 mg/day/kg (Zoletil®100, Valdepharm, France) + xylazine 8 mg/kg (Xyla, Interchemie, Netherlands).

The chronic mild stress protocol

The chronic mild stress (CMS) procedure is described in detail in our previous publications (I.N.Tyurenkov et al., 2015). In short, the CMS was modeled in a special chamber measuring 28×36×28 cm, divided into six isolated sectors (14×12×28 cm). During stress, the animals were immobilized. The following soft unpredictable stressors were used: pulsating light (100 lx), loud sound (80 dB), vibration. Stress treatments were repeated every day for a total of 7 days (30 minutes daily) with stressors changing every 5 minutes during the session. Stressor changes were made on a stochastic basis (Figure 2). Animals in the device were immobilized during stress and temperature within the chamber increased by 7–8 °C, due to heat emission by the animals, the light sources, and the operating motor of the apparatus, which was an additional adverse factor. The influence of the indicated stress factors on animals of the control group was excluded.

Behavioral tests

All behavioral tests were performed between 8 am and 12 am. Baseline behavioral data of each experimental group was acquired prior to the exposure to monotony stress. The results of testing animals before stress did not differ.

Open field test (OFT)

The open field device consisted of a circle arena (diameter 97 cm) with walls 42 cm high that was made of white polyvinyl chloride plastic board (Open Science, Moscow, Russia). The arena was lit by shadowless light-emitting diode lightings placed 145 cm above the arena. The illumination intensity was 300 lx in the test. The arena was divided into the center area (30 cm x 30 cm square) and the thigmotaxis area, which includes the peripheral region of the arena (less than 5 cm away from the walls). When the animals lean against the wall at a high position, their position enters the wall area. We defined this behavior as “high-leaning behavior”. During the test session, the number of square crossings, crossing of near wall squares, entries to central area, vertical rearing near walls, of short-term grooming acts and the number of fecal boli were counted manually [8]. Animals were tested once (after the CMS modelling).

Elevated plus-maze (EPM)

EPM device consists of four arms in the shape of a plus sign lifted above the ground from 55 cm. Two opposite arms

are open, and other arms are closed with 30 cm high walls. There is a central square platform in the center of the cross has 14×14 cm size that gives access to all four EPM arms. In the EPM test the number of entries in open arms, hanging over the edge in open arms and the time spent in open arms were recorded [9].

Forced swimming test (FST)

FST device is a tank 32 cm in diameter and 50 cm high. Tank filled with water at a temperature of 25–26 °C to a level at which the animal could not touch the bottom with its hind legs. The animal was placed in the pool for 300 seconds. During the test session latent period (latency to the initial immobility period), the time of active swimming, immobilization (the time spent immobile) and number of jumps (an attempt to avoid an aversive environment) were recorded [10].

Passive avoidance test (PAT)

PAT device consists of two chambers connected with each other by hole (8×8 cm). Bright chamber (60×40×40 cm) and dark chamber (15×15×15 cm) with an electrified floor. In the training day to develop a conditioned reflex, the rat was placed into bright chamber with its tail to the connecting hole. The transition of the animal to the dark chamber is accompanied by electrodermal irritation (mild electric foot-shock, 40 volts, < 50 mA), which continues until the animal returns to the bright chamber. At this, the elaboration of the conditioned reflex ends and the rat is removed from device. The time the animal entered the dark chamber is recorded (entry latency). Test duration — 3 minutes. For checking the preservation of the reflex the animal is returned in the bright chamber (retest after 24 hours). It has now the option to avoid or enter the dark chamber. The test is carried out similarly to the development of the reflex, only the transition of the animal to the dark chamber is not accompanied by electrodermal irritation and the rat is immediately removed from device. Entry latency is also recorded. Memory preservation was tested after the CMS modelling (7 days after training day) [11].

Extrapolation escape test (EET)

EET is a test, which allows for estimating of the cognitive functions in stressful conditions. In this study, emotional behavioral reactivity was assessed using the EET device (Open Science, Moscow, Russia). The device consists of vertically installed transparent plastic cylinder (7.2 cm diameter, 23 cm height), partially (2.5 cm) submerged into water (t = 18–19 °C) of the external vessel (31 cm diameter, 32.5 cm height). In brief, the rat is placed in a cylinder and begins to make attempts to get out of it. However, the inner cylinder is high enough to prevent jumping away. To get rid of the restraining cylinder, the rat needs to dive under its edge, i.e. change the behavioral strategy, the time during which this happens and will be the result of the test. In our study, time of observation was limited to 3 min. The observer manually recorded an amount of hops and the time before the escape (escape latency) [12].

Tissue collection and preparation

When the experiment was completed, the animals were euthanized in a CO₂-chamber. Brains were removed whole from cranial cavities and cut into four parts in the frontal plane: the first section line was at the level of the prechiasmatic area, the

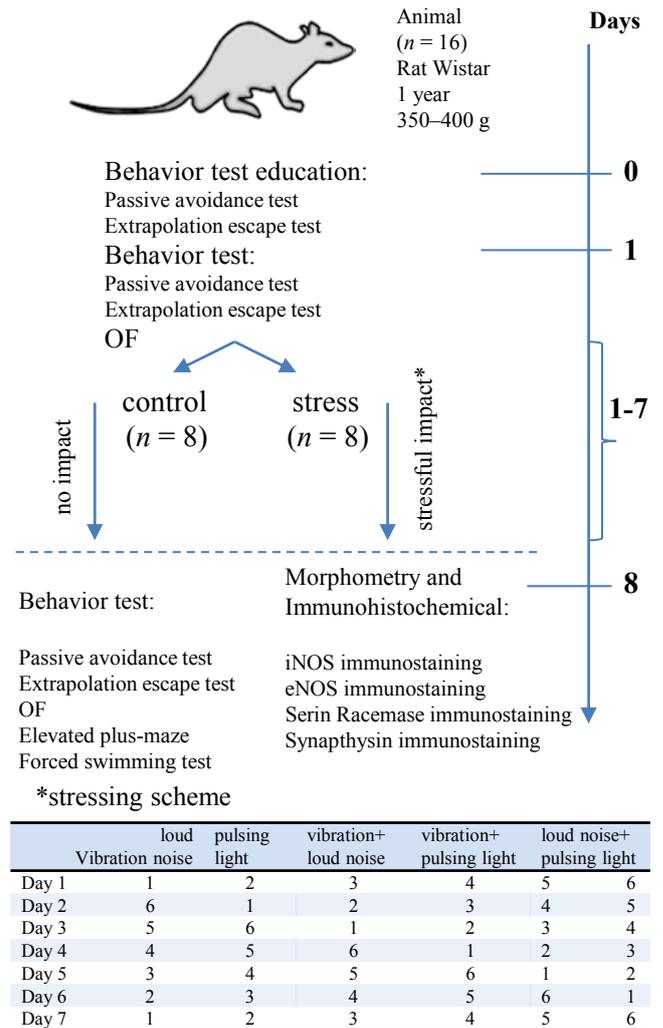


Fig. 2. Block diagram of the chronic mild stress procedure. Note: photographs and drawings are by authors. Сокращения: iNOS — nitric oxide synthase, eNOS — endothelial nitric oxide synthase, OF — Open field test.

Рис. 2. Блок-схема процедуры мягкого стрессирования. Примечание: фотографии и рисунки выполнены авторами. Сокращения: iNOS — индуцибельная нитрооксидсинтаза, eNOS — эндотелиальная нитрооксидсинтаза, OF — тест «открытое поле».

second was at the level of the posterior surface of the mammillary bodies, and the third removed the cerebellum and brainstem. Brains were fixed in neutral buffered 10% formalin for 24 h. Hippocampal preparations were made by embedding the second part in paraffin and cutting serial sections of thickness 4.0 μm. Coronal brain sections were examined at levels from –2.56 mm to –6.04 mm relative to the bregma to study VH and DH.

Nissl staining

Coronal brain sections were stained with thionine by the Nissl method. Coronal sections of 4.0 μm thicknesses were stained with 0.5% thionine for 10 min at a temperature of 50 °C, dehydrated by graded alcohol, and mounted with neutral balsam medium.

Immunohistochemical analysis

For each animal, two coronal sections from the most dorsal (between 2.56 mm and 4.52 mm posterior to bregma), and most ventral hippocampal parts (between 4.56 mm and 6.04 mm posterior to bregma) were simultaneously used for immunohistochemical staining. Slides were incubated overnight in the thermostat at 58 °C. Sections were then deparaffinized in three series xylene, xylene/96% ethanol then rehydrated through a series of graded ethanols (two series 96% ethanol, 80% and 70% ethanol) to water (two series) for 3 min each time. High temperature demasking of antigenic determinants was performed by warming sections in 10 mM phosphate buffer EDTA (pH 9.0) (Epitope Retrieval Solution pH9, Leica Biosystems, Newcastle Ltd., United Kingdom) at 98 °C for 20 min followed by cooling to room temperature for 20 min. Sections were then washed three times for 5 min each time in 20% TBS IHC Wash Buffer with Tween 20 (TBS) (Cell Marque, USA). Sections were quenched for 30 min at room temperature in 3% H₂O₂ (to exhaust the activity of endogenous peroxidases) followed by three 5 min washes in TBS. Next, sections were pre-incubated with Background Block (Cell Marque, USA) before incubating with primary antibody at room temperature for 5 min (to reduce the background staining). After this, slides were transferred to a humid chamber and sections incubated at room temperature with primary antibody solutions: rabbit polyclonal anti-iNOS (GeneTex, Cat# GTX15323, RRID:AB_371877) at 1:100 dilution for 20 min, rabbit polyclonal anti-eNOS (Lab Vision, Cat# RB-9279-R7, RRID:AB_720887) RTU for 2 h, mouse monoclonal anti-SR (Santa Cruz Biotechnology, Cat# sc-365217, RRID:AB_10847683) at 1:50 dilution for 2 h, mouse monoclonal anti-Syp (Santa Cruz Biotechnology, Cat# sc-58304, RRID:AB_785879) dilution 1:50 for 20 min. Sections were washed three times for 5 min each time in TBS and incubated for 30 min at room temperature with visualization system (N-Histofine Simple Stain MAX PO (MULTI), Nichirei Biosciences Inc., Japan). Finally, sections were washed in TBS and treated with 3,3'-Diaminobenzidine (DAB) (Thermo Scientific, Fremont, USA) for 1 min, after which sections were counterstained with Carazzi's hematoxylin (BioVitrum, Russia) and embedded in mounting medium (Bio-Mount, Bio-Optica, Italy). All slides were coded so that when the tissue was viewed under the microscope, the investigator was blind to experimental condition.

Light microscopy and quantitative analysis

Studies of micropreparations were performed with an Axio Lab. A1 microscope (Carl Zeiss Microscopy Gmb, Germany). The images were captured with an AxioCam 105 color camera (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany). First the contours of the different hippocampal areas and layers were traced under low magnification and then the cells were examined and counted using an objective of 40× magnification. Sections were examined for CA3 of the dorsal and ventral hippocampal subdivisions. The extent of neuron damage in the pyramidal layer of CA3 was assessed in terms of the relative number of shrunken neurons with hyperchromatosis of cytoplasm.

The immunostained sections were blindly examined semiquantitatively and quantitatively. The semiquantitative immunohistochemical evaluation was done as follows: it was first graded as negative = (0), mild (1+), moderate (2+), or strong

(3+) according to the intensity of the staining. Assessment of the expression of iNOS, eNOS, and SR was performed by counting of the specific number of immunopositive (IP) neurons which we calculated based on the following formula: the number of IP neurons was divided by the total number of neurons in the field of vision and expressed as a percentage. Neurons were counted in the pyramidal layer CA3 of the hippocampus. Measurement of the relative areas of immunoreactive material (IRM) was performed with an Image Analysis module of ZEN 1.1.2.0 software (<https://www.zeiss.com/corporate/int/home.html>, RRID:SCR_013672).

Animal care and monitoring

All experiments were performed in accordance with the legislation of the Russian Federation and the technical standards of the Eurasian Economic Union for good laboratory practice (GOST R 53434–2009, GOST R 51000.4–2011) and Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the European Union. The study protocol was reviewed and approved by the Regional Independent Ethics Committee of Volgograd region, registration number: IRB 00005839 IORG 0004900 (OHRP), Minutes No. 2022/116 dated March 04, 2022.

Euthanasia was performed in a CO₂ incubator. Rats were recorded for 20 min prior to the euthanasia (sedation period) to detect any signs of sedation. The cages were then moved one at a time from the housing room to a procedure room; rats were kept in their home cage, and the cage lid was removed and replaced with an acrylic plastic lid that had a CO₂ inlet attached. The CO₂ flow rate was 30–40% of the chamber volume per minute, and was turned off after 1.67 ± 0.31 min (mean ± SD) (euthanasia period). A veterinarian checked the rats to confirm death following euthanasia (cessation of heart rate and respiration, pupils fixed and dilated, lack of corneal reflex). The waiting time between the sedation period and the start of the euthanasia period ranged from 3 to 24 min (mean ± SD: 12.4 ± 4.9 min).

Statistical procedures

Principles of sample size determination

The sample size was not pre-calculated.

Statistical methods

Statistical analysis was performed with Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, USA) and Prism 6 (GraphPad Software Inc., USA). As group sizes were 8 animals, comparisons of two conditions were made by nonparametric Mann-Whitney-U test to avoid a statistical bias of unequal data distribution. The level of significance was set at $p < 0.05$. Data are presented as mean ± SEM.

RESULTS

CMS-induced behavioral changes

The study shows that multimodal stress exposure (vibration, noise, light, immobilization and temperature increase), repeated for 7 days for 30 minutes causes a decrease of motor and behavior activity in 12-month-old animals. Stressed animals in the OFT compared to the animals of the control group showed fewer visits to the central zone and the number of crossed squares in the central zone and, accordingly, there were more intersections of wall squares, near wall rearing, the number of short-term grooming and the number of fecal boli (Figure 3a).

In the elevated cross-maze test, the animals subjected to stress in comparison with the control group entered the open arms less, spent less time in them and practically did not hang over the edge in the open arms (Figure 3b, c).

In animals subjected to stress, in comparison with the control group, a statistically significant decrease the number of jumps and the time of active swimming and latency to the initial immobility period as well as longer immobilization time were observed in the FST. Such behavior of stressed animals in the described tests, that is, in a new aversive environment, is obviously associated with increased anxiety (in the OFT and EPM tests) and depression (in the FST test) (Figure 3d, e).

A day after the development of reflex avoidance, all animals did not enter the dark chamber but after 7 days of daily stressing animals entered the dark chamber with the electric floor after 100.2 ± 25.3 s. Whereas in the control group animals the average time of entry latency was 158.8 ± 13.9 s. (Figure 3f).

In the EET, trained animals (after 7 days of daily stressing) get rid of the aversive environment (solve active avoidance task) after 103.9 ± 16.2 s. In the control group animals solved the problem of extrapolation and in a shorter time (24.2 ± 11.1 s.) (Figure 3g).

Thereby after 7 days of CMS, stressed rats showed anxious and depressive-like behavior, as shown by reduced motor activity (in the OFT), the number of entries in open arms and number of hanging over the edge there as well as time spent in open arms (in the EPM) (Figure 3a, b, c), and decreased number of jumps and the time of active swimming and latency to the initial immobility period as well as longer immobilization time in the FST (Figure 3d, e), when compared to non-stressed control animals. Additionally, stressed rats showed decreased cognitive function as shown in the PAT and EET (Figure 3f, g). These results indicate that CMS successfully induced depressive- and anxiety-like behavior.

Notes to Fig. 3 (a–g): (a) Open field test. 1 — The number of square crossings in stressed rats was significantly lower (15.5 ± 1.3 , number) than that in control rats (30.5 ± 2.2 , number); 2 — The number of crossing of near wall squares in stressed rats was significantly higher (12.2 ± 0.7 , number) than that in control rats (6.5 ± 0.7 , number); 3 — The number of entries to central area in stressed rats was significantly lower (0.3 ± 0.2 , number) than that in control rats (1.5 ± 0.2 , number); 4 — The number of vertical rearing near walls in stressed rats was significantly higher (5.2 ± 0.2 , number) than that in control rats (3.7 ± 0.3 , number); 5 — The number of short-term grooming acts in stressed rats was significantly higher (7.2 ± 0.5 , number) than that in control rats (2.7 ± 0.3 , number); 6 — The number of fecal boli in stressed rats was significantly higher (5.8 ± 0.5 , number) than that in control rats (2.7 ± 0.2 , number). (b, c) Elevated plus-maze. 1 — The number of entries in open arms in stressed rats was significantly lower (1.3 ± 0.2 , number) than that in control rats (2.7 ± 0.4 , number); 2 — The number of hanging over the edge in open arms in stressed rats was significantly lower (0.3 ± 0.2 , number) than that in control rats (2.5 ± 0.4 , number); The time spent in open arms in stressed rats was significantly lower (14.5 ± 1.6 , number) than that in control rats ($37.7 \pm$

4.0, number). (d, e) Forced swim test. Latent period (latency to the initial immobility period) in stressed rats was significantly lower (48.1 ± 5.5 , seconds) than that in control rats (74.3 ± 5.1 , seconds); the time of active swimming in stressed rats was significantly lower (62.2 ± 5.2 , seconds) than that in control rats (106.0 ± 9.1 , seconds); immobilization (the time spent immobile) in stressed rats was significantly higher (74.8 ± 12.5 , seconds) than that in control rats (31.3 ± 12.5 , seconds); Number of jumps in stressed rats was significantly lower (5.1 ± 0.9 , number) than that in control rats (8.4 ± 1.1 , number). (f) Passive avoidance test (entry latency). (g) Extrapolation escape test (escape latency). Statistical analysis: nonparametric Mann-Whitney-U test, $n = 8$ each group. $*p < 0.05$, versus the control group.

Nissl staining

In animals subjected to CMS in sections stained with thionin according to Nissl method, we found signs of neuronal injury characterized by hyperchromatosis, chromatolysis and karyopyknosis, which were more pronounced in the cytoarchitectonic region CA3 of the DH (Figure 4b). The relative number of shrunken neurons with hyperchromatosis of the cytoplasm in the pyramidal layer CA3 of the DH in the group of stressed rats was $33.8 \pm 3.7\%$, which is higher than the control values by 23.6% ($p < 0.05$) (Figure 4a, 4c). In the pyramidal layer of CA3 of the DH a high number of shrunken neurons with hyperchromatosis of cytoplasm were detected. In contrast, in the pyramid layer CA3 of the VH, no differences were found in the relative number of injured neurons ($p > 0.05$) (Figure 4c). In control rats, this indicator was $22.4 \pm 4.3\%$, and in stressed animals — $23.9 \pm 5.3\%$.

iNOS immunostaining

In CA3 DH and VH in stressed rats an increase in the expression level of iNOS-IRM to moderately expressed (2+) in perikarya of pyramidal neurons (Figure 5b) was shown compared with the non-stressed control group, in which the expression level was mild (1+) (Figure 5a). In the neuropil of the radial layer, a moderate degree of iNOS-IRM expression (2+) was observed (Figure 5a, b).

