

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

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
33
Vol.

№ 2, 2026



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.
ПЕРИОДИЧНОСТЬ: 6 ВЫПУСКОВ В ГОД

ТОМ 33, № 2, 2026

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.
FREQUENCY: BI-MONTHLY

VOL. 33, No 2, 2026

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 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 серия ПИ № ФС77-75243 от 25.03.2019 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)
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
Адрес редакции:	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:	17.04.2026
Дата выхода в свет:	29.04.2026

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; Стоматология; Хирургия; Анестезиология и реаниматология; Сердечно-сосудистая хирургия; Общественное

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, заведующая кафедрой биологии и медицинских технологий 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, профессор кафедры философии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Специалист по медицинской статистике (биоestatистик)

Зобенко Владимир Яковлевич — кандидат технических наук, доцент (Краснодар, Россия)

Ответственный секретарь

Веревкин Александр Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой гистологии с эмбриологией, доцент кафедры патологической анатомии, научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины 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 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 учреждения «Санкт-Петербургский 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 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];

Гурмиков Беслан Нуралиевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия; 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];

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, 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 с клиникой федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

Маявская Светлана Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии федерального государственного бюджетного 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];

Медико-биологические науки

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

Мурашкин Николай Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дерматологии и аллергологии 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 центра сердечно-сосудистой хирургии 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];

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, член Грузинской национальной академии наук, директор автономной некоммерческой организации «Институт иммунофизиологии» (Москва, Россия) [Клиническая иммунология, аллергология];

Воронина Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела нейропсихофармакологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (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];

Надеев Александр Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государст-

венный 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]

История и социология медицины

Кузьмин Константин Викторович — кандидат исторических наук, доцент; руководитель Координационного научно-методического центра по социальной работе в системе здравоохранения Свердловской области государственного бюджетного профессионального учреждения «Свердловский областной медицинский колледж» (Екатеринбург, Россия);

Петрова Лариса Евгеньевна — кандидат социологических наук, доцент, профессор кафедры социокультурного развития территории муниципального образовательного учреждения высшего образования «Екатеринбургская академия современного искусства (институт)» (Екатеринбург, Россия).

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна — доктор медицинских наук, доцент, исполняющая обязанности профессора кафедры 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);

Диль Фридрих — 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 (Калифорния, США);

Каноника Джорджио Вальтер — доктор медицинских наук, профессор больницы Университета исследований заболеваний респираторной системы «Humanitas» (Рощано-Милан, Италия);

Монни Джованни — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной

генетической диагностики, Детская больница «А. Сао», (Кальяри, Сардиния, 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 (Самарканд, Узбекистан);

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

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

Щеттле Филипп Бастнан — профессор, директор института Ortho Health (Мюнхен, Германия);

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеевко Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии федераль-

ного государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения]

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 отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия];

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

Бурлуцкая Алла Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Педиатрия; Кардиология];

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой медицинской реабилитации 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, проректор по учебной работе, 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; Патологическая физиология];

Иванова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Неврология];

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 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];

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

Кузовлев Артем Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора, руководитель научно-исследо-

вательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (Москва, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 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 имени В.А. Рахманова, специалист лечебно-диагностического отделения № 2 (с функциями приемного отделения) клиники 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 [Урология и андрология];

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Акушерство и гинекология];

Попандопуло Константин Иванович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Хирургия; Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения];

Семёнов Фёдор 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];

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 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];

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кардиохирургическим отделением I (отделение реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хи-

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

Профилактическая медицина

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научно-исследовательской работе, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения № 2 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 дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия) [Аллергология и иммунология]

Медико-биологические науки

Мартусевич Андрей Кимович — доктор биологических наук, доцент, руководитель лаборатории медицинской биофизики Университетской клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией интегрального здоровья человека, профессор кафедры спортивной медицины и психологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Нижний Новгород, Россия) [Патологическая физиология; Физиология человека и животных];

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];

Славинский Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубан-

ский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Патологическая анатомия];

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];

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];

Черденник Ирина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Фармакология, клиническая фармакология; Физиология человека и животных]

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Journal publishing history:	The journal has been published since 1920
Frequency:	Bi-monthly
DOI Prefix:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Mass media registration certificate:	Certificate of mass media registration, series ПИ No. ФC77-75243 dated March 25, 2019 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (ROSKOMNADZOR)
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:	17.04.2026
Date of publication:	29.04.2026

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; 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., Head of the Department of Biology and Medical Technologies, 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)

Editorial Manager

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

Academic Publication Ethician

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

Medical Statistician (Biostatistician)

Vladimir Ya. Zobenko — Cand. Sci. (Engineering), Assoc. Prof. (Krasnodar, Russia)

Executive Secretary

Alexandr A. Verevkin — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Histology and Embryology, Assoc. Prof. of the Department of Pathological Anatomy, Researcher at the Laboratory of Basic Research in Regenerative Medicine, 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) [Ear, Nose and Throat Diseases];

Levon A. Ashrafyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director; Director of the Institute of Cancer Gynecology and Breast Care, V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology [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 Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Surgery];

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

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];

Beslan N. Gurmikov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Surgical Oncology Treatment Methods, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery (Moscow, Russia) [Oncology, Radiation Therapy; Surgery];

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) [Pediatrics];

Yuriy M. Lopatin — Dr. Sci. (Med.), Prof., 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];

Svetlana I. Malyavskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) [Pediatrics];

Vadim A. Mazurok — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science with the Clinic,

V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Anesthesiology and Resuscitation];

Nikolay N. Murashkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin Diseases and Allergology, 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];

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];

Medical and Biological Sciences

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

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

History and Sociology of Medicine

Konstantin V. Kuzmin — Cand. Sci. (History), Assoc. Prof., Head of the Coordination Scientific and Methodological Center for Social Work in the Healthcare System of the Sverdlovsk Region, Sverdlovsk Regional Medical College (Yekaterinburg, Russia);

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Nargiza I. Axmedjanova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Acting Professor 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 Walter Canonica — Dr. Sci. (Med.), Prof. of Respiratory Medicine, Humanitas University & Research Hospital (Rozzano-Milano, Italy);

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

Friedhelm Diehl — Prof., 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);

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];

Revaz I. Sepiashvili — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, Head of the Institute of Immunophysiology (Moscow, Russia) [Clinical Immunology and Allergology];

Tatyana A. Voronina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neuropsychopharmacology, Federal Research Centre of Original and Prospective Biomedical and Pharmaceutical Technologies (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) [Pathological Physiology: Human and Animal Physiology];

Larisa E. Petrova — Cand. Sci. (Sociology), Assoc. Prof., Professor of the Department of Sociocultural Development of the Territory, Yekaterinburg Academy of Contemporary Art (Institute) (Yekaterinburg, Russia).

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

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

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

Clinical Medicine

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

Kirill O. Barbukhatti — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Igor S. Bazin — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Leading Research Fellow of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia) [Oncology and Radiation Therapy];

Alla V. Burlutskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pediatrics; Cardiology];

Anatoliy T. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Medical Rehabilitation, 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 Cardiac Surgery No. 1 (Restorative Cardiovascular Surgery), B.V. Petrovskiy Russian Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Tatyana V. Gayvoronskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Academic Affairs, 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 Research 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, 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 Anesthesiology and Resuscitation Science, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) [Anesthesiology and Resuscitation];

Yuriy A. Kovalenko — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Surgical Oncology Treatment Methods, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery (Moscow, Russia) [Oncology and Radiation Therapy; Surgery];

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Obstetrics and Gynecology];

Artyem N. Kuzovlyev — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Director, Head of the V.A. Negovskiy Research Institute of General Resuscitation Science, Federal Research and Clinical Centre of Reanimatology and Resuscitation (Moscow, Russia) [Anesthesiology and Resuscitation];

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

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];

Grigoriy A. Penzhoyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Obstetrics and Gynecology];

Konstantin I. Popandopulo — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Head of the Department of Faculty and Hospital Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Surgery; Public Health, Organization and Social Science in Medicine];

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

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) [Skin and Venereal Diseases];

Preventive Medicine

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

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Scientific and Research Work, Head of the Department of Public Health and Health Care No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine];

Medical and Biological Sciences

Irina L. Cherednik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Human Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology; Human and Animal Physiology];

Andrey K. Martusevich — Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Head of the Medical Biophysics Laboratory, University Clinic of Privolzhskiy Research Medical University; Head of Integral Human Health

Laboratory; Prof. of the Department of Sports Medicine and Psychology, N.I. Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (Nizhny Novgorod, Russia) [Pathophysiology; Animal and Human Physiology];

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

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

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] Preventive Medicine

Medical and Biological Sciences

Irina L. Cherednik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. Department of Human Physiology Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology; Human and Animal Physiology];

Andrey K. Martusevich — Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Head of Medical Biophysics Laboratory, University Clinic of Privolzhsky Research Medical University; Head of Postgraduate Study and Support of Dissertation Council Department; Head of Integral Human Health Laboratory; Prof., Department of Sports Medicine and Psychology, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (Nizhny Novgorod, Russia) [Pathophysiology; Animal and Human Physiology];

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]

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]

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

- Татевосян А.С., Бунякин А.В., Алексеенко С.Н., Катани З.О., Юлдашев А.А., Исмаев Б.А.**
Разработка предсказательной модели количественной оценки внутри канальцевой уродинамики при создании петлей Генле осмотического (электрохимического) градиента в почечной паренхиме 15
- Прокофьев И.И., Нестерова А.А., Перфилова В.Н., Исаева Ю.К., Барканов В.Б., Тюренков И.Н., Васильева О.С.**
Морфологические изменения пирамидных нейронов гиппокампа крыс после хронической алкогольной интоксикации и коррекции производными гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование 27

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Ахмеджанова Н.И., Гаппарова Г.Н., Рахимова Д.Ж.** Динамика инновационных показателей при дифференциальной диагностике канальцевых повреждений при остром пиелонефрите у детей: наблюдательное поперечное исследование 42
- Бирюкова М.И., Кравцова Е.И., Куценко И.И.** Сравнительная оценка системы локального иммунитета у пациенток с вульвовагинальной атрофией: обсервационное когортное исследование 54
- Ходжиматов Г.М., Хакимов Д.М., Хамдамов Х.Х., Карабоев Б.Б., Касимов Н.А., Йигитов А.А.**
Совершенствование хирургической тактики при сочетанных заболеваниях органов брюшной полости с использованием симультанных лапароскопических операций: сравнительное обсервационное нерандомизированное исследование 67

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- Малаявская С.И., Лебедев А.В., Кострова Г.Н.** Атерогенные нарушения у подростков с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза и различным уровнем витамина D крови: наблюдательное кросс-секционное исследование в двух группах 81

ИСТОРИЯ И СОЦИОЛОГИЯ МЕДИЦИНЫ

- Гармонова А.В., Щеглова Д.В., Камалова Г.Р., Опфер Е.А., Гаврилов С.В.** Баланс в условиях сверхзагруженности: структура и объемы рабочего времени преподавателей медицинских вузов 92

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

BIOMEDICAL SCIENCES

- Artur S. Tatevosyan, Alexey V. Bunyakin, Sergey N. Alekseenko, Zorik O. Katani, Aziz A. Yuldashev, Beksultan A. Ismatov.** A predictive model for the quantitative assessment of intratubular urodynamics during the creation of osmotic (electrochemical) gradient by the loops of Henle in the renal parenchyma ····· 15
- Igor I. Prokofiev, Alla A. Nesterova, Valentina N. Perfilova, Julia K. Isaeva, Vyacheslav B. Barkanov, Ivan N. Tyurenkov, Olga S. Vasil'eva.** Morphological changes in hippocampal pyramidal neurons of rats following chronic alcohol intoxication and treatment with gamma-aminobutyric and glutamic acid derivatives: A preclinical randomized controlled trial ····· 27

CLINICAL MEDICINE

- Nargiza I. Axmedjanova, Guli N. Gapparova, Durdona J. Raximova.** Evaluating innovative metrics for the differential diagnosis of tubular injury in pediatric acute pyelonephritis: A cross-sectional observational study ····· 42
- Maria I. Biryukova, Elena I. Kravtsova, Irina I. Kutsenko.** Comparative assessment of local immunity in patients with vulvovaginal atrophy: An observational cohort study ····· 54
- Gulomiddin M. Khodjimotov, Dilshodbek M. Khakimov, Khabibullo K. Khamdamov, Bekzodbek B. Karaboev, Nosirbek A. Kasimov, Ayubkhon A. Yigitov.** Simultaneous laparoscopic procedures for concomitant abdominal diseases: A comparative observational non-randomized study ····· 67

SHORT COMMUNICATIONS

- Svetlana I. Malyavskaya, Andrej V. Lebedev, Galina N. Kostrova.** Atherogenic abnormalities in adolescents with ultrasound-detected fatty liver disease and different blood vitamin D levels: A two-group cross-sectional observational study ····· 81

HISTORY AND SOCIOLOGY OF MEDICINE

- Anna V. Garmonova, Daria V. Shcheglova, Gulnur R. Kamalova, Evgenia A. Opfer, Sergey V. Gavrilov.** Balancing the overload: Structure and volume of work among medical educators ····· 92



Разработка предсказательной модели количественной оценки внутри канальцевой уродинамики при создании петель Генле осмотического (электрохимического) градиента в почечной паренхиме

А.С. Татевосян^{1✉}, А.В. Бунякин², С.Н. Алексеенко¹, З.О. Катани¹, А.А. Юлдашев³, Б.А. Исмамов⁴

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 «Майкопский государственный технологический университет», филиал, ул. Связи, д. 11, пгт Яблоновский, 385140, Россия

³ Акционерное общество «Республиканский специализированный центр урологии», Ферганский филиал Республиканского научно-практического медицинского центра урологии, ул. Кадрият, д. 79, г. Фергана, 150102, Республика Узбекистан

⁴ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, ул. Фурманова, д. 23, г. Бишкек, 72004, Республика Кыргызстан

АННОТАЦИЯ

Введение. Описанный более полувека назад противоточно-множительный механизм движения мочи (уродинамика) в петле Генле является гипотетическим и предполагает, что уродинамика в канальцевой системе нефрона осуществляется под влиянием физико-химических процессов, которые до настоящего времени не представлены в количественном анализе. **Цель исследования:** разработать модель уродинамики в канальцевой системе нефрона и установить числовой критерий, уменьшение которого (с переходом через единицу — пороговое значение) характеризует патологическое замедление уродинамики (уростаза) в петле Генле, где в последующем возникает энергетическая нагрузка на эпителиальные клетки. **Методы.** Использованы методы математического моделирования, основанные на учете особенностей мочеточка в канальцевой системе нефрона, где отсутствует гладкомышечный аппарат, а непосредственная уродинамика обеспечивается за счет осмотического (электрохимического) эффекта. **Результаты.** Данные результатов анализа позволяют оценить возможность количественной (численной, цифровой...) оценки пропускной способности петли Генле — это проблема, которая давно привлекала внимание специалистов, большинство которых исповедуют гипотетический противоточно-множительный механизм, осуществляемый в восходящем отделе («колоне») петли Генле, где предполагается пассивное (без энергетических затрат на выведение Na^+) из просвета канальца в интерстиций с целью сохранения продольного осмотического градиента, благодаря которому осуществляется уродинамика в канальцевой системе нефрона. **Заключение.** Вывод, который можно сделать на основе полученного результата, состоит в том, что при различных причинах, опосредованно замедляющих уродинамику в канальцевой системе нефрона (лимфостаз, флебостаз...), пассивное выведение Na^+ из восходящего отдела петли Генле затрудняется, что способствует энергетической активизации в эпителиальных клетках на этом участке, то есть увеличивается факультативная продукция АТФ для активного выведения Na^+ из просвета канальца в интерстиций. При хронизации энергетической нагрузки (катаболизма) в эпителиальных клетках петли Генле происходит перестройка митохондриального биогенеза и возникают условия для формирования в базальном «лабиринте» кальций-фосфатных (CaP) агломератов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: канальцевая уродинамика, петля Генле, осмотический и электрохимический градиент, митохондриальный биогенез, кальций-фосфатный литиаз

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Татевосян А.С., Бунякин А.В., Алексеенко С.Н., Катани З.О., Юлдашев А.А., Исмамов Б.А. Разработка предсказательной модели количественной оценки внутри канальцевой уродинамики при создании петель Генле осмотического (электрохимического) градиента в почечной паренхиме. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2026;33(2):15–26. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-15-26>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: один из авторов — профессор, доктор медицинских наук 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: данный вид исследования не требует прохождения экспертизы локальным этическим комитетом, исследование проведено с опорой на кодекс ESOMAR.

ВКЛАД АВТОРОВ: А.С. Татевосян, А.В. Бунякин, С.Н. Алексеенко, З.О. Катани, А.А. Юлдашев, Б.А. Исмамов — разработка концепции и дизайна исследования; А.С. Татевосян, А.В. Бунякин, С.Н. Алексеенко, З.О. Катани, А.А. Юлдашев, Б.А. Исмамов — сбор данных; А.С. Татевосян, А.В. Бунякин, С.Н. Алексеенко — анализ и интерпретация результатов; А.С. Татевосян, С.Н. Алексеенко

ко — обзор литературы; А.В. Бунякин — математическое моделирование; А.С. Татевосян, С.Н. Алексеенко, А.А. Юлдашев — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; А.В. Бунякин, З.О. Катани, Б.А. Исмаев — 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:** Татевосян Артур Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии, профессор кафедры превентивной медицины и новых технологий здоровьесбережения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: artur-krasnodar@bk.ru

Получена: 22.07.2025 / Получена после доработки: 03.02.2026 / Принята к публикации: 11.03.2026

A predictive model for the quantitative assessment of intratubular urodynamics during the creation of osmotic (electrochemical) gradient by the loops of Henle in the renal parenchyma

Artur S. Tatevosyan^{1✉}, Alexey V. Bunyakin², Sergey N. Alekseenko¹, Zorik O. Katani¹, Aziz A. Yuldashev³, Beksultan A. Ismatov⁴

¹ Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² Branch of Maykop State Technological University, Svyazi str., 11, Yablonovsky, 385140, Russia

³ Republican Specialized Center of Urology, Fergana Branch of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Urology, Kadriyat str., 79, Fergana, 150102, Republic of Uzbekistan

⁴ I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Furmanova str., 23, Bishkek, 72004, Kyrgyz Republic

ABSTRACT

Background. Described more than half a century ago, the countercurrent multiplication mechanism in the loop of Henle remains hypothetical; it suggests that tubular flow is significantly influenced by physicochemical processes that have yet to be quantified. **Objective:** To develop a model of tubular fluid dynamics and establish a numerical criterion, where a decrease below unity (threshold value) indicates pathological flow deceleration (tubular stasis) in the loop of Henle, leading to subsequent metabolic stress on the epithelial cells. **Methods.** The study used mathematical modeling to account for specific flow characteristics within nephron tubules; given the absence of smooth muscle, tubular fluid dynamics are driven primarily by osmotic (electrochemical) effects. **Results.** The findings provide a means to quantify (numerically or computationally) the flow capacity of the loop of Henle. This issue has long attracted the attention of specialists, most of whom support the hypothetical countercurrent multiplication in the ascending limb. This mechanism assumes passive Na⁺ efflux from the tubular lumen to the interstitium to maintain the longitudinal osmotic gradient, which drives the tubular fluid dynamics. **Conclusion.** The results suggest that various factors indirectly slowing the tubular fluid dynamics (such as lymphostasis and venous stasis) impede the passive Na⁺ efflux from the ascending limb. This triggers metabolic activation in the epithelial cells in this region, increasing the facultative production of adenosine triphosphate to drive active lumen-to-interstitium Na⁺ efflux. Chronic metabolic stress (catabolism) remodels mitochondrial biogenesis in the epithelial cells of the loop of Henle, creating conditions for the formation of calcium phosphate aggregates in the basal labyrinth.

KEYWORDS: renal tubular fluid dynamics, loop of Henle, osmotic and electrochemical gradients, mitochondrial biogenesis, calcium phosphate lithiasis

FOR CITATION: Tatevosyan A.S., Bunyakin A.V., Alekseenko S.N., Katani Z.O., Yuldashev A.A., Ismatov B.A. A predictive model for the quantitative assessment of intratubular urodynamics during the creation of osmotic (electrochemical) gradient by the loops of Henle in the renal parenchyma. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2026;33(2):15–26. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-15-26>

FUNDING: No funding support was obtained for the research.

CONFLICT OF INTEREST: One of the authors (Prof. S. Alekseenko, Dr. Sci. (Med.)) is the Chairman of the Editorial Board of the journal *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors declare no other potential conflicts of interest related to this manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the conclusions made in this study can be obtained from the corresponding author upon 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: This type of research does not require local ethics committee approval; the research was conducted in compliance with the ESOMAR code.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: A.S. Tatevosyan, A.V. Bunyakin, S.N. Alekseenko, Z.O. Katani, A.A. Yuldashev, B.A. Ismatov — concept formulation and study design; A.S. Tatevosyan, A.V. Bunyakin, S.N. Alekseenko, Z.O. Katani, A.A. Yuldashev, B.A. Ismatov — data collection; A.S. Tatevosyan, A.V. Bunyakin, S.N. Alekseenko — analysis and interpretation of the obtained results; A.S. Tatevosyan, S.N. Alekseenko — literature review; A.V. Bunyakin — mathematical modeling; A.S. Tatevosyan, S.N. Alekseenko, A.A. Yuldashev — drafting of the manuscript and preparation of its final version; A.V. Bunyakin, Z.O. Katani, B.A. Ismatov — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Artur S. Tatevosyan, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Urology, Professor at the Department of Preventive Medicine and New Health-Saving Technologies, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: artur-krasnodar@bk.ru

Received: 22.07.2025 / **Received after revision:** 03.02.2026 / **Accepted:** 11.03.2026

ВВЕДЕНИЕ

Функция почек осуществляется благодаря совместному действию почечных клубочков и канальцевой системы. При оценке функции почек обычно основное внимание уделяется состоянию почечных клубочков, поэтому процессы, протекающие в канальцевой системе, часто недооценивают, хотя они являются фундаментальной частью повседневной клинической практики. Посему крайне важно правильно понимать физиологические механизмы работы канальцев и их клиническую связь с распространенными патологиями в организме человека.

Сканирующая электронная микроскопия почек при мочекаменной болезни (МКБ) показала, что в зарождающихся бляшках Рэндалла (БР) и сосочковой ткани, прилегающей к БР, можно обнаружить кальцификации вокруг базальных мембран петли Генле [1]. Механизм отложения фосфата кальция (СаР) на базальной мембране тонких петель Генле (ПГ) не полностью выяснен, но продемонстрировано, что образование БР начинается с восходящих тонких ветвей ПГ [2]. Предполагается, что диффузия кальция из нисходящего «колена» ПГ вблизи тонкого сегмента является основным источником перенасыщения СаР в интерстиции вблизи их базального слоя. Фактически базальные мембраны как тонких отделов ПГ, так и толстых состоят из коллагена и мукополисахаридов, электростатически заряженной матрицы, легко притягивающей СаР, с прогрессирующей кальцификацией.

В канальцевой системе нефрона (КСН) отсутствует гладкомышечный аппарат, и предполагается, что движение мочи (уродинамика) осуществляется под влиянием физико-химических (электрохимических) процессов. Описанный более полувека назад противоточно-множительный механизм в петле Генле (ПГ) является гипотетическим, а современные поисковые информационные системы на запрос о «числовом критерии проточного транспорта ПГ» (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Numerical+criterion+of+flowing+transport+of+the+loop+of+Henle>) результатов не дали, т.е. вопрос механизма уродинамики в КСН остается открытым. Вместе с тем понимание особенностей электрохимических (ЭХ) процессов, протекающих в эпителиальных клетках ПГ, благодаря которым осуществляется мочеток (уродинамика) в КСН, позволит лучше понять патогенетический контекст нефролитиаза (нефрокальциноза), поскольку морфологически установлено, что первоначальное скопление СаР-агломератов располагается в интерстиции вокруг вершины ПГ [3, 4].

Цель исследования — разработать модель уродинамики в канальцевой системе нефрона и установить числовой критерий, уменьшение которого (с переходом через единицу — пороговое значение) характеризует патологическое замедление уродинамики (уростаз) в петле Генле,

где в последующем возникает энергетическая нагрузка на эпителиальные клетки.

МЕТОДЫ

Наиболее частым предиктором нарушения (замедления) уродинамики в КСН является лимфостаз (флебостаз). Для сохранения уродинамики в КСН изменяется характер ЭХ взаимодействия, а в эпителиальных клетках ПГ активируется энергетический метаболизм. Для количественного (числового) описания ЭХ взаимодействия построена модель выведения физически безразмерного критерия (как диагностического), который включает в себя величины, имеющие различные физические размерности (температура T в почечной паренхиме; расходы Q_0 , Q_1 , Q_2 на участках ПГ; осмолярность $c_1 - c_2 = \mu\Delta c$ — подробные пояснения см. ниже), и по этой причине он является более информативным (эффективным), чем каждая из этих величин в отдельности.