In stressed rats in the CA3 pyramid layer an increase in the relative number of iNOS-IP neurons in DH was noted by 40% ($p < 0.05$), this indicator was $49.9 \pm 4.6\%$. In VH, an increase in the relative number of iNOS-IP neurons by 38.3% ($p < 0.05$) was found, in stressed rats this indicator was $89.7 \pm 2.7\%$ (Figure 6a). The relative area of iNOS-IRM in stressed rats in CA3 DH increased by 35% ($p < 0.05$), and in CA3 VH by 7.8%, which amounted to $60 \pm 2.5\%$ and $30.7 \pm 1.4\%$, respectively (Figure 6b).

eNOS immunostaining

In CA3 DH in stressed rats, the absence of eNOS-IRM (0) expression was observed in the cytoplasm of most pyramidal neurons (Figure 5d), in the control group the expression of eNOS-IRM was mild (1+) (Figure 5c). A morphometric study in CA3 DH revealed a decrease in specific number of IP neurons by 55.3% ($p < 0.05$) compared to the control group, which amounted to $44.1 \pm 4.5\%$ (Figure 6c). It should be noted that in pyramidal layer of CA3 some neurons are characterized by unchanged shape of perikaryon with moderate and mild

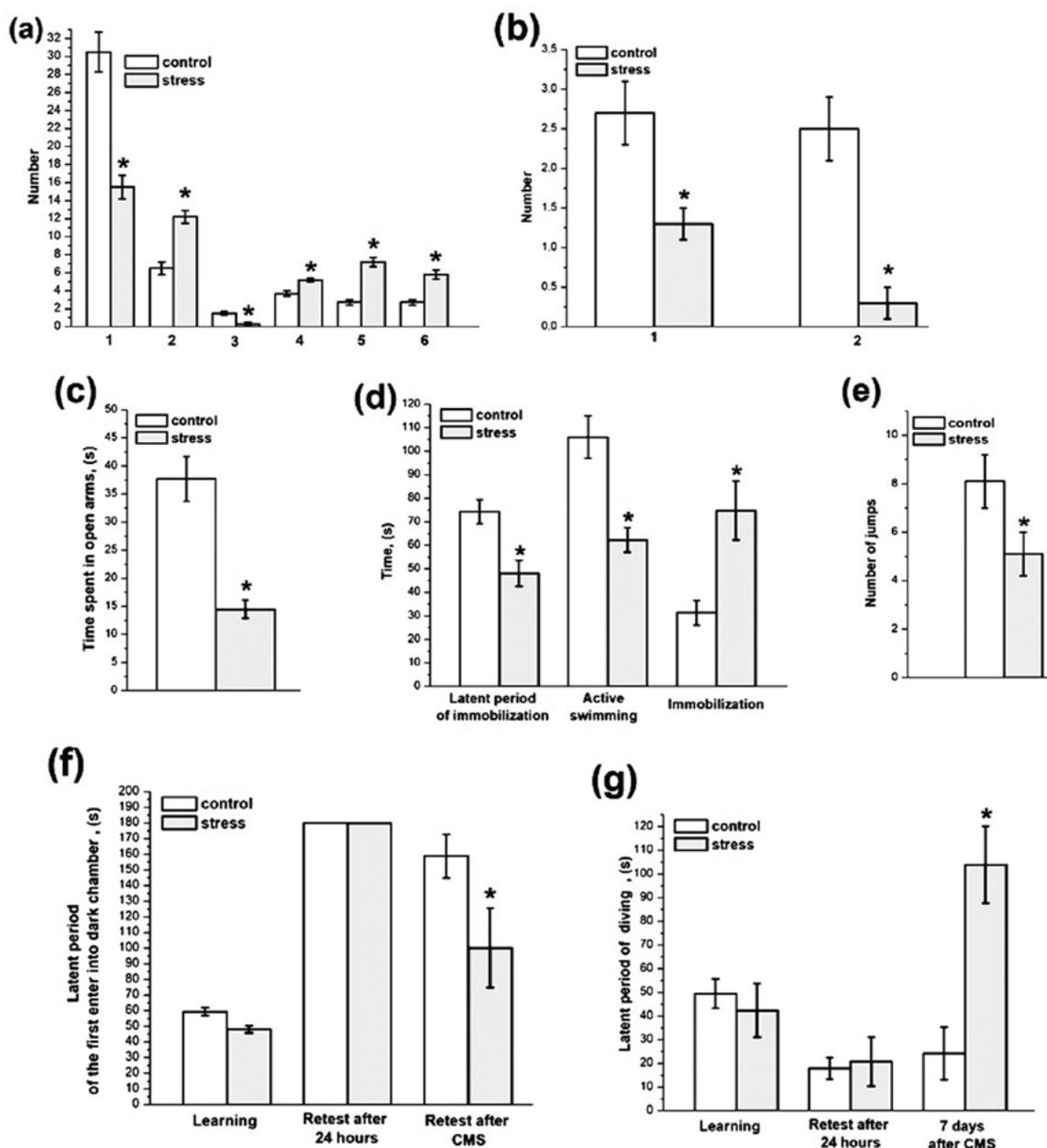


Fig. 3. Variables recorded in the open field test and their interpretations (a-g). A detailed description of the data is given in the main body of the article

Note: photographs and drawings are by authors. Abbreviation: CMS—mild stress model.

Рис. 3. Переменные, регистрируемые в тесте «открытое поле», и их интерпретация (a–g). Комментарии к рисунку в тексте статьи

Примечание: фотографии и рисунки выполнены авторами. Сокращение: CMS—модель воздействия мягкого стресса.

cytoplasmic expression of eNOS-IRM. In most animals, the neuropil of radial layer CA3 was characterized by an immunonegative reaction (0), however, in some animals, moderate expression of eNOS-IRM (2+) in neuropil was preserved with the absence of expression in neurons (Figure 5c). In the endothelium of blood vessels of microvasculature CA3 DH of stressed rats, almost complete disappearance of eNOS (0) expression in endothelial cells of most capillaries was observed compared with the control (2+). The relative area of eNOS-IRM in CA3 DH of hippocampus in stressed rats decreased by 19.5% ($p < 0.05$), which amounted to $14.8 \pm 1.5\%$ (Figure 6d).

When evaluating results of an immunohistochemical study of CA3 VH of stressed rats using anti-eNOS antibodies, no significant differences were found in nature and degree of IRM expression compared to the control group. Pyramidal neurons were characterized by moderate cytoplasmic expression of eNOS-IRM (2+). In neuropil of radial layer, weak expression of IRM (1+) was noted. However, in capillary endothelium in stressed rats, compared with control group (2+), mild expression of eNOS-IRM (1+) prevailed. The relative number of IP neurons in CA3 VH in control group of animals was $95 \pm 2.7\%$, in stressed group $98.2 \pm 1.2\%$ (Figure 6c). No signif-

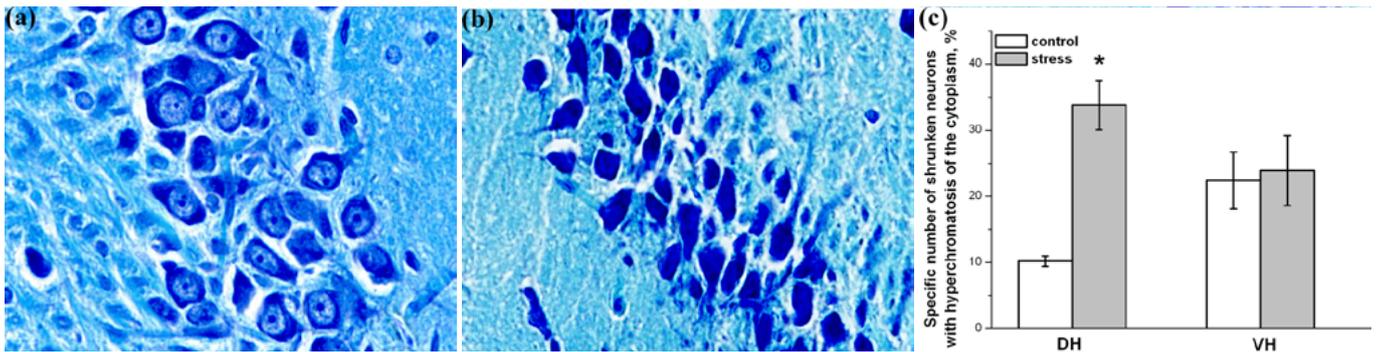


Fig. 4. Effects of CMS on the morphology of the CA3 pyramidal neurons in DH and VH of rats. (a) Histological structure of CA3 pyramidal layer of DH of 12-month-old rat. Most of neuronal perikarya of pyramidal layer are polygonal. (b) Histological structure of the CA3 pyramidal layer of DH of 12-month-old rat exposed to combined stress for 7 days. The presence of significant number of shrunken pyramidal neurons with hyperchromatosis of cytoplasm. Nissl staining with thionine. Scale bars = 10 μ m in a, b. (c) Dynamics of changes in specific number of shrunken neurons of pyramidal layer with cytoplasmic hyperchromatosis in CA3 of dorsal and ventral hippocampus in 12-month-old control and stressed rats. Statistical analysis: nonparametric Mann-Whitney-U test, $n = 8$ each group. * $p < 0.05$, versus the control group

Note: photographs and drawings are by authors. Abbreviations: CA3 — Subfield 3 of cornu Ammonis; DH — Dorsal Hippocampus; VH — Ventral Hippocampus.

Рис. 4. Влияние CMS на морфологию пирамидальных нейронов CA3 дорсального гиппокампа и вентрального гиппокампа крысы. (a) Гистологическая структура пирамидального слоя CA3 дорсального гиппокампа 12-месячной крысы. Большинство перикарионов нейронов пирамидального слоя полигональные. (b) Гистологическое строение пирамидального слоя CA3 дорсального гиппокампа 12-месячной крысы, подвергавшейся комбинированному стрессу в течение 7 дней. Значительное количество сморщенных пирамидальных нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы. Окрашивание тионином по методу Ниссля. Масштабная метка = 10 мкм в а, b. (c) Динамика изменения удельного числа сморщенных нейронов пирамидного слоя с цитоплазматическим гиперхроматозом в CA3 дорсального и вентрального гиппокампа у 12-месячных контрольных и стрессированных крыс. Статистический анализ: непараметрический U -критерий Манна-Уитни, $n = 8$ в каждой группе. * $p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой

Примечание: фотографии и рисунки выполнены авторами. Сокращения: CA3 — поле 3 cornu ammonis; DH — дорсальный гиппокамп; VH — вентральный гиппокамп.

icant differences were found in relative IRM area between the groups. In control group of animals, relative area of eNOS-IRM in CA3 VH was $14.3 \pm 0.9\%$, and in stressed animals, $15.4 \pm 0.6\%$ ($p > .05$) (Figure 6d).

SR immunostaining

In 12-month-old stressed animals in CA3 DH and VH, along with IP neurons (2+) immuno-negative neurons were also found, which were characterized by wrinkled perikarya, basophilic cytoplasm and an oval hyperchromic nucleus. IP neurons did not always have distinct boundaries of perikarya. There was a decrease in expression of SR-IPM in dendrites of radial layer of CA3 (1+), compared with control group of animals (2+) (Figure 5e, f). No statistically significant changes in relative number of IP neurons of pyramidal layer in CA3 DH and VH were detected ($p < 0.05$). However, a decrease in relative area of SR-IPM in CA3 DH by 4.3% ($p < 0.05$), and in CA3 VH by 7.8% ($p < 0.05$) in stressed animals was noted, which was $7.3 \pm 0.9\%$ and $19.1 \pm 1.2\%$, respectively (Figure 6e).

Syp immunostaining

An immunohistochemical study of DH of stressed rats with using anti-Syp antibodies showed in neuropil of CA3 pyramidal layer a moderate expression of Syp-IRM (2+). However, unlike control group, in most rats that were under CMS for 7 days, expression was uneven, in the form of large and small

granular inclusions of Syp-IRM in pyramidal, radial and molecular layers. In some animals, in some single fields of view areas with almost complete absence of Syp-IRM expression were observed. Computer morphometric analysis revealed a significant decrease in relative area of Syp-IRM in stressed rats compared to control group of animals in CA3 DH (Fig. 5). In CA3, the relative area of Syp-IRM was $20.5 \pm 1.9\%$ and decreased by 14.2% ($p < 0.05$) (Figure 6f).

An immunohistochemical study of VH of stressed rats using anti-Syp antibodies retains a moderately pronounced granular distribution of IRM over surface of dendrites in pyramidal and radial layers of CA3 (2+). However, in contrast to control animals, Syp-IRM was more fragmented (Figure 4g, h). In cytoplasm of most perikarya of pyramidal neurons, an immunonegative reaction is observed. Computer morphometric analysis revealed a significant decrease in relative area of Syp-IRM in stressed rats compared with control group of animals in CA3 VH. In CA3, the relative area of Syp-IRM was $16.7 \pm 1.6\%$ and decreased by 16.8% ($p < 0.05$) (Figure 6f).

DISCUSSION

Interpretation / scientific significance

Despite the established numerous biological effects of mild stress exposure associated with morphofunctional changes in the brain [1, 12, 15], relatively little attention has been paid to

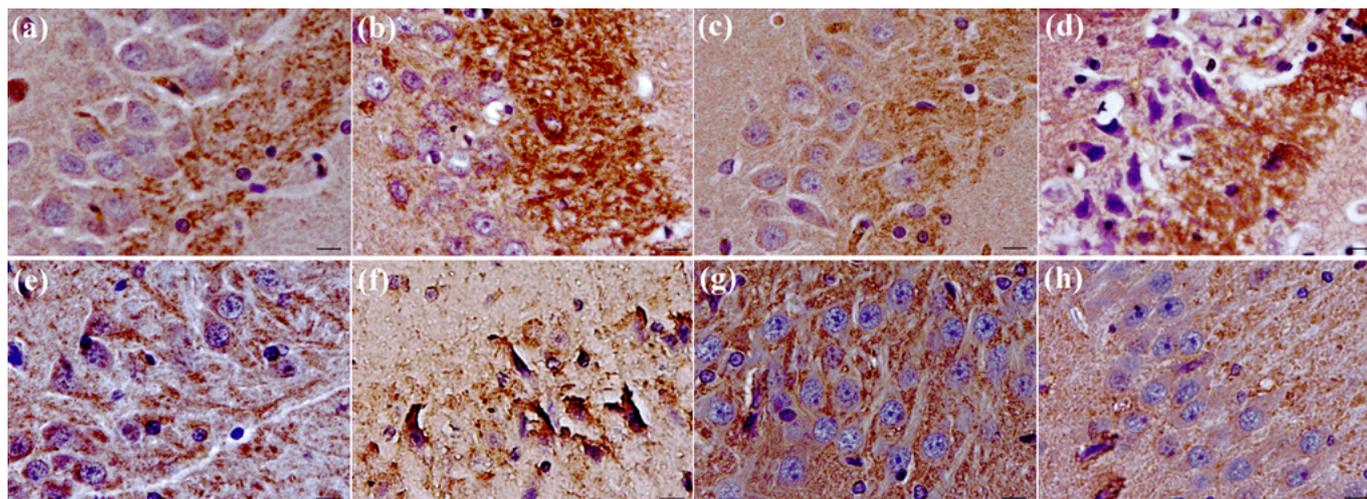


Fig. 5. Immunohistochemical analysis Representative photomicrographs of iNOS, eNOS IRM in the DH and of SR, Syn IRM in the VH. Histological structure of CA3 DH (a–d) and VH (e–h) 12-month-old rats. (a, c, e, g) control 12-month-old rats. (b, d, f, h) stressed 12-month-old rats (after expose to CMS for 7 days). Immunohistochemical study with antibodies against: iNOS (a, b), eNOS (c, d), SR (e, f), Syp (g, h). Staining with hematoxylin. Scale bars = 10 μ m

Note: photographs and drawings are by authors. Abbreviations: iNOS — nitric oxide synthase; eNOS IRM — endothelial nitric oxide synthase immunoreactive material; DH — Dorsal Hippocampus, SR — serine racemase; Syn — synaptophysin, IRM — immunoreactive material; VH — Ventral Hippocampus.

Рис. 5. Иммуногистохимический анализ. Репрезентативные изображения iNOS, eNOS иммунореактивного материала в дорсальном гиппокампе и сериновой рацемазы, синаптофизин-иммунореактивного материала в вентральном гиппокампе. Гистологическая структура CA3 дорсального гиппокампа (a–d) и вентрального гиппокампа (e–h) крыс 12-месячного возраста. (a, c, e, g) контрольные крысы 12-месячного возраста. (b, d, f, h) стрессированные крысы 12-месячного возраста (после воздействия мягкого стресса в течение 7 дней). Иммуногистохимическое исследование с антителами против: iNOS (a, b), eNOS (c, d), SR (e, f), Syp (g, h). Окрашивание гематоксилином. Масштабная метка = 10 мкм

Примечание: фотографии и рисунки выполнены авторами. Сокращения: iNOS — индуцибельная нитрооксидсинтаза; eNOS IRM — eNOS-иммунореактивный материал; DH — дорсальный гиппокамп, SR — сериновая рацемазы; Syp — синаптофизин, IRM — иммунореактивный материал; VH — вентральный гиппокамп.

differences in structural changes in the anterior and posterior hippocampus in aging rats.

It was first discovered by us in experiments on 12-month-old rats exposed to CMS, in CA3 DH, in contrast to VH, the most pronounced decrease in eNOS expression was observed in endothelium of capillaries of various layers of hippocampus, in neuropil of radial layer, and in cytoplasm of perikarya in pyramidal neurons in combination with a decrease in the relative amount of immunopositive neurons by 55.3% ($p < 0.05$) and the relative area of eNOS-IRM by 19.5% ($p < 0.05$), which may contribute to the initiation and progression of cognitive impairment.

A decreased level of eNOS expression in DH of stressed animals may be considered as an indirect sign of decrease in NO production by the microvascular endothelium in the hippocampus, which contributes to vasospastic mechanisms of ischemia and manifestation endothelial dysfunction contribute to development of increased sensitivity of neurons to the injury, which may contribute to the initiation and progression of cognitive impairment [20–22] that we discovered during functional tests.

A decrease in the relative area of Syp-IRM by 14.2% ($p < 0.05$) in CA3 DH and by 16.8% ($p < 0.05$) in CA3 VH in stressed rats, compared with the control group of animals, may

contribute to alteration in synaptic plasticity, which is more pronounced in VH. An increase in the number of injured neurons and a decrease in the level of Syp in hippocampus are accompanied by anxious and depressive-like behavior [31], a decrease in cognitive functions in rats under the influence of CMS.

Research limitations

As part of the study, we examined the factor of modeling stress on animals for 7 days; intact animals were kept under standard vivarium conditions. We selected the range based on previous studies. It was assumed that this range corresponds to the most optimal impact of the anthropogenic factor. Going beyond this range may provide additional information about long-term stress exposure. We took into account the need to minimize the number of animals, taking into account bioethical standards. For these reasons, we used only 2 groups. By increasing the number of immunohistochemical markers in the study within the considered groups of animals additional data can be obtained to clarify the identified changes.

Extrapolation

Exposure to stress is recognized by several authors as a risk factor in the occurrence and progression of neurodegenerative pathology [13, 14]. Changes in cognitive stress-related processes, such as learning and memory, as well as behavioral dis-

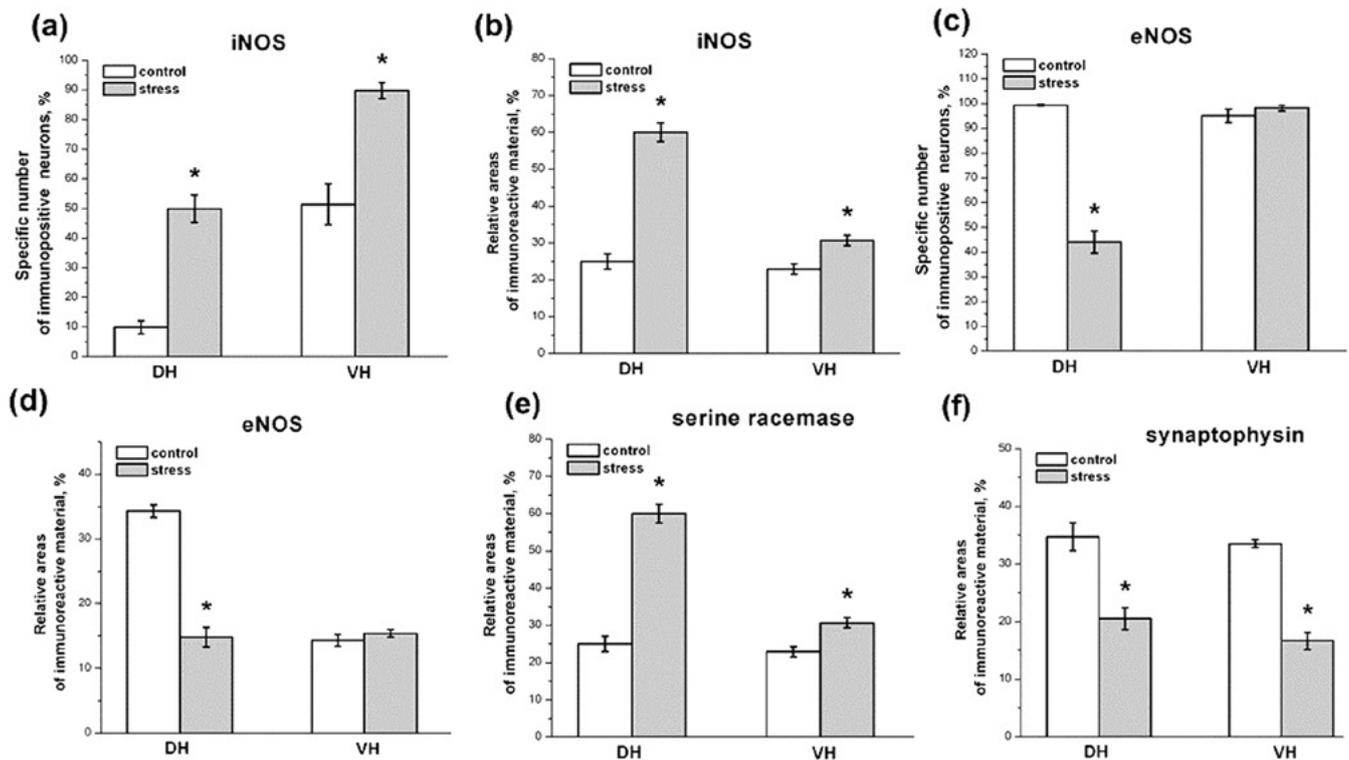


Fig. 6. Changes in the level of iNOS, eNOS, SR, and Syp expression in CA3 DH and VH in 12-month-old rats with CMS. (a, c) Changes in relative number of immunopositive neurons of the pyramidal layer CA3 DH and VH in control and stressed rats. (b, d, e, f) Change in the relative area of immunoreactive material in CA3 DH and VH of control and stressed rats. Statistical analysis: nonparametric Mann—Whitney U -test, $n = 8$ each group. * $p < 0.05$, versus the control group

Note: photographs and drawings are by authors. Abbreviations: iNOS — nitric oxide synthase; eNOS — endothelial nitric oxide synthase; SR — serine racemase; Syp — Synaptophysin; CA3 — Subfield 3 of cornu Ammonis; DH — Dorsal Hippocampus; VH — Ventral Hippocampus.

Рис. 6. Изменения уровня экспрессии iNOS, eNOS, SR и Syp в CA3 дорсального гиппокампа и вентрального гиппокампа у 12-месячных стрессированных крыс. (a, c) Изменения относительного количества иммунопозитивных нейронов пирамидального слоя CA3 дорсального гиппокампа и вентрального гиппокампа у контрольных и стрессированных крыс. (b, d, e, f) Изменение относительной площади иммунореактивного материала CA3 дорсального гиппокампа и вентрального гиппокампа у контрольных и стрессированных крыс. Статистический анализ: непараметрический U -критерий Манна—Уитни, $n = 8$ в каждой группе. * $p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой

Примечание: фотографии и рисунки выполнены авторами. Сокращения: iNOS — индуцибельная нитрооксидсинтаза; eNOS — эндотелиальная нитрооксидсинтаза; SR — сериновая рацемеза; Syp — синаптофизин; CA3 — поле 3 cornu ammonis; DH — дорсальный гиппокамп; VH — вентральный гиппокамп.

orders depend on neuroplastic mechanisms in the hippocampus. Our findings demonstrating anxious and depressive-like behavior, decreased cognitive functions of experimental rats after 7 days of CMS are consistent with data on remarkable depressive- and anxiety-like behavior induced by CMS remarkable [15].

Hippocampal dysfunction and atrophy detected in adult rats, apparently, are associated with an increase in level of glucocorticoids [16]. It is known that the high concentration of glucocorticoid receptors present in hippocampus makes it especially vulnerable to various kinds of stress factors [17], which lead to death of neurons, their shrinking, dendritic retraction and a decrease in processes of gliogenesis [13].

The processes of pyramidal neuron injury of CA3 revealed in our experiment in rats subjected to prolonged exposure to CMS may be associated with dysregulation in HPAS, which leads to

increase in negative effect of glucocorticoids during prolonged stress in patients with anxiety and mood disorders [18].

Signs of neuronal damage, characterized by an increase in relative number of shrunken neurons with cytoplasmic hyperchromatism, in stressed rats in pyramidal layer of CA3 were more pronounced in DH, which may be associated with functional region-specific hippocampal responses to stressors.

Circulatory disorders in vessels of microvasculature in the brain under prolonged combined stress were found as a result of activation of stress-realizing systems, which stimulate a cascade of neurohumoral reactions leading to ischemia, and decreasing of neurotrophic and neuroprotective factors in vascular endothelium, activation of various components of nitric oxide synthesis system [19]. The results of our study indicate predominant increase in expression of iNOS in hippocampus of animals with CMS, which may indicate increased NO pro-

duction and accumulation of peroxynitrite free radicals, activation of lipid peroxidation, oxidative damage to neurons, and disruption of protein structure due to nitration, which has a neurotoxic effect [20, 21]. Moreover, in ventral part of hippocampus, in comparison to dorsal region, the most pronounced stress-induced increase in iNOS expression was found in animals subjected to CMS. The effect of chronic stress causes an increase in iNOS expression both in neocortex and in hippocampus in rats and mice [22].

The important role of nitric oxide system is due not only to neurotoxic, but also due to neuroprotective effect of NO [23], synthesized by eNOS, which acts as a vasodilator, participates in control of vasodilation and local blood flow, modulates processing of amyloid precursor protein (APP) affects functional state of microglia and cognitive functions [24]. Available data indicate a decrease in production of NO by endotheliocytes of human cerebral vessels causes an increased expression of APP and β -site of APP cleavage enzyme 1 (BACE1), which leads to an increase in secretion of β peptides ($A\beta_{1-40}$ and $A\beta_{1-42}$) of amyloid. Since $A\beta$ peptides are considered as main cytotoxic molecules responsible for pathogenesis of Alzheimer's disease, loss of endothelial NO can significantly contribute to initiation and progression of cognitive impairment. The decrease in expression of eNOS in hippocampus of experimental animals, which we found, confirms a decrease in baseline level of eNOS production in hippocampus, and reflects reduction of neuronal plasticity in hippocampal structures due to stress-induced processes [25]. In DH, compared with VH in rats exposed to CMS, the most pronounced stress-induced decrease in eNOS expression was found, since there was a decrease in expression of eNOS-IRM, not only in endothelium of capillaries of different layers of hippocampus, but also differences were observed in pattern of IRM expression in nervous tissue of hippocampus.

A decrease in the level of production and content of eNOS in hippocampus of stressed animals can contribute to development of increased sensitivity of neurons to ischemia during aging, as eNOS participation in mechanisms of protection of brain neurons in ischemia was demonstrated in knockout mice [26], since the selective loss of endothelial NO leads to a violation of functional state of neurons, which allows us to consider endothelial NO as a key molecule that combines into a single morphofunctional block vessels of brain, neurons and glia. Decreased eNOS levels may also underlie endothelial dysfunction and cerebrovascular accident.

Activation of NMDA receptors in hippocampus is associated with NO, which by feedback mechanism of homeostatic regulation causes a decrease in activity of SR and thereby reduces the level of D-serine, which, in turn, leads to decrease in NMDA-dependent neurotransmission [27, 28]. Our data indicate unidirectional pattern of changes in distribution of SR in DH и VH in stressed animals, which are expressed both in redistribution of IRM with its predominant localization in cytoplasm of pyramidal neurons and stress-induced decrease in degree of SR expression in dendrites of radial layer in combination with a decrease in relative area of IRM in CA3, which, apparently, is associated with a violation of the intraneuronal transport of enzyme and seen as a sign of im-

paired NMDAR-mediated neurotransmission in hippocampus. Thus, the predominant expression of SR noted in cytoplasm of hippocampal neurons is consistent with published data on localization of enzyme in neurons and only slightly in astrocytes [28]. According to the shuttle hypothesis, L-serine is mainly synthesized from glucose in astrocytes and exported to neurons using a neutral amino acid transporter (ASCT or similar). Neuronal SR synthesizes D-serine, which is captured and accumulated by astrocytes. Astrocytic and neuronal D-serine can stimulate NMDA receptors [29, 30]. This hypothesis is confirmed by detection of a decrease in motor and orientational-research activity in rats with CMS.

It is believed Syp located on cytoplasmic surface of membrane of synaptic vesicles can participate in their formation and exocytosis [31]. The decrease in relative area of Syp-IRM revealed in our experiment in stressed rats in CA3 of DH и VH, the most pronounced in VH, may indicate a decrease in synaptic plasticity processes under the influence of CMS [32], since level of expression of Syp reflects synaptic density [33]. Our findings are consistent with literature data on a decrease in Syp expression in hippocampus when modeling various types of stress exposure [34].

Thus, in animals subjected to CMS in hippocampal neurons, progressive morphological signs of damage, changes in synaptic apparatus were detected, which may reflect not only violations of molecular neuroprotective mechanisms associated with a change in location of Syp, with formation of D-serine and NO, as well as with a decrease in eNOS in endothelium of hippocampal capillaries.

CONCLUSIONS

Our present results suggest that CMS is an adequate model of depression in rats. The observed changes in the indices of various functional tests after CMS reflect disturbances in the behavior of animals, characteristic of similar pathologies in the main corresponding preclinical models.

In animals subjected to CMS, pronounced morphological signs of injury in hippocampal neurons were detected.

Differences in morphofunctional alterations of DH и VH upon exposure to CMS were found. Thus, in CMS in CA3 DH, in contrast to VH, there were more pronounced signs of damage to neurons of the pyramidal layer, which were characterized by an increase in the specific number of shrunken neurons with cytoplasmic hyperchromatosis by 23.6% ($p < 0.05$), compared with the control, and were combined an increase in iNOS expression in the form of an increase in relative number of IP neurons of pyramidal layer by 40% ($p < 0.05$) and an increase in relative area of iNOS-IRM by 35% ($p < 0.05$), which is considered as evidence of increased NO production and the participation of NO-dependent mechanisms in the formation of neuronal damage, mainly DH.

The increased iNOS expression in pyramidal neurons can be associated with increasing of NO level, which by feedback mechanism of homeostatic regulation may cause a decrease in activity of SR. The expression of SR in pyramidal CA3 neurons was more decreased in VH and this neuroprotective mechanism may be responsible for reduction of D-serine level, and, in turn, NMDA-dependent neurotransmission.

Our present study will prompt a strong interest on both the study of NO-dependent mechanisms of neuronal injury and in the study of synaptic neurotransmission modulation in differ-

ent regions of hippocampus, incl. with the participation of SR. Coupled to recent evidences regarding the targeting of CMS may provide new therapeutic opportunities.

REFERENCES / СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Du Preez A, Onorato D, Eiben I, Musaelyan K, Egeland M, Zunszain PA, Fernandes C, Thuret S, Pariante CM. Chronic stress followed by social isolation promotes depressive-like behaviour, alters microglial and astrocyte biology and reduces hippocampal neurogenesis in male mice. *Brain Behav Immun.* 2021;91:24–47. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.015>
- Tyurenkov IN, Smirnov AV, Mednikov DS, Shmidt MV, Ekova MR, Kurkin DV, Bakulin DA, Volotova EV. Functional and morphological changes in the pyramidal layer of the hippocampus in rats with encephalopathy induced by prolonged exposure to gravitational overloading. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2020;50(4):479–484. <https://doi.org/10.1007/s11055-020-00923-0>
- Conrad CD, Ortiz JB, Judd JM. Chronic stress and hippocampal dendritic complexity: Methodological and functional considerations. *Physiol Behav.* 2017;178:66–81. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.11.017>
- Levone BR, Codagnone MG, Moloney GM, Nolan YM, Cryan JF, O'Leary OF. Adult-born neurons from the dorsal, intermediate, and ventral regions of the longitudinal axis of the hippocampus exhibit differential sensitivity to glucocorticoids. *Mol Psychiatry.* 2021;26(7):3240–3252. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0848-8>
- Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, Brizard B, El Hage W, Surget A, Belzung C, Camus V. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci.* 2021;53(1):151–171. <https://doi.org/10.1111/ejn.14720>
- Poulos TL, Li H. Nitric oxide synthase and structure-based inhibitor design. *Nitric Oxide.* 2017 Feb 28;63:68–77. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2016.11.004>
- Ai H, Shi XF, Hu XP, Fang WQ, Zhang B, Lu W. Acute stress regulates phosphorylation of N-methyl-D-aspartate receptor GluN2B at S1284 in hippocampus. *Neuroscience.* 2017;351:24–35. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.03.029>
- Knight P, Chellian R, Wilson R, Behnood-Rod A, Panunzio S, Bruijnzeel AW. Sex differences in the elevated plus-maze test and large open field test in adult Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2021;204:173168. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173168>
- Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The Elevated Plus Maze Test for Measuring Anxiety-Like Behavior in Rodents. *Methods Mol Biol.* 2019;1916:69–74. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_4
- Domingues K, Spezia I, Theindl LC, Suman PR, Lima FB, Lino de Oliveira C. Repeated forced-swimming test in intact female rats: behaviour, oestrous cycle and enriched environment. *Behav Pharmacol.* 2018;29(6):509–518. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000403>
- Popović N, Morales-Delgado N, De la Cruz-Sánchez E, Popović M. Rats conserve passive avoidance retention level throughout the light phase of diurnal cycle. *Physiol Behav.* 2023;268:114234. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114234>
- Yang H, Li W, Meng P, Liu Z, Liu J, Wang Y. Chronic Unpredictable Mild Stress Aggravates Mood Disorder, Cognitive Impairment, and Brain Insulin Resistance in Diabetic Rat. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:2901863. <https://doi.org/10.1155/2018/2901863>
- Bettio LEB, Rajendran L, Gil-Mohapel J. The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;79:66–86. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.030>
- Madore C, Yin Z, Leibowitz J, Butovsky O. Microglia, Lifestyle Stress, and Neurodegeneration. *Immunity.* 2020;52(2):222–240. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.12.003>
- Wang YL, Han QQ, Gong WQ, Pan DH, Wang LZ, Hu W, Yang M, Li B, Yu J, Liu Q. Microglial activation mediates chronic mild stress-induced depressive- and anxiety-like behavior in adult rats. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):21. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1054-3>
- Dolotov OV, Inozemtseva LS, Myasoedov NF, Grivennikov IA. Stress-Induced Depression and Alzheimer's Disease: Focus on Astrocytes. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4999. <https://doi.org/10.3390/ijms23094999>
- Zhang S, Cheon M, Park H, Kim T, Chung C. Interaction Between Glucocorticoid Receptors and FKBP5 in Regulating Neurotransmission of the Hippocampus. *Neuroscience.* 2022;483:95–103. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.12.020>
- Tafet GE, Nemeroff CB. Pharmacological Treatment of Anxiety Disorders: The Role of the HPA Axis. *Front Psychiatry.* 2020;11:443. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00443>
- Iova OM, Marin GE, Lazar I, Stanescu I, Dogaru G, Nicula CA, Bulboacă AE. Nitric Oxide/Nitric Oxide Synthase System in the Pathogenesis of Neurodegenerative Disorders-An Overview. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(3):753. <https://doi.org/10.3390/antiox12030753>
- Wang Y, Hong F, Yang S. Roles of Nitric Oxide in Brain Ischemia and Reperfusion. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4243. <https://doi.org/10.3390/ijms23084243>
- Andrianov VV, Kulchitsky VA, Yafarova GG, Bazan LV, Bogodvid TK, Deryabina IB, Muranova LN, Silantjeva DI, Arslanov AI, Pavliev MN, Fedorova EV, Filipovich TA, Nagibov AV, Gainutdinov KL. Investigation of NO Role in Neural Tissue in Brain and Spinal Cord Injury. *Molecules.* 2023;28(21):7359. <https://doi.org/10.3390/molecules28217359>
- Vrankova S, Galandakova Z, Benko J, Cebova M, Rieccansky I, Pechanova O. Duration of Social Isolation Affects Production of Nitric Oxide in the Rat Brain. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10340. <https://doi.org/10.3390/ijms221910340>
- Jung P, Ha E, Zhang M, Fall C, Hwang M, Taylor E, Stetkevich S, Bhanot A, Wilson CG, Figueroa JD, Obenaus A, Bragg S, Tone B, Eliamani S, Holshouser B, Blood AB, Liu T. Neuroprotective role of nitric oxide inhalation and nitrite in a Neonatal Rat Model of Hypoxic-Ischemic Injury. *PLoS One.* 2022;17(5):e0268282. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268282>
- Guix FX, Urbesalgo I, Coma M, Muñoz FJ. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. *Prog Neurobiol.* 2005;76(2):126–152. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.06.001>
- Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SW. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci.* 2015;129(2):83–94. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2015.09.002>
- Athiraman U, Jayaraman K, Liu M, Giri T, Yuan J, Zipfel GJ. Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Isoflurane Conditioning-Induced Neurovascular Protection in Subarachnoid Hemorrhage. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(20):e017477. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017477>
- Wong JM, Folorunso OO, Barragan EV, Berciu C, Harvey TL, Coyle JT, Balu DT, Gray JA. Postsynaptic Serine Racemase Regulates NMDA Receptor Function. *J Neurosci.* 2020;40(50):9564–9575. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1525-20.2020>
- Campanini B, Spyraakis F, Peracchi A, Mozzarelli A. Serine racemase: a key player in neuron activity and in neuropathologies. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2013;18(3):1112–1128. <https://doi.org/10.2741/4167>
- Wolosker H. Serine racemase and the serine shuttle between neurons and astrocytes. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1814(11):1558–1566. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2011.01.001>
- Mednikov DS, Smirnov AV, Shmidt MV, Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, Volotova EV. Morphological changes and characteristics of the expression of serine racemase in the rat hippocampus after repeated exposure to negative gravitational overload. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2019;49(3):373–378. <https://doi.org/10.1007/s11055-019-00743-x>
- Tata DA, Dandi E, Spandou E. Expression of synaptophysin and BDNF in the medial prefrontal cortex following early life stress and neonatal hypoxia-ischemia. *Dev Psychobiol.* 2021;63(2):173–182. <https://doi.org/10.1002/dev.22011>
- Wang Z, Liu S, Pan W, Guo Y, Shen Z. Bafilomycin A1 alleviates depression-like symptoms in chronic unpredictable mild stress rats. *Mol Med Rep.* 2018;18(5):4587–4594. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9431>
- Matosin N, Fernandez-Enright F, Lum JS, Engel M, Andrews JL, Gas-sen NC, Wagner KV, Schmidt MV, Newell KA. Molecular evidence of synaptic pathology in the CA1 region in schizophrenia. *NPJ Schizophr.* 2016;2:16022. <https://doi.org/10.1038/npschz.2016.22>
- Gilbert-Juan J, Bueno-Fernandez C, Castillo-Gomez E, Nacher J. Reduced interneuronal dendritic arborization in CA1 but not in CA3 region of mice subjected to chronic mild stress. *Brain Behav.* 2016;7(2):e00534. <https://doi.org/10.1002/brb3.534>

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ivan N. Tyurenkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Pharmacy of the Volgograd State Medical University, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Worker of Higher Education of the Russian Federation, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences.

<http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Alexey V. Smirnov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University, Head of the Pathomorphology Laboratory of the Volgograd Medical Research Center.

<https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тюренков Иван Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и фармации Волгоградского государственного медицинского университета, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный работник высшего образования Российской Федерации, член-корреспондент Российской академии наук.

<http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Смирнов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Волгоградского государственного медицинского университета, заведующий лабораторией патоморфологии Волгоградского медицинского научного центра.

<https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

Maria R. Ekova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8655-1441>

Natalya V. Grigorieva — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-7707-6754>

Dmitry S. Mednikov✉ — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-8739-4123>

Экова Мария Рафаэлевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии Волгоградского государственного медицинского университета.

<https://orcid.org/0000-0001-8655-1441>

Григорьева Наталья Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии Волгоградского государственного медицинского университета.

<https://orcid.org/0000-0002-7707-6754>

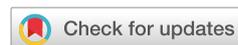
Медников Дмитрий Сергеевич✉ — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии Волгоградского государственного медицинского университета.

<https://orcid.org/0000-0002-8739-4123>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-95-106>

УДК 612.062; 613.24; 615.874.2



Гендерные и возрастные особенности аутофагии у мужчин и женщин в условиях проведения комплексной оздоровительной программы: проспективное наблюдательное исследование

И.А. Тхакушинов¹, С.П. Лысенков¹, Н.Б. Корчажкина², Д.В. Муженя^{1,✉}, А.Р. Тугуз³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Майкопский государственный технологический университет», ул. Первомайская, д. 191, г. Майкоп, 385000, Россия

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Абрикосовский переулок, д. 2, г. Москва, 119435, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Адыгейский государственный университет», ул. Первомайская, д. 208, г. Майкоп, 385000, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Аутофагия — эволюционный физиологический механизм самоочистки клетки. Использование ее положительных эффектов в восстановительной и профилактической медицине требует изучения этого процесса в условиях воздействия различных оздоравливающих факторов. **Цель исследования.** Исследование влияния гендерных, возрастных и соматоморфологических факторов на процессы аутофагии при проведении комплексной оздоровительной программы по уровню экспрессии маркерного белка Beclin-1. **Методы.** Проведено проспективное наблюдательное исследование, основанное на наблюдении 107 пациентов до и после проведения комплекса оздоровительных процедур. Все принявшие участие в исследовании пациенты проходили оздоровительный курс в клинике общества с ограниченной ответственностью «Центр здоровье». Исследование проведено в периоды сентябрь — декабрь 2020 г. и январь 2021 г. Проведена оценка концентрации белка Beclin-1 в крови до и через 12 дней после проведения оздоровительных процедур. Для характеристики степени активации процесса аутофагии введен показатель «дельта-беклин-1» (разница между исходным уровнем концентрации белка Beclin-1 и уровнем определенного через 12 дней). Направленность реакции аутофагии оценивалась в сторону повышения (положительное значение дельты-беклин-1) либо снижения (отрицательное значение дельты-беклин-1). Для оценки влияния комплекса оздоровительных процедур на функциональные системы организма проанализированы данные лабораторных исследований (клинический анализ крови, определение липидного спектра), морфометрическая оценка, а также оценка компонентов состава тела импедансометрическим методом. Полученные данные обработаны с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). **Результаты.** На основании изучения концентрации белка Beclin-1 установлено, что исходная активность аутофагии снижается с возрастом и она статистически значимо ниже у лиц старше 60 лет по сравнению с лицами до 60 лет и здоровыми обследованными. У лиц с ожирением эта связь между возрастом оказалась более выражена ($r = -0,59$). Базовая активность аутофагии у мужчин на 30% ниже, чем у женщин, однако после комплекса оздоровительных процедур указанная реакция у мужчин увеличилась на 7%. Установлено, что не все пациенты реагировали на комплекс оздоровительных процедур (КОП) однонаправленно: из 77 пациентов у 49 человек выявлено увеличение концентрации белка Beclin-1, а у 28 — снижение. У пациентов, участвовавших в КОП, выявлена отрицательная корреляционная связь уровня экспрессии белка Beclin-1 с возрастом, а у лиц, реагирующих подъемом уровня белка Beclin-1, — с индексом массы тела, весом и жировой массой. Предполагаемым источником активности аутофагии у мужчин в возрасте до 60 лет является жировая масса, а у женщин, особенно в зрелом возрасте II периода (36–60 лет), — тощая и мышечная масса. **Заключение.** Факторами, влияющими на базовую и индуцированную комплексом оздоровительных процедур аутофагию, являются возраст, гендерная принадлежность и масса тела. Указанные факторы имеют разную значимость в различные возрастные периоды. Комплексная оздоровительная программа может служить альтернативой существующим фармакологическим методам активации аутофагии у человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутофагия, Beclin-1, оздоровительная программа

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тхакушинов И.А., Лысенков С.П., Корчажкина Н.Б., Муженя Д.В., Тугуз А.Р. Гендерные и возрастные особенности аутофагии у мужчин и женщин в условиях проведения комплексной оздоровительной программы: проспективное наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(2):95–106. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-95-106>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1 а, г. Москва, 121359, Россия) протокол № 05-1/2020 от 08.12.2020 г.