Источник данных

В проведенном исследовании источниками данных являются имеющиеся во множестве физиологические и биохимические сведения о функционировании нефрона, специфика мочетока в нисходящем и восходящем участках ПГ, анатомические особенности эндотелия, формирующего канальцевую систему.

Участники исследования

Участники исследования — физиологи и морфологи, которые акцентировали внимание на том, что в начальной стадии патогенеза нефролитиаза происходит кальцинирование базального слоя ПГ, однако не существует удовлетворительного объяснения этого явления. Авторами предложена (представлена) математическая модель уродинамики в КСН, которая объясняет механизм возникновения энергетической нагрузки на эпителиальные клетки ПГ, в которых нарушается биогенез митохондрий (Мх), что способствует отложению солей фосфата кальция (СаР) в базальном «лабиринте» тонкого сегмента ПГ. Это, несомненно, будет полезно для клиницистов, интересующихся патогенезом нефролитиаза (нефрокальциноза), и может определить направленность будущих исследований.

Исход

Построить модель формирования числового критерия, уменьшение которого (с переходом через единицу — пороговое значение) характеризует патологическое замедление уродинамики в ПГ, а именно: выделить основные эффекты, участвующие в пассивном транспорте Na^+ внутри почечной паренхимы, поддающиеся математическому моделированию с приемлемой точностью; установить основные числовые характеристики и уравнения (физические законы), моделирующие эти явления, то есть построить математическую модель ПГ — с одной стороны, достаточно простую, чтобы обойтись без громоздких вычислений, а с другой сторо-

ны — адекватную для диагностики; разработать (на основании этих уравнений) числовую комбинацию (физически безразмерный критерий) и установить ориентировочное его значение, соответствующее нормальному функционированию почки как «осмотического насоса», основанного на транспортировке Na^+ внутри почечной паренхимы.

Предикторы

Предикторы исследования — давняя гипотеза противоточно-множительного механизма в ПГ, которая объясняет особенность мочетока (уродинамики) в КСН. Однако в ней предложена качественная оценка без учета количественных показателей оценки снижения пропускной способности ПГ, в результате которого в эпителиальных клетках ПГ возрастают энергетические затраты (продукция АТФ).

Размер выборки и недостающие данные

Именно учет взаимосвязи величин, формирующих предлагаемый безразмерный критерий, можно считать основным предметом научного поиска, а размеры статистических выборок при этом трудно оценить, так как эти сведения не указывают большинство авторов тех работ, на основе которых производился метаанализ и представленное нами исследование.

Методы статистического анализа

Статистический анализ в представленном исследовании не применялся, а использовались принципиально отличные от этого методы математического моделирования процесса мочетока (и сопутствующих ЭХ-эффектов) в одном из основных элементов нефрона — ПГ, представляющем собой систему для создания перепада давления не механического (миоцитами), а осмотического принципа действия. Методы имеют следующую специфику: 1) субъектом исследования является физиология нефрона, особенности биохимических процессов в эндотелии, формирующие канальцевую систему, и специфика мочетока в нисходящем и восходящем участках ПГ; 2) период исследования включает хронологию тех статей, на которые имеются ссылки, так как набор необходимых данных формировался посредством их метаанализа и систематизации представленных сведений; 3) оцениваемые параметры формулируются в виде нового (ранее не встречающегося в публикациях) числового критерия, уменьшение которого (с переходом через единицу — пороговое значение) характеризует замедление уродинамики в ПГ; 4) методы непосредственного измерения, направленные на оценку процентного содержания нормально функционирующих ПГ в почечной паренхиме, фактически отсутствуют. Именно это обуславливает актуальность представленного исследования.

Группы риска

В настоящей работе не создавались, но известно, что именно осмотический градиент тубулярного давления (продольный перепад) приводит в движение жидкость (первичную и вторичную мочу) в ПГ, но при этом важна и количественная оценка параметров этого течения в их взаимосвязи. Это позволит получить физически безраз-

мерный критерий, который отражает функциональное состояние уродинамики КСН.

В последние десятилетия предпринимаются усилия по углублению детального понимания взаимосвязей структуры, функции и эндофенотипа тканей почки, чтобы понять ее физиологию и патофизиологию [5]. В соответствии с физиологическими потребностями функциональная организация почки на тканевом уровне различает подтипы клеток [6]. Исследования с применением технологий Omics позволили отобразить структурно-функциональные особенности эпителиальных клеток нефрона (ЭКН) на различных участках канальцевой системы.

Движение мочи в КСН, несмотря на отсутствие гладкомышечного аппарата, всегда привлекало внимание специалистов, большинство которых исповедуют противоточно-множительный механизм, осуществляемый в ПГ. В каждой почке человека содержится 8–12 медулло-сосочковых комплексов (МСК), которые имеют параболоидную форму. Подобная форма МСК предполагает наличие коротких периферически расположенных нефронов и длинных центрально расположенных нефронов. Утверждается, что параболоидная форма МСК определяет ее функцию и является критическим элементом для предрасположенности к образованию биоминералов [7].

Каждый МСК разделяется на две зоны: 1 — корковую и 2 — медулярную, при этом расположенный в корковой зоне однорядный эпителий проксимального и дистального отделов нефрона является шероховатым (ворсинчатым), а расположенный в медулярной зоне эпителий ПГ — гладкий (плоский). В свою очередь, эндотелий ПГ содержит несколько типов клеток с различными механизмами реабсорбции [8], то есть «колени» ПГ располагают функционально отличающимися сегментами: 1 — нисходящим и 2 — восходящим.

Начальные морфологические изменения клеточных структур обусловлены тонким балансом между потребностью в энергии и поступлением кислорода, который значительно варьируется в разных областях почки. Функциональная неоднородность различных сегментов нефрона отражается в использовании ими разных метаболических путей [9]. Сопоставлены различные уровни доступности кислорода в разных областях нефрона, что позволило выявить участки нефрона с высокой восприимчивостью к повреждению почек, вызванному гипоксией [10]. Установлено, что в капиллярах, кровоснабжающих шероховатый эпителий проксимальных и дистальных канальцев, $p\text{O}_2 = 45\text{--}50$ мм рт. ст., а в капиллярах, кровоснабжающих плоский эпителий ПГ, $p\text{O}_2 = 35\text{--}40$ мм рт. ст., что синергично отражает разницу энергетического метаболизма (диссимилации) в указанных клеточных структурах [11] (рис. 1). При этом относительная температура в медулярной зоне выше, чем в корковой.

Механизм концентрирования мочи является одной из основных функций почек. Он характеризуется формированием осмолярного градиента, который увеличивается по направлению к мозговому веществу. Этот осмотический градиент формируется за счет накопления раство-

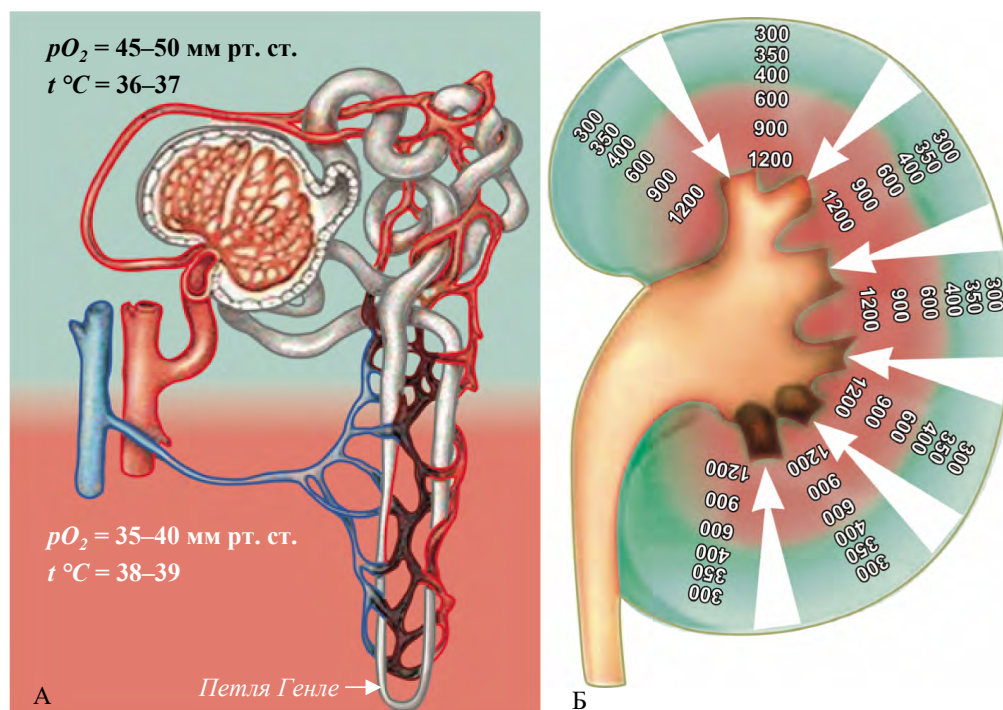


Рис. 1. Градиент напряжения кислорода и температуры в корково-медуллярной зоне почечной паренхимы (А). Осмотический (мосм/кг) градиент в почечной паренхиме направлен в сторону вершины почечного сосочка, вдоль ПГ (Б). Значения 1200, 900, 600 соответствуют участку ПГ с максимальным осмотическим градиентом

Примечание: рисунки выполнены авторами.

Fig. 1. Oxygen tension and temperature gradients at the renal corticomedullary junction (A). The osmotic gradient (mOsm/kg) in the renal parenchyma is directed toward the apex of the renal papilla, along the loop of Henle (B). The values 1200, 900, and 600 correspond to the section of the loop of Henle with the maximum osmotic gradient

Note: The figures were created by the authors.

ренных веществ, в частности NaCl и мочевины, в клетках, интерстиции, канальцах и сосудах мозгового вещества [11]. Механизмы независимого контроля воды и натрия в основном сосредоточены в мозговом веществе почек. Сегменты мозгового вещества нефрона и прямые сосуды расположены в сложных и специфических анатомических взаимосвязях с учетом трехмерной конфигурации [12].

Отличительной особенностью почечного кровообращения является то, что выносящая (эфферентная) артериола распадается на корковый (большой) и медуллярный (малый) круг кровообращения, создавая капиллярную сеть, которая оплетает канальцевую систему. При этом «чудесная» артериальная сеть первоначально оплетает восходящий отдел ПГ, а нисходящий отдел оплетается уносящей венозной сетью (рис. 1). Околоканальцевые капилляры максимально приспособлены для обратного всасывания (реабсорбции), поскольку, миновав клубочек, возросшая концентрация форменных элементов крови значительно (кратно) увеличивает онкотическое давление (8–12 мм рт. ст.) при том, что скорость течения крови в этом участке минимальная.

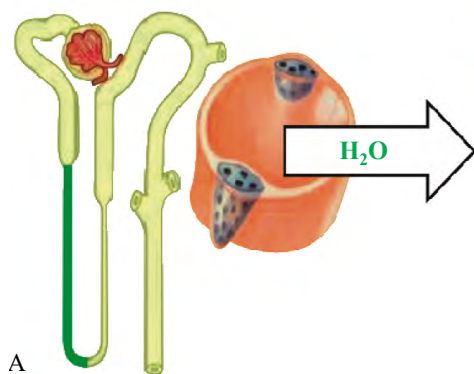
Именно этот перепад давления (градиент) приводит в движение канальцевую мочу (обеспечивает уродинамику), а весь этот механизм поддержания течения допустимо назвать «осмотическим насосом», который работает за счет создаваемого четырехкратного перепада осмотической кон-

центрации (осмоляльности) в интерстициальной ткани, направленной к вершине медуллярного сосочка (рис. 2).

Это позволяет осуществлять реабсорбцию воды из нисходящего отдела ПГ в интерстициальное пространство пассивно — без энергетических затрат АТФ со стороны ЭКН, то есть через стенки нисходящего колена ПГ происходит избирательное пассивное просачивание в интерстиций молекул, аморфно связанных с водой, для последующего их возвращения (реабсорбции) в кровь. Этот участок нефрона гидравлически пассивный — уродинамика здесь замедляется (давление в его просвете теряется) и при этом адекватно нарастает осмоляльность, то есть происходит накопление энергии диссоциации, которая в последующем участке канальца используется (трансформируется) в «осмотическом насосе» восходящего сегмента («колена») ПГ (рис. 2).

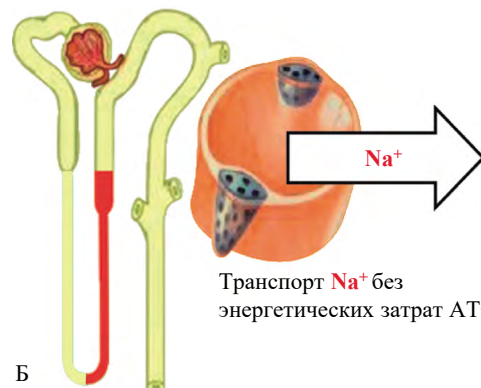
Дальнейшее осуществление уродинамики внутри канальца происходит за счет гидравлически активного восходящего участка ПГ, в котором осуществляется восполнение потерь давления, имеющее электрохимическую (осмотическую) природу и создающееся за счет выведения в интерстиций только катионов натрия (Na^+). Однорядный слой ЭКН, выстилающий стенку канальцев, условно представляет собой биологическую мембрану и в физиологических условиях пропускает Na^+ через межклеточные промежутки без затраты АТФ (пассивно), создавая снаружи

Нисходящее колено петли Генле (выделено зеленым цветом), стенки которого хорошо проницаемы для воды



А

Восходящее колено петли Генле (выделено красным цветом), стенки которого не проницаемы для воды



Б

Рис. 2. Сегмент нисходящего колена петли Генле (диаметр порядка 12 мкм, пронизывающий почти всю толщину почечной паренхимы порядка 2 см) непроницаем для солей и мочевины, но легкопроходим для воды, что создает осмотический (концентрационный) градиент (А). В физиологических условиях в восходящем отделе ПГ осуществляется пассивное (без затраты энергии АТФ) выведение катионов Na^+ через межклеточные промежутки, что создает электрохимический (осмотический) градиент (Б)

Примечание: рисунки выполнены авторами.

Fig. 2. The descending limb segment of the loop of Henle ($\sim 12 \mu\text{m}$ in diameter, spanning nearly the entire 2-cm thickness of the renal parenchyma) is impermeable to salts and urea but highly permeable to water, creating an osmotic (concentration) gradient (A). Under physiological conditions, passive (adenosine triphosphate-independent) efflux of Na^+ cations occurs through intercellular spaces in the ascending limb, creating an electrochemical (osmotic) gradient (B)

Note: The figures were created by the authors.

этой части восходящего участка ПГ преобладание положительного заряда.

Внутри просвета канальца остаются отрицательно заряженные ионы хлора (Cl^-), которые, соударяясь в броуновском движении со стенкой канальца (биомембраной) и не имея возможности пройти сквозь нее, создают по обе стороны стенки канальца не только разность осмотического давления, вычисляемого по формуле Вант-Гоффа¹ $\Delta P_0 = i\Delta c \cdot R_0 T$ [13], но и продольный осмотический градиент.

Подкисление канальцевой мочи происходит за счет антипортера Na/H , расположенного в люминальной мембране и независимого от хлоридов, зависящего от напряжения механизма выхода бикарбонатов в базолатеральной мембране. Реабсорбция NaCl происходит примерно на 40 % пассивно и на 60 % активно [14]. Разница потенциалов между просветом канальца и эпителиальной клеткой влияет на всасывание хлоридов. При этом в извитых канальцах активный транспорт нейтрален и через клетки происходит равноценный перенос натрия и хлорида [15].

По сравнению с проксимальным и дистальным отделами нефрона эпителиальные клетки, выстилающие ПГ, отличаются относительно скудным количеством митохондрий (Мх), что свидетельствует о минимальных АТФ-затратных механизмах, необходимых для их функционирования. Поскольку выведение Na^+ здесь осуществляется пассивно, допустимо предположить, что Мх эпителиоцитов ПГ преимущественно функционируют в режиме

теплопродукции (об этом см. пояснение в заключении), обеспечивая более глубокую электролитическую диссоциацию, которая максимально увеличивает осмотический градиент вдоль ПГ.

В толстом сегменте восходящего отдела ПГ эпителиальные клетки содержат относительно больший пул Мх, что указывает на АТФ-затратный активный транспорт, и в тех случаях, когда пассивное выведение в восходящей части ПГ затруднено по каким-либо причинам (лимфостаз...), ионы Cl^- идут не электрогенным котранспортом с Na^+ [16]. Однако с общей «биосинергетической» точки зрения активный транспорт Na^+ в толстом отделе восходящего участка ПГ может рассматриваться дополнительно — как увеличение энергетики «осмотического насоса» в восходящем колене ПГ там, где осмотическое давление падает. Цель и задачи дальнейшего моделирования и расчета состоят в том, чтобы показать, что для нормальной уродинамики в нефроне достаточно пассивного транспорта Na^+ , который может быть охарактеризован переходом одного числа (критерия) через единицу.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Разработка математической модели

Оценочный критерий пропускной способности ПГ в режиме реабсорбции Na^+ строится на основе комбинации двух эффектов: как отношение продольной разности давлений на концах восходящего участка ПГ к потерям давления при ламинарном течении в капилляре (по формуле Гаге-

¹ Ершов Ю. А., Попков В. А., Берлянд А. С. *Общая химия. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов*. М.: Высшая школа, 1993 (Переизд. 2023 ISBN 978-5-9916-8660-0/978-5-9916-8661-7), см. с. 540–541.

на — Пуазейля² для течения Пуазейля). Он дает следующее (подробный вывод этого критерия приведен ниже):

$$\frac{\Delta P_0}{\Delta P} = \frac{\pi d^4 R_0 T i (c_1 - c_2)}{128 \eta \mu} \times \frac{(\rho_0 + \rho_1)(\rho_1 + \rho_2)}{(\rho_1 + \rho_2)(\rho_0 Q_0 + \rho_1 Q_1) L_1 + (\rho_0 + \rho_1)(\rho_1 Q_1 + \rho_2 Q_2) L_2}.$$

Константы и условно постоянные величины, входящие в эту формулу:

$\pi \approx 3,14...$ — число пи;

$R_0 \approx 8,31... \frac{\text{Дж}}{\text{град} \cdot \text{моль}}$ — универсальная газовая постоянная;

T — абсолютная температура (в градусах Кельвина, нормальная для человеческого тела и усредненная по всем органам $273,16 + 36,5 = 309,66$);

η — вязкость раствора (в основном вода, около $0,001 \frac{\text{Па} \cdot \text{с}}{\text{с}}$);

μ — молярная масса растворенной соли (в основном NaCl) $0,05844 \frac{\text{кг}}{\text{моль}}$.

Физиологические меняющиеся параметры:

1. ρ_0, ρ_1 — массовые плотности раствора на входе (0) и выходе (1) гидравлически пассивного участка ПГ ($\frac{\text{кг}}{\text{м}^3}$), соответственно ρ_1, ρ_2 — на входе (1) и выходе (2) гидравлически активного участка. Для оценочных расчетов полагаются равными $\rho_0 = \rho_1 = \rho_2 = 10^3 \frac{\text{кг}}{\text{м}^3}$ плотности воды (основная составляющая мочи);

2. c_1, c_2 — массовые концентрации ионов Na^+ и Cl^- на входе и выходе гидравлически активного участка капилляра ПГ.

В расчетах приведены промежуточные выкладки и подстановки числовых величин — это сделано для того, чтобы методика была применима вручную — без использования специализированных программных средств.

Так как в нисходящем сегменте ПГ осмоляльность³ мочи резко возрастает и разность ее на концах этого отсека может достигать $0,9 \text{ осм(осмоль)/кг}$ (изменение ее показано на рис. 4), а именно: $1200 - 300 = 900 \text{ мосм/кг} = 0,9 \text{ осм/кг}$;

Согласно тому что осмолярность 1-молярного раствора NaCl (1 моль NaCl с молярной массой $0,05844 \text{ кг/моль}$ растворен в 1 кг) составит 2 осмоль/кг, разность массовых концентраций раствора NaCl на входе (1) и выходе (2) восходящего колена ПГ составит

$$c_1 - c_2 = (0,9/2) \cdot 0,05844 = 0,026298 \text{ кг(NaCl)/кг};$$

3. Q_0, Q_1, Q_2 — объемные расходы ($\frac{\text{м}^3}{\text{с}}$) на входе (0) и выходе (1) гидравлически пассивного (нисходящего) участка ПГ, а (2) соответственно — на выходе активного (восходящего) участка. Для оценочных расчетов можно положить равными:

$$Q = Q_0 = Q_1 = Q_2 = \frac{S_Q}{24 \cdot 3600 \cdot M_H} = 2,3148 \cdot 10^{-14} \frac{\text{м}^3}{\text{с}}$$

(здесь среднесуточное мочеиссечение $S_Q = 2 \cdot 10^{-3} \text{ м}^3$ около 2 литров в сутки первичной мочи, преобразуемой во вторичную мочу), пропускаемых через некоторое множество нормально функционирующих ПГ, число которых $M_H = 10^6$ принято условно;

4. $L_1 = 0,02 \text{ м}$; $L_2 = 0,015 \text{ м}$ — длины нисходящего и восходящего участков петли (соответственно — без осмоса (1) порядка 2 см, с осмосом (2) порядка 1,5 см);

5. $d = 1,2 \cdot 10^{-5} \text{ м}$ — диаметр петли (12 мкм), скорость течения $V = \frac{4Q}{\pi \cdot d^2} = 2,04 \cdot 10^{-4} \frac{\text{м}}{\text{с}}$, то есть в секунду поток в ПГ проходит расстояние порядка 17 диаметров и диффузией можно пренебречь, действительно: конвективная составляющая в уравнении диффузии с переносом много больше собственно диффузионной:

$$V \frac{1}{L} \gg D \frac{1}{L^2},$$

то есть

$$2,04 \cdot 10^{-4} \frac{\text{м}}{\text{с}} = V \gg \frac{D}{L} = 10^{-7} \frac{\text{м}}{\text{с}},$$

здесь $D = 1,08 \cdot 10^{-9} \frac{\text{м}^2}{\text{с}}$ — коэффициент диффузии NaCl в воде;

$L = 0,01 \text{ м}$ — характерный линейный размер вдоль ПГ;
 $\Delta c = (c_1 - c_2) / \mu$ — разность молярных плотностей ($\frac{\text{моль}}{\text{м}^3}$) «осмотических концентраций» (по терминологии Wikipedia), ориентировочно, и как показано выше, $c_1 - c_2 = 0,026298 \text{ кг(NaCl)/кг}$;

i — это изотонический коэффициент (другое название — фактор Вант-Гоффа), он определяется по теоретической формуле, $i = 1 + \alpha(n - 1) > 1$, где величина α — это степень диссоциации, n — число ионов или атомов при полярных связях (в растворе, которые превращаются в ионы). Реальный изотонический коэффициент всегда меньше теоретического. Например, для 0,05-молярного раствора NaCl значение $i = 1,9$, а теоретическое $i = 2,0$, для диссоциации 0,05-молярного раствора сульфата магния $i = 1,3$. Для оценочных расчетов, проводимых ниже, полагается $i = 1,5$;

ΔP_1 — потери давления при течении Пуазейля на нисходящем участке ПГ длины L_1 с расходами (Q_0, Q_1) на его концах, (0, L_1), а именно:

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dL} &= \frac{128 \eta Q}{\pi d^4}, \\ Q(L) &= Q_0 + \frac{Q_1 - Q_0}{L_1} L, \\ \Delta P_1 &= \frac{128 \eta}{\pi d^4} \int_0^{L_1} \left(Q_0 + \frac{Q_1 - Q_0}{L_1} L \right) dL = \\ &= \frac{128 \eta}{\pi d^4} \left(Q_0 L_1 + \frac{Q_1 - Q_0}{L_1} \frac{L_1^2}{2} \right) = \frac{128 \eta}{\pi d^4} \frac{Q_0 + Q_1}{2} L_1. \end{aligned}$$

² Эберт Г. *Краткий справочник по физике: справочное издание*. Под ред. К.П. Яковлева. Пер. со 2-го нем. изд. Н.М. Шикининой. М.: Физматгиз, 1963.

Ахметов Н.С. *Общая и неорганическая химия. Раздел III, Агрегатное состояние. Растворы*. 2001. ISBN 5-06-003363-5 (Высшая школа), ISBN 5-7695-07-04-7 (изд. «Академкнига»).

³ Там же.