© Тхакушинов И.А., Лысенков С.П., Корчажкина Н.Б., Муженя Д.В., Тугуз А.Р., 2024

ВКЛАД АВТОРОВ: И. А. Тхакушинов, С. П. Лысенков, Н. Б. Корчажкина, Д. В. Муженя, А. Р. Тугуз — разработка концепции и дизайна исследования; И. А. Тхакушинов — сбор данных; И. А. Тхакушинов, С. П. Лысенков, Н. Б. Корчажкина, Д. В. Муженя, А. Р. Тугуз — анализ и интерпретация результатов; И. А. Тхакушинов, Н. Б. Корчажкина, Д. В. Муженя, А. Р. Тугуз — обзор литературы, проведение статистического анализа; И. А. Тхакушинов, Д. В. Муженя — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; С. П. Лысенков, Н. Б. Корчажкина, А. Р. Тугуз — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Муженя Дмитрий Витальевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и общей патологии медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Майкопский государственный технологический Университет». Адрес: ул. Первомайская, д. 191, г. Майкоп, 385000, Россия. E-mail: dmuzhenya@mail.ru

Получена: 08.06.2023 / Получена после доработки: 27.02.2024 / Принята к публикации: 18.03.2024

Gender and age peculiarities of autophagy in men and women induced by a comprehensive wellness program: a prospective observational study

Ibragim A. Tkhakushinov¹, Sergey P. Lysenkov¹, Natalia B. Korchazhkina², Dmitriy V. Muzhenya¹✉, Aminat R. Tuguz³

¹ Maykop State Technological University, Pervomayskaya str., 191, Maykop, 385000, Russia

² Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Abrikosovsky pereulok, 2, Moscow, 119435, Russia

³ Adyghe State University, Pervomayskaya str., 208, Maykop, 385000, Russia

ABSTRACT

Background. Autophagy refers to an evolutionary physiological mechanism of cell self-purification. The use of its positive effects in regenerative and preventive medicine implies this process to be investigated under the conditions of various therapeutic factors. **Objective.** To investigate the influence of gender, age and somatic-morphological factors on the autophagy processes induced by a comprehensive wellness program as expressed by the marker protein Beclin-1. **Methods.** A prospective observational study involved 107 patients to be monitored before and after comprehensive wellness procedures. All study participants underwent a wellness program in the clinic of OOO Centr Zdorovie (Maykop, Russia). The study was conducted in the periods of September–December 2020 and January 2021. The study involved measuring the concentration of Beclin-1 protein in the blood before and 12 days after the wellness procedures. In order to characterize the degree of activation of the autophagy process, the index “delta-Beclin-1” was introduced (difference between the initial level of Beclin-1 protein concentration and the level registered after 12 days). The autophagy response was evaluated in terms of its upward or downward direction (positive/negative delta-Beclin-1 value, respectively). The effect of the comprehensive wellness procedures on the functional systems of the organism was determined in accordance with the laboratory tests (complete blood count, lipid profile), morphometric evaluation, and the assessment of body composition by impedance monitoring. The obtained data were processed using SPSS Statistics 26.0 (IBM, USA). **Results.** Monitoring of Beclin-1 protein concentration revealed that basic autophagy activity is age-specific and significantly lower in individuals over 60 years as compared to both individuals under 60 years and healthy persons. This correlation with age appears more pronounced in obese individuals ($r = -0.59$). The basic activity of autophagy in men was 30% lower than in women, however, after a set of wellness procedures the mentioned response in men increased by 7%. The study found that not all patients responded unidirectionally to the comprehensive wellness procedures: 49 out of 77 patients showed an increase in Beclin-1 protein concentration, while 28 — a decrease. Patients who participated in the wellness program demonstrated negative correlation between the level of Beclin-1 protein expression and age, while those responding with an increase in Beclin-1 protein level — with body mass index, weight and fat mass. The source of autophagy activity in men under 60 years can refer to fat mass, and in women — lean body mass, especially in the mature age of period II (36–60 years). **Conclusion.** The factors of basic autophagy and autophagy induced by the complex of wellness procedures include age, gender and body weight. These factors obtain different significance at different age periods. A comprehensive wellness program can serve as an alternative to existing pharmacological methods for activating autophagy in humans.

KEYWORDS: autophagy, Beclin-1, wellness program

FOR CITATION: Tkhakushinov I.A., Lysenkov S.P., Korchazhkina N.B., Muzhenya D.V., Tuguz A.R. Gender and age peculiarities of autophagy in men and women induced by a comprehensive wellness program: a prospective observational study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(2):95–106 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-95-106>

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

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Central State Medical Academy, the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation (Marshal Timoshenko str., 19-1a, Moscow, 121359, Russia), Minutes No. 05-1/2020 of December 08, 2020.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: I.A. Tkhakushinov, S.P. Lysenkov, N.B. Korchazhkina, D.V. Muzhenya, A.R. Tuguz — concept statement and contribution to the scientific layout; I.A. Tkhakushinov — data collection; I.A. Tkhakushinov, S.P. Lysenkov, N.B. Korchazhkina,

D.V. Muzhenya, A.R. Tuguz — analysis and interpretation of the results; I.A. Tkhakushinov, N.B. Korchazhkina, D.V. Muzhenya, A.R. Tuguz — literature review, statistical analysis; I.A. Tkhakushinov, D.V. Muzhenya — drafting the manuscript and preparing its final version; S.P. Lysenkov, N.B. Korchazhkina, A.R. Tuguz — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Dmitriy V. Muzhenya, Cand. Sci. (Biology), Assoc. Prof., Department of Physiology and General Pathology, Maykop State Technological University. Address: Pervomayskaya str., 191, Maykop, 385000, Russia. E-mail: dmuzhenya@mail.ru

Received: 08.06.2023 / **Received after revision:** 27.02.2024 / **Accepted:** 18.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Открытие молекулярно-генетических основ аутофагии [1] стимулировало рост научных исследований этой проблемы. Был выявлен целый ряд заболеваний у людей [2], в которых ведущее значение имеют нарушения процесса аутофагии [3]. Анализ научных публикаций в международных информационных базах данных о роли аутофагии в патогенезе заболеваний позволяет обосновать использование более информативных молекулярных биомаркеров аутофагии: Beclin-1, LC3 и p62, определяемых с помощью методов лабораторной диагностики (твердофазного иммуноферментного анализа — ИФА) [4–6]. Следует отметить, что наиболее интересным и перспективным среди них является Beclin-1, который взаимодействует с фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K), что приводит к формированию аутофагосомы и имеет критическое значение на ранних этапах аутофагии. [4, 7].

Принято считать, что аутофагия способствует самоочищению внутриклеточного и внеклеточного секторов, способствуя поддержанию гомеостаза клеток. Эффект особенно важен для профилактики и лечения различных заболеваний. Появились обнадеживающие сообщения о возможности использования аутофагии при неврологических заболеваниях, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона [8, 9]. Процесс аутофагии расценивается отдельными исследователями как антивозрастной механизм в стареющих нейронах [10]. Поддержание аутофагии и ее частного варианта — митофагии на должном уровне является фактором нормального функционирования органов и продления жизни [10–12]. В многочисленных экспериментах подтверждается факт увеличения продолжительности жизни млекопитающих при активации аутофагии [1–3]. Этот эффект связывают со способностью аутофагии противодействовать окислительному стрессу, играющему ведущую роль в механизмах старения [8, 9, 12]. В работах Y.A. Kimetal (2013) установлено, что аутофагия играет большую роль для сохранения мышечной массы у стареющих особей [13]. Появились сообщения о профилактическом эффекте аутофагии в отношении саркопении с помощью физических нагрузок [14]. С этих позиций аутофагия привлекает внимание врачей разных специальностей и особенно реабилитологов.

Однако для успешного использования эффектов аутофагии в оздоровительной практике необходимы знания факторов, которые оказывают влияние на ее активность. Сегодня изучение аутофагии в большинстве случаев осуществляется в экспериментах на животных либо на клеточных культурах [15]. Исследование этого процесса у человека при воздействии различных физиотерапевтических факторов вообще

не проводилось. Во многих оздоровительных программах диетотерапия является неотъемлемой частью оздоровительных комплексных программ. Особенно популярным является ограничительные по калорийности диеты либо интервальное голодание [16, 17]. К сожалению, в этом направлении целенаправленные исследования активности аутофагии были проведены в основном на животных, находящихся на различных вариантах ограничительных диет [18, 19], а единичные исследования у человека были проведены только на клетках крови [20, 21]. Анализ современной литературы показывает явный дефицит сведений по влиянию оздоровительных мероприятий на активность аутофагии.

Цель исследования — исследование влияния гендерных, возрастных и соматоморфологических факторов на процессы аутофагии при проведении комплексной оздоровительной программы по уровню экспрессии маркерного белка Beclin-1.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдательное исследование, основанное на наблюдении 107 пациентов до и после проведения комплекса оздоровительных процедур.

Условия проведения исследования

Все принявшие участие в исследовании пациенты проходили оздоровительный курс (КОП — комплексная оздоровительная программа) в клинике общества с ограниченной ответственностью «Центр здоровье» (г. Майкоп) (ООО «Центр здоровье»). Исследование проведено в периоды сентябрь — декабрь 2020 г. и январь 2021 г.

Оздоровительные мероприятия проводились согласно блок-схеме 1.

Критерии соответствия

Критерии включения

В проспективное исследование включены мужчины и женщины в возрасте 18–64 лет, проживающие в различных регионах России и подписавшие официальное личное информированное согласие на участие в исследовании. В условиях лечебно-профилактических учреждений участникам КОП с избыточной массой тела, ожирением I–III степеней верифицированы диагнозы СД (сахарного диабета) 2-го типа, ГБ (гипертонической болезни) I–III степеней; без противопоказаний к проведению оздоровительных процедур. Также в исследование включались условно здоровые пациенты.

Критерии исключения

Наличие злокачественных опухолей, металлических имплантатов тела, острых инфекционных заболеваний, декомпенсированных форм сердечно-сосудистых заболеваний.

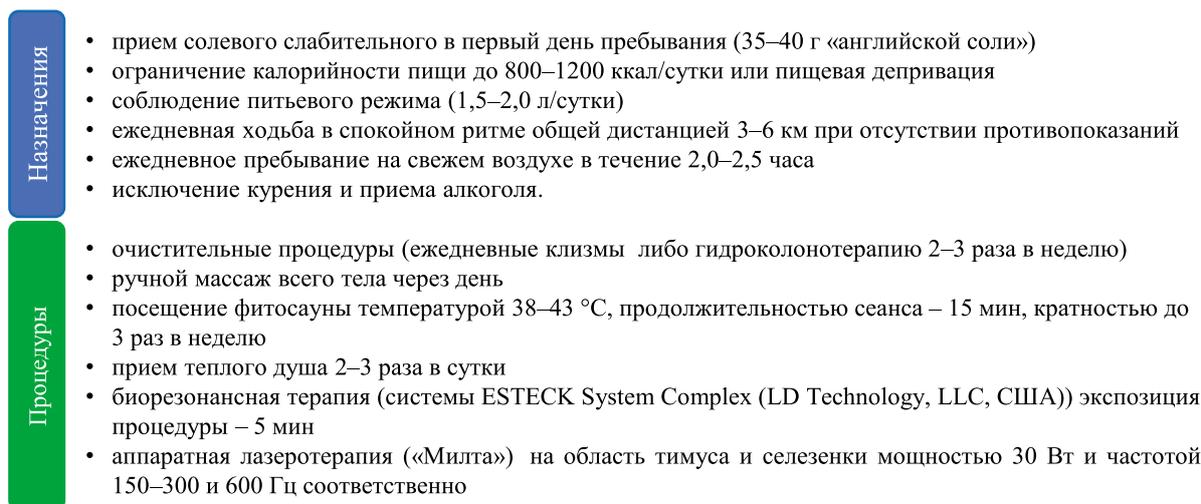


Рис. 1. Блок-схема оздоровительных методов

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 1. Schematic diagram of wellness methods

Note: performed by the authors.

Критерии исключения

Прерывание курса оздоровления по инициативе пациента.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Пациенты с верифицированными диагнозами согласно международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), представленными выписками из стационарных карт и консультативных заключений специалистов.

Подбор участников в группы

Исследование проведено на 107 мужчинах ($n = 49$) и женщинах ($n = 58$) в возрасте от 18 до 64 лет. В соответствии с предложенной возрастной классификацией [22] все обследуемые были разделены на следующие возрастные группы: юношеский (17–21) ($n = 5$), зрелый I период (22–35) ($n = 32$), зрелый II период (36–60) ($n = 44$) и пожилой (61–74) ($n = 26$). Также была применена возрастная классификация ВОЗ (25–44 — молодой возраст; 44–60 — средний возраст; 60–75 — пожилой возраст; 75–90 — старческий возраст; после 90 — долгожители)¹ и деление на укрупненные группы: до 60 и после 60 лет.

Целевые показатели исследования**Основной показатель исследования**

Процессы аутофагии были оценены по уровню белка Beclin-1 в плазме крови.

Дополнительные показатели исследования

В данном исследовании не применялись.

Методы измерения целевых показателей

Методы измерения целевых показателей в процессе КОП: индексы массы тела (ИМТ — коэффициент Кетле) всем пациентам, участвующим в КОП, рассчитаны по отношению массы тела (кг) к росту (m^2); артериальное давление, пульс, температура тела измерены с использованием приборов медицинского назначения. Исследова-

ние компонентов состава тела проводили импедансометрическим методом на аппарате электроимпедансометрии (ЭСИ) до проведения курса КОП и спустя 12 суток. Показатели общей жировой массы (Общ.Жир. М.; кг), мышечной массы (Мыш. М.; кг), тощей массы (Тош. М.; кг), жидкости общей (Общ. Ж.; кг), содержание внутриклеточной и внеклеточной (Внут. В.; кг/Внекл. В.; кг) воды получены в автоматическом режиме на основании алгоритмов программы «DDFAO-3D» [22]. Активность процессов аутофагии в образцах сывороток участников КОП определена по уровню концентрации белка Beclin-1 (пг/мл) при помощи тест-систем «Cloud-CloneCorp» (США) методом иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате «CLARIOstarplus» (BMG LABTECH, Германия). Рекомендуемые для определения концентрации Beclin-1 образцы сывороток получены из венозной крови участников КОП. Забор крови из локтевой вены осуществлен в утренние часы натощак, с соблюдением правил проведения лабораторных исследований в 1-й и на 12-й день исследования; разница в концентрациях между указанными точками (дельта-беклин-1), выраженная в процентах, характеризовала степень активации аутофагии. Направленность реакции аутофагии могла быть в сторону повышения (положительное значение дельта-беклина-1) либо снижения (отрицательное значение дельты-беклин-1).

Для оценки влияния КОП на функциональные системы организма проанализированы данные биохимических и клинических показателей крови (общего анализа крови, холестерина, липопротеидов низкой плотности — ЛПНП, липопротеидов высокой плотности — ЛПВП, триглицеридов и т. д.). Биохимические показатели исследованы на иммуноферментном анализаторе «Alisei» (Италия).

¹ Ahmad OB., Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJ, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new who standard. World Health Organization 2001; 31. Available: https://www.researchgate.net/publication/284696312_Age_Standardization_of_Rates_A_New_WHO_Standard

Переменные (*предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта*)

В качестве потенциальных модификаторов изучали: индивидуальные реакции организма в ответ на гипокалорийную диету, возникновение почечной недостаточности, обострение хронических воспалительных процессов, отмену системных препаратов и инсулина.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Обработка цифровых данных осуществлялась с применением программного обеспечения SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). Для проверки нормальности распределения данных был применен критерий Колмогорова — Смирнова. Характеристики статистического ряда описывались с использованием медианы (Me) и процентилей 5–95%, или квартилей 25–75%. В зависимости от распределения статистического ряда применялись параметрические и непараметрические методы оценки различий двух независимых выборок (соответственно, критерии Стьюдента и Манна — Уитни). Корреляция оценивалась с помощью критерия Пирсона, так как каждая из сопоставляемых переменных входила в нормальное распределение статистического ряда. Различия статистически значимы при $p < 0,05$; статистически незначимы — при $p > 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В выборку включались 107 человек из различных регионов России, поступившие на реабилитационный оздоровительный курс в клинику ООО «Центр Здоровье». Включение испытуемых осуществлялось в порядке поступления в клинику при соответствии критериям включения и не включения. Блок-схема представлена на рисунке 2.

Характеристики выборки (групп) исследования

В исследование были включены мужчины ($n = 49$) и женщины ($n = 68$) в возрасте 18–64 лет ($42,37 \pm 19,57$), разделенные на группы условно здоровых пациентов и пациентов, имеющих хронические заболевания. Далее пациенты были распределены по возрасту согласно принятой возрастной классификации [22]. Средний возраст (лет) пациентов в группах составил: условно здоровые (критерий группы «условно здоровые» — отсутствие заболеваний) ($n = 20$) (мужчины) (юношеский период ($n = 5$) — $19,3 \pm 1,2$; зрелый I период ($n = 15$) — $26,6 \pm 2,7$). Пациенты, имеющие хронические заболевания: мужчины ($n = 29$) — $48,5 \pm 14,3$ (зрелый I период ($n = 6$) — $29,4 \pm 5,4$; зрелый II период ($n = 12$) — $49,8 \pm 7,8$; пожилой ($n = 11$) — $63,3 \pm 1,2$); женщины ($n = 58$) — $52,0 \pm 10,5$ (зрелый I период ($n = 11$) — $27,8 \pm 5,1$; зрелый II период ($n = 32$) — $50,5 \pm 7,0$; пожилой ($n = 15$) — $62,7 \pm 1,2$).

Основные результаты исследования

Для анализа в зависимости от гендерных и возрастных особенностей до и после КОП, а также анализа взаимосвязей активности аутофагии у лиц разного пола и возраста

до и после проведения КОП (табл. 1) из всех обследуемых группа условно здоровых пациентов была взята в полном объеме ($n = 20$). Пациенты, имеющие заболевания, а также большой разброс значений концентрации, были отобраны с учетом межквартильного диапазона (25–75%) вариационного ряда концентрации белка Beclin-1 ($n = 44$) и образованы (1–17) группы с учетом различных комбинаций пола и возраста.

Сравнивая базовую активность аутофагии мужчин (табл. 1, гр. 1) до 60 лет и женщин этой же возрастной группы (табл. 1, гр. 5), выявили, что разница в показателях уровня белка Beclin-1 оказалась статистически значимой ($p < 0,03$). При анализе показателей базового уровня белка Beclin-1 у мужчин (табл. 1, гр. 3) и у женщин (табл. 1, гр. 7) после 60 лет прослеживается аналогичная тенденция, однако различия в уровне беклина-1 оказались статистически незначимыми.

Из полученных результатов следует, что базовая активность аутофагии во всей исследуемой группе в возрасте до 60 лет значительно превосходит активность у лиц после 60 лет (табл. 1, гр. 13 и 14). Особенно эта разница выявляется в сравнении со здоровыми обследованными (табл. 1, гр. 14 и 17).

Сопоставляя показатели концентрации белка Beclin-1 у мужчин (табл. 1, гр. 9, $n = 12$) и женщин (табл. 1, гр. 11, $n = 32$) без учета возрастных характеристик, установили, что базовая активность аутофагии у женщин достоверно ($p < 0,037$) выше, чем у мужчин.

Реакции на применение комплекса физиотерапевтических процедур и ограничение калорийности питания оказались неравноценными как в возрастном аспекте, так и в гендерном.

У мужчин до 60 лет (табл. 1, гр. 1, 2) реакция на КОП сопровождалась значимым подъемом уровня белка Beclin-1, при этом концентрация белка достигала уровня, характерного для базовой активности у женщин. Аналогичная реакция отмечена у мужчин (табл. 1, гр. 3, 4) после 60 лет. В этом случае также уровень белка Beclin-1 достигал базового уровня женщин (до КОП) и в отдельных случаях превосходил его.

Реакция на КОП во всей группе женщин характеризовалась отсутствием существенных изменений в концентрации белка Beclin-1 (табл. 1, гр. 11, 12). Степень активации индуцированной аутофагии у женщин оказалась статистически значимо ниже ($p < 0,003$), чем у мужчин (табл. 1, гр. 10, 12).

Реакция на КОП у женщин в возрасте менее 60 лет по сравнению с женщинами старше 60 оказалась незначительной и без достоверных изменений в концентрации белка Beclin-1. Аналогичная реакция прослеживалась и у лиц старше 60 лет, однако абсолютные значения концентрации белка Beclin-1 в группе лиц менее 60 лет достоверно (табл. 1, гр. 6, 8) превосходили таковые у лиц старше 60 лет. Аналогичная реакция на КОП отмечена во всей группе без гендерного разделения (табл. 1, гр. 15, 16).