С учетом разности плотностей на концах участка соответственно:

$$\Delta P_1 = \frac{128\eta}{\pi d^4} \cdot \frac{\rho_0 Q_0 + \rho_1 Q_1}{\rho_0 + \rho_1} L_1.$$

Аналогично потери давления на восходящем участке ПГ длины L_2 с расходами Q_1 , Q_2 на его концах:

$$\Delta P_2 = \frac{128\eta}{\pi d^4} \cdot \frac{\rho_1 Q_1 + \rho_2 Q_2}{\rho_1 + \rho_2} L_2.$$

Потери давления во всей петле:

$$\Delta P = \Delta P_1 + \Delta P_2 = \frac{128\eta}{\pi d^4} \left(\frac{\rho_0 Q_0 + \rho_1 Q_1}{\rho_0 + \rho_1} L_1 + \frac{\rho_1 Q_1 + \rho_2 Q_2}{\rho_1 + \rho_2} L_2 \right) =$$

$$= \frac{128\eta}{\pi d^4} \cdot \frac{(\rho_1 + \rho_2)(\rho_0 Q_0 + \rho_1 Q_1)L_1 + (\rho_0 + \rho_1)(\rho_1 Q_1 + \rho_2 Q_2)L_2}{(\rho_0 + \rho_1)(\rho_1 + \rho_2)}.$$

Ориентируясь на указанные выше параметры (пп. 1–5), критерий пропускной способности ПГ оценивается (по порядку величины) следующим образом:

$$\tau_d = \frac{\Delta P_0}{\Delta P} = \frac{\pi d^4 R_0 T}{128\eta \mu} \cdot \frac{i(c_1 - c_2)}{(L_1 + L_2)Q} =$$

$$= \frac{3,1415 \cdot (1,2 \cdot 10^{-5})^4 \cdot 8,31 \cdot 309,66}{128 \cdot 0,001 \cdot 0,05844} \cdot \frac{1,5 \cdot 0,026298}{0,035 \cdot 2,3148 \cdot 10^{-14}} =$$

$$= \frac{3,1415 \cdot 2,0736 \cdot 8,31 \cdot 309,66}{128 \cdot 0,001 \cdot 0,05844} \cdot \frac{1,5 \cdot 0,026298}{0,035 \cdot 2,3148} \cdot 10^{-6} =$$

$$= \frac{3,1415 \cdot 2,0736 \cdot 8,31 \cdot 3,0966 \cdot 1,5 \cdot 2,6298}{12,8 \cdot 5,844 \cdot 3,5 \cdot 2,3148} \approx 1,091.$$

Таким образом, стенки канальцев хоть и эластичны, но не имеют мышечной ткани, поэтому перистальтика играет малосущественную роль и может быть вызвана лишь внешними воздействиями, то есть ПГ является «насосом осмотического принципа действия».

Характеристика модели

Спецификация модели заключается в том, что в приведенном ниже числовом выражении для критерия τ_d (пропускной способности ПГ) фигурирует отношение очень малых величин, а само значение τ_d близко к единице. При этом физические параметры, участвующие в примерном расчете, взяты не искусственно, а являются среднестатистическими для нормально работающих почек. Именно для этого приведены подробные вычисления с подстановкой исходных значений физических величин (в единицах СИ).

Эффективность модели

Производительность модели достаточно велика, так как для вычисления критерия τ_d достаточно отслеживать изменение всего трех величин: температура T внутри почечной паренхимы (средняя); расходы Q_0 , Q_1 , Q_2 на участках ПГ (их можно считать пропорциональными с фиксированными коэффициентами, то есть отслеживать лишь суточное мочеиспускание); осмолярность

$c_1 - c_2 = \mu\Delta c$ хорошо коррелирована с pH -фактором вторичной мочи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ограничения

Ограничения и допущения модели связаны с неизбежной неточностью измерения входных данных, а именно: температуры (средней по объему почечной паренхимы) T , для измерения которой потребуется объемный тепловизор; расходы Q_0 , Q_1 , Q_2 , отношение которых (коэффициенты пропорциональности) могут оказаться не слишком постоянными, и это сделает неточной их оценку по среднесуточному мочеиспусканию; величина осмолярности $c_1 - c_2 = \mu\Delta c$ может все же измениться по прошествии длительного срока наблюдения за пациентом, а отслеживаемое по корреляции с pH вторичной мочи может оказаться неточной ввиду неизбежной статистической погрешности. Измерения плотностей (таких, как ρ_0 , ρ_1 , ρ_2) в принципе затруднительны в условиях лечебного заведения, а предположение их равенства плотности воды внесет (хотя априорно и небольшую) неточность.

Поскольку установлено, что выведение катионов Na^+ в восходящем сегменте ПГ может осуществляться через межклеточные промежутки, преобладающим образом пассивно (без затраты АТФ), мы полагаем, что в этих эпителиальных клетках создаваемый на внутренней мембране Мх электрохимический потенциал ($\Delta\Psi_m$) расходуется в основном на теплопродукцию, которая потенцирует условия для работы «осмотического насоса», осуществляющего канальцевую уродинамику.

Указанный механизм теплопродукции осуществляется Мх в первом обратном цикле ($F-I \rightleftharpoons F-IV$) и концептуально изложен в работах [17, 18]. Важным является то, что избыточно длительное (хроническое) преобладание первого обратного цикла в биогенезе Мх сопровождается не только повышенной теплопродукцией, но и накоплением внутри матрикса аморфных солей СаР, которые в дальнейшем способны кристаллизоваться с образованием минералов СаР в базальном лабиринте эпителиальных клеток ПГ, что можно рассматривать пусковым механизмом в патогенезе нефролитиаза (нефрокальциноза).

Авторы настоящей работы выражают уверенность в том, что молекулярные профили метаболических путей являются основой для понимания и прогнозирования повреждения почек вследствие гипоксии в клинических условиях. В целом распространенность Мх-дисфункции в популяции почек была недооценена, а некоторые области нефрона оказались более чувствительными к Мх-дисфункции и повреждению ее токсинами [17, 18].

Биогенез Мх в качестве динамической системы, пребывающей либо в состоянии «сети» (fusion), либо в расщепленном состоянии (fission), является важным аспектом, однако фактическая база по этим явлениям не дает полного ответа на вопрос: «Почему Мх как энергетическая основа всех прокариотов столь оптимальна в смысле 100%-го КПД?» По-видимому, в данном случае (в отличие от технических устройств) отсутствуют потери энергии в виде

неиспользуемого тепла и трения. Биогенез Мх как «функционирование одиночных Мх» является примером работы Мх в качестве «тепловой машины», но гораздо более сложной, чем созданные в технике, к тому же имеющей самопересекающийся цикл (с двумя обратными подциклами). Важно учитывать, что тепло возникает не только благодаря промежуточному накоплению энергии в виде $\Delta\Psi_m$ на внутренней мембране Мх (для преобразования АДФ в АТФ), но концептуально возможна теплопродукция непосредственно в матриксе Мх при первом обратном цикле $F-I \rightleftharpoons F-IV$ [17, 18]!

Несмотря на то что почки являются органом с высоким уровнем метаболизма и соответственно высоким расходом энергии АТФ, в различных эпителиальных клетках КСН, *скорость* и *направленность* выработки энергии различаются. К примеру, в клетках плоского эпителия ПГ реабсорбция Na^+ в физиологических условиях осуществляется пассивно.

Однако при возникновении замедления тока мочи (уростаза) для сохранения (поддержания) осмотического градиента в ПГ активизируется энергозатратный АТФ-азный механизм, при котором не электрогенным котранспортом с Na^+ идут ионы Cl^- , то есть различные причины, замедляющие уродинамику в ПГ (лимфостаз...), затрудняют пассивное выведение Na^+ из восходящего отдела ПГ. Это создает энергетическую нагрузку на эпителиальные клетки этого участка, при которой увеличивается факультативная продукция АТФ для выведения Na^+ из просвета канальца с целью сохранения уродинамики в канальцевой системе.

Повышенное энергопотребление эпителиальными клетками ПГ способствует функциональному переходу Мх в режим первого обратного цикла ($F-I \rightleftharpoons F-IV$), при котором в матриксе Мх образуются СаР-агломераты, а хронизация энергетической нагрузки (катаболизма) закономерно приводит к кальцинированию базального слоя ПГ с последующим развитием нефрокальциноза и/или нефролитиаза.

Исследование характеризуется как теоретический синтез, в результате которого получен диагностический критерий для числовой оценки пропускной способности ПГ.

По этому критерию величина $\tau_d = \frac{\Delta P_0}{\Delta P} > 1$ характеризует нормальную уродинамику (функциональность) почек с ориентацией на среднестатистические параметры здорового человека. Безразмерный критерий τ_d вмещает в себя, как минимум, три параметра, которые могут быть переменны физиологически (меняться в зависимости от пациента или у одного пациента с течением времени), а именно: температура T может оказаться больше или меньше ориентировочно принятой для расчета; расходы Q_0, Q_1, Q_2 ; величина осмолярности $c_1 - c_2 = \mu\Delta c$. Для измерения плотностей (таких, как ρ_0, ρ_1, ρ_2) и температуры T глубоко внутри тканей организма в настоящее время имеются довольно точные приборы ультразвукового принципа действия (зондирования) и соответственно объемные тепловизоры, величина же $c_1 - c_2 = \mu\Delta c$ может изредка определяться пункционно и считаться неизменной в течение длительного срока (отслеживаться по корреляции с рН вторичной мочи).

Уменьшение τ_d с переходом через единицу может быть предвестником ряда заболеваний, связанных с функцией нефрона, а именно: диагностическая методика, по сути, сводится к определению количества нормально функционирующих ПГ. Так, значение расхода (в п. 3 для ориентировочного расчета) принято условно — с учетом того, что количество ПГ в расчете $M_H = 10^6$ — это некий «базовый уровень» для среднестатистического здорового человека.

$$Q = Q_0 = Q_1 = Q_2 = \frac{S_Q}{24 \cdot 3600 \cdot M_H}.$$

Даже если расходы Q_0, Q_1, Q_2 на разных участках ПГ не одинаковы (при измерении среднесуточного мочеиспускания), то все они обратно пропорциональны. M_H . Приближенная оценка величины разности между этими расходами, обусловленной разностью плотностей в различных участках ПГ:

$$\begin{aligned} \Delta Q &= 2 \frac{\rho_1 Q_1 - \rho_2 Q_2}{\rho_1 + \rho_2} \approx 2 \frac{\rho_0 (1 - c_2) + \rho c_2 - \rho_0 (1 - c_1) - \rho c_1}{\rho_0 (1 - c_2) + \rho c_2 + \rho_0 (1 - c_1) + \rho c_1} Q_0 \approx \\ &\approx \frac{2(\rho_0 - \rho)(c_1 - c_2)}{2\rho_0 - (c_1 + c_2)(\rho_0 - \rho)} Q_0. \end{aligned}$$

то есть относительное изменение объемного расхода:

$$\frac{\Delta Q}{Q_0} \approx \mu \cdot \Delta c \frac{1 - \frac{\rho}{\rho_0}}{1 - \frac{c_1 + c_2}{2} \cdot \left(1 - \frac{\rho}{\rho_0}\right)}$$

С учетом того, что было принято выше, $c_1 - c_2 = \mu\Delta c = (0,9/2) \cdot 0,05844 = 0,026298$ кг (NaCl)/кг, а также что плотность NaCl относительно воды $\frac{\rho}{\rho_0} \approx 2,165$, и в расчете на предельный случай — почти полного сброса осмотического градиента, $c_1 - c_2 \approx c_1 + c_2$ получим оценку: $\frac{\Delta Q}{Q_0} \approx -0,03$.

То есть с учетом этого ориентировочное значение критерия:

$$\tau_d = 24 \cdot 3600 \cdot \frac{\pi d^4 R_0 T}{128 \eta \mu} \cdot \frac{i(c_1 - c_2) \cdot M_H}{(L_1 + L_2) \cdot S_Q}.$$

Соответственно «чувствительность» этого значения к вариации ключевых параметров, от которого это зависит, составляет около одного процента.

Установление диапазона — люфта функциональности (ЛФ) изменения параметра τ_d — равносильно определению числа нормально функционирующих ПГ (величины τ_d и M_H прямо пропорциональны), и отклонение M_H от 10^6 пропорционально отклонению τ_d от единицы.

Исходя из концепции термодинамической и электрохимической цикличности функционирования Мх, изложенной в работах [17–19], допустимо предположить, что теплопродукция осуществляется в основном за счет преобладающего пребывания Мх в первом обратном цикле ($F-I \rightleftharpoons F-IV$), особенностью которого является *ЭКЗергоническая* направленность. В корковой части почечной паренхимы, напротив, преобладающее время пребывания Мх находится во втором обратном цикле ($F-II \rightleftharpoons F-III$), особенностью которого являет-

ся **ЭНДергоническая** направленность, когда осуществляется максимальная (оптимальная) выработка АТФ, но при этом окружающая среда охлаждается.

Детали такой межклеточной организации жизненных циклов (биогенеза) Мх еще предстоит выяснить, однако концептуальное подтверждение этого может быть дано следующими расчетами.

На основании формулы для потерь давления при течи Пуазейля в ПГ:

$$\frac{dN}{dL} = Q \frac{dP}{dL} = \frac{128\eta Q^2}{\pi d^4},$$

$$\frac{dN}{dm} = \frac{dN}{dL} \frac{dL}{dm} = \frac{128\eta Q^2}{\pi d^4} \frac{dL}{dm}.$$

Здесь $\frac{dL}{dm} = \frac{1,5 \cdot 10^{-6}}{100}$ — это величина, обратная к $\frac{dm}{dL}$ — среднему числу митохондрий в стенках проксимального канальца, приведенная к одному продольному метру (порядка 100 на одном поперечнике); $\frac{dL}{dm}$ — это АТФ-энергопродукция одной митохондрии (Вт), которая расходуется на приведение в движение жидкости в ПГ (в восходящем ее участке, для всей же петли оценочное значение $\frac{dL}{dm}$ можно удвоить). Ориентируясь на параметры, указанные выше (п.п. 1–5), находим:

$$2 \frac{dN}{dm} = 2 \cdot \frac{128 \cdot 0,001 \cdot (2,3148 \cdot 10^{-14})^2}{3,1415 \cdot (1,2 \cdot 10^{-5})^4} \cdot 1,5 \cdot 10^{-8} =$$

$$= 2 \cdot \frac{128 \cdot (2,3148)^2}{3,1415 \cdot (1,2)^4} \cdot 1,5 \cdot 10^{-19} \approx 3 \cdot 10^{-17} \text{ Вт}$$

Это значение имеет порядок величины примерно в 1000 раз меньше средней АТФ-энергопродукции одной Мх [18, 19].

На основе уравнения Гагена — Пуазейля вязкость канальцевой или сосудистой жидкости (моча/кровь) может быть модулирована, что позволяет допустить возможного улучшения тубулярной уродинамики с целью предотвращения отложений аморфных СаР-агломератов.

Интерпретация результатов

Полученный результат представляет собой формулировку совокупного числового критерия (физически безразмерного), отклонение которого от единицы в сторону

уменьшения является диагностическим признаком нарушения уродинамики в КСН. При возникновении уростаза для сохранения продольного осмотического градиента, осуществляющего ток мочи в КСН, на этом участке активизируется энергетический метаболизм, при этом хронизация энергетической нагрузки (катаболизма), в эпителиальных клетках ПГ приводит к перестройке биогенеза Мх, что создает условия для формирования СаР-агломератов.

Применение

Значение результата состоит в том, что посредством математического моделирования дана числовая (количественная) оценка нормального функционирования тока мочи в нефроне, и в качестве «осмотического насоса», основанного на транспортировке Na^+ внутри почечной паренхимы, может быть охарактеризована одним числовым значением (диагностическим критерием) $\tau_d > 1$. Этот результат, помимо практической применимости, выводит на достаточно глубокие теоретические проблемы, а именно: по сравнению с проксимальным и дистальным отделами канальцевой системы внутренняя поверхность ПГ выстлана плоскими эпителиальными клетками, размеры которых минимальны, как и содержание в них Мх, что указывает на значительное снижение энергозатратных секреторно-реабсорбционных процессов в петлевом отсеке канальца. Чтобы определить пути выработки энергии в различных эпителиальных клетках КСН, создана целенаправленная онтология метаболических путей, которая позволила различать в них катаболическую или анаболическую направленность [19–21].

Практическое применение исследования может быть сформулировано как прогностическое, результаты которого могут быть использованы для диагностических целей при патологиях, приводящих к нарушению уродинамики КСН, потере функционального состояния почек и развитие нефролитиаза (нефрокальциноза) [22–24].

Нарушение критерия $\tau_d > 1$ закономерно отражает активизацию энергетического метаболизма в эпителиальных клетках восходящего участка ПГ, что позволяет сохранить продольный осмотический градиент, который осуществляет ток мочи в канальцевой системе, при этом хронизация энергетической нагрузки (катаболизма), в эпителиальных клетках приводит к перестройке биогенеза Мх, что создает условия для формирования СаР-агломератов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Mager R, Neisius A. Aktuelle Konzepte zur Pathogenese von Harnsteinen [Current concepts on the pathogenesis of urinary stones]. *Urologe A*. 2019;58(11):1272–1280. German. <https://doi.org/10.1007/s00120-019-1017-z>
2. Evan AP, Coe FL, Lingeman J, Bledsoe S, Worcester EM. Randall's plaque in stone formers originates in ascending thin limbs. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;315(5):F1236–F1242. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00035.2018>
3. Bushinsky DA. Nephrolithiasis: site of the initial solid phase. *J Clin Invest*. 2003;111(5):602–605. <https://doi.org/10.1172/JCI18016>
4. Evan AP, Worcester EM, Coe FL, Williams J Jr, Lingeman JE. Mechanisms of human kidney stone formation. *Urolithiasis*. 2015;43 Suppl 1(0 1):19–32. <https://doi.org/10.1007/s00240-014-0701-0>
5. Dantzer WH, Layton AT, Layton HE, Pannabecker TL. Urine-concentrating mechanism in the inner medulla: function of the thin limbs of the loops of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(10):1781–1789. <https://doi.org/10.2215/CJN.08750812>
6. Pannabecker TL, Dantzer WH, Layton HE, Layton AT. Role of three-dimensional architecture in the urine concentrating mechanism of the rat renal inner medulla. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(5):F1271–1285. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.90252.2008>
7. Alamilla-Sanchez M, Alcalá Salgado MA, Ulloa Galván VM, Yanez Salguero V, Yamá Estrella MB, Morales López EF, Ramos García NA, Carbajal Zárate MO, Salazar Hurtado JD, Delgado Pineda DA, López González L, Flores Garnica JM. Understanding Renal Tubular Function: Key Mechanisms, Clinical Relevance, and Comprehensive Urine Assessment. *Pathophysiology*. 2025;32(3):33. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology32030033>
8. Park J, Liu CL, Kim J, Susztak K. Understanding the kidney one cell at a time. *Kidney Int*. 2019;96(4):862–870. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.03.035>

9. Hansen J, Sealfon R, Menon R, Eadon MT, Lake BB, Steck B, Anjani K, Parikh S, Sigdel TK, Zhang G, Velickovic D, Barwinska D, Alexandrov T, Dobi D, Rashmi P, Otto EA, Rivera M, Rose MP, Anderson CR, Shapiro JP, Pamreddy A, Winfree S, Xiong Y, He Y, de Boer IH, Hodgin JB, Barisoni L, Naik AS, Sharma K, Sarwal MM, Zhang K, Himmelfarb J, Rovin B, El-Achkar TM, Laszik Z, He JC, Dagher PC, Valerius MT, Jain S, Satlin LM, Troyanskaya OG, Kretzler M, Iyengar R, Azeloglu EU; Kidney Precision Medicine Project. A reference tissue atlas for the human kidney. *Sci Adv*. 2022;8(23):eabn4965. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abn4965>
10. Scholz H, Boivin FJ, Schmidt-Ott KM, Bachmann S, Eckardt KU, Scholl UI, Persson PB. Kidney physiology and susceptibility to acute kidney injury: implications for renoprotection. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(5):335–349. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00394-7>
11. Eveloff J, Bayerdörffer E, Silva P, Kinne R. Sodium-chloride transport in the thick ascending limb of Henle's loop. Oxygen consumption studies in isolated cells. *Pflügers Arch*. 1981;389(3):263–270. <https://doi.org/10.1007/BF00584788>
12. Eveloff J, Kinne R. Sodium-chloride transport in the medullary thick ascending limb of Henle's loop: evidence for a sodium-chloride cotransport system in plasma membrane vesicles. *J Membr Biol*. 1983;72(3):173–181. <https://doi.org/10.1007/BF01870584>
13. Subramanya AR, Ellison DH. Distal convoluted tubule. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(12):2147–2163. <https://doi.org/10.2215/CJN.05920613>
14. Гаджиев Н.К., Гелиг В.А., Кутина А.В., Горгоцкий И.А., Карпищенко А.И., Горелов Д.С., Семенякин И.В., Закуцкий А.Н., Кулешов О.В., Шкарупа Д.Д. Кислотно-основное состояние (рН) мочи: механизм регуляции и его роль в метафилактике мочекаменной болезни. *Вестник урологии*. 2022;10(4):120–140. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-4-120-140>
Gadzhiev NK, Gelig VA, Kutina AV, Gorgotsky IA, Karpishchenko AI, Gorelov DS, Semenyakin IV, Zakutsky AN, Kuleshov OV, Shkarupa DD. Urinary pH: its regulation and relevance in urolithiasis metaphylaxis. *Urology Herald*. 2022;10(4):120–140 (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-4-120-140>
15. Левицкая Е.С., Батюшин М.М. Канальцевый аппарат почек — научное и прикладное значение. *Архив внутренней медицины*. 2022;12(6):405–421. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-6-405-421>
Levitskaya ES, Batiushin MM. Kidney Tubules — Scientific and Applied Value. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(6):405–421. (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-6-405-421>
16. Rector FC Jr. Sodium, bicarbonate, and chloride absorption by the proximal tubule. *Am J Physiol*. 1983;244(5):F461–471. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1983.244.5.F461>
17. Татевосян А.С., Алексеенко С.Н., Бунякин А.В. Термодинамические и электрохимические осцилляции в митохондриальном жизненном цикле (биогенезе) — предикторы тканевого кальцинеза. *Журнал физической химии*. 2024;98(1):159–168. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0044453724010203>
Tatevosyan AS, Alekseenko SN, Bunyakin AV. Thermodynamic and electrochemical oscillations in the mitochondrial life cycle (biogenesis) — predictors of tissue calcification. *Russian Journal of Physical Chemistry*. 2024;98(1):159–168. <https://doi.org/10.31857/S0044453724010203>
18. Tatevosyan AS, Bunyakin AV, Alekseenko SN, Katani ZO. Thermodynamic and Electrochemical Characteristics of Urine Protein Molecules That Affect the Formation of Stones. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2025;19(1):68–79. <http://dx.doi.org/10.1134/s1990750824601346>
19. Layton AT, Laghmani K, Vallon V, Edwards A. Solute transport and oxygen consumption along the nephrons: effects of Na⁺ transport inhibitors. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(6):F1217–F1229. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00294.2016>
20. Hall AM, Unwin RJ, Hanna MG, Duchon MR. Renal function and mitochondrial cytopathy (MC): more questions than answers? *QJM*. 2008;101(10):755–766. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn060>
21. Liu Y, Chen Y, Liao B, Luo D, Wang K, Li H, Zeng G. Epidemiology of urolithiasis in Asia. *Asian J Urol*. 2018 Oct;5(4):205–214. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.08.007>
22. Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. ингибиторы кристаллизации. *Нефрология*. 2010;14(1):29–49. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2010-14-1-29-49>
Zverev YaF, Zharikov AYU, Brukhanov VM, Lampatov VV. Modulators of oxalate nephrolithiasis. inhibitors' crystallization. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2010;14(1):29–49 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2010-14-1-29-49>
23. Liu Y, Song L, Zheng N, Shi J, Wu H, Yang X, Xue N, Chen X, Li Y, Sun C, Chen C, Tang L, Ni X, Wang Y, Shi Y, Guo J, Wang G, Zhang Z, Qin J. A urinary proteomic landscape of COVID-19 progression identifies signaling pathways and therapeutic options. *Sci China Life Sci*. 2022;65(9):1866–1880. <https://doi.org/10.1007/s11427-021-2070-y>
24. Berger GK, Eisenhauer J, Vallejos A, Hoffmann B, Wesson JA. Exploring mechanisms of protein influence on calcium oxalate kidney stone formation. *Urolithiasis*. 2021;49(4):281–290. <https://doi.org/10.1007/s00240-021-01247-5>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Татевосян Артур Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры превентивной медицины и новых технологий здоровьесбережения, профессор кафедры урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/000-0002-3923-7844>

Бунякин Алексей Вадимович — кандидат физико-математических наук, доцент кафедры нефтегазового дела и землеустройства федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Майкопский государственный технологический университет», филиал.