Корреляционный анализ между возрастом и уровнем белка Beclin-1 выявил во всей группе (без учета гендерной

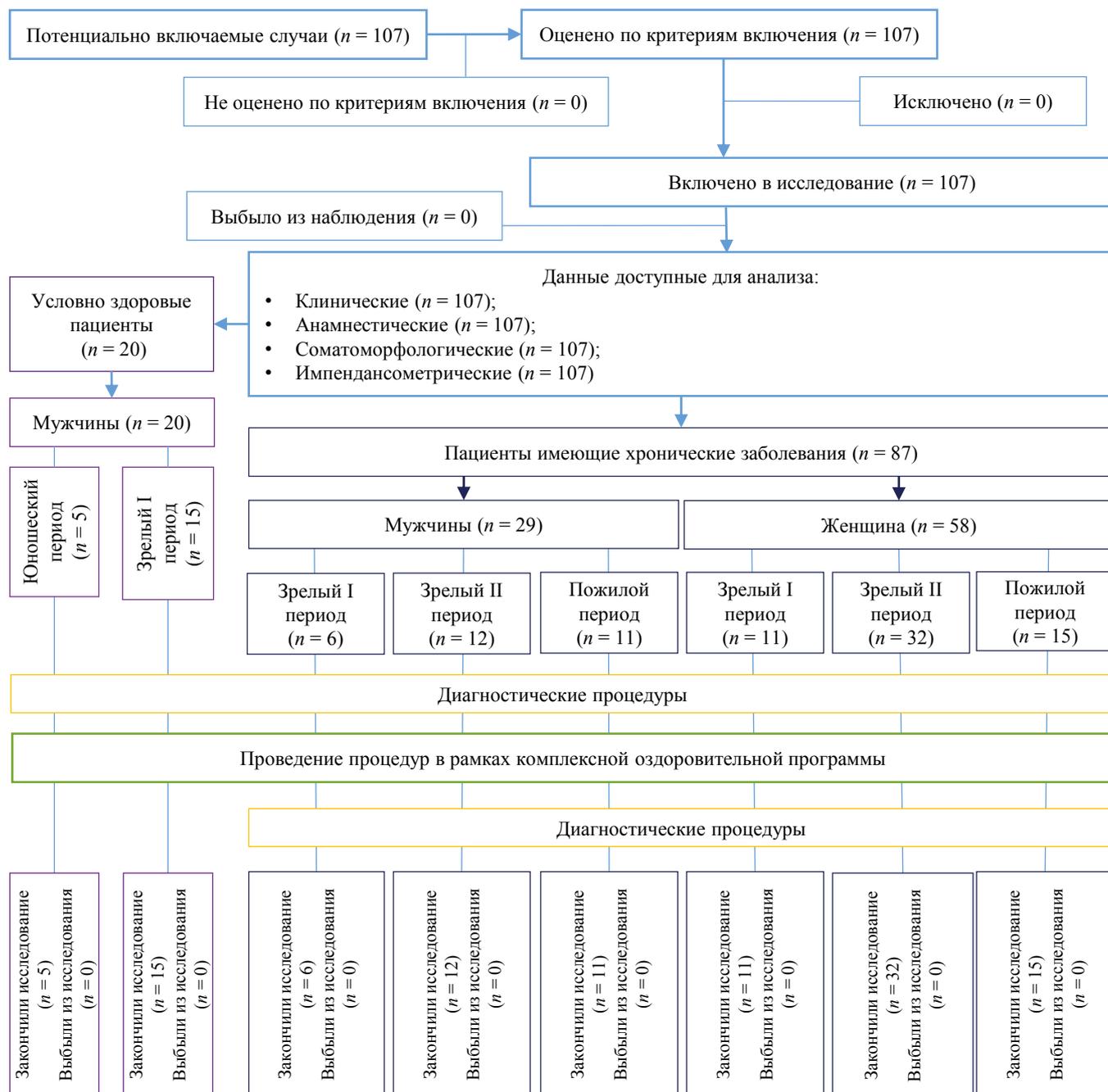


Рис. 2. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. 2. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations).

принадлежности) у пациентов до 60 лет отрицательную корреляционную связь ($r = -0,39$; $p < 0,01$). Эта корреляционная связь указывает на факт снижения реакции аутофагии на КОП с увеличением возраста.

Проведен корреляционный анализ между соматометрическими параметрами обследуемых участников с хроническими заболеваниями до и после действия КОП и концентрацией уровня Beclin-1 как маркера эффективности аутофагии на отдельные компоненты тела. Корреляционный анализ в группе мужчин указывал на наибольший

коэффициент корреляции для жировой массы ($r = 0,62$) (табл. 2).

Интересно отметить, что из 77 обследованных пациентов с хроническими заболеваниями, которые находились в межперцентильном интервале 5–95% вариационного ряда значений концентраций белка Beclin-1 (интервал 5–95% взят из-за большого разброса значений концентраций белка), у 49 пациентов отмечен подъем уровня белка Beclin-1 (положительная дельта-беклин-1), а у 28 пациентов отмечено снижение уровня concentra-

Таблица 1. Средние значения концентрации Beclin-1 в зависимости от гендерных и возрастных особенностей до и после проведения комплексной оздоровительной программы

Table 1. Mean values of Beclin-1 concentration depending on gender and age peculiarities before and after a comprehensive wellness program

№ группы	Пациенты групп	Возраст, лет	Концентрация белка Beclin-1, пг/мл		
			$M_{cp.}$	m_o	P
1	Мужчины до КОП ($n = 7$)	<60	34,8	8,8	$P_{1-2} = 0,032$ $P_{1-5} = 0,03$
2	Мужчины после КОП ($n = 7$)		76,3	14,1	
3	Мужчины до КОП ($n = 5$)	>60	33,8	4,0	$P_{3-4} = 0,006$
4	Мужчины после КОП ($n = 5$)		62,4	6,4	
5	Женщины до КОП ($n = 24$)	<60	56,8	4,6	$P_{5-1} = 0,03$
6	Женщины после КОП ($n = 24$)		68,8	5,7	
7	Женщины до КОП ($n = 8$)	>60	33,4	5,6	$P_{6-8} = 0,037$ $P_{7-5} = 0,008$
8	Женщины после КОП ($n = 8$)		46,7	6,2	
9	Мужчины до КОП ($n = 12$)	все	36,3	5,3	$P_{9-10} = 0,003$ $P_{9-11} = 0,037$
10	Мужчины после КОП ($n = 12$)		63,8	3,8	
11	Женщины до КОП ($n = 32$)	все	51,9	6,2	$P_{10-12} = 0,002$
12	Женщины после КОП ($n = 32$)		59,3	3,8	
13	Все мужчины и женщины до КОП ($n = 31$)	<60	53,2	4,1	$P_{13-14} = 0,012$
14	Все мужчины и женщины до КОП ($n = 13$)	>60	34,7	3,3	
15	Все мужчины и женщины после КОП ($n = 31$)	<60	68,4	5,2	$P_{15-16} = 0,04$
16	Все мужчины и женщины после КОП ($n = 13$)	>60	50,2	4,0	
17	Условно здоровые пациенты до КОП ($n = 20$)	18–36	50,9	2,3	$P_{14-17} = 0,0001$

Примечания: таблица составлена авторами; P — вероятность ошибки при сравнении средних значений между группами; P_{1-2} — цифры индекса соответствуют группам № 1 и 2 сравнения, аналогично для других групп сравнения; M — среднее арифметическое; m_o — стандартная ошибка среднего. Сокращение: КОП — комплексная оздоровительная программа.

Notes: table compiled by the authors; P — error probability when comparing mean values between groups; P_{1-2} — index figures correspond to comparison groups 1 and 2, the same for other comparison groups; M — arithmetic mean; m_o — standard error of mean. Abbreviation: КОП — comprehensive wellness program.

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между концентрацией белка Beclin-1 и показателями состава тела у мужчин и женщин, имеющих хронические заболевания ($n = 87$) до и после проведения комплексной оздоровительной программыTable 2. Correlation coefficients between Beclin-1 protein concentration and body composition indices in men and women with chronic diseases ($n = 87$) before and after a comprehensive wellness program

Группы	Коэффициент корреляции							
	Компоненты состава тела и возраст							
	Возраст	ИМТ	Тош. М.	Жир. М.	Мыш. М.	Общ. Ж.	Внекл. В.	Внутр. В.
Мужчины								
1. До КОП ($n = 29$)	-0,23	-0,03	0,21	-0,1	0,21	0,21	0,11	0,2
2. После КОП ($n = 29$)	0,46 ^a	0,48 ^a	0,2	0,62 ^b	0,2	0,37	0,2	0,05
Женщины								
3. До КОП ($n = 58$)	0,06	-0,07	0,06	-0,08	0,06	0,06	-0,03	0,11
4. После КОП ($n = 58$)	0,05	0,03	0,01	0,04	0,01	0,01	-0,03	0,03

Примечания: таблица составлена авторами; a — уровень статистической значимости — $p < 0,05$; b — уровень статистической значимости — $p < 0,01$. Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; Мыш. М. — мышечная масса; Тош. М. — тощая масса; Жир. М. — жировая масса; Общ. Ж. — общая вода тела; Внекл. В. — внеклеточная вода; Внутр. В. — внутриклеточная вода.

Notes: table compiled by the authors; a — level of statistical significance, $p < 0.05$; b — level of statistical significance, $p < 0.01$. Abbreviations: ИМТ — body mass index; Мыш. М. — muscle mass; Тош. М. — lean mass; Жир. М. — fat mass; Общ. Ж. — total body water; Внекл. В. — extracellular water; Внутр. В. — intracellular water.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции между уровнем белка Beclin-1 в группах с положительной и отрицательной дельтой-беклин-1 и морфофизиологическими параметрами до и после проведения комплексной оздоровительной программы

Table 3. Correlation coefficients between the level of Beclin-1 protein in the groups with positive and negative delta-beklin-1 and morphophysiological parameters before and after a comprehensive wellness program

Группы	Возраст и состав тела до КОП								
	Возраст	Вес	ИМТ	Жир. М.	Мыш. М.	Тощ. М.	Общ. Ж.	Внекл. В.	Внутр. В.
+ Δ (n = 49)	0,02	0,16	0,23	0,22	-0,16	-0,16	-0,16	-0,2	-0,12
- Δ (n = 28)	-0,4 ^a	0,19	-0,01	-0,01	0,35	0,35 ^a	0,35 ^a	0,48 ^b	0,23
Возраст и состав тела после КОП									
+ Δ (n = 49)	0,008	0,25 ^a	0,30 ^a	0,27 ^a	-0,16	-0,16	-0,14	-0,13	-0,15
- Δ (n = 28)	-0,35 ^a	0,05	-0,14	-0,13	0,3	0,30	0,3	0,38 ^a	0,17

Примечания: таблица составлена авторами; *a* — уровень статистической значимости — $p < 0,05$; *b* — уровень статистической значимости — $p < 0,01$. Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; Мыш. М. — мышечная масса; Тощ. М. — тощая масса; Жир. М. — жировая масса; Общ. Ж. — общая вода тела; Внекл. В. — внеклеточная вода; Внутр. В. — внутриклеточная вода; + Δ — положительная дельта; - Δ — отрицательная дельта.

Notes: table compiled by the authors; *a* — level of statistical significance, $p < 0.05$; *b* — level of statistical significance, $p < 0.01$. Abbreviations: ИМТ — body mass index; Мыш. М. — muscle mass; Тощ. М. — lean mass; Жир. М. — fat mass; Общ. Ж. — total body water; Внекл. В. — extracellular water; Внутр. В. — intracellular water; + Δ — positive delta; - Δ — negative delta.

ции беклина-1 ниже исходного (отрицательная дельта-беклин-1) в сравнении с параметрами до и после проведения КОП (табл. 3).

В обеих вновь образованных группах с 49 и 29 пациентами исходные уровни концентрации беклина-1 значимо не различались, и предсказать направленность реакции на КОП по этому показателю не представлялось возможным. Разнонаправленность реакции аутофагии мотивировала авторов провести анализ связей показателя «дельта-беклин-12 с исходной характеристикой состава тела в этих двух группах (табл. 3).

Исходный уровень белка Beclin-1 у лиц с положительной дельтой-беклина-1 не коррелировал ни с одним из компонентов состава тела, однако у лиц с отрицательной дельтой-беклин-1 выявились положительные статистически значимые связи с мышечной, тощей массой, внеклеточной и общей жидкостью, а отрицательная связь только с возрастом.

У пациентов, отвечавших на КОП снижением уровня Beclin-1, исходно, до реализации оздоровительной программы, выявлены корреляционные связи низких сывороточных уровней маркерного белка аутофагии с морфометрическими параметрами: положительные — с тощей и мышечной массой, общим содержанием воды, а отрицательная корреляционная связь — с возрастом пациентов. К завершению КОП у этих пациентов, реагирующих снижением уровня белка Beclin-1, выявлены положительная корреляционная связь с внеклеточной водой и отрицательная — с возрастом участников. В группе пациентов, реагировавших на КОП повышением концентрации сывороточного Beclin-1, обнаружены статистически значимые положительные корреляционные связи уровня Beclin-1 с массой тела, ИМТ и жировой массой пациентов.

Положительные корреляционные связи продукции маркера аутофагии до и после КОП («дельтой-беклин-1») с такими параметрами, как тощая, мышечная масса и общее содержание воды, выявлены преимущественно у лиц зре-

лого возраста: у мужчин до 45 лет (I период) и женщин до 60 лет (II период) (табл. 4).

У мужчин пожилого возраста наблюдается обратная зависимость между возрастом и количеством жировой массы. Этот факт может говорить о том, что жировая масса или ее избыток тормозят активность аутофагии в пожилом возрасте у мужчин в случае ограничения калорийности питания. Между показателями состава тела и Beclin-1 не установлено статистически значимых различий (табл. 4). Таким образом, предполагается, что обуславливаемые ранее корреляции в основном определяются возрастом.

Представляло интерес изучение группы пациентов, в которую вошли мужчины и женщины (4 и 6 соответственно) в возрасте от 25 до 66 лет с признаками ожирения, у которых уровень белка Beclin-1 был ниже и выше 5–95 процентиля базовых концентраций. Корреляционный анализ между концентрацией белка Beclin-1 и различными показателями выявил статистически значимые положительные корреляционные связи между Beclin-1 и весом ($r = 0,78$, $p < 0,01$), ИМТ ($r = 0,71$, $p < 0,05$), жировой массой ($r = 0,72$, $p < 0,05$) и отрицательную корреляционную связь с содержанием липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ($r = -0,74$, $p < 0,05$) (табл. 5).

В группе пациентов со значениями менее 5 и более 95 % наблюдаются взаимосвязи, которые отличаются от закономерностей, обнаруженных в интервале между 5–95 % в общей группе. Это относится к показателям жировой массы и ЛПВП (табл. 5). Данные значения можно рассматривать как вариант патологии.

Дополнительные результаты исследования

Не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Реакция аутофагии на комплексное воздействие физиотерапевтических процедур в сочетании с ограничением

Таблица 4. Коэффициенты корреляции между значениями дельты концентрации белка Beclin-1 и показателями состава тела у мужчин и женщин разного возраста

Table 4. Correlation coefficients between Beclin-1 protein delta values and body composition indices in men and women of different ages

Возрастные группы	Пол	Коэффициент корреляции							
		Вес	ИМТ	Жир. М.	Мыш. М.	Тош. М.	Общ. Ж.	Внекл. В.	Внутр. В.
Общая группа (n = 17)	М	-0,2	-0,33	-0,24	-0,18	-0,18	0,09	-0,01	-0,08
Общая группа (n = 49)	Ж	-0,13	-0,14	-0,01	0,04	0,07	0,07	-0,11	0,17
Зрелый возраст — I п. (n = 4)	М	0,27	0,27	0,07	0,96 ^a	0,96 ^a	0,96 ^a	0,86	-0,66
Зрелый возраст — I п. (n = 9)	Ж	-0,27	-0,32	0,4	0,27	0,27	0,26	-0,12	0,18
Зрелый возраст — II п. (n = 8)	М	-0,28	-0,58	-0,23	-0,57	-0,57	0,13	-0,22	-0,02
Зрелый возраст — II п. (n = 28)	Ж	0,12	0,12	0,22	0,48 ^b	0,49 ^b	0,49 ^b	-0,04	0,54 ^b
Пожилой возраст (n = 5)	М	-0,5	-0,5	-0,87 ^a	-0,79	-0,79	-0,79	-0,05	-0,23
Пожилой возраст (n = 12)	Ж	-0,65 ^a	-0,61 ^a	-0,04	-0,27	-0,2	-0,2	-0,04	-0,01

Примечания: таблица составлена авторами; а — уровень статистической значимости — $p < 0,05$; b — уровень статистической значимости — $p < 0,01$. Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; Мыш. М. — мышечная масса; Тош. М. — тощая масса; Жир. М. — жировая масса; Общ. Ж. — общая вода тела; Внекл. В. — внеклеточная вода; Внутр. В. — внутриклеточная вода.

Notes: table compiled by the authors; a — level of statistical significance, $p < 0.05$; b — level of statistical significance, $p < 0.01$. Abbreviations: ИМТ — body mass index; Мыш. М. — muscle mass; Тош. М. — lean mass; Жир. М. — fat mass; Общ. Ж. — total body water; Внекл. В. — extracellular water; Внутр. В. — intracellular water.

Таблица 5. Коэффициенты корреляции между первоначальными значениями концентрации белка Beclin-1 и соматометрическими показателями для группы пациентов (n = 10) с малыми и большими значениями первоначальной концентрации

Table 5. Correlation coefficients between initial values of Beclin-1 protein concentration and somatometric parameters for a group of patients (n = 10) with low and high values of initial concentration

Исследуемые параметры	Вес	ИМТ	Жир. М.	ЛПВП
Коэффициент корреляции	0,78 ^b	0,71 ^a	0,72 ^a	-0,74 ^a

Примечания: таблица составлена авторами; а — уровень статистической значимости — $p < 0,05$; b — уровень статистической значимости — $p < 0,01$. Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

Notes: table compiled by the authors; a — level of statistical significance, $p < 0.05$; b — level of statistical significance, $p < 0.01$. Abbreviations: ИМТ — body mass index; ЛПВП — high-density lipoproteins.

калорийности питания оказалась неоднозначной и разнонаправленной. Это лишний раз подчеркивает сложность изучаемого процесса и необходимость его дальнейшего изучения. Полученные в исследовании данные свидетельствуют, в первую очередь, о том, что с возрастом базовая активность аутофагии снижается. Этот факт доказывается разницей в абсолютных значениях уровня Beclin-1 и статистически значимой отрицательной корреляционной зависимостью между возрастом и концентрацией Beclin-1, в особенности у лиц до 60 лет. Влияние фактора возраста на активность аутофагии описано в литературе либо у животных, либо на клеточных культурах человека [18, 19]. Наши данные подчеркивают общебиологический возрастной характер реакции аутофагии у человека. Установлен факт более высокой базовой активности и слабой реакции индуцированной аутофагии у женщин по сравнению с мужчинами. Можно предполагать, что сопутствующие заболевания могут вносить коррективы в динамику процесса аутофагии, но это требует дополнительных объемных исследований.

Ограничения исследования

Исследование ограничено временными параметрами, а также небольшим числом участников эксперимента.

Интерпретация результатов исследования

Анализ корреляции между компонентами тела и концентрацией беклина-1 показал тесную положительную связь у мужчин после КОП с ИМТ и содержанием жира. Известно, что адипоциты по сравнению с другими клетками имеют более высокую активность мРНК генов аутофагии [20, 21]. Однако в пожилом возрасте мужчин была выявлена отрицательная корреляция с жировой массой, что позволяет сделать предположение об ингибирующем влиянии жировой массы на аутофагию у пожилых мужчин. Подобных взаимосвязей у женщин выявлено не было. Тощая и мышечная масса, вероятно, являлись источником аутофагии в организме женщин зрелого возраста II периода, а «стратегический запас» жира используется минимально. Это подтверждается наличием положительных корреляционных связей. Следует отметить, что в исследованиях

[20, 23], проведенных на изолированных адипоцитах, возрастные и гендерные особенности выявлены не были.

Разнонаправленность реакции аутофагии на КОП также интересна с теоретической и практической точек зрения. Вероятнее всего, ограничение калорийности питания является основным стрессовым фактором в комплексной программе. Ограничение калорийности питания, особенно периоды полного голодания, способствуют долголетию и защите клетки от гипоксии через сиртуин-1 (SIRT-1)-зависимый процесс аутофагии [23–25]. Сиртуин-1 является представителем деацетилаз, способных увеличивать продолжительность жизни отдельных представителей млекопитающих [26]. SIRT-1 может регулировать апоптоз, глюконеогенез, окисление жирных кислот, чувствительность к инсулину и дифференцировку клеток жировой ткани через процесс ацетилирования [27]. Отдельные исследования демонстрируют важную роль гена сиртуин-1 в регуляции липидного обмена [28]. Другим биохимическим регулятором, способным оказывать влияние на процесс аутофагии, является протеинкиназа mTORC1 (механистическая мишень рапамицина в клетке) [29]. В условиях ограничения калорийности питания mTORC1 активируется, но при этом ингибирует аутофагию [30–34]. Таким образом, mTORC1 обеспечивает альтернативный путь регуляции клетки и процесса аутофагии. Степень ограничения калорийности питания может включать разные уровни регуляции процесса аутофагии и его направленность либо в сторону активации, либо в сторону инактивации.

Надо полагать, что у пациентов, реагирующих на КОП снижением активности аутофагии, исходный ее уровень обусловлен активностью в основном в мышечной и тощей массе. Об этом свидетельствуют положительные корреляционные связи. Аналогичную реакцию фиксировал [32] в мышцах при ограничении питания. Можно предположить, что при ограничении калорийности питания и отсутствия избыточной массы активность аутофагии в ответ на ограничение питания снижается, что, вероятно, является целесообразной физиологической реакцией для организма в этих условиях. У пациентов, реагирующих на КОП положительной реакцией активации, источ-

ником беклина-1, наиболее вероятно, выступает жировая масса. Особенно это проявляется у мужчин до 60 лет. У женщин в условиях проведения КОП источником активности аутофагии, вероятно, может служить комплекс органов и тканей без конкретного места преобладания активности аутофагии. Отсутствие выраженной реакции активации у женщин обусловлено тем, что у большинства из них базовая активность аутофагии до проведения КОП уже была повышена. По всей видимости, это может быть связано с овуляторными циклами и сопровождающими их процессами.