<https://orcid.org/000-0002-1849-1667>

Алексеенко Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения выс-

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

<https://orcid.org/000-0002-7136-5571>

Катани Зорик Омарович — аспирант кафедры урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3598-4121>

Юлдашев Азиз Авазович — директор Ферганского филиала акционерного общества «Республиканский специализированный центр урологии».

<https://orcid.org/0009-0000-6108-017X>

Исмаев Бексултан Ахунжанович — аспирант кафедры урологии и андрологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.

<https://orcid.org/0009-0007-8579-555X>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Artur S. Tatevosyan ✉ — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Preventive Medicine and New Health-Saving Technologies, Professor at the Department of Urology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/000-0002-3923-7844>

Alexey V. Bunyakin — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Assoc. Prof., Department of Oil and Gas Engineering and Land Management, Branch of the Maykop State Technological University.

<https://orcid.org/000-0002-1849-1667>

Sergey N. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/000-0002-7136-5571>

Zorik O. Katani — graduate student, Department of Urology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-3598-4121>

Aziz A. Yuldashev — Director of the Fergana Branch, Republican Specialized Center of Urology.

<https://orcid.org/0009-0000-6108-017X>

Beksultan A. Ismatov — gradient student, Department of Urology and Andrology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy.

<https://orcid.org/0009-0007-8579-555X>

Морфологические изменения пирамидных нейронов гиппокампа крыс после хронической алкогольной интоксикации и коррекции производными гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование

И.И. Прокофьев¹✉, А.А. Нестерова¹, В.Н. Перфилова¹, Ю.К. Исаева¹, В.Б. Барканов¹, И.Н. Тюренков¹, О.С. Васильева²

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 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена» Министерства просвещения Российской Федерации, набережная реки Мойки, д. 48, Санкт-Петербург, 191186, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В настоящее время алкоголь по-прежнему остается наиболее часто употребляемым психоактивным веществом, приводящим к нарушениям когнитивных функций, что имеет огромное значение для общественного здравоохранения. Этанол вызывает серьезные психоневрологические нарушения, повреждая различные отделы головного мозга, в частности гиппокамп. В связи с этим важным аспектом лечения последствий хронической алкогольной интоксикации является восстановление его структур. **Цель исследования:** изучить патоморфологические изменения пирамидных нейронов различных зон гиппокампа крыс после хронической алкогольной интоксикации и коррекции новыми производными нейротропных аминокислот — глутиметом и мефаргином. **Методы.** Доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование проведено на 28 десяти-месячных аутобредных крысах-самках породы Wistar массой 280–320 г. Животные разделены на группы: I — интактные крысы; опытные группы (II–IV), подвергавшиеся моделированию хронической алкогольной интоксикации путем замены на протяжении 24 недель питьевой воды на 10 % по объему раствор этанола, подслащенный сахарозой (50 г/л), и получавшие после отмены алкоголя различные препараты, где II — физиологический раствор (0,1 мл на 100 г веса) (контрольная группа); III — глутимет в дозе 28,7 мг/кг; IV — мефаргин в дозе 25 мг/кг. Оценку качественных признаков повреждения нейронов в пирамидном слое гиппокампа осуществляли путем микроскопического выявления хроматолиза цитоплазмы, кариолизиса, сморщивания перикарионов и ядер, гиперхроматизации ядер, набухания клеток и ядер, а также по наличию участков гиподенситивности. Морфометрический анализ проводили по микрофотографиям срезов и определяли средние значения абсолютной площади ядер нейронов и перикарионов, относительной площади всех перикарионов и нейропиля в поле зрения, ширины гранулярного слоя. Также вычисляли долю сморщенных нейронов и с гиперхроматозом. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартных методов вариационной статистики пакета программ «Statistica 12» (StatSoft, США). Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$. **Результаты.** Хроническая алкогольная интоксикация приводила к резкому увеличению числа сморщенных нейронов с явлениями гиперхроматоза и хроматолиза перикариона, уменьшению их количества в пирамидном слое зон CA1, CA2 и CA3 гиппокампа с наличием гиподенситивных участков наряду с увеличением количества и размеров глиоцитов и их ядер. У животных группы III, получавших производное глутаминовой кислоты — глутимет, обнаружено улучшение цитоархитектоники пирамидного слоя полей CA1, CA2 и CA3 гиппокампа по сравнению с самками без лечения. Наблюдались перикарионы преимущественно округлой формы, несколько увеличенные, участки клеточного опустошения отсутствовали. Абсолютная площадь перикарионов и ядер нейронов во всех изучаемых зонах гиппокампа была статистически значимо выше в среднем на 31,3 % ($p < 0,05$) и 45,2 % ($p < 0,05$) соответственно относительно крыс группы II. Ширина пирамидного слоя нейронов близка к таковой у интактных животных. Процент сморщенных нейронов с гиперхроматическими ядрами был в среднем на 42,1 % ($p < 0,05$) меньше, а относительная площадь перикарионов в среднем на 19,8 % ($p < 0,05$) выше относительно аналогичных показателей животных группы II. Производное γ -аминомасляной кислоты — мефаргин, которое вводили самкам группы IV оказывало аналогичные эффекты, однако в несколько меньшей степени: ширина пирамидного слоя в зонах CA1, CA2 была выше в среднем на 12,9 % ($p < 0,05$), а доля сморщенных нейронов с гиперхроматозом ядер в зонах CA1–CA3 была в среднем на 11,1 % ниже по сравнению с таковыми крыс контрольной группы после ХАИ. Средняя площадь перикарионов и ядер нейронов была выше в среднем на 54,9 % ($p < 0,05$) и 96,5 % ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с аналогичными параметрами самок группы II и превосходила значения исследуемых показателей интактных животных. **Заключение.** Хроническая алкогольная интоксикация приводит к выраженным морфологическим изменениям пирамидного слоя нейронов зон CA1–CA3 гиппокампа крыс. Новое производное глутаминовой кислоты — глутимет, которое вводили животным после длительной алкогольной интоксикации — способствовало сохранению цитоархитектоники пирамидного слоя зон CA1–CA3 гиппокампа. Полученные результаты совместно с данными ранее проведенных исследований могут послужить основой для разработки лекарственного препарата с нейротропной активностью для коррекции негативного воздействия алкоголя на центральную нервную систему.

© Прокофьев И.И., Нестерова А.А., Перфилова В.Н., Исаева Ю.К., Барканов В.Б., Тюренков И.Н., Васильева О.С., 2026

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиппокамп, хроническая алкогольная интоксикация, производные ГАМК, производные глутаминовой кислоты

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Прокофьев И.И., Нестерова А.А., Перфилова В.Н., Исаева Ю.К., Барканов В.Б., Тюренков И.Н., Васильева О.С. Морфологические изменения пирамидных нейронов гиппокампа крыс после хронической алкогольной интоксикации и коррекции производными гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2026;33(2):27–41. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-27-41>

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: животных содержали в условиях вивария согласно рекомендациям ГОСТ Р-33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (1986 г.) и директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях. Протокол исследования был одобрен Региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области (пл. Павших борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Россия), протокол № 2095-2019 от 25.01.2019.

ВКЛАД АВТОРОВ: И.И. Прокофьев, А.А. Нестерова, В.Н. Перфилова, Ю.К. Исаева, В.Б. Барканов, И.Н. Тюренков, О.С. Васильева — разработка концепции и дизайна исследования; О.С. Васильева — синтез исследуемых соединений; Ю.К. Исаева, И.И. Прокофьев, А.А. Нестерова — сбор и обработка данных; И.И. Прокофьев, А.А. Нестерова, В.Б. Барканов — анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, проведение статистического анализа; И.И. Прокофьев, А.А. Нестерова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; В.Н. Перфилова, Ю.К. Исаева, В.Б. Барканов, И.Н. Тюренков, О.С. Васильева — критический пересмотр черновика рукописи. 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:** Прокофьев Игорь Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры судебной медицины 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: igor.prokofiev@mail.ru

Получена: 10.09.2025 / Получена после доработки: 29.01.2026 / Принята к публикации: 09.03.2026

Morphological changes in hippocampal pyramidal neurons of rats following chronic alcohol intoxication and treatment with gamma-aminobutyric and glutamic acid derivatives: A preclinical randomized controlled trial

Igor I. Prokofiev[✉], Alla A. Nesterova¹, Valentina N. Perfilova¹, Julia K. Isaeva¹, Vyacheslav B. Barkanov¹, Ivan N. Tyurenkov¹, Olga S. Vasil'eva²

¹ Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Pavshikh Bortsov sq., 1, Volgograd, 400131, Russia

² Herzen State Pedagogical University of Russia, Ministry of Education of the Russian Federation, Moika River emb., 48, Saint Petersburg, 191186, Russia

ABSTRACT

Background. Alcohol remains the most commonly consumed psychoactive substance associated with cognitive impairment, which poses a significant public health concern. By damaging various regions of the brain, particularly the hippocampus, ethanol exposure causes serious neuropsychiatric disorders. In this connection, restoration of its structural integrity plays a key role in treating the consequences of chronic alcohol intoxication. **Objective.** To study the pathomorphological changes in pyramidal neurons across different subfields of the rat hippocampus following chronic alcohol intoxication and treatment with new derivatives of neuroactive amino acids (glufimet and mefargin). **Methods.** A preclinical randomized controlled trial was conducted on 28 ten-month-old outbred female Wistar rats weighing 280–320 g. The animals were divided into an intact group (Group I) and three experimental groups (II–IV). In Groups II–IV, chronic alcohol intoxication was induced by replacing drinking water with a 10% (v/v) ethanol solution sweetened with sucrose (50 g/L) for 24 weeks. After that, they were administered 0.1 mL saline solution per 100 g of body weight (Group II/control), glufimet at a dose of 28.7 mg/kg (Group III), or mefargin at a dose of 25 mg/kg (Group IV). Qualitative signs of neuronal damage in the hippocampal pyramidal layer were assessed via microscopic detection of cytoplasmic chromatolysis, karyolysis, shrunken perikarya and nuclei, and nuclear hyperchromasia. Cellular and nuclear swelling, as well as the presence of hypocellular areas, were also evaluated. Morphometric analysis was performed using cross-sectional micrographs to determine the mean absolute areas of neuronal nuclei and perikarya, the relative area of all perikarya and neuropils per field of view, and the granular layer width. The proportion of shrunken and hyperchromic neurons was also calculated. Statistical analysis was conducted using the Statistica 12 software (StatSoft, USA). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** Chronic alcohol intoxication led to a marked increase in the number of hyperchromic and chromatolytic shrunken neurons. This was accompanied by a neuronal loss in the hippocampal CA1–CA3 pyramidal layer, alongside the appearance of hypocellular areas and an increase in the num-

ber and size of glial cells and their nuclei. In Group III, glufimet improved cytoarchitecture in the hippocampal CA1–CA3 pyramidal layer relative to untreated female rats. Perikarya were predominantly round in shape and slightly enlarged, with no observable areas of cellular depletion. The absolute areas of perikarya and neuronal nuclei in all studied hippocampal subfields were statistically significantly greater than those in Group II — by an average of 31.3 % ($p < 0.05$) and 45.2 % ($p < 0.05$), respectively. The pyramidal layer width was comparable to that of intact animals. The proportion of shrunken neurons with hyperchromic nuclei was 42.1 % lower ($p < 0.05$), while the relative area of perikarya was 19.8 % ($p < 0.05$) greater compared to Group II. Mefargin, a γ -aminobutyric acid derivative administered to the female rats in Group IV, produced similar effects, albeit to a slightly lesser extent. Specifically, the pyramidal layer width was 12.9 % ($p < 0.05$) greater in the subfields CA1 and CA2, and the proportion of shrunken neurons with hyperchromic nuclei in the subfields CA1–CA3 was 11.1 % lower compared to the control group. The mean areas of neuronal perikarya and nuclei were greater by 54.9 % ($p < 0.05$) and 96.5 % ($p < 0.05$), respectively, than those in Group II, exceeding the values observed in intact animals. **Conclusion.** Chronic alcohol intoxication leads to marked morphological changes in the rat hippocampal CA1–CA3 pyramidal neurons. Glufimet, a new glutamic acid derivative administered to animals following prolonged alcohol intoxication, helped to preserve the cytoarchitecture of the hippocampal CA1–CA3 pyramidal layer. These findings, together with data from previous studies, may serve as a basis for the development of a neuroprotective drug that can counteract the negative effects of alcohol on the central nervous system.

KEYWORDS: hippocampus, chronic alcohol intoxication, GABA derivatives, glutamic acid derivatives

FOR CITATION: Prokofiev I.I., Nesterova A.A., Perfilova V.N., Isaeva J.K., Barkanov V.B., Tyurenkov I.N., Vasil'eva O.S. Morphological changes in hippocampal pyramidal neurons of rats following chronic alcohol intoxication and treatment with gamma-aminobutyric and glutamic acid derivatives: A preclinical randomized controlled trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2026;33(2):27–41. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-27-41>

FUNDING: No funding support was obtained for the research.

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

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the conclusions made in this study can be obtained from the corresponding author upon 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 animals were housed in a vivarium as per GOST R 33044-2014 Principles of Good Laboratory Practice, European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (1986), and Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. The study protocol was approved by the Regional Research Ethics Committee of Volgograd Oblast (Pavshikh Bortsov Sq., 1, Volgograd, 400131, Russia; Minutes No. 2095-2019 as of January 25, 2019).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: I.I. Prokofiev, A.A. Nesterova, V.N. Perfilova, J.K. Isaeva, V.B. Barkanov, I.N. Tyurenkov, O.S. Vasil'eva — concept formulation and study design; O.S. Vasil'eva — synthesis of analyzed compounds; J.K. Isaeva, I.I. Prokofiev, A.A. Nesterova — data collection and processing; I.I. Prokofiev, A.A. Nesterova, V.B. Barkanov — analysis and interpretation of the obtained results, literature review, statistical analysis; I.I. Prokofiev, A.A. Nesterova — drafting of the manuscript and preparation of its final version; V.N. Perfilova, J.K. Isaeva, V.B. Barkanov, I.N. Tyurenkov, O.S. Vasil'eva — critical revision of the manuscript. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Igor I. Prokofiev, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Forensic Medicine Department, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Pavshikh Bortsov Sq., 1, Volgograd, 400131, Russia. E-mail: igor.prokofiev@mail.ru

Received: 10.09.2025 / **Received after revision:** 29.01.2026 / **Accepted:** 09.03.2026

ВВЕДЕНИЕ

Широкое распространение алкоголизма продолжает оставаться ключевой проблемой общественного здоровья. Во всем мире более двух миллионов смертей ежегодно связаны с потреблением этанола¹. Попадая в организм, этиловый спирт воздействует на различные биологические системы, что является причиной многих расстройств здоровья, включая психические, поведенческие, неврологические нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования и др. [1].

Наиболее выраженное негативное влияние этанол оказывает на центральную нервную систему (ЦНС). Алкоголь воздействует на многие структуры, такие как гиппокамп, префронтальная кора, мозжечок и др., приводя к нарушениям в работе головного мозга, что проявляется в том числе алкогольной деменцией [2]. Этанол, легко проникая через гематоэнцефалический барьер ввиду сво-

их амфифильных свойств, оказывает как стимулирующее, так и седативное воздействие на ЦНС. Этиловый спирт неспецифически взаимодействует со многими молекулами, участвующими в нейросинаптической передаче, такими как рецепторы, нейромедиаторы, ионные каналы. Этанол способен оказывать прямое и косвенное воздействие на дофаминовую, опиатную системы, ионотропные и метаботропные глутаматные рецепторы, ГАМК-, серотонин-, холинергическую нейротрансмиссию. Мультиמודальность воздействия алкоголя на упомянутые системы является причиной разнообразия нарушений в ЦНС [3].

Считается, что одной из наиболее восприимчивых к этанолу областей мозга является гиппокамп, дисфункция которого приводит к нарушению когнитивных форм памяти, консолидации и извлечения воспоминаний, снижению способности к обучению [4]. Известно, что воздействие этанола на многочисленные молекулярные мишени

¹ Global status report on alcohol and health and treatment of substance use disorders. Geneva: World Health Organization; 2024. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240096745?ysclid=mmtakhp0mv207402221>

в нейронах и синапсах гиппокампа, включая снижение высвобождения глутамата и потенцирование ионных токов, опосредованное ГАМКА-рецептором, оказывает тормозной эффект на активность нейронов [5]. Эти изменения, хоть и отчасти, определяют нарушение нейрогенеза в субгранулярном слое зубчатой извилины гиппокампа, которое выражается подавлением пролиферации нейрогенных стволовых клеток и увеличением гибели дифференцирующихся нейронов [6, 7]. Хроническое потребление этанола вызывает изменения функционирования митохондрий в клетках головного мозга, увеличивая выработку активных форм кислорода (АФК) и азота за счет активности NADPH-оксидазы и индуцибельной изоформы NO-синтазы, ингибируя активность цепи переноса электронов и синтеза АТФ [8]. Кроме того, цитохром P-450 (CYP2E1), являющийся ключевым ферментом микросомального пути окисления этанола в мозге, способствует выработке АФК, что приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) [9]. При длительном употреблении алкоголя также отмечено повышение уровня интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), что свидетельствует о развитии системного ответа и подтверждает провоспалительное действие этанола [3].

Таким образом, окислительный стресс, дисфункция митохондрий, нарушение функционирования нейромедиаторных систем, активация провоспалительных цитокинов обуславливают развитие нейродегенерации и нейровоспаления при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ). При этом особую уязвимость демонстрирует гиппокамп, ответственный за функции памяти и обучения. В этой связи важным аспектом лечения алкогольной энцефалопатии является восстановление его структурно-функциональной целостности.

Результаты выполненных ранее авторами исследований продемонстрировали кардио- и эндотелиопротекторные эффекты у нового производного глутаминовой кислоты — глүфимета (диметилловый эфир гидрохлорида 3-фенилглутаминовой кислоты, соединение под шифром РГПУ-238) и нового производного ГАМК — мефаргина (двухкомпонентная композиция гидрохлорида метил-4-амино-3-фенилбутаноата (мефебута) и L-аргинина гидрохлорида в соотношении 1:1, соединение под шифром РГПУ-260) при ХАИ, а также их антиоксидантные, антиагрегантные, антигипоксические свойства при ХАИ и остром стрессорном воздействии [10, 11].

Цель исследования — изучение патоморфологических изменений пирамидных нейронов различных зон гиппокампа крыс после хронической алкогольной интоксикации и коррекции новыми производными нейроактивных аминокислот — глүфиметом и мефаргином.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Исследование выполнено на 28 десятимесячных аутобредных крысах-самках породы Wistar массой 280–320 г. Животные были получены в филиале «Столбовая» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Фе-

дерального медико-биологического агентства», г. Чехов, Московская область.

Размещение и содержание

Животных содержали в условиях вивария Научного центра инновационных лекарственных средств федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России) со свободным доступом к воде и пище, 12-часовым световым днем в соответствии с рекомендациями ГОСТ Р-33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (1986 г.) и директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях.

Дизайн исследования

Представленная работа является рандомизированным доклиническим экспериментальным исследованием. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Объем выборки

Из 94 находившихся под наблюдением самок крыс были отобраны 28 согласно разработанным критериям включения. Отобранные животные были разделены на группы по 7 животных в каждой: I — интактные крысы, не подвергавшиеся моделированию хронической алкогольной интоксикации (ХАИ); II — контрольная группа алкоголизированных самок, которые после отмены алкоголя получали физиологический раствор (0,1 мл на 100 г веса); III — группа животных после ХАИ, которым вводили глүфимет в дозе 28,7 мг/кг; IV — самки, получавшие после ХАИ мефаргин в дозе 25 мг/кг.

Нормальность распределения величин возраста и массы крыс в исследуемых группах оценивали по критерию Шапиро — Уилка, по которому выявлено распределение, отличающееся от нормального. Отсутствие статистически значимых различий в распределении возраста и массы крыс подтверждали по критерию Краскела — Уоллиса (табл. 1).

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включены самки возрастом 10 месяцев на начало эксперимента с массой более 280 и менее 320 г без видимых признаков заболеваний.

Критерии не включения

Самки с массой тела менее 280 и более 320 г, а также с видимыми признаками заболеваний.

Критерии исключения

Наличие патологических изменений внутренних органов, обнаруженных после вскрытия животных.

Рандомизация

Отобранных согласно критериям включения животных рандомно распределяли на 4 равные по численности группы (по 7 самок). Рандомизацию на группы осуществляли

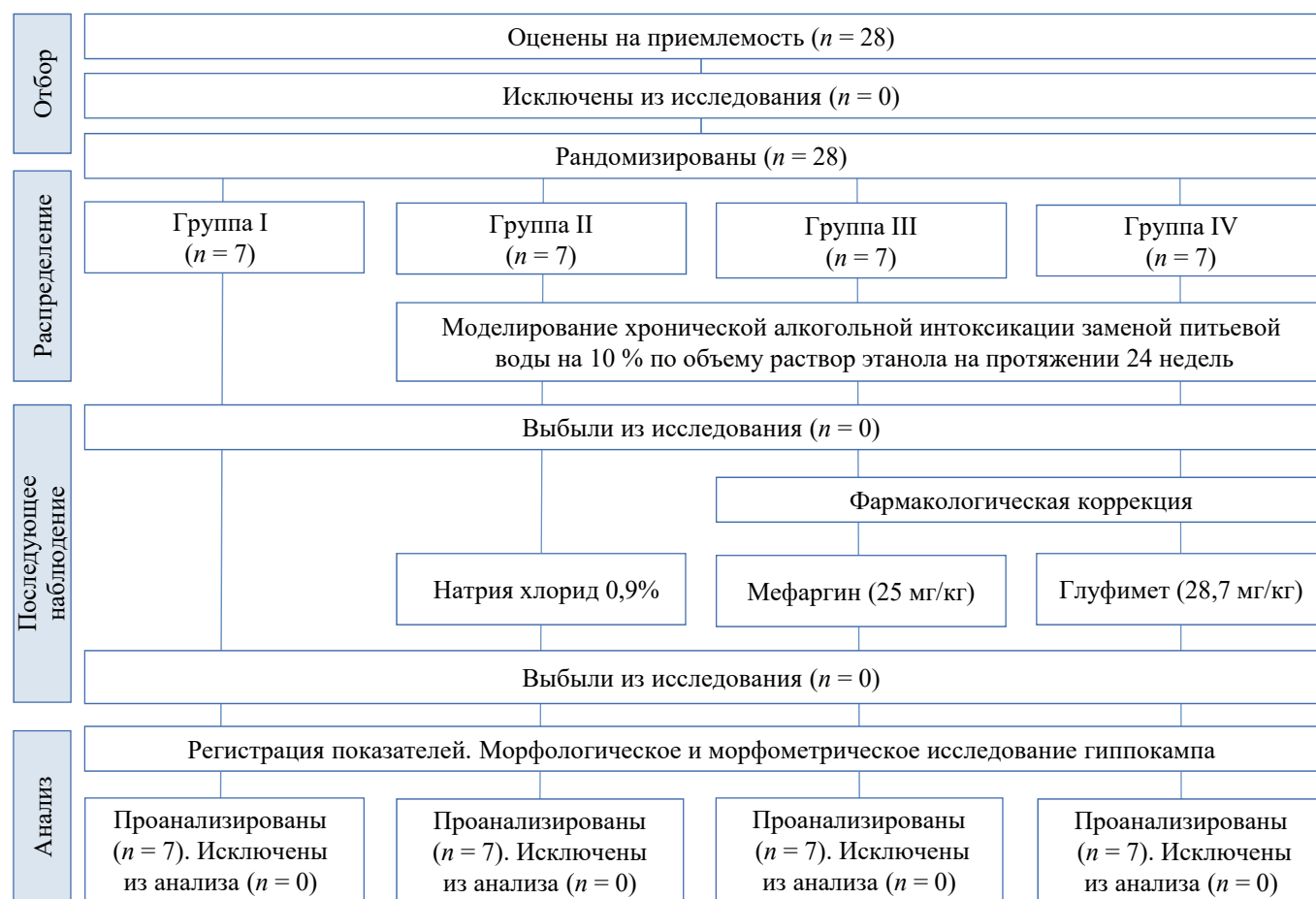


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема составлена авторами (согласно рекомендациям ARRIVE).

Fig. 1. Block diagram of the study design

Note: The block diagram was created by the authors (as per ARRIVE recommendations).

Таблица 1. Распределение животных в группах по возрасту и весу на начало эксперимента (Ме (Q1; Q3))

Table 1. Distribution of animals by age and weight at the start of the experiment (Me (Q1; Q3))

Величины	Группа I (n = 7)	Группа II (n = 7)	Группа III (n = 7)	Группа IV (n = 7)	Уровень значимости, p
Возраст, дни	310,0 (305,5; 315)	314,0 (310; 318,5)	313,0 (310,5; 316)	310,0 (307,0; 311,5)	0,297
Масса, г	303,0 (287,5; 318)	301,0 (280,5; 320)	296,0 (281; 312,5)	305,0 (289,0; 319,5)	0,522

Примечание: таблица составлена авторами; * — сравнение с использованием критерия Краскела — Уоллиса.

Note: The table is compiled by the authors; * — comparison using the Kruskal—Wallis test.

случайным образом методом конвертов. Каждому из отобранных животных присваивали один из четырех номеров, извлекаемых из непрозрачного конверта с 28 листами бумаги с номерами групп (группа № I, II, III или IV).

Обеспечение анонимности данных

Информацией о распределении животных на группы располагал руководитель исследовательской группы И.Н. Тюренков. Оценка результатов и анализ полученных данных проводились коллективом авторов без введения дополнительных лиц.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Результатом исследования являлась оценка структурных изменений пирамидных нейронов CA1, CA2, CA3 зон гиппокампа. К качественным признакам хронического клеточного повреждения относили хроматолиз перикариона, кариолизис, пикнотические изменения (сморщивание цитоплазмы и гиперхромазию ядер), вакуолизацию и набухание клеток и их ядер, а также наличие участков гиподенситности нейропила и признаки реактивного глиоза (набухание клеток и ядер астроцитов).

Количественную морфометрическую оценку абсолютной площади перикарионов и ядер нейронов, относительной площади перикарионов и нейропиля, ширины пирамидного слоя и процентной доли сморщенных нейронов с гиперхроматозом проводили по средним результатам, полученным в 10 случайно выбранных полях зрения.

Экспериментальные процедуры

После формирования экспериментальных групп у опытных животных моделировали хроническую алкогольную интоксикацию заменой на протяжении 24 недель питьевой воды на 10% по объему раствор этанола (ЗАО «РФК», Россия), подслащенный сахарозой (50 г/л) [12]. Интактные самки (группа I) на протяжении указанного периода получали в аналогичном режиме дистиллированную воду. После прекращения алкоголизации крысам внутрибрюшинно вводили физиологический раствор (группа II), глутимет в дозе 28,7 мг/кг (группа III) и мефаргин в дозе 25 мг/кг (группа IV). Указанные вещества животные получали ежедневно однократно на протяжении 14 дней. Глутимет и мефаргин были синтезированы на кафедре органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена» Министерства просвещения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «РГПУ им. А.И. Герцена»).

После декапитации животных гильотинным методом под хлоралгидратным наркозом (400 мг/кг) извлекали головной мозг и производили фронтальные разрезы согласно атласу мозга крысы в стереотаксических координатах [13]. После фиксации в 10% забуференном нейтральном формалине в течение 24 часов и промывки в проточной воде полученные образцы дегидратировали в серии спиртов возрастающей концентрации, обрабатывали в ксилоле и заключали в гистомикс (BioVitrum, Россия). С использованием ротационного микротомы (ThermoFisher HM340E, США) получали срезы толщиной 5,0 мкм, которые монтировали на предметные стекла (Thermo scientific, Polysine slides, США). Окрашивание производили по методу Нисслера толуидиновым синим (ООО «Labiko», Россия).

Оценку качественных признаков повреждения нейронов в пирамидном слое гиппокампа проводили путем микроскопического выявления следующих изменений: хромотолиз цитоплазмы, кариолизис, сморщивание перикарионов и ядер, гиперхроматоз ядер, набухание клеток и ядер, а также по наличию участков гиподенситивности.

Нейрон классифицировали как «сморщенный» по визуальным признакам при микроскопическом изучении перикариона: выраженное уменьшение размера клетки (более чем на 30%) по сравнению с соответствующими нейронами в интактной группе; неправильная форма клетки и значительная неровность, фестончатость контура нейрона; гиперхроматоз цитоплазмы и ядра.

Ядро нейрона считали гиперхромным, если интенсивность его окраски превышала таковую у неизмененных клеток той же области интактных животных. При гиперхроматозе визуально описываемое ядро было неправиль-

ной формы, уменьшено в размерах и демонстрировало более плотное, гомогенно-базофильное окрашивание.

Морфометрический анализ проводили по микрофотографиям срезов при увеличении объектива $\times 40$ с помощью программного обеспечения MCview (LOMO-microsystems, Россия). Определяли средние значения абсолютной площади ядер нейронов (мкм^2) и перикарионов (мкм^2), относительной площади всех перикарионов (%) и нейропиля (%) в поле зрения, ширины гранулярного слоя (мкм) в 10 случайно выбранных полях зрения. Также вычисляли долю сморщенных нейронов и с гиперхроматозом.

При подсчете доли сморщенных нейронов учитывали все клетки, полностью находящиеся в поле зрения, а также нейроны, пересекающие его верхнюю или левую границу. При расчете площади клеток отбирали только нейроны, полностью расположенные в поле зрения и имеющие четкие, непрерывные контуры, а также ядро и ядрышко.

Ширину пирамидного слоя измеряли по кратчайшему расстоянию между его внутренней и наружной границами. Измерения проводили в трех случайно выбранных точках для каждого из 10 полей зрения, после чего рассчитывали среднее значение для среза, а затем для животного.

Для минимизации субъективности и обеспечения репрезентативности использовали метод систематической выборки с произвольным стартом. После разделения под малым увеличением ($\times 10$) интересующей зоны на 10 последовательных, примерно равных сегментов в центре крайнего (первого) сегмента выбирали одно поле зрения для фотографирования и последующего морфометрического анализа, после чего объектив смещали на фиксированный шаг, больший по размеру исследуемой зоны для исключения попадания изучаемых объектов в два соседних поля.

Уход за животными и мониторинг

На протяжении всего периода алкоголизации животных (24 недели) и лечения (2 недели) животных содержали под наблюдением в условиях вивария со свободным доступом к воде и пище при регулируемом световом режиме, температуре 20–24 °C и влажности воздуха 45–65%. Из эксперимента животных выводили путем гильотинной декапитации под хлоралгидратным наркозом в дозе 400 мг/кг.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

Статистические методы

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартных методов вариационной статистики пакета программ «Statistica 12» (StatSoft, США). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для данных, распределение которых подчинялось нормальному закону, использовали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). При парном сравнении результатов между интактными крысами и алкоголизированными животными без лечения применяли *t*-критерий Стьюдента после предварительной проверки однородности дисперсий,

при множественном сравнении показателей между самками с ХАИ, получавшими физраствор и исследуемые вещества — критерий Ньюмена — Кейлса. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При микроскопическом исследовании обнаружено, что в зоне СА1 гиппокампа интактных крыс пирамидный слой представлен плотно упакованными преимущественно округлыми клетками с расположенным в центре ядром, количество сморщенных нейронов минимально (рис. 2А). Хроническая алкогольная интоксикация приводила к резкому увеличению числа сморщенных нейронов с явлениями гиперхроматоза и хроматолиза перикариона, уменьшению их количества в пирамидном слое с наличием гиподендритных участков наряду с увеличением количества и размеров глиоцитов и их ядер (рис. 2Б). Вследствие этого при морфометрическом анализе обнаружено уменьшение средней площади перикарионов и ядер нейронов на 24,7% ($p < 0,05$) и 20,1% ($p < 0,05$) соответственно. При этом у алкоголизованных животных ширина пирамидного слоя была статистически значимо меньше (на 19,8%, $p < 0,05$), а доля сморщенных нейронов с гиперхроматозом ядер выше на 55,6% ($p < 0,05$). Стоит от-

метить и снижение относительной площади перикарионов на 19,1% ($p < 0,05$) с увеличением таковой нейропиля на 12,1% ($p < 0,05$) у самок после ХАИ по сравнению с интактными крысами (табл. 2).

У животных, которым после ХАИ вводили глутимет, обнаружено улучшение цитоархитектоники пирамидного слоя поля СА1 гиппокампа по сравнению с самками после ХАИ без лечения: перикарионы преимущественно округлой, местами близкой к треугольной формы, несколько увеличены, отсутствуют участки клеточного опустошения (рис. 2В). Средняя площадь перикарионов и ядер нейронов были статистически значимо выше на 50,9% ($p < 0,05$) и 50,2% ($p < 0,05$) соответственно относительно крыс контрольной группы с ХАИ. Ширина пирамидного слоя нейронов близка к таковой у интактных животных и выше на 20,9% ($p < 0,05$) по сравнению с алкоголизованными самками без лечения. Процент сморщенных нейронов с гиперхромными ядрами был в 2 раза меньше ($p < 0,05$), а относительная площадь перикарионов на 27,3% ($p < 0,05$) выше относительно аналогичных показателей животных группы II (табл. 2).

Производное ГАМК — мефаргин, которое вводили самкам после ХАИ, оказывало аналогичные эффекты,

Таблица 2. Морфометрические параметры нейронов пирамидного слоя поля СА1 гиппокампа у животных экспериментальных групп ($M \pm SD$)

Table 2. Morphometric parameters of hippocampal CA1 pyramidal neurons in experimental groups ($M \pm SD$)

Параметр	Группа	Группа I (n = 7)	Группа II (n = 7)	Группа III (n = 7)	Группа IV (n = 7)	Уровень значимости, p
Средняя площадь перикарионов, мкм ²		108,0 ± 14,8	81,3 ± 2,8	122,7 ± 11,6	117,2 ± 14,1	$p_{I-II} = 0,0006^*$ $p_{II-III} = 0,0001^{\#}$ $p_{II-IV} = 0,0001^{\#}$
Средняя площадь ядер нейронов, мкм ²		62,3 ± 7,5	49,8 ± 2,5	74,8 ± 7,8	73,2 ± 10,2	$p_{I-II} = 0,002^*$ $p_{II-III} = 0,0001^{\#}$ $p_{II-IV} = 0,0001^{\#}$
Средняя ширина пирамидного слоя, мкм		51,4 ± 1,9	41,2 ± 2,4	49,8 ± 3,5	45,7 ± 4,8	$p_{I-II} < 0,0001^*$ $p_{II-III} = 0,0003^{\#}$ $p_{II-IV} = 0,02^{\#}$
Доля сморщенных нейронов с гиперхроматозом от общего количества нейронов в поле зрения, %		11,5 ± 3,5	17,9 ± 2,4	8,8 ± 2,9	15,6 ± 3,4	$p_{I-II} = 0,004^*$ $p_{II-III} = 0,0002^{\#}$ $p_{II-IV} = 0,15^{\#}$
Относительная площадь перикарионов, % от общей площади поля зрения		38,8 ± 3,5	31,4 ± 3,6	40,0 ± 4,1	38,1 ± 1,7	$p_{I-II} = 0,002^*$ $p_{II-III} = 0,0004^{\#}$ $p_{II-IV} = 0,001^{\#}$
Относительная площадь нейропиля, % от общей площади поля зрения		61,2 ± 3,5	68,6 ± 3,6	60,0 ± 4,1	61,9 ± 1,7	$p_{I-II} = 0,002^*$ $p_{II-III} = 0,0004^{\#}$ $p_{II-IV} = 0,001^{\#}$

Примечания: таблица составлена авторами; * — сравнение с использованием t-критерия Стьюдента; # — сравнение с использованием критерия Ньюмена — Кейлса; p_{I-II} — уровень значимости изменений показателя у животных группы II относительно группы I; p_{II-III} — уровень значимости изменений показателя у животных группы III относительно группы II; p_{II-IV} — уровень значимости изменений показателя у животных группы IV относительно группы II.

Notes: The table is compiled by the authors; * — comparison using Student's t-test; # — comparison using the Newman—Keuls test; p_{I-II} — significance of parameter changes in Group II animals relative to Group I; p_{II-III} — significance of parameter changes in Group III animals relative to Group II; p_{II-IV} — significance of parameter changes in Group IV animals relative to Group II.

однако в несколько меньшей степени: ширина пирамидного слоя была выше на 10,9% ($p < 0,05$), а доля сморщенных нейронов с гиперхроматозом ядер — на 12,8% ниже и статистически значимо не отличалась от таковой крыс контрольной группы после ХАИ. Средняя площадь перикарионов и ядер нейронов были выше на 44,1% ($p < 0,05$) и 47,0% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с аналогичными параметрами самок группы II (рис. 2Г,

табл. 2). Относительная площадь перикарионов в пирамидном слое гиппокампа зоны СА1 у самок, получавших мефаргин, была статистически значимо выше на 21,3%, а средняя площадь нейрона — на 9,8% ниже относительно данного параметра крыс после ХАИ без лечения ($p < 0,05$).

Пирамидные нейроны в зоне СА2 гиппокампа крыс, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации,

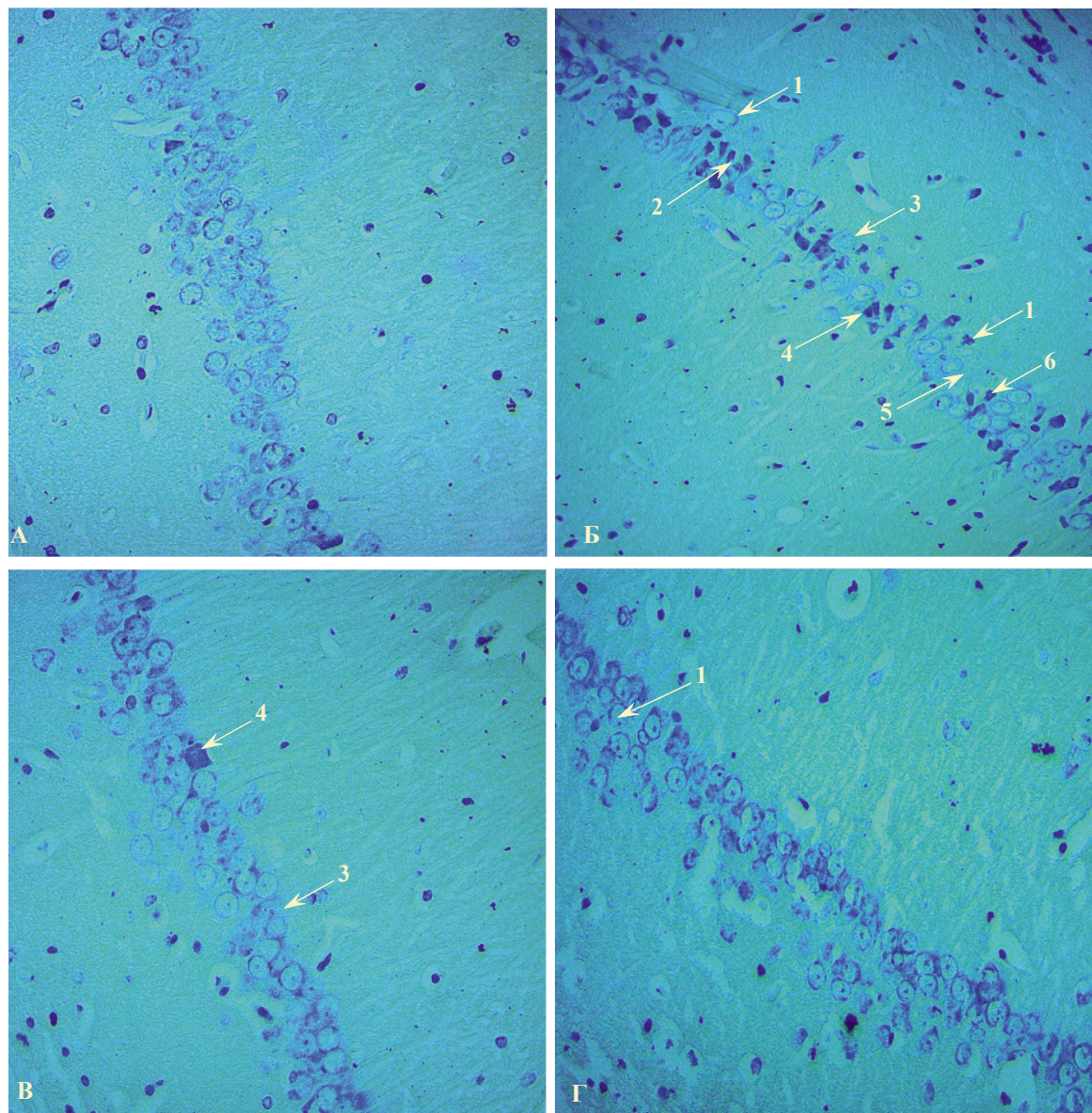


Рис. 2. Морфологические изменения нейронов пирамидного слоя зоны СА1 гиппокампа крыс экспериментальных групп: А — группа интактных животных, Б — группа животных с хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ), В — группа крыс, получавших после ХАИ глуфимет, Г — группа самок, получавших после ХАИ мефаргин. 1 — набухший нейрон; 2 — сморщенные гиперхромные нейроны; 3 — клетка-тень; 4 — нейрон со сморщенной цитоплазмой и ядром; 5 — участок гипоплассии; 6 — глиоз. Окраска по методу Ниссля, $\times 400$

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 2. Morphological changes in the hippocampal CA1 pyramidal neurons in experimental groups: А — group of intact animals; Б — group of animals with chronic alcohol intoxication; В — group of rats with chronic alcohol intoxication treated with glufimet; Г — group of female rats with chronic alcohol intoxication treated with mefargin. 1 — swollen neuron; 2 — shrunken hyperchromic neurons; 3 — ghost cell; 4 — neuron with shrunken cytoplasm and nucleus; 5 — hypocellular area; 6 — gliosis. Nissl staining, $\times 400$

Note: These images were obtained by the authors.

претерпевали аналогичные с зоной СА1 изменения: более 36% клеток были в сморщенном состоянии с явлениями гиперхроматоза ядер, что почти в 3 раза выше по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$) (рис. 3 А, Б). При микроскопическом исследовании выявлены полиморфные нейроны, расположенные на значительном удалении друг от друга, а сам пирамидный слой характеризовался участками «выпадения» клеток, ширина которого на 16 % меньше аналогичного показателя самок группы I ($p < 0,05$). Относительная площадь нейропиля была на 13 % выше такового интактных животных ($p < 0,05$) (рис. 3Б, табл. 3).

У крыс, получавших после ХАИ глутимет, обнаружено улучшение citoархитектоники пирамидного слоя нейронов, выражавшееся в более плотной их упаковке, а также статистически значимом увеличении ширины данного слоя на 12,5 % ($p < 0,05$) по сравнению с животными контрольной группы. Нейроны представлены клетками округлой формы с расположенными в центре ядрами. В незначительном количестве выявлялись клетки с кариоцитололизом и потерей ядрышек, а также сморщенные нейроны с гиперхроматозом ядер, количество которых было в 2 раза меньше по сравнению с крысами с ХАИ без лечения. Относительная площадь перикарионов была больше на 19,7 % ($p < 0,05$), а нейропиля — на 10,1 % меньше ($p <$

0,05) относительно самок группы II (рис. 3В, табл. 3). Также выявлено увеличение средней площади перикарионов и ядер нейронов на 27,6 и 47,4 % по сравнению с крысами после ХАИ без лечения.

Качественные и количественные характеристики пирамидных нейронов зоны СА2 гиппокампа крыс, получавших после ХАИ производное ГАМК — мефаргин, были несколько лучше относительно алкоголизированных крыс без лечения. Отмечалось увеличение средней площади перикарионов и ядер нейронов на 53,1 и 93,3 % по сравнению с самками контрольной группы «ХАИ + физраствор». При этом выявлено снижение доли сморщенных нейронов с ядерной гиперхроматозией, а также статистически значимое увеличение относительной площади перикарионов на 21,5 % ($p < 0,05$) относительно животных с ХАИ контрольной группы (рис. 3Г, табл. 3).

В зоне СА3 гиппокампа интактных крыс при микроскопическом исследовании наблюдались нейроны овальной и местами близкой к треугольной формы, расположенные рядами, с умеренным количеством глиальных клеток, единичными нейронами с потерей ядрышек и гиперхроматозом (рис. 4А). Хроническая алкогольная интоксикация приводила к выраженным изменениям морфологии пирамидного слоя зоны СА3 гиппокампа. Резкое увеличение количества сморщенных нейронов с гиперхроматозом

Таблица 3. Морфометрические параметры нейронов пирамидного слоя поля СА2 гиппокампа у животных экспериментальных групп ($M \pm SD$)

Table 3. Morphometric parameters of hippocampal CA2 pyramidal neurons in experimental groups ($M \pm SD$)

Параметр	Группа	Группа I (n = 7)	Группа II (n = 7)	Группа III (n = 7)	Группа IV (n = 7)	Уровень значимости, p
Средняя площадь перикарионов, мкм ²		102,5 ± 5,3	88,7 ± 3,7	113,2 ± 6,9	156,9 ± 16,	$p_{I-II} = 0,35^*$ $p_{II-III} = 0,0005^{\#}$ $p_{II-IV} = 0,0002^{\#}$
Средняя площадь ядер нейронов, мкм ²		65,0 ± 5,5	47,2 ± 3,8	69,6 ± 6,0	125,7 ± 21,3	$p_{I-II} = 0,0003^*$ $p_{II-III} = 0,009^{\#}$ $p_{II-IV} = 0,0002^{\#}$
Средняя ширина пирамидного слоя, мкм		54,5 ± 5,3	45,6 ± 2,3	51,3 ± 1,9	52,4 ± 5,8	$p_{I-II} = 0,009^*$ $p_{II-III} = 0,009^{\#}$ $p_{II-IV} = 0,006^{\#}$
Доля сморщенных нейронов с гиперхроматозом от общего количества нейронов в поле зрения, %		13,6 ± 4,4	36,3 ± 5,7	18,2 ± 5,4	31,6 ± 7,2	$p_{I-II} = 0,004^*$ $p_{II-III} = 0,0002^{\#}$ $p_{II-IV} = 0,15$
Относительная площадь перикарионов, % от общей площади поля зрения		41,6 ± 4,4	34,0 ± 2,4	40,7 ± 3,5	41,3 ± 4,0	$p_{I-II} = 0,01^*$ $p_{II-III} = 0,004^{\#}$ $p_{II-IV} = 0,005^{\#}$
Относительная площадь нейропиля, % от общей площади поля зрения		58,4 ± 4,4	66,0 ± 2,4	59,3 ± 3,5	58,7 ± 4,0	$p_{I-II} = 0,01^*$ $p_{II-III} = 0,004^{\#}$ $p_{II-IV} = 0,005^{\#}$

Примечания: таблица составлена авторами; * — сравнение с использованием t-критерия Стьюдента; # — сравнение с использованием критерия Ньюмена — Кейлса; p_{I-II} — уровень значимости изменений показателя у животных группы II относительно группы I; p_{II-III} — уровень значимости изменений показателя у животных группы III относительно группы II; p_{II-IV} — уровень значимости изменений показателя у животных группы IV относительно группы II.

Notes: The table is compiled by the authors; * — comparison using Student's t-test; # — comparison using the Newman—Keuls test; p_{I-II} — significance of parameter changes in Group II animals relative to Group I; p_{II-III} — significance of parameter changes in Group III animals relative to Group II; p_{II-IV} — significance of parameter changes in Group IV animals relative to Group II.