Проведенное исследование доказывает роль возраста и гендерной принадлежности как ведущих факторов в прогнозируемой реакции аутофагии в ответ на КОП. В условиях комплексного воздействия оздоравливающих факторов авторы выделили как наиболее стрессогенный и доминирующий фактор ограничения калорийности питания. Однако не исключаются триггерные влияния других отдельных оздоравливающих методов, а роль их влияния на активность аутофагии предстоит изучить. Отсутствие литературных данных по этому вопросу делает задачу еще более актуальной. Разнонаправленность реакций аутофагии диктует необходимость дополнительных критериев для их прогнозирования, что обеспечит индивидуальный подход к назначению оздоровительных программ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует, что очень высокая и очень низкая активность аутофагии в виде первоначальных значений концентрации белка Beclin-1 коррелируют с неблагоприятными сдвигами в липидном спектре пациентов. Неблагоприятным вариантом является у этой категории пациентов отрицательная корреляционная связь между уровнем беклина-1 и ЛПВП. Особенностью базовой аутофагии является более высокая активность у женщин и снижение ее с возрастом независимо от пола. Реакция индуцированной аутофагией на применение оздоровительных мероприятий проявляется как в сторону повышения активности, так и в сторону ее снижения; наиболее высокая активность проявляется у мужчин зрелого возраста I периода (22–35 лет) и у женщин зрелого возраста II периода (36–60 лет).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res*. 2014;24(1):9–23. <https://doi.org/10.1038/cr.2013.169>
- Corti O, Blomgren K, Poletti A, Beart PM. Autophagy in neurodegeneration: New insights underpinning therapy for neurological diseases. *J Neurochem*. 2020;154(4):354–371. <https://doi.org/10.1111/jnc.15002>
- Fleming A, Bourdenx M, Fujimaki M, Karabiyik C, Krause GJ, Lopez A, Martín-Segura A, Puri C, Scrivo A, Skidmore J, Son SM, Stamatoukou E, Wrobel L, Zhu Y, Cuervo AM, Rubinsztein DC. The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration. *Neuron*. 2022;110(6):935–966. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.01.017>
- Xu HD, Qin ZH. Beclin 1, Bcl-2 and Autophagy. *AdvExp Med Biol*. 2019;1206:109–126. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0602-4_5
- Kong Z, Yao T. Role for autophagy-related markers Beclin-1 and LC3 in endometriosis. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):264. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01850-7>
- Bhardwaj JK, Paliwal A, Saraf P, Sachdeva SN. Role of autophagy in follicular development and maintenance of primordial follicular pool in the ovary. *J Cell Physiol*. 2022;237(2):1157–1170. <https://doi.org/10.1002/jcp.30613>
- Lin F, Zhu YT, Qin ZH. Biomarkers of Autophagy. *AdvExp Med Biol*. 2021;1208:265–287. https://doi.org/10.1007/978-981-16-2830-6_12
- Mei Y, Su M, Sanishvili R, Chakravarthy S, Colbert CL, Sinha SC. Identification of BECN1 and ATG14 Coiled-Coil Interface Residues That Are Important for Starvation-Induced Autophagy. *Biochemistry*. 2016;55(30):4239–4253. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.6b00246>
- Nechushtai L, Frenkel D, Pinkas-Kramarski R. Autophagy in Parkinson's Disease. *Biomolecules*. 2023;13(10):1435. <https://doi.org/10.3390/biom13101435>
- Kanno H, Handa K, Murakami T, Aizawa T, Ozawa H. Chaperone-Mediated Autophagy in Neurodegenerative Diseases and Acute Neurological Insults in the Central Nervous System. *Cells*. 2022;11(7):1205. <https://doi.org/10.3390/cells11071205>
- Marzoog BA. Autophagy as an Anti-senescent in Aging Neurocytes. *Curr Mol Med*. 2024;24(2):182–190. <https://doi.org/10.2174/1566524023666230120102718>
- Marzoog BA. Endothelial Cell Aging and Autophagy Dysregulation. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2024;22. <https://doi.org/10.2174/0118715257275690231129101408>

13. Guo J, Chiang WC. Mitophagy in aging and longevity. *IUBMB Life*. 2022;74(4):296–316. <https://doi.org/10.1002/iub.2585>
14. Kim YA, Kim YS, Oh SL, Kim HJ, Song W. Autophagic response to exercise training in skeletal muscle with age. *J Physiol Biochem*. 2013;69(4):697–705. <https://doi.org/10.1007/s13105-013-0246-7>
15. Xie G, Jin H, Mikhail H, Pavel V, Yang G, Ji B, Lu B, Li Y. Autophagy in sarcopenia: Possible mechanisms and novel therapies. *Biomed Pharmacother*. 2023;165:115147. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115147>
16. Ferhat M, Funai K, Boudina S. Autophagy in Adipose Tissue Physiology and Pathophysiology. *Antioxid Redox Signal*. 2019;31(6):487–501. <https://doi.org/10.1089/ars.2018.7626>
17. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, Pieper CF, Krupa Das S, Redman LM, Villareal DT, Rochon J, Roberts SB, Ravussin E, Holloszy JO, Fontana L; CALERIE Investigators. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multi-centre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):673–683. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30151-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30151-2)
18. Teong XT, Liu K, Vincent AD, Bensalem J, Liu B, Hattersley KJ, Zhao L, Feinle-Bisset C, Sargeant TJ, Wittert GA, Hutchison AT, Heilbronn LK. Intermittent fasting plus early time-restricted eating versus calorie restriction and standard care in adults at risk of type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nat Med*. 2023;29(4):963–972. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02287-7>
19. Lu DL, Ma Q, Wang J, Li LY, Han SL, Limbu SM, Li DL, Chen LQ, Zhang ML, Du ZY. Fasting enhances cold resistance in fish through stimulating lipid catabolism and autophagy. *J Physiol*. 2019;597(6):1585–1603. <https://doi.org/10.1113/JP277091>
20. Shabkhizan R, Haiaty S, Moselehian MS, Bazmani A, Sadeghsoltani F, Saghaei Bagheri H, Rahbarghazi R, Sakhinia E. The Beneficial and Adverse Effects of Autophagic Response to Caloric Restriction and Fasting. *Adv Nutr*. 2023;14(5):1211–1225. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.07.006>
21. Sadeghi A, Niknam M, Momeni-Moghaddam MA, Shabani M, Aria H, Bastin A, Teimouri M, Meshkani R, Akbari H. Crosstalk between autophagy and insulin resistance: evidence from different tissues. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):456. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01424-9>
22. Залевская М.А. Возрастная периодизация в Российской Федерации в современных условиях. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020;13-3(102):17–20. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.102.12.073>
23. Zalevskaya MA. Contemporary conditions of age groups in the Russian Federation. *Mezhdunarodnyy Nauchno-Issledovatel'skiy Zhurnal*. 2020;13-3(102):17–20 (In Russ). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.102.12.073>
24. Nghia HL, Van Tiep N. About the Operating Principles of System DDFAO “(Dépistage et Diagnostique Fonctionnel Assisté Par Ordinateur)”. *The Third International Conference on the Development of Biomedical Engineering in Vietnam*. 2010;94–97. https://doi.org/10.1007/978-3-642-12020-6_23
25. Luévano-Martínez LA, Forni MF, Peloggia J, Watanabe IS, Kowaltowski AJ. Calorie restriction promotes cardiolipin biosynthesis and distribution between mitochondrial membranes. *Mech Ageing Dev*. 2017;162:9–17. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.02.004>
26. Barbosa MC, Grosso RA, Fader CM. Hallmarks of Aging: An Autophagic Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;9:790. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00790>
27. Ding S, Jiang J, Zhang G, Bu Y, Zhang G, Zhao X. Resveratrol and caloric restriction prevent hepatic steatosis by regulating SIRT1-autophagy pathway and alleviating endoplasmic reticulum stress in high-fat diet-fed rats. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183541>
28. Yao ZQ, Zhang X, Zhen Y, He XY, Zhao S, Li XF, Yang B, Gao F, Guo FY, Fu L, Liu XZ, Duan CZ. A novel small-molecule activator of Sirtuin-1 induces autophagic cell death/mitophagy as a potential therapeutic strategy in glioblastoma. *Cell Death Dis*. 2018;9(7):767. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0799-z>
29. Lee BB, Kim Y, Kim D, Cho EY, Han J, Kim HK, Shim YM, Kim DH. Metformin and tenovin-6 synergistically induces apoptosis through LKB1-independent SIRT1 down-regulation in non-small cell lung cancer cells. *J Cell Mol Med*. 2019;23(4):2872–2889. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14194>
30. Aventaggiato M, Barreca F, Vitiello L, Vespa S, Valente S, Rotili D, Mai A, Lotti LV, Sansone L, Russo MA, Bizzarri M, Ferretti E, Tafari M. Role of SIRT3 in Microgravity Response: A New Player in Muscle Tissue Recovery. *Cells*. 2023;12(5):691. <https://doi.org/10.3390/cells12050691>
31. Yin S, Liu L, Gan W. The Roles of Post-Translational Modifications on mTOR Signaling. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1784. <https://doi.org/10.3390/ijms22041784>
32. Ganley IG, Lam du H, Wang J, Ding X, Chen S, Jiang X. ULK1-ATG13-FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy. *J Biol Chem*. 2009;284(18):12297–12305. <https://doi.org/10.1074/jbc.M900573200>
33. Hosokawa N, Hara T, Kaizuka T, Kishi C, Takamura A, Miura Y, Iemura S, Natsume T, Takehana K, Yamada N, Guan JL, Oshiro N, Mizushima N. Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy. *Mol Biol Cell*. 2009;20(7):1981–1991. <https://doi.org/10.1091/mbc.e08-12-1248>
34. Das JK, Banskota N, Candia J, Griswold ME, Orenduff M, de Cabo R, Corcoran DL, Das SK, De S, Huffman KM, Kraus VB, Kraus WE, Martin CK, Racette SB, Redman LM, Schilling B, Belsky DW, Ferrucci L. Calorie restriction modulates the transcription of genes related to stress response and longevity in human muscle: The CALERIE study. *Aging Cell*. 2023;22(12):e13963. <https://doi.org/10.1111/acel.13963>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тхакушинов Ибрагим Аскарбиевич — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Майкопский государственный технологический университет».

<https://orcid.org/0009-0005-0279-7417>

Лысенков Сергей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры физиологии и общей патологии медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Майкопский государственный технологический университет».

<https://orcid.org/0000-0003-1179-8938>

Корчажкина Наталья Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный

центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по образовательной деятельности и реабилитации.

<https://orcid.org/0000-0001-6913-8778>

Муженя Дмитрий Витальевич — кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и общей патологии медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Майкопский государственный технологический университет».

<https://orcid.org/0000-0002-4379-0634>

Тугуз Аминат Рамазановна — доктор биологических наук, профессор кафедры ботаники НИИ комплексных проблем, иммуногенетической лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Адыгейский государственный университет».

<https://orcid.org/0000-0002-7493-7192>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ibragim A. Tkhakushinov — Cand. Sci. (Med.), Senior lecturer of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Maykop State Technological University.

<https://orcid.org/0009-0005-0279-7417>

Sergey P. Lysenkov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Physiology and General Pathology, Maykop State Technological University.

<https://orcid.org/0000-0003-1179-8938>

Natalia B. Korchazhkina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Educational Activities and Rehabilitation, Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery.

<https://orcid.org/0000-0001-6913-8778>

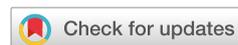
Dmitriy V. Muzhenya ✉ — Cand. Sci. (Biology), Assoc. Prof., Department of Physiology and General Pathology, Maykop State Technological University.

<https://orcid.org/0000-0002-4379-0634>

Aminat R. Tuguz — Dr. Sci. (Biology), Prof., Department of Botany, Research Institute of Complex Problems, Immunogenetic Laboratory, Adyghe State University.

<https://orcid.org/0000-0002-7493-7192>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Инфантильная форма болезни Помпе с CRIM-отрицательным статусом, долгосрочное наблюдение за эффектом ферментозаместительной терапии: клинический случай

Д.Р. Сабилова^{1,2}✉, Д.И. Садыкова^{1,2}, А.А. Кучерявая², А.А. Кашина¹, Л.А. Сабилова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бутлерова, д. 49, г. Казань, 420012, Россия.

² Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Оренбургский тракт, д. 140, г. Казань, 420138, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Инфантильная форма болезни Помпе — прогрессирующее и фатальное заболевание при отсутствии патогенетического лечения. Ферментозаместительная терапия рекомбинантной человеческой кислой альфа-глюкозидазой является способом лечения, увеличивающим продолжительность жизни пациентов при ранней диагностике и своевременном старте терапии. **Описание клинического случая.** Ребенок в возрасте 5 месяцев доставлен в кардиологическое отделение в государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан для обследования и уточнения диагноза. Родители пациентки жаловались на его одышку, малопродуктивный кашель, цианоз носогубного треугольника при беспокойстве, слабость, вялость при кормлении грудью, а также снижение аппетита вплоть до отказа от еды, постоянно увеличенный язык. При осмотре обнаружена макрогlossия и гиперсаливация, псевдогипертрофия икроножных мышц, одышка с участием вспомогательной мускулатуры, гепатомегалия, диффузная мышечная гипотония. Лабораторные исследования выявили у пациентки увеличение уровня аланинаминотрансферазы более четырех норм, аспартатамино-трансферазы более девяти норм, значимый подъем уровня креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, а также натрийуретического пептида. По данным эхокардиографии выявлена значительная гипертрофия миокарда как левого, так и правого желудочков. Принимая во внимание данные жалоб, анамнеза заболевания и клинического обследования, все вышеперечисленные изменения в лабораторных и инструментальных обследованиях, заподозрена группа наследственных болезней обмена (болезнь Помпе), что было подтверждено выраженным снижением активности фермента альфа-глюкозидазы до 0,12 мкмоль/л/ч в сухих пятнах крови с последующим проведением молекулярно-генетического исследования и выявлением компаунд-гетерозиготных мутаций в гене GAA. Было принято решение по жизненным показаниям начать специфическую ферментозаместительную терапию путем внутривенного введения рекомбинантной формы человеческой кислой альфа-глюкозидазы (алглюкозидазы альфа) в дозе 20 мг/кг/введение кратностью 1 раз в 2 недели. Кроме того, учитывая CRIM (cross-reactive immunological material)-отрицательный статус пациентки, для ответа на ферментозаместительную терапию проведена индукция иммунной толерантности, включающая в себя наиболее изученную комбинацию из трех препаратов: ритуксимаб, метотрексат и внутривенный иммуноглобулин. Результаты долгосрочного наблюдения за эффектом ферментозаместительной терапии дали положительный эффект в виде появления новых моторных навыков, снижения содержания внутриклеточных ферментов и натрийуретического пептида, уменьшения гипертрофии миокарда левого и правого желудочков. В дальнейшем ребенок нуждается в лечении пожизненно. **Заключение.** Информированность врачей о болезни Помпе предупредит рост диагностических ошибок и запущенных случаев. При раннем подтверждении возрастает эффективность имеющейся на сегодняшний день ФЗТ: возможность приостановить прогрессирование болезни, получить обратное развитие ее отдельных клинических проявлений, улучшить качество жизни пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Помпе, гликогеноз II типа, кислая альфа-глюкозидаза, кардиомиопатия, CRIM-статус, ферментозаместительная терапия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сабилова Д.Р., Садыкова Д.И., Кучерявая А.А., Кашина А.А., Сабилова Л.А. Инфантильная форма болезни Помпе с CRIM-отрицательным статусом, долгосрочное наблюдение за эффектом ферментозаместительной терапии: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(2):107–117. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-107-117>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ: от законного представителя пациентки (мамы) получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании, публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания — 08.08.2023 г.).

ВКЛАД АВТОРОВ: Д.Р. Сабилова, Д.И. Садыкова, А.А. Кучерявая, А.А. Кашина, Л.А. Сабилова — разработка концепции и дизайна исследования; А.А. Кашина, Л.А. Сабилова — сбор данных; Д.Р. Сабилова, Д.И. Садыкова, А.А. Кучерявая, А.А. Кашина, Л.А. Сабилова — анализ и интерпретация результатов, Д.Р. Сабилова, А.А. Кашина — обзор литературы, составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Л.А. Сабилова, А.А. Кучерявая, А.А. Кашина — критический пересмотр

© Сабилова Д.Р., Садыкова Д.И., Кучерявая А.А., Кашина А.А., Сабилова Л.А., 2024

черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Сабирова Дина Рашидовна, доцент, кандидат медицинских наук кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации». Адрес: ул. Бултерова, д. 49, г. Казань, 420012, Россия. E-mail: dinasabirova@mail.ru.

Получена: 04.09.2023 / Получена после доработки: 26.02.2024 / Принята к публикации: 15.03.2024

CRIM-negative infantile Pompe disease, long-term observation of the effect of enzyme replacement therapy: a clinical case

Dina R. Sabirova^{1,2}✉, Dinara I. Sadykova^{1,2}, Anna A. Kucheryavaya², Anzhela A. Kashina¹, Laysan A. Sabirova²

¹Kazan State Medical University, Butlerova str., 49, Kazan, 420112, Russia

²Children's Republican Clinical Hospital, Tatarstan, Orenburgsky trakt, 140, Kazan, 420138, Russia

ABSTRACT

Background. Infantile-onset form of Pompe disease (IOPD) comprises a progressive and fatal disease in the absence of pathogenetic treatment. Enzyme replacement therapy using biologically active recombinant human α -glucosidase alfa is considered as a treatment option to increase the life expectancy of patients with early diagnosis and timely initiation of therapy. **Case description.** A child aged 5 months was delivered to the Cardiology Department of Children's Republican Clinical Hospital (Tatarstan, Russia) for examination and clarification of the diagnosis. The patient's parents complained of his shortness of breath, unproductive cough, cyanosis of the nasolabial triangle when restless, weakness, lethargy during breastfeeding session, as well as decreased appetite up to refusal to eat, constantly enlarged tongue. The examination revealed macroglossia and hypersalivation, pseudohypertrophy of calf muscles, dyspnea involving the accessory muscles, hepatomegaly, diffuse muscular hypotonia. Laboratory tests revealed an increase in alanine aminotransferase level greater than four times the normal values, aspartate aminotransferase level — more than nine times, a significant rise of creatine phosphokinase and lactate dehydrogenase, as well as natriuretic peptide. Echocardiography revealed significant myocardial hypertrophy of both the left and right ventricles. Complaints, medical history, clinical examination, and all of the above changes in laboratory and instrumental examinations suggested a group of hereditary metabolic diseases (Pompe disease), confirmed by a pronounced decrease in the activity of the α -glucosidase enzyme to 0.12 $\mu\text{mol/l/h}$ in dry blood spots with subsequent molecular genetic study and detection of compound-heterozygous mutations in the GAA gene. It was decided to initiate specific enzyme replacement therapy by intravenous administration of a recombinant form of human acidic α -glucosidase (α -glucosidase alfa) at a dose of 20 mg/kg/injection in a frequency of once every 2 weeks. In addition, CRIM (cross-reactive immunological material)-negative status determined immune tolerance therapy, including the most studied combination of three drugs: rituximab, methotrexate, and intravenous immunoglobulin, as a response to enzyme replacement therapy. Long-term observation of the effect of enzyme replacement therapy brought positive results in the form of new motor skills, decreased content of intracellular enzymes and natriuretic peptide, reduction of myocardial hypertrophy of the left and right ventricles. In the future, the child needs lifelong treatment. **Conclusion.** Awareness of physicians about Pompe disease will prevent the growth in diagnostic errors and neglected cases. In case of early confirmation, the effectiveness of currently available ERT increases: the possibility to stop the disease progression, to reverse its individual clinical manifestations, and to improve the patient's quality of life.

KEYWORDS: Pompe disease, type II glycogenosis, acidic α -glucosidase, cardiomyopathy, CRIM-status, enzyme replacement therapy

FOR CITATION: Sabirova D.R., Sadykova D.I., Kucheryavaya A.A., Kashina A.A., Sabirova L.A. CRIM-negative infantile pompe disease, long-term observation of the effect of enzyme replacement therapy: a clinical case. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(2):107–117 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-107-117>

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

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

INFORMED CONSENT: Written informed voluntary consent was received from the legal representative of the patient (mother) for the publication of a description of clinical cases and the publication of photographic materials in a medical journal, including its electronic version (the date of signing — 08.08.2023).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: D.R. Sabirova, D.I. Sadykova, A.A. Kucheryavaya, A.A. Kashina, L.A. Sabirova — concept statement and contribution to the scientific layout; A.A. Kashina, L.A. Sabirova — data collection; D.R. Sabirova, D.I. Sadykova, A.A. Kucheryavaya, A.A. Kashina, L.A. Sabirova — analysis and interpretation of the results, D.R. Sabirova, A.A. Kashina — literature review, drafting the manuscript and preparing its final version; L.A. Sabirova, A.A. Kucheryavaya, A.A. Kashina — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Dina R. Sabirova, Assoc. Prof., Cand. Sci. (Med.), Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Russia. Address: Butlerova str., 49, Kazan, 420112, Russia. E-mail: dinasabirova@mail.ru.

Received: 04.09.2023 / Received after revision: 26.02.2024 / Accepted: 15.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Помпе (БП), или гликогеноз II типа, — редкая аутосомно-рецессивная лизосомальная болезнь накопления с полисистемными проявлениями. БП вызывается мутациями в гене GAA, который кодирует синтез фермента кислой альфа-глюкозидазы (GAA). Распространенность заболевания составляет от 1:40 000 до 1:140 000 живорожденных в зависимости от формы заболевания, этнической принадлежности и региона. Например, зарегистрированные случаи в Австрии и на Тайване составили 1 на 8684 и 1 на 17 000 соответственно, что намного выше общемировой оценки [1, 2].