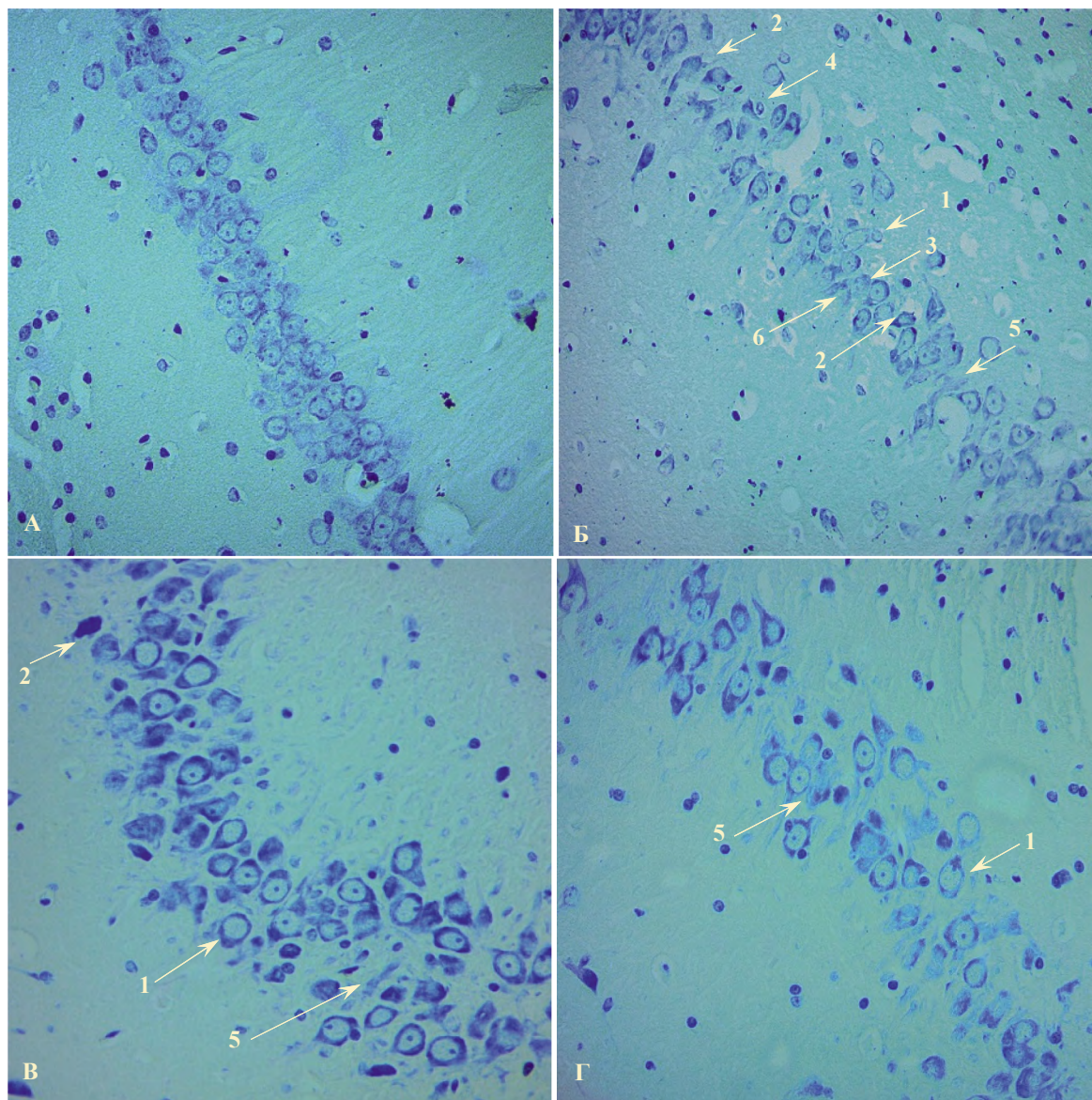


Рис. 3. Морфологические изменения нейронов пирамидного слоя зоны СА2 гиппокампа крыс экспериментальных групп: А — группа intactных животных, Б — группа животных с хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ), В — группа крыс, получавших после ХАИ глүфимет, Г — группа самок, которым после ХАИ вводили мефаргин. 1 — набухший нейрон; 2 — сморщенные гиперхромные нейроны; 3 — клетка-тень; 4 — нейрон со сморщенной цитоплазмой и ядром; 5 — участок гипоцеллюлярности; 6 — глиоз. Окраска по методу Ниссля, $\times 400$

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 3. Morphological changes in the hippocampal CA2 pyramidal neurons in experimental groups: А — group of intact animals; Б — group of animals with chronic alcohol intoxication; В — group of rats with chronic alcohol intoxication treated with glufimet; Г — group of female rats with chronic alcohol intoxication treated with mefargin. 1 — swollen neuron; 2 — shrunken hyperchromic neurons; 3 — ghost cell; 4 — neuron with shrunken cytoplasm and nucleus; 5 — hypocellular area; 6 — gliosis. Nissl staining, $\times 400$

Note: These images were obtained by the authors.

ядер (в 2 раза, $p < 0,05$) сочеталось с уменьшением площади их перикарионов на 14,1% и ядер на 26,5% ($p < 0,05$) относительно аналогичных показателей у intactных крыс. Не остались без изменения и относительные площади перикарионов и нейропиля: у животных с ХАИ первая была на 15,4% ($p < 0,05$) меньше, а вторая на 13,5% ($p < 0,05$) выше по сравнению с таковыми животных intactной группы (рис. 4Б, табл. 4).

У самок после ХАИ, подвергшихся коррекции глүфиметом, отмечалось значительное улучшение качественных и количественных показателей при микроскопии зоны СА3: средние площади перикарионов и ядер нейронов оказались выше на 15,5% ($p < 0,05$) и 38,1% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с таковыми у самок с ХАИ без лечения и не отличались от показателей intactной группы крыс. Количество сморщенных нейро-

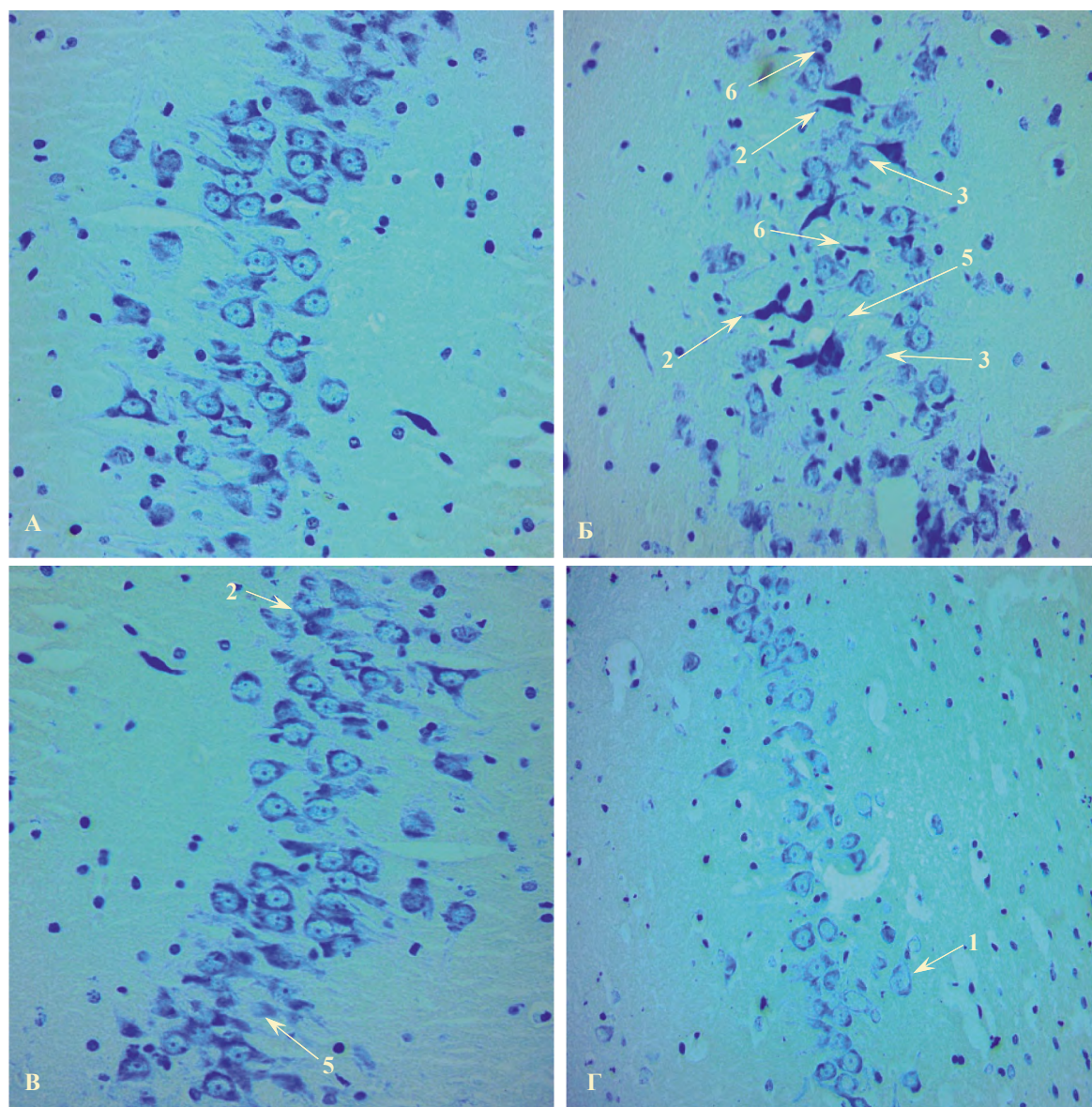


Рис. 4. Морфологические изменения нейронов пирамидного слоя зоны СА3 гиппокампа крыс экспериментальных групп: А — группа intactных животных, Б — группа животных с хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ), В — группа крыс, получавших после ХАИ глүфимет, Г — группа самок, которым после ХАИ вводили мефаргин. 1 — набухший нейрон; 2 — сморщенные гиперхромные нейроны; 3 — клетка-тень; 4 — нейрон со сморщенной цитоплазмой и ядром; 5 — участок гипоцеллюлярности; 6 — глиоз. Окраска по методу Ниссля, $\times 400$

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 4. Morphological changes in the hippocampal CA3 pyramidal neurons in experimental groups: A — group of intact animals; Б — group of animals with chronic alcohol intoxication; В — group of rats with chronic alcohol intoxication treated with glufimet; Г — group of female rats with chronic alcohol intoxication treated with mefargin. 1 — swollen neuron; 2 — shrunken hyperchromic neurons; 3 — ghost cell; 4 — neuron with shrunken cytoplasm and nucleus; 5 — hypocellular area; 6 — gliosis. Nissl staining, $\times 400$

Note: These images were obtained by the authors.

нов с гиперхроматозом у животных, которым вводили производное глутаминовой кислоты, было на 25,5% меньше ($p < 0,05$) по сравнению с самками после ХАИ без лечения, а относительные площади перикарионов и нейропиля статистически значимо не отличались от таковых у животных контрольной группы, однако отмечалось улучшение данных показателей (рис. 4В, табл. 4).

В группе животных, получавших после ХАИ мефаргин, средние площади перикарионов и ядер нейронов были на 43,7% ($p < 0,05$) и 76,1% ($p < 0,05$) соответственно выше по сравнению с алкоголизированными крысами без лечения, причем данные показатели были больше таковых у intactных самок. Остальные исследуемые параметры статистически значимо не отличались от крыс контрольной группы с ХАИ (рис. 4Г, табл. 4).

Таблица 4. Морфометрические параметры нейронов пирамидного слоя поля СА3 гиппокампа у животных экспериментальных групп ($M \pm SD$)Table 4. Morphometric parameters of hippocampal CA3 pyramidal neurons in experimental groups ($M \pm SD$)

Параметр Группа	Группа I ($n = 7$)	Группа II ($n = 7$)	Группа III ($n = 7$)	Группа IV ($n = 7$)	Уровень значимости, p
Средняя площадь перикарионов, $\mu\text{м}^2$	$133,7 \pm 5,7$	$114,8 \pm 6,0$	$132,6 \pm 6,1$	$165,0 \pm 10,0$	$p_{I-II} < 0,0001^*$ $p_{II-III} = 0,0004^\#$ $p_{II-IV} = 0,0001^\#$
Средняя площадь ядер нейронов, $\mu\text{м}^2$	$75,8 \pm 6,5$	$55,7 \pm 1,7$	$76,9 \pm 6,0$	$98,1 \pm 7,4$	$p_{I-II} < 0,0001^*$ $p_{II-III} = 0,0001^\#$ $p_{II-IV} = 0,0001^\#$
Средняя ширина пирамидного слоя, $\mu\text{м}$	$53,1 \pm 5,4$	$47,8 \pm 3,8$	$48,7 \pm 4,8$	$44,8 \pm 4,0$	$p_{I-II} = 0,07^*$ $p_{II-III} = 0,72^\#$ $p_{II-IV} = 0,25^\#$
Доля сморщенных нейронов с гиперхро- матозом от общего количества нейронов в поле зрения, %	$15,2 \pm 4,1$	$29,0 \pm 3,0$	$21,6 \pm 5,9$	$31,2 \pm 4,7$	$p_{I-II} < 0,0001^*$ $p_{II-III} = 0,02^\#$ $p_{II-IV} = 0,46^\#$
Относительная площадь перикарионов, % от общей площади поля зрения	$46,8 \pm 4,4$	$39,6 \pm 3,2$	$44,5 \pm 5,3$	$41,7 \pm 5,7$	$p_{I-II} = 0,006^*$ $p_{II-III} = 0,22^\#$ $p_{II-IV} = 0,47^\#$
Относительная площадь нейропиля, % от общей площади поля зрения	$53,2 \pm 4,4$	$60,4 \pm 3,2$	$55,5 \pm 5,3$	$58,3 \pm 5,7$	$p_{I-II} = 0,006^*$ $p_{II-III} = 0,22^\#$ $p_{II-IV} = 0,47^\#$

Примечания: таблица составлена авторами; * — сравнение с использованием t -критерия Стьюдента; # — сравнение с использованием критерия Ньюмена — Кейлса; p_{I-II} — уровень значимости изменений показателя у животных группы II относительно группы I; p_{II-III} — уровень значимости изменений показателя у животных группы III относительно группы II; p_{II-IV} — уровень значимости изменений показателя у животных группы IV относительно группы II.

Notes: The table is compiled by the authors; * — comparison using Student's t -test; # — comparison using the Newman—Keuls test; p_{I-II} — significance of parameter changes in Group II animals relative to Group I; p_{II-III} — significance of parameter changes in Group III animals relative to Group II; p_{II-IV} — significance of parameter changes in Group IV animals relative to Group II.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация / научная значимость

Полученные нами данные свидетельствуют о негативном влиянии хронической алкогольной интоксикации в течение 24 недель на качественные и количественные характеристики нейронов полей СА1, СА2 и СА3 гиппокампа крыс, выражающиеся в уменьшении абсолютной и относительной площади перикарионов, снижении площади ядер нейронов, увеличении участков гиподенситности и количества полиморфных клеток, а также сморщенных нейронов с явлениями гиперхроматоза.

Исследуемые соединения — глутимет (производное глутаминовой кислоты) и мефаргин (производное ГАМК) — способствовали восстановлению гистологической архитектуры пирамидного слоя всех исследуемых зон гиппокампа (СА1–СА3) после хронической алкогольной интоксикации.

Ограничения исследования

В настоящей работе проанализировано влияние новых производных нейротрофических аминокислот — глутимета и мефаргина на структуру пирамидного слоя гиппокампа крыс-самок после хронической алкогольной интоксикации. Однако представленное исследование имеет ряд ограничений. К таковым можно отнести малый объем выборки (по 7 животных в каждой группе). Кроме того,

исследование проведено только на самках. Подобные эксперименты на крысах-самцах авторами не проводились. В представленной работе не исследовалось состояние других структур головного мозга, способных оказать влияние на состояние гиппокампа, а также не оценивалось функционирование нейромедиаторных систем.

Обобщаемость/экстраполяция

Известно, что аддитивное употребление этилового спирта вызывает серьезные психоневрологические нарушения. Одной из наиболее изученных областей мозга, участвующих в когнитивных функциях, является гиппокамп, который наряду с другими отделами подвержен воздействию этанола [2]. Полученные нами результаты подтверждают данные литературы. В СА1–СА3 полях гиппокампа при микроскопическом исследовании были обнаружены дистрофические и дегенеративные изменения нейронов, выражающиеся в наличии хроматолита перикарионов, гиперхроматоза ядер, сморщивания клеток и их ядер, а также участками опустошения в исследуемых зонах.

Морфометрический анализ подтвердил наблюдаемые качественные изменения: атрофия ткани характеризовалась уменьшением абсолютной площади перикарионов и ядер нейронов, а также относительной общей площади перикарионов с увеличением доли нейропиля. Ввиду это-

го и ширина пирамидного слоя нейронов была снижена по сравнению с тем же слоем у интактных животных. Безусловно, подобные морфологические изменения в гиппокампе приводят к когнитивной дисфункции. Накопленные литературные данные подтверждают, что воздействие этанола вызывает когнитивные нарушения при выполнении задач, зависящих от гиппокампа [2, 14, 15]. Описанные негативные эффекты этанола могут быть связаны с нарушением механизмов клеточной и синаптической пластичности, приводящим к морфологическим изменениям нейронов и архитектуре дендритных шипиков, а также нейронной коммуникации и в итоге, гибели нейронов [2]. Алкоголь также может вызывать повреждения и через различные нейровоспалительные механизмы. Активация основной системы реакции организма на стресс, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, опосредует высвобождение кортикотропин-рилизинг-гормона, который усиливает нейровоспаление посредством активации NF- κ B и стимулирует высвобождение ФНО- α , что приводит к апоптозу нейронов [16, 17]. Алкоголь также может напрямую вызывать нейровоспаление посредством активации микроглии, которая способствует увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов и гибели нейрональных клеток [17, 18].

Кроме того, повышенная экспрессия CYP2E1 после хронического воздействия этанола индуцирует продукцию АФК и азота в мозговой ткани, приводя к перекисному окислению липидов, белков и повреждению митохондрий, что снижает синтез АТФ. Окислительный стресс также опосредуют провоспалительные цитокины NF- κ B, ФНО- α , интерлейкин IL-1 β , играя роль в индукции сигналов противовоспалительного и иммунного ответа, которые, по-видимому, лежат в основе нейрональной дегенерации и атрофии тканей [20]. Необходимо добавить, что этиловый спирт воздействует и на системы нейромедиаторов: повышает уровень глутамата посредством ингибирования рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) и его клеточного действия на глутаматергические нейроны, а также резко усиливает ГАМК-ергическую нейротрансмиссию [18, 19]. Таким образом, этанол провоцирует развитие нейродегенерации и нейровоспаления в головном мозге, и в частности, в гиппокампе, а также приводит к нарушению функционирования нейромедиаторных систем.

У животных, получавших после ХАИ новое производное глутаминовой кислоты — глүфимет, отмечались менее выраженные морфологические изменения в пирамидном слое зон СА1–СА3 гиппокампа по сравнению с алкоголизированными животными без лечения. Так, размер перикарионов и ядер нейронов был приближен к таковым интактных крыс, а в зоне СА1 и СА2 — несколько выше, что, вероятно, связано с внутриклеточными дистрофическими процессами, однако количество клеток с выраженным гиперхроматозом ядер, хроматолизом перикарионов, сморщиванием ядер и цитоплазмы оказалось статистически значимо меньше относительно группы самок с ХАИ.

Кроме того, относительная площадь перикарионов и толщина пирамидного слоя в зонах СА1–СА3 были выше таковых у животных группы II. Известно, что большинство нейронов гиппокампа являются глутаматергическими² [20], и, как отмечалось выше, алкоголь нарушает работу этой нейромедиаторной системы. Можно предположить, что глүфимет, являясь производным глутамата, модулирует активность глутаматной нейротрансмиссии в гиппокампе, сохраняя его структуру и функционирование. Кроме того, в ранее проведенных исследованиях глүфимет показал себя как вещество, ингибирующее процессы перекисного окисления липидов и снижающее митохондриальную дисфункцию при ХАИ [11]. Перечисленные эффекты возможно объяснить наличием в молекуле глүфимета остатка глутаминовой кислоты, которая обладает множеством метаболических эффектов и антиоксидантным действием, участвуя в образовании трипептида глүтатиона. Очевидно, что уменьшение повреждающего действия АФК на клетки, улучшение дыхания митохондрий, участие в метаболических внутриклеточных путях лежат в основе нейропротекторного эффекта глүфимета при ХАИ.

Менее выраженный нейропротекторный эффект наблюдался у животных, получавших мефаргин. Количество сморщенных нейронов с гиперхроматозом во всех полях статистически значимо не отличалось от крыс контрольной группы, площадь перикарионов и ядер нейронов была значительно выше, чем у интактных самок. Вероятно, это связано с тем, что хроническая алкоголизация нарушает работу митохондрий и ионных каналов, что может приводить к цитотоксическому отеку и дистрофии. Немаловажную роль в этом может играть и нейровоспаление, при котором активация микроглии и выброс провоспалительных цитокинов под действием этанола приводит к набуханию нейронов [21]. Тем не менее было отмечено улучшение гистоархитектоники пирамидного слоя зон СА1–СА3 гиппокампа и морфометрических параметров по сравнению с животными после ХАИ без введения исследуемых веществ. Остаток ГАМК, включенный в структуру мефаргина, вероятно, может опосредовать влияние на нейрохимический гомеостаз в нервной ткани, т. к. ГАМК-ергическая система широко представлена в гиппокампе. Однако избыточная активация торможения, возможно, и является причиной менее выраженного протекторного эффекта данного исследуемого соединения. Также необходимо отметить, что мефаргин, как и глүфимет, обладает антиоксидантным действием и улучшает митохондриальное дыхание, оказывая цитопротекторный эффект [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая алкогольная интоксикация приводит к выраженным морфологическим изменениям пирамидного слоя нейронов зон СА1–СА3 гиппокампа крыс. Уменьшение абсолютных площадей перикарионов и ядер нейронов, явления хроматолиза перикарионов и гиперхроматоза ядер пирамидных нейронов, а также появление участков гипопеллюлярности в пирамидном слое гиппокампа

² Умрюхин А. Е. Нейромедиаторные гиппокампальные механизмы стрессорного поведения и реакций избегания. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013;1:55.

обуславливают дистрофические и дегенеративные изменения в нем. Новое производное глутаминовой кислоты — глүфимет, которое вводили животным после длительной алкогольной интоксикации, — способствовало восстановлению citoархитектоники пирамидного слоя зон

CA1–CA3 гиппокампа. Полученные результаты совместно с данными ранее проведенных исследований могут послужить основой для разработки на основе глүфимета лекарственного препарата с нейропротекторной активностью для коррекции негативного воздействия алкоголя на ЦНС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rungay H, Murphy N, Ferrari P, Soerjomataram I. Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biological Mechanisms. *Nutrients*. 2021;13(9):3173. <https://doi.org/10.3390/nu13093173>
2. Mira RG, Lira M, Tapia-Rojas C, Rebolledo DL, Quintanilla RA, Cerra W. Effect of Alcohol on Hippocampal-Dependent Plasticity and Behavior: Role of Glutamatergic Synaptic Transmission. *Front Behav Neurosci*. 2020;13:288. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00288>
3. Birková A, Hubková B, Čizmarová B, Bolerázka B. Current View on the Mechanisms of Alcohol-Mediated Toxicity. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9686. <https://doi.org/10.3390/ijms22189686>
4. Gonzalez D, Lorenz E, Patel D, Leong KC. Ethanol administration during retrieval, but not consolidation, influences the relative use of multiple memory systems. *Addiction Neuroscience*. 2022;4:100040. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addicn.2022.100040>
5. Miyake K, Yagi S, Aoki Y, Shikano Y, Ikegaya Y, Sasaki T. Acute Effects of Ethanol on Hippocampal Spatial Representation and Offline Reactivation. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:571175. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.571175>
6. Dhanabalan G, Le Maître TW, Bogdanovic N, Alkass K, Druid H. Hippocampal granule cell loss in human chronic alcohol abusers. *Neurobiol Dis*. 2018;120:63–75. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.011>
7. Shabani Z, Jafarzadeh Gharehniaaddin M. Effects and Potential Mechanisms of Alcohol Use Disorder on the Fate Determination of Newly Born Neurons in the Hippocampus. *Alcohol Alcohol*. 2020;55(6):598–602. <https://doi.org/10.1093/alcal/agaa083>
8. Tapia-Rojas C, Pérez MJ, Jara C, Vergara EH, Quintanilla RA. Ethanol Consumption Affects Neuronal Function: Role of the Mitochondria. In *Mitochondrial Diseases*. 2018. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71611>
9. Popova D, Sun J, Chow HM, Hart RP. A critical review of ethanol effects on neuronal firing: A metabolic perspective. *Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)*. 2024;48(3):450–458. <https://doi.org/10.1111/acer.15266>
10. Popova TA, Kustova MV, Khusainova GK, Perfilova VN, Prokofiev II, Smolnyakova YA, Borodkina LE, Tyurenkov IN, Ostrovskiy OV, Vasil'eva OS. Changes in the respiratory function of the heart and brain mitochondria of animals after chronic alcohol intoxication affected by a new GABA derivative. *Research Results in Pharmacology*. 2021;7(1):33–40. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.7.60469>
11. Нестерова А.А., Прокофьев И.И., Perfilova V.N., Evsyukov O.Y., Kustova M.B., Tyurenkov I.N. Морфологические изменения миокарда крыс после хронической алкогольной интоксикации на фоне лечения новыми производными ГАМК и глутаминовой кислоты. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(1):73–80. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-73-80>
Nesterova AA, Prokofiev II, Perfilova VN, Evsyukov OYu, Kustova MV, Tyurenkov IN. Morphological changes in the myocardium of rats with chronic alcohol intoxication after treatment with new GABA and glutamic acid derivatives. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(1):73–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-73-80>
12. Kryzhanovskii SA, Kolik LG, Tsorin IB, Stolyaruk VN, Vititnova MB, Ionova EO, Sorokina AV, Durnev AD. Alcoholic Cardiomyopathy: Translation Model. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(5):627–631. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3865-0>
13. De Vloot P, Nuttin B. Stereotaxy in rat models: Current state of the art, proposals to improve targeting accuracy and reporting guideline. *Behav Brain Res*. 2019;364:457–463. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.10.035>
14. Oliveira AC, Pereira MC, Santana LN, Fernandes RM, Teixeira FB, Oliveira GB, Fernandes LM, Fontes-Júnior EA, Prediger RD, Crespo-López ME, Gomes-Leal W, Lima RR, Maia Cdo S. Chronic ethanol exposure during adolescence through early adulthood in female rats induces emotional and memory deficits associated with morphological and molecular alterations in hippocampus. *J Psychopharmacol*. 2015;29(6):712–724. <https://doi.org/10.1177/0269881115581960>
15. Qiao X, Sun M, Chen Y, Jin W, Zhao H, Zhang W, Lai J, Yan H. Ethanol-Induced Neuronal and Cognitive/Emotional Impairments are Accompanied by Down-Regulated NT3-TrkC-ERK in Hippocampus. *Alcohol Alcohol*. 2021;56(2):220–229. <https://doi.org/10.1093/alcal/agaa101>
16. Mynhooz CD, Sorrells SF, Caso JR, Scavone C, Sapolsky RM. Glucocorticoids exacerbate lipopolysaccharide-induced signaling in the frontal cortex and hippocampus in a dose-dependent manner. *J Neurosci*. 2010;30(41):13690–13698. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0303-09.2010>
17. Crews FT, Sarkar DK, Qin L, Zou J, Boyadjieva N, Vetreno RP. Neuroimmune Function and the Consequences of Alcohol Exposure. *Alcohol Res*. 2015;37(2):331–341, 344–351. <https://doi.org/10.35946/arc.v37.2.15>
18. Nutt D, Hayes A, Fonville L, Zafar R, Palmer EOC, Paterson L, Lingford-Hughes A. Alcohol and the Brain. *Nutrients*. 2021;13(11):3938. <https://doi.org/10.3390/nu13113938>
19. Pervin Z, Stephen JM. Effect of alcohol on the central nervous system to develop neurological disorder: pathophysiological and lifestyle modulation can be potential therapeutic options for alcohol-induced neurotoxication. *AIMS Neurosci*. 2021;8(3):390–413. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2021021>
20. Shi HJ, Wang S, Wang XP, Zhang RX, Zhu LJ. Hippocampus: Molecular, Cellular, and Circuit Features in Anxiety. *Neurosci Bull*. 2023;39(6):1009–1026. <https://doi.org/10.1007/s12264-023-01020-1>
21. Singh S, Kannan M, Oladapo A, Deshetty UM, Ray S, Buch S, Periyasamy P. Ethanol modulates astrocyte activation and neuroinflammation via miR-339/NLRP6 inflammasome signaling. *Free Radic Biol Med*. 2025;226:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.11.014>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Прокофьев Игорь Игоревич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7939-8212>

Нестерова Алла Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7249-3906>

Перфилова Валентина Николаевна — доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2457-8486>

Исаева Юлия Константиновна — клинический ординатор кафедры лучевой, функциональной и лабораторной диагностики Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский уни-

верситет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0007-0778-1363>

Барканов Вячеслав Борисович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8549-9087>

Тюренков Иван Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры организации фармацевтического дела, фармацевтической

технологии и биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-00017574-3923>

Васильева Ольга Сергеевна — кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории нитросоединений федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена» Министерства просвещения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0309-1580>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Igor I. Prokofiev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Forensic Medicine Department, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-7939-8212>

Alla A. Nesterova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Basic and Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-7249-3906>

Valentina N. Perfilova — Dr. Sci. (Biol.), Prof., Department of Pharmaceutical Management, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-2457-8486>

Julia K. Isaeva — resident, Department of Radiology, Functional, and Laboratory Diagnostics, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0009-0007-0778-1363>

Vyacheslav B. Barkanov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Forensic Medicine Department, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-8549-9087>

Ivan N. Tyurenkov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor at the Department of Pharmaceutical Management, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-00017574-3923>

Olga S. Vasil'eva — Cand. Sci. (Chem.), senior researcher, Laboratory of Nitro Compounds, Herzen State Pedagogical University of Russia, Ministry of Education of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-0309-1580>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-42-53>

УДК: 616.61-002.3-053.2



Динамика инновационных показателей при дифференциальной диагностике канальцевых повреждений при остром пиелонефрите у детей: наблюдательное поперечное исследование

Н.И. Ахмеджанова✉, Г.Н. Гаппарова, Д.Ж. Рахимова

Самаркандский государственный медицинский университет, ул. Амира Темура, д. 18, г. Самарканд, 100400, Республика Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Введение. Пандемия COVID-19 выявила ранее неучтенные особенности клинического течения инфекционно-воспалительных заболеваний почек у педиатрических пациентов. Установлено, что вирус SARS-CoV-2 способен оказывать прямое цитопатическое воздействие на почечную ткань, усиливая тяжесть пиелонефрита за счет развития тубулоинтерстициальных нарушений и дисрегуляции иммунного ответа. У детей, перенесших инфекцию COVID-19, пиелонефрит протекает с более выраженными клинико-лабораторными проявлениями, нередко приобретая атипичный характер, что затрудняет своевременную диагностику и способствует прогрессированию хронического поражения почек. В связи с этим актуализируется необходимость в идентификации чувствительных диагностических биомаркеров и пересмотре терапевтических стратегий с учетом особенностей поствирусного состояния. **Цель исследования:** определить значимость биомаркеров тубулогломерулярных нарушений (γ -ГТ, β_2 M, NGAL, KIM-1) в клинико-лабораторной диагностике у детей с острым пиелонефритом после перенесенного COVID-19. **Методы.** В наблюдательное поперечное исследование были включены 63 ребенка с клинически и лабораторно подтвержденным острым пиелонефритом в возрасте 9–12 лет. Контрольную группу составили 14 практически здоровых детей такого же возраста: от 9 до 12 лет включительно, всего 77 пациентов. Объем выборки в группе 1 был 34 ребенка, в группе 2 — 29 больных и в группе 3 (контроль) — 14 пациентов. Клиническое обследование и лечение проводилось в нефрологическом отделении Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Лабораторно-диагностическая часть исследования выполнялась на базе клинико-диагностической лаборатории указанного центра, а также в лаборатории Научно-исследовательского института микробиологии, вирусологии, инфекционных и паразитарных заболеваний имени Л.М. Исаева (г. Самарканд). Обследование проводилось в период с января 2021 по декабрь 2022 года. Отбор пациентов осуществлялся при поступлении в стационар с учетом наличия или отсутствия COVID-19 в анамнезе. Для оценки степени тубулярного повреждения проводилось исследование экскреции с мочой ключевых биомаркеров: молекулы повреждения почек-1 (KIM-1), липокалина, ассоциированного с нейтрофилами (NGAL), β_2 -микроглобулина (β_2 M) и γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ). Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного обеспечения Excel (Microsoft Office 2016, США) и StatPlus, версия 7 (AnalystSoft Inc., США). **Результаты.** Результаты исследования показали статистически значимую повышенную концентрацию γ -ГТ, KIM-1, NGAL и β_2 -микроглобулина в моче по сравнению с контрольной группой. У пациентов первой группы уровень γ -ГТ превышал показатели контроля в 4,5 раза, KIM-1 — в 3,9 раза, NGAL — в 25,7 раза, а β_2 M — в 7,5 раза. У детей второй группы данные биомаркеры также имели значимые отличия, однако выраженность изменений была менее значительной: концентрации γ -ГТ, KIM-1, NGAL и β_2 M превышали контрольные значения в 1,4; 1,9; 10,9 и 3,5 раза соответственно. Выраженное повышение концентраций указанных биомаркеров, особенно NGAL и KIM-1, свидетельствует о повреждении проксимальных и дистальных канальцев, а также о развитии тубулоинтерстициального воспаления. Повышенные уровни NGAL и KIM-1 отражают активные процессы клеточного повреждения и воспаления в почечных канальцах, что, вероятно, связано с цитопатическим действием SARS-CoV-2 на эпителий проксимальных канальцев. **Заключение.** С целью мониторинга скрытых нарушений тубулярной функции у детей, перенесших COVID-19, целесообразно проводить скрининговую оценку уровней мочевых биомаркеров: γ -ГТ, KIM-1, NGAL и β_2 M. Определение концентрации этих показателей позволяет выявить ранние признаки тубулоинтерстициального повреждения, оценить активность патологического процесса в канальцевом аппарате почек и выделить группы риска по хронизации пиелонефрита. Результаты исследования обладают высокой практической значимостью, так как открывают возможности для ранней диагностики, динамического наблюдения и разработки индивидуально ориентированных лечебных стратегий у детей с постковидной дисфункцией почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постковидные осложнения, острый пиелонефрит, тубулоинтерстициальные поражения, KIM-1, NGAL, β_2 -микроглобулин, γ -ГТ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ахмеджанова Н.И., Гаппарова Г.Н., Рахимова Д.Ж. Динамика инновационных показателей при дифференциальной диагностике канальцевых повреждений при остром пиелонефрите у детей: наблюдательное поперечное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2026;33(2):42–53. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-42-53>

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Протокол одобрен Этическим комитетом Самаркандского государственного медицинского университета (ул. Амира Темура,

д. 18, г. Самарканд, 100400, Республика Узбекистан) протокол № 7 от 22.01.2021. Перед включением в исследование от законных представителей всех детей было получено письменное добровольное информированное согласие.

БЛАГОДАРНОСТИ: авторы выражают признательность за помощь в проведении лабораторных исследований Махмудовой Лоле Бахромовне, директору Научно-исследовательского института микробиологии, вирусологии, инфекционных и паразитарных заболеваний имени Л.М. Исаева Самаркандского государственного медицинского университета (ул. Ходжа Ахрори Вали, д. 2, г. Самарканд, 100400, Республика Узбекистан).

ВКЛАД АВТОРОВ: Н.И. Ахмеджанова, Г.Н. Гаппарова, Д.Ж. Рахимова — разработка концепции и дизайна исследования; Н.И. Ахмеджанова, Г.Н. Гаппарова, Д.Ж. Рахимова — сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных; Н.И. Ахмеджанова — проведение статистической обработки, обзор литературы; Н.И. Ахмеджанова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Г.Н. Гаппарова, Д.Ж. Рахимова — 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:** Ахмеджанова Наргиза Исмоиловна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры № 2 педиатрии Самаркандского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Амира Темура, д. 18, г. Самарканд, 100400, Республика Узбекистан. E-mail: n_ahmedjanova29@mail.ru

Получена: 04.08.2025 / Получена после доработки: 29.01.2026 / Принята к публикации: 18.03.2026

Evaluating innovative metrics for the differential diagnosis of tubular injury in pediatric acute pyelonephritis: A cross-sectional observational study

Nargiza I. Axmedjanova✉, Guli N. Gapparova, Durdona J. Raximova

Samarkand State Medical University, Amir Temur str., 18, Samarkand, 100400, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

Background. The COVID-19 pandemic has revealed previously overlooked clinical features of infectious and inflammatory kidney diseases in pediatric patients. The SARS-CoV-2 virus was found to have a direct cytopathic effect on renal tissue, exacerbating pyelonephritis through the development of tubulointerstitial abnormalities and dysregulation of the immune response. In post-COVID-19 pediatric patients, pyelonephritis presents with more pronounced clinical and laboratory manifestations, often taking an atypical course, which hinders timely diagnosis and contributes to the progression of chronic kidney disease. In this connection, it is essential to identify sensitive diagnostic biomarkers and revise therapeutic strategies, taking the post-viral condition into account. **Objective:** To assess the diagnostic value of biomarkers of tubuloglomerular dysfunction (γ -glutamyltransferase, beta-2-microglobulin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and kidney injury molecule 1) in children with post-COVID-19 acute pyelonephritis. **Methods.** A cross-sectional observational study was conducted involving 63 children aged 9–12 years with clinically- and laboratory-confirmed acute pyelonephritis. The pediatric patients were divided into Group 1 ($n = 34$) and Group 2 ($n = 29$). The control group (Group 3) comprised 14 age-matched, apparently healthy children (9–12 years old, inclusive), resulting in a total of 77 participants. Clinical evaluation and treatment were conducted in the Nephrology Department of the Samarkand Regional Children's Multidisciplinary Medical Center (Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan). Laboratory and diagnostic procedures were performed at the clinical diagnostic laboratory of the above-mentioned center and the L. M. Isaev Research Institute of Microbiology, Virology, Infectious and Parasitic Diseases (Samarkand). The evaluation was conducted from January 2021 to December 2022. The participants were enrolled upon hospital admission, taking the presence or absence of a history of COVID-19 into account. In order to assess the extent of tubular injury, the urinary excretion of key biomarkers was analyzed: kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, β_2 -microglobulin, and γ -glutamyltransferase. Statistical analysis of the data was performed using Excel (Microsoft Office 2016, USA) and StatPlus software (version 7, AnalystSoft Inc., USA). **Results.** The study results revealed statistically significant increases in the urine concentrations of all studied biomarkers compared to the control group. In Group 1, γ -glutamyltransferase levels were 4.5 times higher than those of the control group; kidney injury molecule-1 levels, 3.9 times higher; the levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, 25.7 times higher; β_2 -microglobulin levels, 7.5 times higher. Group 2 also showed significant differences in these biomarkers, although the changes were less pronounced: the concentrations of γ -glutamyltransferase, kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and β_2 -microglobulin exceeded control values by 1.4, 1.9, 10.9, and 3.5 times, respectively. The marked increase in these biomarkers, especially neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1, indicates proximal and distal tubular injury along with tubulointerstitial inflammation. The elevated levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 reflect active processes of cellular injury and inflammation in the renal tubules, which can probably be attributed to the cytopathic effect of SARS-CoV-2 on the epithelium of proximal tubules. **Conclusion.** In order to monitor latent tubular dysfunction in post-COVID-19 pediatric patients, it is recommended to conduct a screening assessment of urinary biomarker levels: γ -glutamyltransferase, kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and β_2 -microglobulin. Assessing these concentrations enables the identification of early signs of tubulointerstitial injury, evaluation of pathological activity in renal tubules, and risk stratification for chronic pyelonephritis progression. These findings offer significant clinical utility, providing a basis for early diagnosis, longitudinal monitoring, and development of individualized treatment strategies for children with post-COVID renal dysfunction.

KEYWORDS: post-COVID complications, acute pyelonephritis, tubulointerstitial injury, KIM-1, NGAL, β_2 -microglobulin, γ -GT

FOR CITATION: Axmedjanova N.I., Gapparova G.N., Raximova D.J. Evaluating innovative metrics for the differential diagnosis of tubular injury in pediatric acute pyelonephritis: A cross-sectional observational study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2026;33(2):42–53. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-42-53>

FUNDING: No funding support was obtained for the research.

CONFLICT OF INTEREST: One of the authors (Nargiza I. Axmedjanova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,) is a member of the Editorial Board of the journal *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors declare no other potential conflicts of interest related to this manuscript.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the Declaration of Helsinki standards and was approved by the Ethics Committee (Minutes No. 7 as of January 22, 2021) of the Samarkand State Medical University (Amir Temur str., 18, Samarkand, 100400, Republic of Uzbekistan). Written informed voluntary consent to participate in the study was obtained from all legal representatives of the pediatric patients.

ACKNOWLEDGMENTS: The authors would like to express their gratitude to Lola B. Makhmudova, Director of the L. M. Isaev Research Institute of Microbiology, Virology, Infectious and Parasitic Diseases of the Samarkand State Medical University (Khoja Ahror Vali str., 2, Samarkand, 100400, Republic of Uzbekistan).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: N.I. Axmedjanova, G.N. Gapparova, D.J. Raximova — concept formulation and study design; N.I. Axmedjanova, G.N. Gapparova, D.J. Raximova — clinical sample collection, analysis and interpretation of the obtained results; N.I. Axmedjanova — statistical processing, literature review; N.I. Axmedjanova — drafting of the manuscript and preparation of its final version; G.N. Gapparova, D.J. Raximova — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Nargiza I. Axmedjanova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Professor at the Department of Pediatrics No. 2, Samarkand State Medical University. Address: Amir Temur str., 18, Samarkand, 100400, Republic of Uzbekistan. E-mail: n_axmedjanova29@mail.ru

Received: 04.08.2025 / **Received after revision:** 29.01.2026 / **Accepted:** 18.03.2026

ВВЕДЕНИЕ

Установлено, что вирус SARS-CoV-2 способен инфицировать различные структуры почек, включая гломерулярные клетки и эпителий проксимальных извитых канальцев [1–3]. Морфологические изменения при этом чаще всего проявляются в виде признаков фокального сегментарного гломерулосклероза и/или острого некроза канальцев [4–8].

Однако проведение инвазивных методов, таких как пункционная биопсия почек, особенно у детей, сопряжено с высоким риском осложнений, включая тяжелые геморрагические реакции. Это существенно ограничивает возможности морфологического анализа и требует внедрения альтернативных, безопасных методов диагностики [9, 10].

Одним из наиболее перспективных направлений в неинвазивной диагностике тубулоинтерстициальных нарушений считается анализ активности мочевых ферментов. Данный метод позволяет оценить состояние канальцевого аппарата нефрона на ранних этапах патологического процесса, когда изменения еще обратимы. Энзимурия рассматривается как чувствительный маркер, обеспечивающий более раннее выявление функциональных нарушений по сравнению с традиционными биохимическими показателями [11].

γ -глутамилтрансфераза (γ -ГТ) локализуется преимущественно в апикальной мембране эпителиальных клеток проксимальных канальцев и нисходящей части петли Генле [12]. Повышение ее активности в моче указывает на повреждение канальцевого эпителия, поскольку фермент экспрессируется на поверхности клеток и быстро высвобождается при их сублетальной или летальной деструкции [11, 12].

Современные подходы к диагностике воспалительно-деструктивных изменений в тубулоинтерстициальной зоне включают использование биомаркеров, основанных на биологически активных молекулах. Наиболее клинически значимыми считаются липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), молекула повреждения почек 1 типа (KIM-1), а также β_2 -микроглобулин

(β_2 M). Эти показатели не только отражают уровень активности воспалительного процесса, но и позволяют реализовать концепцию ранней, высокоспецифичной и неинвазивной диагностики [13, 14].

KIM-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин 1 типа, минимально экспрессируемый в интактной ткани почек. При ишемическом или токсическом повреждении эпителия проксимальных канальцев наблюдается значительное повышение уровней KIM-1 в моче, что отражает степень поражения паренхимы [13, 15]. Установлена достоверная корреляция между концентрациями этого маркера в моче и уровнем его тканевой экспрессии.

NGAL также рассматривается как важный индикатор острого повреждения почек. В клинических исследованиях показано, что его уровни в моче и сыворотке крови существенно возрастают при как преренальных, так и ренальных формах почечной недостаточности. Он обладает высокой чувствительностью и специфичностью, а также может быть использован для мониторинга эффективности терапии [15–17].

β_2 -микроглобулин демонстрирует более высокую точность в оценке функции почек по сравнению с уровнем креатинина. Он активно исследуется как потенциальный маркер нарушения клубочковой фильтрации, особенно в условиях трансплантации почек [9, 18–20].

Согласно данным, представленным Е.О. Богдановой и соавторами, концентрация β_2 -микроглобулина может также отражать степень фиброзных изменений в клубочковом аппарате, тубулоинтерстициальной ткани и сосудистой стенке [21].

Повышение активности γ -ГТ в моче статистически связано с выраженностью тубулярного повреждения и нарушением антиоксидантного статуса, что подтверждает патогенетическую роль данного фермента в процессах окислительного стресса и клеточной дисфункции [22, 23]. γ -ГТ локализуется преимущественно в проксимальных канальцах и участвует в ресинтезе глутатиона — основного внутриклеточного антиоксиданта, обеспечивающего

защиту нефроцитов от свободнорадикального повреждения. Повышенная экскреция γ -ГТ с мочой отражает дестабилизацию мембранных структур и активацию процессов апоптоза эпителиальных клеток в условиях ишемии и воспаления [24].

В последние годы ключевое диагностическое значение при оценке воспалительных процессов приобрели маркеры, отражающие активность ферментов, продуцируемых тканью почек и экскретируемых с мочой. Определение концентрации биомолекул γ -ГТ, KIM-1, β_2 M, NGAL в моче представляет собой неинвазивный, клинически удобный подход, позволяющий проводить раннюю диагностику патологических изменений на клеточном уровне. Применение таких методов способствует более точному прогнозированию течения и исхода заболевания.

Цель исследования — определить значимость биомаркеров тубуло-гломерулярных нарушений (γ -ГТ, β_2 M, NGAL, KIM-1) в клинико-лабораторной диагностике у детей с острым пиелонефритом после перенесенного COVID-19 в возрасте 9–12 лет.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В наблюдательном поперечном исследовании приняли участие 77 детей в возрасте 9–12 лет, страдавших острым пиелонефритом, распределенных на 2 группы исследования в зависимости от наличия в анамнезе инфекции COVID-19. Контрольную выборку составили 14 практически здоровых детей того же возрастного диапазона.

Условия проведения исследования

Исследование выполнено в нефрологическом отделении Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Диагностические процедуры проводились в клинико-диагностической лаборатории указанного центра, а также в лаборатории Научно-исследовательского института микробиологии, вирусологии, инфекционных и паразитарных заболеваний имени Л.М. Исаева Самаркандского государственного медицинского университета. Период включения пациентов и проведения обследований охватывал интервал с января 2021 по декабрь 2022 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование последовательно включались дети, поступающие в нефрологическое отделение Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра в возрасте от 9 до 12 лет включительно с верифицированным сотрудниками медицинского центра диагнозом «острый пиелонефрит», при наличии подписанного информированного согласия законных представителей. Для формирования контрольной группы при профилактических осмотрах отбирались клинически здоровые дети аналогичного возрастного диапазона (9–12 лет) также при наличии письменного согласия их законных представителей.

Критерии не включения

Пациенты с любыми острыми или хроническими заболеваниями в активной фазе, не связанными с исследуемой патологией (например, декомпенсированные заболевания гепатобилиарной системы, выраженные кардиоваскулярные нарушения, патология системы крови, ревматическая лихорадка), а также с диагностированными психическими расстройствами не допускались к участию в исследовании.

Критерии исключения

Пациенты исключались из исследования в случаях отказа родителей или законных представителей от дальнейшего наблюдения.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

В соответствии с утвержденными клиническими протоколами диагностики в исследование были включены дети, у которых на основании клинико-лабораторных данных был подтвержден диагноз острого пиелонефрита. Критериями для распределения пациентов по исследуемым группам послужили результаты комплексной оценки: жалоб и данных осмотра, а также лабораторных тестов — включая общий анализ мочи, количественную оценку по методу Нечипоренко, микробиологическое исследование мочи с выделением возбудителя и определение уровня лейкоцитурии. В качестве ведущих клинических проявлений, свидетельствующих о развитии ОП, рассматривалось сочетание фебрильной температуры тела с признаками интоксикации и функциональными расстройствами мочеиспускания — такими, как учащенные и неотложные позывы, редкое мочеиспускание или симптоматика, указывающая на дискомфорт при выведении мочи. Для ретроспективного подтверждения перенесенной COVID-19-инфекции у пациентов с острым пиелонефритом применяли метод иммуноферментного анализа (ИФА), направленный на выявление специфических IgG в сыворотке крови. Повышенный уровень этих антител (г/л) свидетельствовал о перенесенной коронавирусной инфекции и указывал на ее переход в фазу реконвалесценции.

Подбор участников в группы

В группу 1 вошли 34 больных с острым пиелонефритом, перенесших COVID-19, группу 2 составили 29 детей с острым пиелонефритом без наличия в анамнезе COVID-19, а группу 3 составили 14 здоровых детей, возраст детей в группах 9–12 лет.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Для оценки состояния тубулоинтерстициального аппарата почек проведен анализ биомаркеров мочи, включающий определение активности γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ, ед/л), концентрации β_2 -микроглобулина (β_2 M, мг/л), уровня липокалина, ассоциированного с гелатиназой нейтрофилов (NGAL, нг/мл), кроме того, в исследование был включен анализ молекулы повреждения почек 1 (KIM-1, нг/мл), которая, согласно данным литературы, рассматривается как один из наиболее информативных биомаркеров для лабораторной оценки состояния пациентов с острым пиелонефритом, перенесших COVID-19.

Дополнительные показатели исследования

Функциональное состояние почек оценивалось с учетом различий в работе проксимальных и дистальных отделов нефрона. Диагностическая значимость проксимальной канальцевой функции определялась по показателям суточной экскреции белка (мг/сут) и способности почек к концентрации мочи (усл. ед.). Для характеристики активности дистальных канальцев анализировались показатели экскреции титруемых кислот и аммиака (ммоль/сут), которые, согласно данным литературы [19, 25], рассматриваются как основные критерии лабораторной оценки тубулярной функции при остром пиелонефрите.