Синтез фермента GAA начинается в эндоплазматическом ретикулуме, а сам процесс, при котором происходит распад гликогена до глюкозы, — в лизосомах. Мутация в гене GAA, расположенном на длинном плече 17-й хромосомы 17q25 и кодирующем синтез фермента, приводит к массивному накоплению гликогена в органах-мишенях, которыми являются скелетные мышцы, печень, сердечная мышца в результате отсутствия или дефицита кислой альфа-глюкозидазы [3]. На сегодняшний день ген GAA является единственным, связанным с болезнью Помпе.

Различают два фенотипа заболевания: с ранним (инфантильная форма БП) и поздним началом. БП с поздним началом подразделяют на детскую, ювенильную и взрослую. Инфантильная форма болезни Помпе отличается острым и быстро прогрессирующим течением заболевания в первые 6 месяцев жизни с развитием тяжелой кардио-респираторной недостаточности, что служит причиной летального исхода [1, 4–6]. Стандартом диагностики инфантильной формы БП является определение уровня активности фермента GAA методом сухих пятен крови с последующим проведением молекулярно-генетического исследования детей с пониженной активностью фермента для выявления мутации в гене GAA [7, 8].

Ферментозаместительная терапия (ФЗТ) алфлюкозидазой альфа на сегодня является одним из доступных методов лечения инфантильной формы болезни. Опыт зарубежных коллег хорошо продемонстрировал эффект от ФЗТ: она улучшает выживаемость пациентов и улучшает качество их жизни. Рекомендованная дозировка составляет 20 мг/кг 1 раз в две недели [2].

Всем пациентам при выявлении мутаций в гене GAA, характерных для БП, также необходимо оценивать CRIM-STATUS — Cross-reactive immunological material (статус перекрестно-реактивного иммунологического материала). Пациенты с остаточной активностью фермента GAA классифицируются как CRIM-положительные, пациенты с полным отсутствием фермента относятся к CRIM-отрицательным. CRIM-STATUS напрямую влияет на тактику дальнейшего ведения и прогноз жизни детей с инфантильной формой болезни Помпе, поскольку дети с CRIM-отрицательным статусом показывают слабый ответ на проводимую ФЗТ, т. к. их организм распознает рекомбинантную человеческую кислую альфа-глюкозидазу (алфлюкозидазу альфа) как чужеродный иммуногенный материал и вырабатывает к ней высокий титр нейтрализующих антител

[4–7]. Наиболее изучена сегодня комбинация из трех препаратов, включающая в себя ритуксимаб (RTX), метотрексат (MTX) и внутривенный иммуноглобулин (IVIg) [2].

«Золотым стандартом» определения CRIM-статуса является вестерн-блоттинг лизатов фибробластов кожи. На сегодняшний день это исследование в России не проводится. Однако с высокой точностью его также можно предсказать на основании выявленных мутаций гена GAA более чем у 90 % пациентов в соответствии с базой мутаций, созданных Центром Помпе в Роттердаме [6, 7, 9].

Актуальность информирования врачей о болезни Помпе обоснована необходимостью ее ранней диагностики и своевременном старте патогенетической ферментозаместительной терапии рекомбинантной человеческой кислой альфа-глюкозидазой.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Информация о пациенте

Пациентка Ф., 5 мес., поступила в государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ») в порядке перевода из государственного автономного учреждения здравоохранения «Кукморская центральная районная больница» (Кукморская ЦРБ) с жалобами на одышку, малопродуктивный кашель, цианоз носогубного треугольника при беспокойстве, слабость, вялость при кормлении грудью, а также снижение аппетита вплоть до отказа от еды, повышенную потливость, увеличенный язык.

Анамнез жизни: ребенок рожден от 2-й беременности, от 2-х срочных родов на сроке 39 нед. Масса при рождении 3640 г, рост 50 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Пренатально при ультразвуковом исследовании плода патологии не выявлено. После рождения отмечалась вялость во время акта сосания, срыгивание, умеренная брадикардия, ввиду чего была переведена в отделение патологии новорожденных, где по данным лабораторно-инструментальных методов обследования были выявлены следующие изменения (референсные значения указаны в скобках): увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) — 134,4/229,1 Ед/л (<56 Ед/л/<58 Ед/л), подъем креатинфосфокиназы (КФК) — 688 Ед/л (<652 Ед/л), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — 597 Ед/л (<451 Ед/л). При проведении эхокардиографии (ЭХО-КГ) — гипертрофия миокарда правого желудочка (ПЖ) и левого желудочка (ЛЖ). По стабилизации состояния была выписана на амбулаторный этап для дальнейшего наблюдения с рекомендациями контрольного обследования.

Анамнез заболевания: со слов мамы, у ребенка с рождения наблюдался пониженный аппетит, низкие прибавки в весе, полуоткрытый рот с увеличенным языком, отставание в моторном развитии. В возрасте 5 мес. ребенок заболел остро с появления влажного кашля, стонущего дыхания, вялости, цианоза носогубного треугольника. Госпитализирована в государственное автономное учреждение здравоохранения «Кукморская центральная

районная больница» 31.08.2022 г. с диагнозом «Острый обструктивный бронхит. ДН II. Дефект межпредсердной перегородки (далее ДМПП). Гипертрофия миокарда левого и правого желудочков». В связи с отсутствием эффекта от получаемой терапии (антибиотикотерапия, ингаляции) 2.09.2022 г. ребенок направлен в приемное отделение ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ». По тяжести состояния госпитализирована в отделение реанимации, после стабилизации состояния переведена в кардиологическое отделение 5.09.2022 г.

Аллергологический анамнез: неотягощен.

Наследственный анамнез: среди известных родственников проявления генетических заболеваний не отмечены.

Физикальная диагностика

Данные объективного осмотра: состояние тяжелое за счет признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН), респираторного синдрома, белково-энергетической недостаточности умеренной степени (вес — 5300 г, вес к возрасту по z-score — 3.33). При осмотре беспокоится, голос тихий, плач непродолжительный, малоэмоциональный, обращает на себя внимание макроглоссия и гиперсаливация, псевдогипертрофия икрожных мышц. Выраженная диффузная мышечная гипотония, сухожильные рефлексы живые, D = S, реакция на болевые раздражители замедлена и снижена, не ест, отсутствует интерес к еде и к игрушкам. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Периферических отеков нет. Тургор мягких тканей

снижен. Кожные покровы бледно-серой окраски, цианоз носогубного треугольника при беспокойстве. В акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 66 в минуту, насыщение кислородом (SpO₂) — 88–94%. Легкие — ясный легочный звук. Аускультативно — ослабление дыхания в верхних отделах спереди, единичные мелкопузырчатые хрипы в верхних отделах легких, больше справа. Тоны сердца — ясные, ритмичные, систолический шум средней интенсивности вдоль левого края грудины, умеренная тахикардия, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 154–178 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется на 2 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Мочепуспускание не нарушено, стул регулярный.

Предварительный диагноз

Предварительный диагноз: гипертрофическая кардиомиопатия. недостаточность кровообращения (НК) 2 Б, III функциональный класс (ФК) по Ross. болезнь Помпе (?).

Временная шкала

Хронология развития болезни и прогноз пациентки Ф. представлены на рисунке 1.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены по прибытии пациентки в ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», референсные значения указаны в скобках).

Клинический анализ крови, клинический анализ мочи (проведены в приемном покое) — без патологии.



Рис. 1. Хронология развития болезни у пациентки Ф.: ключевые события и прогноз

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям SCARE). Сокращения: Кукморская ЦРБ — государственное автономное учреждение здравоохранения «Кукморская центральная районная больница»; БОС — бронхообструктивный синдром; ДН — дыхательная недостаточность; ДМПП — дефект межпредсердной перегородки; ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек; ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» — приемно-диагностическое отделение государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; НК — нарушение кровообращения; ФЭТ — ферментозаместительная терапия.

Fig. 1. Patient F: course of disease, key events and prognosis

Note: the schematic diagram was performed by the authors (according to SCARE recommendations). Abbreviations: Кукморская ЦРБ — Kuktorskaya Central District Hospital; БОС — broncho-obstructive syndrome; ДН — respiratory failure; ДМПП — atrial septal defect; ЛЖ — left ventricle; ПЖ — right ventricle; ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» — Reception and Diagnostic Department of Children's Republican Clinical Hospital (Tatarstan, Russia); НК — impaired circulation; ФЭТ — enzyme replacement therapy.

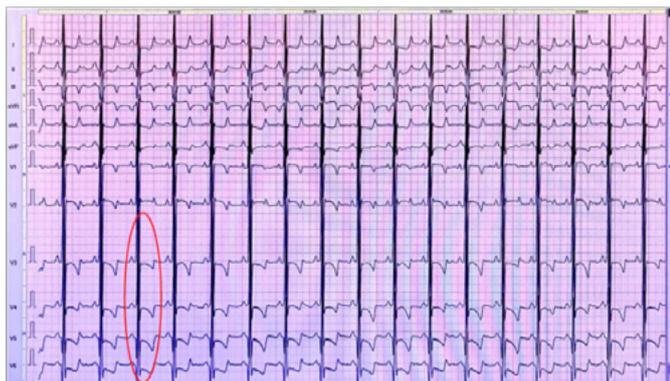


Рис. 2. Нарушение проведения по правой ножке пучка Гиса. Признаки увеличения желудочков сердца и правого предсердия. Нарушение процессов реполяризации: подъем сегмента ST в AVR — 2 мм, V1–V2–1,5–2 мм. Депрессия сегмента ST в большинстве отведений до 2,0 мм (выделено фигурой)

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 2. Conduction disturbance along the right bundle branch. Signs of enlarged ventricles of the heart and right atrium. Repolarization disorder: ST segment elevation in AVR — 2 mm, V1–V2–1.5–2 mm. ST segment depression in most leads up to 2.0 mm (highlighted)

Note: photo taken by the authors

Биохимический анализ крови (проведен в приемном покое): зарегистрировано значимое увеличение уровня КФК — 995 Ед/л (38–174 Ед/л), АЛТ — 187,9 Ед/л (0–41 Ед/л), АСТ — 384,5 Ед/л (0–40 Ед/л), натрийуретического пептида (NT-proBNP) (от 05.09.2022 г.) — 15000 пг/мл (<200 пг/мл).

Инструментальные исследования (выполнены в ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ»).

Электрокардиограмм (ЭКГ) (от 02.09.2022 г.): ЧСС 108–120 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца (НПЭОС). Нарушение проведения по правой ножке пучка Гиса (ПНПГ). Признаки увеличения желудочков сердца и правого предсердия. Нарушение процессов реполяризации: подъем сегмента ST в AVR — 2 мм, V1–V2–1,5–2 мм. Депрессия сегмента ST в большинстве отведений до 2,0 мм (рис. 2).

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) (от 02.09.2022 г.): при проведении трансторакальной ЭхоКГ выявлена выраженная гипертрофия стенок ЛЖ и ПЖ с уменьшением объема полостей желудочков (рис. 3).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца (05.09.2022 г.): при проведении МРТ сердца выявлена диффузная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), межжелудочковая перегородка (МЖП) 9,5–10 мм, задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) 8–8,5 мм (рис. 4).

Рентгеновский снимок органов грудной клетки (02.09.2022 г.): снимок выполнен в прямой проекции, обращает на себя внимание выраженная кардиомегалия. Увеличение КТИ до 65% (рис. 5).

Принимая во внимание данные анамнеза заболевания и клинического обследования, все вышеперечисленные изменения в лабораторных и инструментальных обследо-

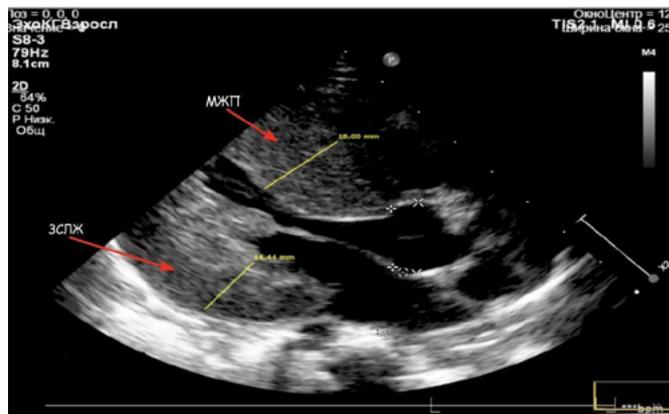


Рис. 3. Трансторакальная эхокардиография. Выраженная гипертрофия миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ)

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 3. Transthoracic echocardiography. Severe myocardial hypertrophy of interventricular septum (МЖП) and the posterior wall of the left ventricle (ЗСЛЖ)

Note: photo taken by the authors

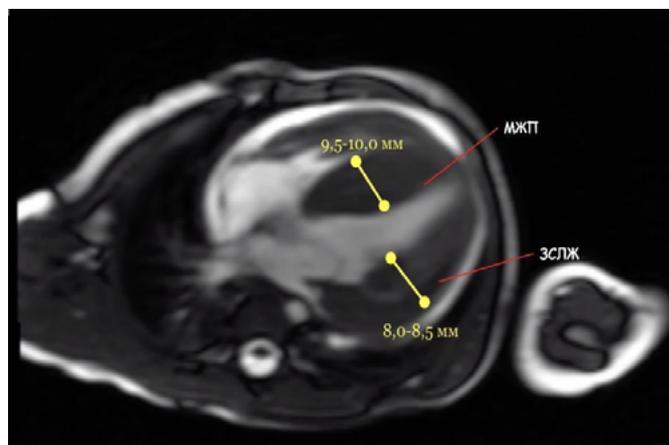


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография сердца. Диффузная гипертрофия миокарда левого желудочка, умеренная гипертрофия стенки правого желудочка (9,5–10,0 мм; 8,0–8,5 мм соответственно)

Примечание: фотография выполнена авторами. Сокращения: МЖП — миокард межжелудочковой перегородки; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка.

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the heart. Diffuse left ventricular myocardial hypertrophy, moderate right ventricular wall hypertrophy (9.5–10.0 mm; 8.0–8.5 mm, respectively)

Note: photo taken by the authors. Abbreviations: МЖП — interventricular septal myocardium; ЗСЛЖ — posterior wall of the left ventricle

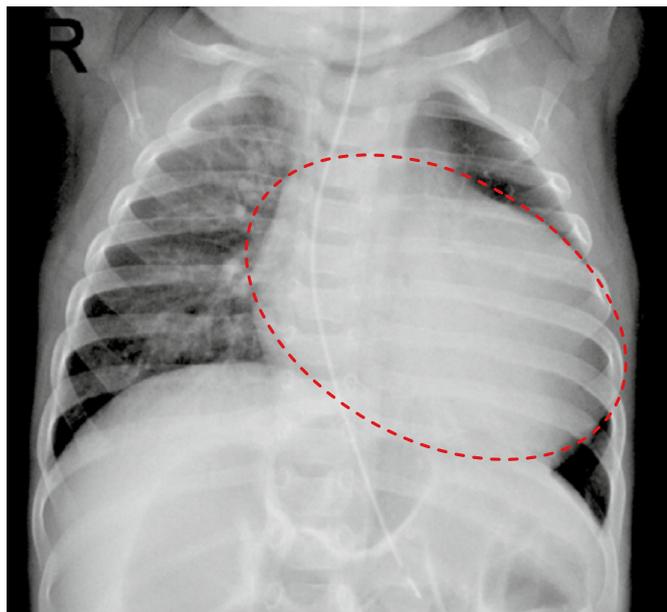


Рис. 5. Кардиомегалия (выделено фигурой)
Примечание: фотография выполнена авторами.
Fig. 5. Cardiomegaly (highlighted)
Note: photo taken by the authors

Генетический скрининг и определение активности фермента

19.09.2023 г. проведена тандемная масс-спектрометрия (ТМС) (федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», Лаборатория наследственных болезней обмена веществ). Выявлено снижение активности фермента альфа-глюкозидазы до 0,12 мкмоль/л/ч (норма 1–25 мкмоль/л/ч). 3.10.2023 молекулярно-генетическим исследованием (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», Лаборатория селективного скрининга) методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена GAA — в экзоне 16 выявлен вариант с.2269C > T (p.Gln757Ter), описанный в базе данных о мутациях генов человека (HGMD) как патогенный (CM074877); в экзоне 19 выявлен вариант с. 2662G > T (p.Glu888Ter), описанный в HGMD как патогенный (CM074881). Ребенок унаследовал компаунд гетерозиготную мутацию (две разные мутации в одном гене). В анализе выявленных мутаций в соответствии с базой данных мутаций, созданных Центром Помпе в Роттердаме, отмечена ассоциация с потенциально очень тяжелым течением заболевания, оба нуклеотидных варианта имеют CRIM-отрицательный статус [9].

Клинический диагноз

На основании полученных результатов обследования диагноз был верифицирован: Инфантильная форма болезни Помпе с CRIM-отрицательным статусом. Гипертрофическая кардиомиопатия, НК 2 Б, ФК III по Ross. Белково-энергетическая недостаточность умеренной степени, смешанной этиологии.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика младенческой формы болезни Помпе проводится со всеми заболеваниями, основным клиническим проявлением которых является синдром вялого ребенка: 1) дефицит мембранного белка 2, связанный с лизосомами, который проявляется гипертрофической кардиомиопатией, мышечной слабостью и гипотонией (гликогеноз Pb, Данона); 2) нарушения митохондриальной и дыхательной цепей, которые могут проявляться гипотонией, кардиомиопатией, гепатомегалией и судорогами; 3) нарушения окисления жирных кислот, включая дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы с очень длинной цепью, дефицит длинноцепочечной 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы, дефицит переносчика карнитина, дефицит карнитин-ацилкарнитинтранслоказы и дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы типа 2, которые могут проявляться в младенчестве с гипертрофической кардиомиопатией с некетотической гипогликемией; 4) другая детская гипотония без кардиомиопатии, включая спинальную мышечную атрофию 1 типа и гликогеноз типа IIIa.

При других врожденных миопатиях может отсутствовать поражение сердца, и поэтому они не так часто учитываются при дифференциальной диагностике классического инфантильного дефицита GAA [3].

Медицинские вмешательства

При поступлении в ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» пациентке назначена терапия хронической сердечной недостаточности согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность у детей» от 2016 г.: каптоприл (из расчета 0,8 мг/кг/сут) в дозе 2,5 мг 2 раза/день; спиронолактон (из расчета 2 мг/кг/сут) дважды в день: в 16:00 — в дозе 6,25 мг (¼ табл.), в 20:00 — в дозе 6,25 мг (¼ табл.); анаприлин (1,25 мг/кг/сут) в дозе 2,5 мг 3 раза/день в 6:00–14:00–22:00; фуросемид (из расчета 2,5 мг/кг/сут) в дозе 5 мг 3 раза/день. После молекулярно-генетического подтверждения диагноза «Болезнь Помпе» решено назначить по жизненным показаниям специфическую ферментозаместительную терапию (ФЗТ) путем внутривенного введения рекомбинантной формы человеческой кислой альфа-глюкозидазы (алглюкозидазы альфа) в дозе 20 мг/кг/введение кратностью 1 раз в 2 недели (10.11.2022 г.). Кроме того, учитывая CRIM-отрицательный статус пациентки, для ответа на ФЗТ проведена индукция иммунной толерантности, включающая в себя наиболее изученную комбинацию из трех препаратов: ритуксимаб (с целью селективного ингибирования В-лимфоцитов) в дозе 12,5 мг/кг внутривенно за 2 дня до первого введения алглюкозидазы альфа (08.11.2022 г.), затем курсом на 6–13–20 день; метотрексат (для устранения делящихся лимфоцитов, теоретически устраняя гhGAA-специфические Т-клетки и остаточные В-клетки) в дозе 0,4 мг/кг подкожно схематично в 1–2–3-й день от старта ФЗТ, затем на 14–15–16 и 28–29–30-й день; внутривенный иммуноглобулин (с целью иммунной модуляции и защиты от инфекционных агентов) в дозе 0,5 г/кг внутривенно в 1-й день старта ФЗТ, затем курсом на 28–56–84-й день, В комплексе с основным лечением ребенок получал ре-

абилитационные мероприятия: постуральный контроль, включающий в себя поддержание определенного постурального положения, облегчение произвольных движений, возвращение равновесия в ответ на внешние воздействия, общеукрепляющий массаж, биоптрон «зеленым цветом» на область ладоней, стоп, глазниц, шейного отдела позвоночника. После стабилизации состояния пациентки была выписана домой с рекомендациями продолжения терапии ХСН и госпитализацией в ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» каждые 2 недели для продолжения ФЗТ алглукосидазой альфа.

Динамика и исходы

На фоне проводимой ФЗТ и симптоматической терапии отмечается клиническое улучшение: уменьшение выраженности макроглоссии, гипертрофии икроножных мышц, уменьшение выраженности симптомов дыхательной недостаточности, снижение активности ферментов в лабораторных анализах (рис. 6, 7).

Ребенок стал самостоятельно сидеть, появились игровые навыки, заинтересованность, стала понимать обращенную к ней речь, улучшился эмоциональный статус, появились новые моторные навыки. Мышечный тонус диффузно снижен. Сухожильные рефлексы снижены, больше с ног, S = D. Чувствительность сохранена. По ЭхоКГ — значимое уменьшение выраженности гипертрофии миокарда и снижению массы миокарда (рис. 8, табл.). В настоящее время толщина межжелудочковой перегородки 11 мм, которая остается стабильной в течение последних 5 месяцев и значительно уменьшилась по сравнению с самым высо-

ким значением (19 мм) непосредственно перед началом ФЗТ. Учитывая вышеперечисленные данные, отмечается положительная динамика на фоне проведения ФЗТ.

На момент написания статьи пациентке 1 год 6 мес., она получила уже 21 инфузию ФЗТ препаратом алглукосидаза альфа в дозе 20 мг/кг/введение кратностью 1 раз в 2 недели (в условиях ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ») в/в капельно медленно. Инфузии переносит удовлетворительно. Кроме того, ежедневно получает терапию хронической сердечной недостаточности: бисопролол в дозе 0,9 мг однократно утром; спиронолактон дважды в день в дозе 6,25 мг (в 16:00, 20:00); каптоприл в дозе 2,5 мг 3 р/день (7:00–15:00–23:00), гидрохлортиазид в дозе 6,25 мг однократно днем. В комплексе с основным лечением получает общеукрепляющий массаж в домашних условиях. В дальнейшем лечение необходимо продолжить пожизненно.

Прогноз

Прогноз относительно благоприятный. При ранней диагностике возрастает эффективность имеющейся на сегодняшний день ферментозаместительной терапии: возможность приостановить прогрессирование болезни, получить обратное развитие ее отдельных клинических проявлений, улучшить качество жизни пациентки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует первый опыт ведения и лечения пациентки с инфантильной формой болезни Помпе с CRIM-отрицательным статусом в Республике Татарстан. Симптомы заболевания обычно

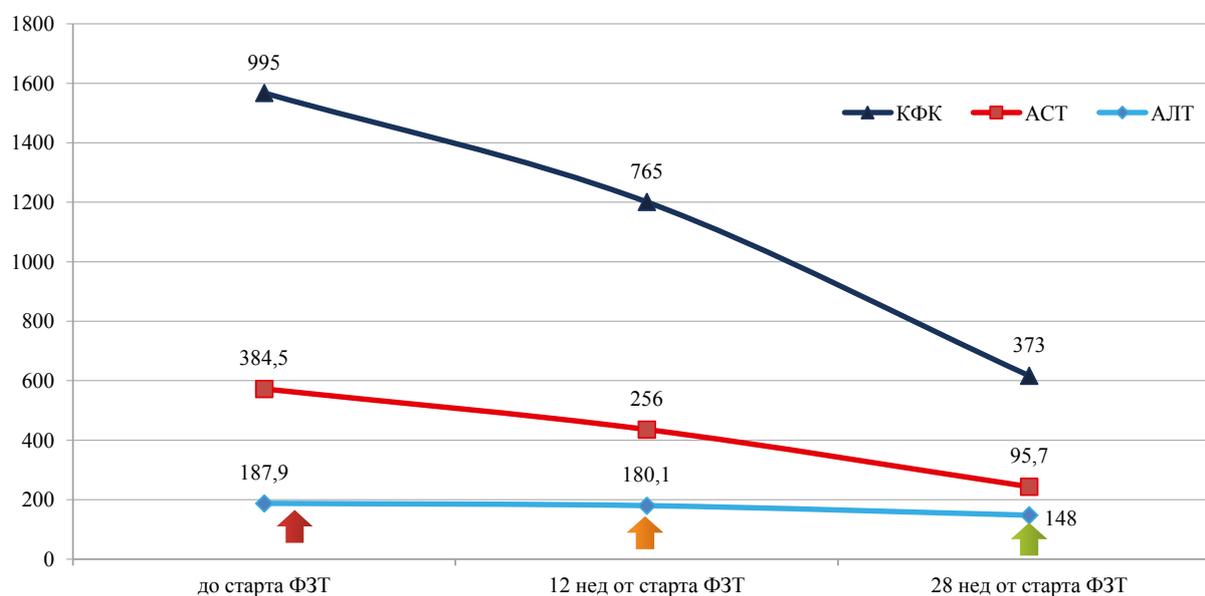


Рис. 6. Динамика биохимических (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы) показателей крови (Ед/л) пациентки Ф. на фоне проведения ферментозаместительной терапии

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; КФК — креатинфосфокиназа.

Fig. 6. Dynamics of biochemical (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatine phosphokinase) blood parameters (U/L) of patient F. against the background of enzyme replacement therapy

Note: performed by the authors. Abbreviations: АЛТ — alanine aminotransferase; АСТ — aspartate aminotransferase; КФК — creatine phosphokinase

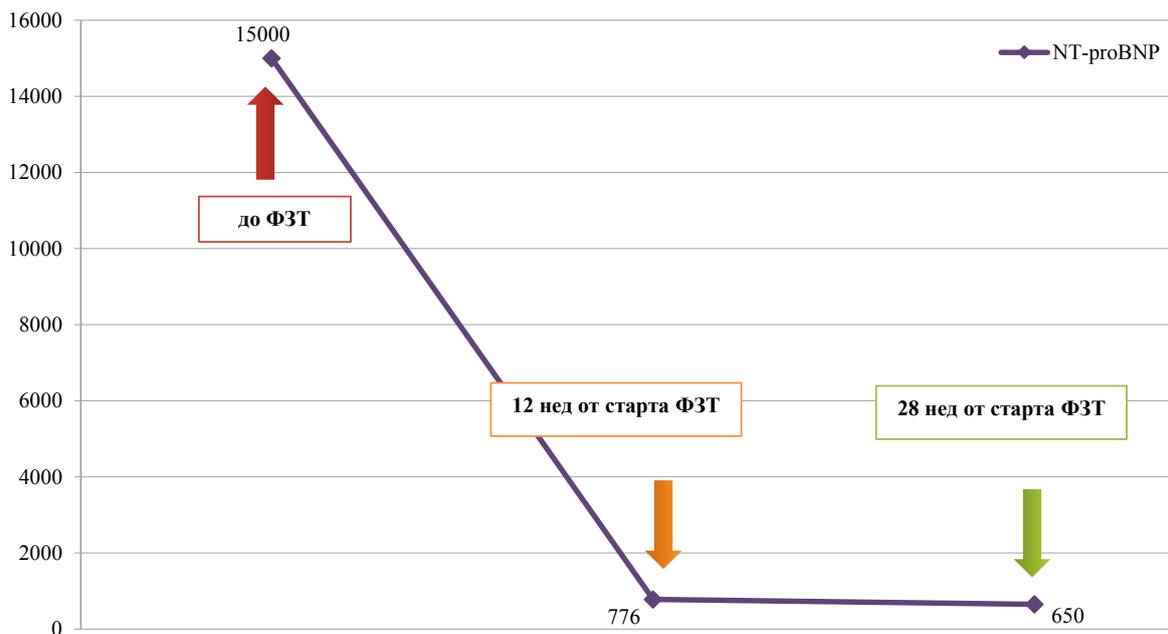


Рис. 7. Динамика содержания натрийуретического пептида (пг/мл) в крови пациентки Ф. на фоне проведения ферментозаместительной терапии

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: NT-proBNP — натрий уретический пептид.

Fig. 7. Dynamics of natriuretic peptide content (pg/mL) in the blood of patient F. against the background of enzyme replacement therapy

Note: performed by the authors. Abbreviations: NT-proBNP — natriuretic peptide

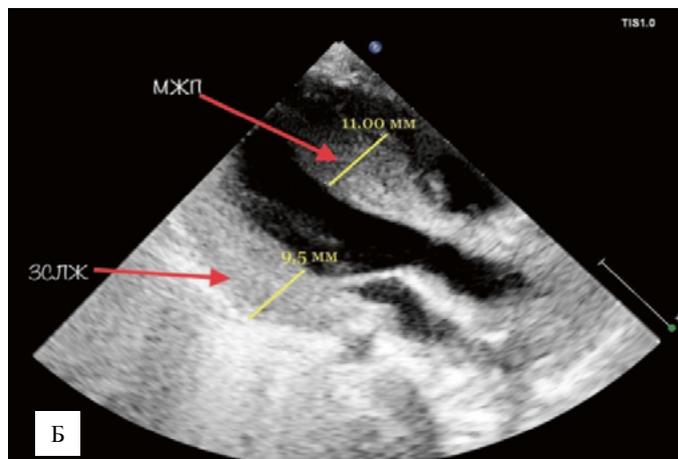
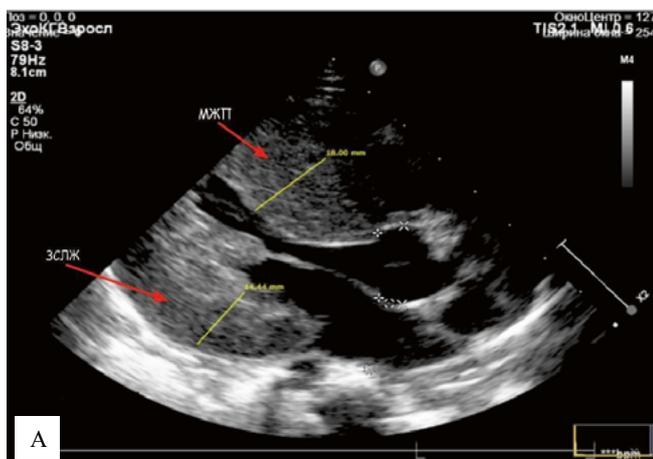


Рис. 8. Динамика трансторакальной эхокардиографии на фоне проводимой ферментозаместительной терапии: А — до ферментозаместительной терапии; Б — на фоне проводимой ферментозаместительной терапии, отмечается уменьшение выраженности гипертрофии миокарда — МЖП (11 мм) и ЗСЛЖ (9,5 мм)

Примечание: фотографии выполнены авторами. Сокращение: МЖП — миокард межжелудочковой перегородки; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка.

Fig. 8. Dynamics of transthoracic echocardiography against the background of ferment replacement therapy: А — before enzyme replacement therapy; Б — against the background of enzyme replacement therapy, a decrease in the severity of myocardial hypertrophy — МЖП (11 mm) and ЗСЛЖ (9.5 mm)

Note: photos taken by the authors. Abbreviations: МЖП — interventricular septal myocardium; ЗСЛЖ — posterior wall of the left ventricle

Таблица. Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии на фоне проводимой ферментозаместительной терапии

Table. Dynamics of transthoracic echocardiography against the background of ferment replacement therapy

Показатели	ЕД изм.	02.09.2022	21.10.2022	18.04.2023	01.09.2023
Толщина ММЖП	мм	18,0	19,0	15,9	11,0
Толщина ЗСЛЖ	мм	14,4	13,6	10,0	9,5
Толщина передней стенки ПЖ	мм	7,7	7,5	6,3	5,5
Масса миокарда ЛЖ	гр	92,0	91,0	75,4	53,6

Примечание: ММЖП — миокард межжелудочковой перегородки; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ПЖ — правый желудочек; ЛЖ — левый желудочек.

Note: ММЖП — interventricular septal myocardium; ЗСЛЖ — posterior wall of the left ventricle; ПЖ — right ventricle; ЛЖ — left ventricle

развиваются в течение первых нескольких месяцев жизни, средний возраст составляет 2 месяца, а диагноз ставится в 4,7 месяца. Было продемонстрировано, что раннее появление симптомов увеличивает риск ранней смерти на 1-м году жизни, в основном из-за кардиореспираторной недостаточности [1]. Клиническое течение в значительной степени зависит от конкретной мутации и уровня остаточной активности фермента GAA.

Инфантильная форма болезни Помпе является наиболее тяжелой, характеризуется быстро прогрессирующей гипертрофической кардиомиопатией, сопровождается обструкцией оттока из левого желудочка, мышечной гипотонией и выраженной слабостью, дыхательной недостаточностью и прогрессирующей потерей самостоятельного дыхания. Частыми проявлениями являются одышка, проблемы с кормлением и макроглоссия. Моторное развитие значительно задерживается, а такие навыки, как переворачиваться, самостоятельно сидеть или стоять, часто не достигаются. Лишь небольшой процент пациентов, не получающих лечения, доживает до 1 года. Основной причиной смерти является сердечная и дыхательная недостаточность.

Доступная на сегодняшний день ферментозаместительная терапия существенно изменила течение БП, значительно увеличив выживаемость и улучшив качество жизни пациентов, долгосрочные клинические результаты: отмечено стойкое улучшение сердечных показателей с выраженным снижением индекса массы левого желудочка и толщины стенки левого желудочка, коррекция аномальных параметров ЭКГ, улучшение сердечной функции. К сожалению, ответ на ФЗТ неоднороден и зависит от множества факторов: возраст пациента на момент старта ФЗТ, степень выраженности ХСН, CRIM-статус, вид мутации гена в соответствии с базой данных мутаций, созданных Центром Помпе в Роттердаме, дозы ФЗТ и выработки нейтрализующих антител в ответ на введение рекомбинантной человеческой алглюкозидазы-альфа [10–13].

На основе литературных данных зарубежных коллег и опыта федеральных центров Российской Федерации, перед стартом ФЗТ однозначно необходимо проведение индукции иммунной толерантности для уменьшения выработки к рекомбинантной форме человеческой кислой альфа-глюкозидазе (алглюкозидазе альфа) титра нейтрализующих антител. Разработаны различные схемы лечения у пациентов с инфантильной формой БП с CRIM-отрицательным статусом [11]. Например, описана схема:

ритуксимаб, микофенолат, внутривенный иммуноглобулин. Одним из ограничений протокола является задержка начала ФЗТ на 3 недели, что может привести к необратимому повреждению мышц. Быстрое определение CRIM-статуса важно и должно быть проведено до инициации ФЗТ, но не должно задерживать начало ФЗТ.

Консилиумом было принято решение использовать схему из трех препаратов, включающую ритуксимаб, метотрексат, внутривенный иммуноглобулин, коротким курсом в течение 5 недель. Данная комбинированная терапия направлена на различные клетки иммунной системы (В- и Т-клетки).

Впервые сообщили об этом протоколе итальянские коллеги (Vanugaria et al., 2013) на примере личного клинического опыта. Комбинация из данных трех препаратов значительно предотвращала образование антител и улучшила исходы заболевания, минимизировала нежелательные реакции, снижала потребность в искусственной вентиляции легких, улучшала двигательные способности и увеличивала общую выживаемость пациентов. Данная комбинация доказала свою безопасность и эффективность для достижения долгосрочной иммунной толерантности к ФЗТ. Конечно, перед выбором данного протокола необходимо оценивать клиническое состояние пациента, наличие факторов риска и соотношение риска и пользы для конкретного случая [11].

Алглюкозидаза альфа — это жизненно важный препарат, который продлевает выживаемость и замедляет прогрессирование заболевания, но не является оптимально эффективным для лечения болезни Помпе. Поэтому в будущем существует необходимость в разработке препаратов следующего поколения, которые преодолевают вышеупомянутые препятствия для повышения клинической эффективности [14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфантильная форма болезни Помпе, несомненно, требует обширного дифференциально-диагностического поиска. Опыт применения алглюкозидазы альфа привел к лучшему пониманию болезни Помпе и проблем, которые необходимо преодолеть для разработки более совершенных методов лечения, таких как ФЗТ нового поколения. Благодаря широкому внедрению в медицинскую практику генетических методов исследования и имеющейся на сегодняшний день ФЗТ возможна ранняя диагностика

и своевременный старт лечения данного заболевания, а индукция иммунной толерантности у CRIM-негативных пациентов может уменьшить образование нейтрализующих антител к алглюкозидазе-альфа, усилив эффективность

терапии. Это приведет к улучшению качества жизни пациентов и замедлению прогрессирования заболевания, что мы наглядно продемонстрировали на примере нашего клинического случая.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Marques JS. The Clinical Management of Pompe Disease: A Pediatric Perspective. *Children (Basel)*. 2022;9(9):1404. <https://doi.org/10.3390/children9091404>
- Gragnaniello V, Deodato F, Gasperini S, Donati MA, Canessa C, Fecarotta S, Pascarella A, Spadaro G, Concolino D, Burlina A, Parenti G, Strisciuglio P, Fiumara A, Casa RD. Immune responses to alglucosidase in infantile Pompe disease: recommendations from an Italian pediatric expert panel. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):41. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01219-4>
- Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):928–942. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0655-y>
- Poelman E, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos-de Haan MA, van den Hout JMP, Bronsema KJ, van de Merbel NC, van der Ploeg AT, Pijnappel WWM. High Sustained Antibody Titers in Patients with Classic Infantile Pompe Disease Following Immunomodulation at Start of Enzyme Replacement Therapy. *J Pediatr*. 2018;195:236–243.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.11.046>
- Kazi ZB, Desai AK, Troxler RB, Kronn D, Packman S, Sabbadini M, Rizzo WB, Scherer K, Abdul-Rahman O, Tanpaiboon P, Nampoothiri S, Gupta N, Feigenbaum A, Niyazov DM, Sherry L, Segel R, McVie-Wylie A, Sung C, Joseph AM, Richards S, Kishnani PS. An immune tolerance approach using transient low-dose methotrexate in the ERT-naïve setting of patients treated with a therapeutic protein: experience in infantile-onset Pompe disease. *Genet Med*. 2019;21(4):887–895. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0270-7>
- Li C, Desai AK, Gupta P, Dempsey K, Bhamhani V, Hopkin RJ, Ficcioglu C, Tanpaiboon P, Craigen WJ, Rosenberg AS, Kishnani PS. Transforming the clinical outcome in CRIM-negative infantile Pompe disease identified via newborn screening: the benefits of early treatment with enzyme replacement therapy and immune tolerance induction. *Genet Med*. 2021;23(5):845–855. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01080-y>
- Савостьянов К.В., Никитин С.С., Карпачёва К.Е. Лабораторные исследования и болезнь Помпе: от подозрения до мониторинга терапии. *Журнал нервно-мышечные болезни*. 2019;9(4):26–33. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2016-6-1-54-62>
Savost'yanov KV, Nikitin SS, Karpacheva KE. Laboratory studies and Pompe disease: from suspicion to therapy monitoring. *Neuromuscular Diseases*. 2016;6(1):54–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2016-6-1-54-62>
- Meena NK, Raben N. Pompe Disease: New Developments in an Old Lysosomal Storage Disorder. *Biomolecules*. 2020;10(9):1339. <https://doi.org/10.3390/biom10091339>
- Савостьянов К.В., Пушков А.А., Басаргина Е.Н., Кузенкова Л.М., Мазанова Н.Н., Гандаева Л.А., Жарова О.П., Рябова Е.Е., Жанин И.С., Фисенко А.П. Селективный скрининг и молекулярная характеристика российских пациентов с болезнью Помпе. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2021;2(4):203–215. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-4-203-215>
- Savostyanov KV, Pushkov AA, Basargina EN, Kuzenkova LM, Mazanova NN, Gandaeva LA, Zharova OP, Ryabova EE, Zhanin IS, Fisenko AP. Selective screening and molecular characteristics of Russian patients with Pompe disease. *L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2021;2(4):203–215. (In Russ.). <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-4-203-215>
- Desai AK, Baloh CH, Sleasman JW, Rosenberg AS, Kishnani PS. Benefits of Prophylactic Short-Course Immune Tolerance Induction in Patients With Infantile Pompe Disease: Demonstration of Long-Term Safety and Efficacy in an Expanded Cohort. *Front Immunol*. 2020;11:1727. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01727>
- Poelman E, Hoogeveen-Westerveld M, van den Hout JMP, Bredius RGM, Lankester AC, Driessen GJA, Kamphuis SSM, Pijnappel WWM, van der Ploeg AT. Effects of immunomodulation in classic infantile Pompe patients with high antibody titers. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):71. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1039-z>
- Park KS. Carrier frequency and predicted genetic prevalence of Pompe disease based on a general population database. *Mol Genet Metab Rep*. 2021;27:100734. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100734>
- Darwish RK, Rabie WA, El Abd DM, Selim LA, Seliem ZS, Lotfy SA, Mehane DA. Genetic variants of Pompe disease among a sample of Egyptian pediatric patients. *Gene Reports*. 2022 Jun;27:101631. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101631>
- Do HV, Khanna R, Gotschall R. Challenges in treating Pompe disease: an industry perspective. *Ann Transl Med*. 2019;7(13):291. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.04.15>
- Tiraboschi G, Marchionni D, Tuffal G, Fabre D, Martinez JM, Haack KA, Miossec P, Kittner B, Daba N, Hurlin F. Population pharmacokinetic modeling and dosing simulation of avalglucosidase alfa for selecting alternative dosing regimen in pediatric patients with late-onset pompe disease. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2023;50(6):461–474. <https://doi.org/10.1007/s10928-023-09874-8>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сабирова Дина Рашидовна ✉ — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач — детский кардиолог государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан. <https://orcid.org/0000-0003-0501-405X>

Садыкова Динара Ильгизовна — доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный детский специалист-кардиолог ПФО, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://orcid.org/000-0002-6662-3548>

Кучерявая Анна Александровна — врач-педиатр государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

<https://orcid.org/0000-0003-4288-3297>

Кашина Анжела Александровна — ординатор второго года обучения кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-педиатр. <https://orcid.org/0009-0001-1560-0186>

Сабирова Ляйсан Анваровна — врач-педиатр государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

<https://orcid.org/0009-0003-0338-2489>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dina R. Sabirova ✉ — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Russia; Pediatric Cardiologist, Children's Republican Clinical Hospital, Tatarstan, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-0501-405X>

Dinara I. Sadykova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Freelance Pediatric Cardiologist of the Volga Federal District, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/000-0002-6662-3548>

Anna A. Kucheryavaya — Pediatrician, Children's Republican Clinical Hospital, Tatarstan, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-4288-3297>

Anzhela A. Kashina — Pediatrician; Second-year Resident, Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0009-0001-1560-0186>

Laysan A. Sabirova — Pediatrician, Children's Republican Clinical Hospital, Tatarstan, Russia.

<https://orcid.org/0009-0003-0338-2489>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