Методы измерения целевых показателей

Оценка мочевого синдрома включала протеинурию (мг/сут), лейкоцитурию (кл/п. зр.), бактериурию (КОЕ/мл), показатели по методу Нечипоренко (кл/мл) и бактериологическое исследование мочи с клинически значимым ростом ($>10^5$ КОЕ/мл). Функция проксимальных канальцев оценивалась по суточной экскреции белка (мг/л), дистальных — по пробе Зимницкого, уровню титруемых кислот и экскреции аммиака (ммоль/сут).

Кровь брали натощак из локтевой вены; сыворотку отделяли центрифугированием (3000 об/мин, 15 мин) и хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C} \leq 3$ мес. Суточный диурез собирали в общий контейнер, из которого выделяли 15 мл проб, замораживаемых при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до анализа.

В рамках исследования определяли уровни γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ, ед/л), NGAL (нг/мл), β_2 -микроглобулина (β_2 М, мг/л) и KIM-1 (нг/мл) в моче.

Активность γ -ГТ (ед/л) определяли с использованием колориметрического ферментативного метода на автоматическом биохимическом анализаторе. Метод основан на способности γ -ГТ катализировать перенос γ -глутамильной группы с субстрата на акцептор, в результате чего образуется окрашенное соединение. Измерение интенсивности окрашивания производили спектрофотометрически при длине волны 405 нм. Для повышения информативности результата показатель нормировали на уровень креатинина в моче и выражали в ед/ммоль креатинина.

Концентрации NGAL (нг/мл), β_2 М (мг/л) и KIM-1 (нг/мл) в моче определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических наборов на основе принципа «сэндвич»-метода (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay). В основе метода лежит специфическое связывание анализируемого антигена с иммобилизованными на планшете моноклональными антителами, после чего к комплексу добавляли вторичные антитела, конъюгированные с ферментом. После инкубации с хромогенным субстратом (3,3',5,5'-тетраметилбензидин, TMB) происходила ферментативная реакция с образованием окрашенного продукта. Изменение оптической плотности регистрировали с помощью планшетного спектрофотометра при длине волны 450 нм. Концентрации биомаркеров рассчитывали по калибровочным кривым, построенным на основе стандартных растворов.

Перед проведением анализа все образцы мочи центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут, супер-

натант использовали для исследования. Для исключения влияния кислотности мочи на уровень β_2 М образцы с pH < 6 предварительно нейтрализовали до физиологического уровня.

Исследование содержания почечных биомаркеров в моче (γ -ГТ, NGAL, β_2 М, KIM-1) проводили при поступлении детей в стационар.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

К числу потенциальных факторов, способных модифицировать концентрации исследуемых маркеров в сыворотке и плазме крови, традиционно относят соматическую патологию, включая ревматическую лихорадку, а также органические поражения соединительной ткани. Для минимизации влияния этих состояний они были отнесены к критериям невключения при формировании выборок. Дополнительным подтверждением отсутствия выраженного воздействия патологии соединительной ткани на результаты является сниженный уровень типичных периферических маркеров ее повреждения (ревматологические пробы).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Для расчета объема выборок использовали электронный ресурс программы StatTech (<https://statttech.ru/calculators>). Предварительные расчеты значений показателей указывали на ожидание очень большого различия показателей между группами больных и группой контроля (показатель Коэна $d \geq 1,0$). Исходя из этого при мощности 70% и уровне значимости $p = 0,05$ объем группы 3 контроля составил $n = 14$. Для выявления меньшего эффекта при мощности исследования 80% и уровне значимости $p = 0,05$ расчет объема выборок показал не менее 29 членов в каждой группе.

Статистические методы

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с применением пакетов Microsoft Excel (версия 2016, США) и StatPlus v.7 (AnalystSoft Inc., США). Проверка соответствия распределения количественных переменных нормальному закону осуществлялась с применением критерия Колмогорова — Смирнова. При анализе различий между двумя группами использовали параметрический t -критерий Стьюдента, а при сравнении трех групп — однофакторный дисперсионный анализ с использованием критерия Фишера, если выборки соответствовали нормальному закону распределения. Для этого варианта количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Если по критерию Колмогорова — Смирнова количественные показатели не соответствовали нормальному закону распределения, то для описания применяли медиану и межквартильный интервал Me (Q_1 ; Q_3). При сравнении показателей для двух выборок применяли непараметрический критерий Манна — Уитни, учитывая при множественных сравнениях поправку Бонферрони (статистическая значимость считалась при $p < 0,017$). В случае сравнения

показателей для трех выборок применяли критерий Краскала — Уоллиса.

Для анализа категориальных переменных и сравнения долей с помощью четырехпольной таблицы использовался критерий χ^2 (хи-квадрат Пирсона) или точный критерий Фишера, если абсолютные частоты были менее 5. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В данном исследовании клинико-лабораторное наблюдение пациентов 1-й и 2-й групп проводилось на этапе госпитализации, до начала терапии. Для сравнительного анализа были выделены две основные группы. В первую (основную) группу вошли 34 ребенка с диагнозом острого пиелонефрита (ОП), перенесших ранее COVID-19. Группу сравнения (2-я группа, $n = 29$) составили пациенты с ОП, не имевшие коронавирусной инфекции в анамнезе. Интервал между перенесенным COVID-19 и госпитализацией варьировал от 3 недель до 2,5 месяца. Контрольная группа включала 14 практически здоровых детей (рис. 1).

Характеристики выборки (групп) исследования

В первой группе ($n = 34$) число мальчиков составило 7/34 (20,6%), девочек — 27/34 (79,4%); во второй группе ($n = 29$) — 6/29 (20,7%) и 23/29 (79,3%) соответственно; в контрольной группе ($n = 14$) — 4/14 (28,6%) и 10/14 (71,4%). По результатам χ^2 -критерия Пирсона с помощью кросс-табуляции произвольных таблиц различия долей по полу между тремя группами не достигли статистической значимости ($p = 0,811$) (табл. 1).

Проверка количественных параметров на соответствие нормальному распределению проводилась с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Для возраста, роста и ИМТ гипотеза о нормальности распределения отклонена, а для массы тела пациентов во всех группах распределение соответствовало нормальному закону.

Медианное значение возраста $Me (Q_1; Q_3)$ в первой группе составило 10,0 (10,0; 12,0) лет, во второй — 11,0 (10,0; 12,0) лет, в контрольной группе — 10,0 (9,0; 11,0) лет. Ранговый однофакторный анализ Краскала — Уоллиса показал отсутствие статистически значимых различий по воз-

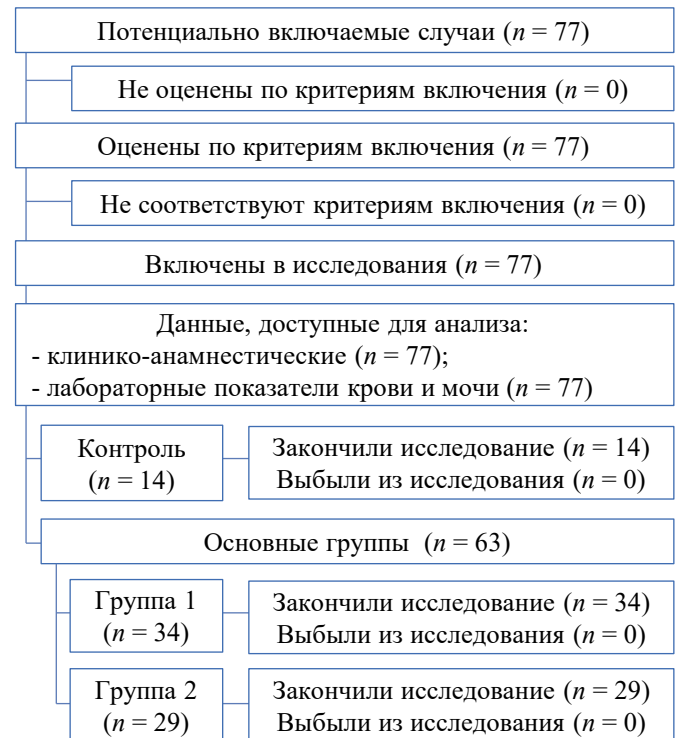


Рисунок 1. Блок-схема дизайна исследования

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

Figure 1. Block diagram of the study design

Note: The block diagram was created by the authors (as per STROBE recommendations).

расту между группами ($p = 0,258$) (табл. 1). Аналогично не было выявлено статистически значимых различий между тремя исследуемыми группами с помощью критерия Краскала — Уоллиса по медианной величине роста ($p = 0,943$) и по медианным значениям ИМТ ($p = 0,561$). Однофакторный дисперсионный анализ установил для средних значений массы тела ($M \pm SD$) отсутствие статистически значимых различий между группами по параметрическому критерию Фишера ($p = 0,566$) (табл. 1).

Сравнение демографических и антропометрических характеристик детей в исследуемых группах свидетельствует об их сопоставимости для последующего анализа, т. е.

Таблица 1. Демографические и антропометрические характеристики детей в исследуемых группах ($M \pm SD$, или $Me (Q_1; Q_3)$, или $n / \%$)

Table 1. Demographic and anthropometric characteristics of children in the study groups ($M \pm SD$, or $Me (Q_1; Q_3)$, or $n / \%$)

Параметр	Группа 1 ($n = 34$)	Группа 2 ($n = 29$)	Контроль ($n = 14$)	Уровень значимости (p)
Возраст, лет	10,0 (10,0; 12,0)	11,0 (10,0; 12,0)	10,0 (9,0; 11,0)	0,258*
Рост, см	144,0 (139,3; 149,8)	144,0 (140,0; 147,0)	143,5 (136,3; 150,4)	0,943*
Масса тела, кг	$39,9 \pm 4,7$	$38,4 \pm 4,9$	$37,7 \pm 4,9$	0,566^
ИМТ, кг/м ²	19,8 (16,3; 20,5)	18,8 (17,5; 19,8)	17,5 (17,1; 19,7)	0,561*
Девочки, $n (\%)$	27 (79,4%)	23 (79,3%)	10 (71,4%)	0,811#

Примечания: таблица составлена авторами; * — по критерию Краскала — Уоллиса, ^ — по критерию Фишера для дисперсионного анализа, # — по критерию хи-квадрат Пирсона. Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Notes: the table is compiled by the authors; * — Kruskal—Wallis test, ^ — Fisher's ANOVA test, # — Pearson's chi-square test. Abbreviation: ИМТ — body mass index.

Таблица 2. Средние значения ($M \pm SD$) и медианные значения $Me (Q_1; Q_3)$ отдельных клинико-лабораторных параметров у больных детей в сравниваемых группах

Table 2. Clinical and laboratory parameters in the groups of pediatric patients: mean ($M \pm SD$) and median ($Q_1; Q_3$) values

Параметр	Группа 1 ($n = 34$)	Группа 2 ($n = 29$)	Уровень значимости (p)
Общий белок, г/л	$55,3 \pm 5,3$	$55,5 \pm 4,3$	0,848*
Температура, °C	38,2 (38,0; 38,4)	38,1 (38,0; 38,2)	0,491^
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$24,5 \pm 3,5$	$12,3 \pm 3,2$	<0,001*
СОЭ, мм/ч	$38,4 \pm 4,2$	$25,3 \pm 4,5$	<0,001*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	61,5 (60,3; 62,1)	82,1 (80,4; 84,6)	<0,001^

Примечания: таблица составлена авторами; * — по критерию Стьюдента независимых выборок, ^ — по критерию Манна — Уитни. Сокращения: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Notes: The table is compiled by the authors; * — Student's *t*-test for independent samples, ^ — Mann—Whitney *U* test. Abbreviations: СОЭ — erythrocyte sedimentation rate; СКФ — glomerular filtration rate.

при дальнейшем анализе влияние возраста, роста, массы тела, ИМТ и пола можно не учитывать как мешающие факторы (confounders).

Сравнительный анализ отдельных клинико-лабораторных показателей, включая уровень общего белка, температуру тела при госпитализации, количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), проводился только между двумя группами больных пациентов. Для оценки статистической значимости различий средних значений параметра применялся параметрический *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, если гипотеза о нормальности распределения не отклонялась по критерию Колмогорова — Смирнова в выборках групп. В случае отклонения от нормальности распределения хотя бы в выборке одной из двух групп для оценки статистической значимости различий медианных значений применяли непараметрический критерий Манна — Уитни.

Для таких параметров, как общий белок, лейкоциты и СОЭ, проверка нормальности выборочных распределений показала соответствие нормальному закону. Описательная статистика для этих параметров представлена в виде ($M \pm SD$) (табл. 2). Для таких параметров, как температура и СКФ, нормальность выборочного распределения не подтвердилась и описательная статистика представлена в виде $Me (Q_1; Q_3)$ (табл. 2).

Согласно полученным результатам средние значения общего белка в сыворотке крови в 1-й и 2-й группах значимо не различались ($p = 0,848$) (табл. 2). Температура тела на момент поступления в стационар у детей групп сравнения была практически одинакова ($p = 0,491$). Однако отмечены статистически значимые различия по уровню лейкоцитов, показателям СОЭ и СКФ между группами ($p < 0,001$ по всем трем параметрам в случае лейкоцитов и СОЭ по критерию Стьюдента для независимых выборок и в случае СКФ по критерию Манна — Уитни), что отражает различия в степени выраженности воспалительного процесса и функционального состояния почек у больных (табл. 2).

Основные результаты исследования

Анализ показателей γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ) показал значимое увеличение уровня концентрации γ -ГТ

у детей с острым пиелонефритом. В частности, в группе 1 медианное значение составило 35,4 (34,4; 36,3) ед/л, что превышало аналогичный показатель у детей 2-й группы, равный 11,3 (11,2; 11,6) ед/л, и контрольной группы (7,9 (7,5; 8,0)). Установлено, что по сравнению со здоровыми детьми уровень γ -ГТ у пациентов 1-й группы был больше в 4,5 раза, а во 2-й группе — больше в 1,5 раза, чем уровень в группе 3 (рис. 2). Различия значимы и при сравнении трех групп по критерию Краскела — Уоллиса ($p_{\text{кв}} < 0,001$), и для попарного сравнения по критерию Манна — Уитни с поправкой Бонферрони (табл. 3).

В рамках проведенного исследования была изучена экспрессия молекулы повреждения почек 1 (KIM-1) у детей с острым пиелонефритом и детей с острым пиелонефритом, перенесших COVID-19, и проведено сравнение с показателем для здоровых детей.

Результаты лабораторного анализа показали статистически значимую повышенную концентрацию KIM-1 в моче у пациентов 1-й группы: 5,8 (5,7; 5,8) нг/мл по сравнению с группой 2 (2,9 (2,9; 3,0) нг/мл; $p_{12} < 0,001$), а также с показателями у здоровых детей (1,5 (1,5; 1,6) нг/мл, $p_{13} < 0,001$). Эти данные подтверждают наличие выраженного канальцевого повреждения у детей, перенесших COVID-19, с развитием воспалительного процесса в тубулоинтерстициальной зоне почек. Различия значимы и при сравнении трех групп по критерию Краскела — Уоллиса ($p_{\text{кв}} < 0,001$) (табл. 3). Медианные значения KIM-1 в группе 1 больше в 3,8 раза, чем аналогичные значения в контрольной группе, а в группе 2 медиана больше в 1,9 раза, чем в группе 3 (рис. 2).

Уровень β_2 -микроглобулина был проанализирован как один из биомаркеров функционального состояния почек у включенных в исследование детей.

В группе 1 уровень средней концентрации β_2 -микроглобулина в моче оказался значимо больше по сравнению со здоровыми детьми — в 7,5 раза ($2,3 \pm 0,6$ против $0,3 \pm 0,1$ мг/л; $p_{13} < 0,001$). У пациентов 2-й группы отмечалось увеличение этого показателя в 3,5 раза по сравнению со здоровыми детьми ($1,1 \pm 0,1$ против $0,3 \pm 0,1$ мг/л; $p_{23} < 0,001$ (табл. 3) по сравнению с контролем (рис. 2). Параметрический однофакторный дисперсионный анализ (фактор группы) указал на значимость различий средних для всех трех групп ($p_{\text{ф}} < 0,001$).

Таблица 3. Средние значения ($M \pm SD$) и медианные значения $Me (Q_1; Q_3)$ показателей у детей исследуемых групп
 Table 3. Study group parameters: mean ($M \pm SD$) and median ($Q_1; Q_3$) values

Показатель	Группа 1 ($n = 34$)	Группа 2 ($n = 29$)	Контроль ($n = 14$)	Уровень значимости (p)
γ -ГТ, ед/л	35,4 (34,4; 36,3)	11,3 (11,2; 11,6)	7,9 (7,5; 8,0)	$p_{KV} < 0,001$ $p_{12} < 0,001$ $p_{13} < 0,001$ $p_{23} < 0,001$
KIM-1, нг/мл	5,8 (5,7; 5,8)	2,9 (2,9; 3,0)	1,5 (1,5; 1,6)	$p_{KV} < 0,001$ $p_{12} < 0,001$ $p_{13} < 0,001$ $p_{23} < 0,001$
β_2 М, мг/л	$2,3 \pm 0,6$	$1,1 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$	$p_{\Phi} < 0,001$ $p_{12} < 0,001^*$ $p_{13} < 0,001^*$ $p_{23} < 0,001^*$
NGAL, нг/мл	111,3 (110,5; 112,9)	47,7 (47,1; 48,9)	4,4 (4,2; 4,5)	$p_{KV} < 0,001$ $p_{12} < 0,001$ $p_{13} < 0,001$ $p_{23} < 0,001$

Примечания: таблица составлена авторами; p_{KV} — уровень значимости различий показателей для всех групп сравнения по критерию Краскела — Уоллиса, p_{12} — уровень значимости различий между группами 1 и 2 по критерию Манна — Уитни, p_{13} — уровень значимости различий между группами 1 и 3 по критерию Манна — Уитни, p_{23} — уровень значимости различий между группами 2 и 3 по критерию Манна — Уитни, p_{Φ} — уровень значимости различий для всех групп сравнения по критерию Фишера, * — уровень значимости различий по критерию Стьюдента, поправка Бонферрони учитывалась при попарном сравнении. Сокращения: γ -ГТ — γ -глутамилтрансфераза; KIM-1 (kidney injury molecule 1) — молекула повреждения почек 1; β_2 М — бета-2-микроглобулин; NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов.

Notes: the table is compiled by the authors; p_{KV} — significance of parameter differences for all comparison groups determined via the Kruskal—Wallis test; p_{12} — significance of differences between Groups 1 and 2 determined via the Mann—Whitney U test; p_{13} — significance of differences between Groups 1 and 3 determined via the Mann—Whitney U test; p_{23} — significance of differences between Groups 2 and 3 determined via the Mann—Whitney U test; p_{Φ} — significance of differences for all comparison groups determined via Fisher's test, * — significance of differences determined via Student's t-test; the Bonferroni correction was used for pairwise comparisons. Abbreviations: γ -ГТ — γ -glutamyl-transferase; KIM-1 — kidney injury molecule 1; β_2 М — beta-2-microglobulin; NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

Также исследованы уровни липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), или сидерокалина. Установлено статистически значимое повышенное значение уровня NGAL (нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин) в моче у пациентов 1-й группы по сравнению с детьми 2-й группы. Медианное значение концентрации NGAL у пациентов 1-й группы составило 111,3 (110,5; 112,9) нг/мл, что статистически значимо превышает показатели группы сравнения 47,7 (47,1; 48,9) нг/мл ($p_{12} < 0,001$) и группы контроля: 4,4 (4,2; 4,5) нг/мл ($p_{13} < 0,001$) (табл. 3).

Различия медиан NGAL значимы и при сравнении трех групп по критерию Краскела — Уоллиса ($p_{KV} < 0,001$), и для попарного сравнения по критерию Манна — Уитни с поправкой Бонферрони (табл. 3).

Используя в виде наглядного показателя медианные или средние значения параметров, которые определяли в контрольной группе здоровых детей, можно визуально-графически выделить те параметры групп 1 и 2, которые в наибольшей степени отличаются от параметров контрольной группы.

С целью наглядного представления результатов сравнения применили нормированный относительный пока-

затель. Принимая на единицу значения параметров контрольной группы, выражали в относительных единицах числовые значения параметров групп 1 и 2 (числовые значения параметров групп 1 и 2 делили на числовые значения соответствующих параметров группы 1). Для всех параметров получили одинаковые нормированные единицы (рис. 2).

В наибольшей степени отличались от значений параметров для группы здоровых детей такие параметры, как концентрация NGAL, β_2 М, лейкоцитов, γ -ГТ и KIM-1. Причем значимые отличия для параметров NGAL, β_2 М, лейкоцитов, γ -ГТ и KIM-1 наблюдали также и между исследуемой группой детей (перенесших инфекцию SARS-CoV-2) и сравниваемой группой детей (без заболевания SARS-CoV-2).

Для показателя NGAL отличия медианных значений от медианных значений для группы 3 через нормированный относительный показатель получились наибольшими. Так, от группы контроля значение в группе 1 отличается в большую сторону в 25,7 раза, а в группе 2 — в 10,9 раза. Кроме этого, в группе 1 значения медианы больше в 2,3 раза по сравнению с медианой группы 2 (рис. 2).

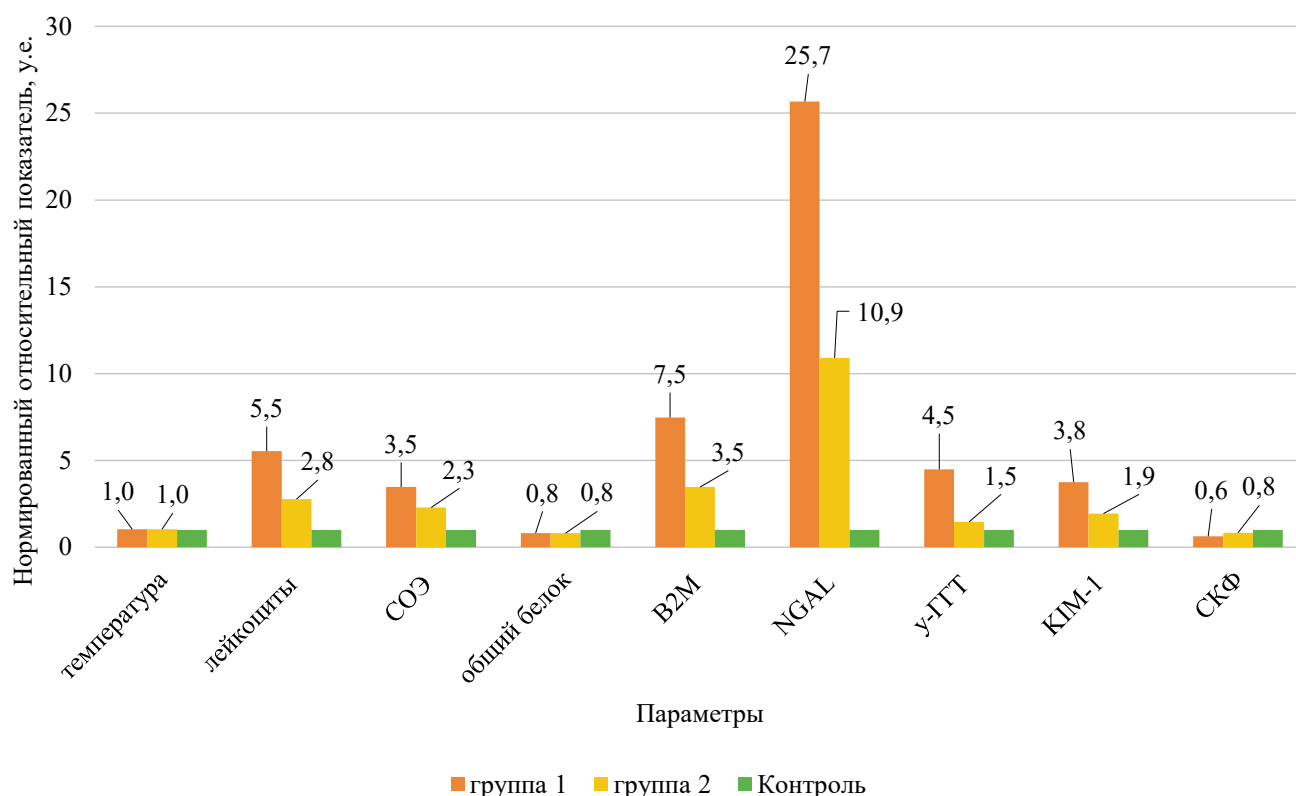


Рис. 2. Значения нормированного относительного показателя в условных единицах для всех измеренных параметров. За условную единицу каждого параметра принято значение параметра в контрольной группе

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; γ-ГТ — γ-глутамилтрансфераза; КИМ-1 (kidney injury molecule 1) — молекула повреждения почек 1; В₂М — бета-2-микроглобулин; NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Fig. 2. Normalized relative values of the measured parameters. All parameters were normalized to the control group
Notes: The figure was created by the authors. Abbreviations: СОЭ — erythrocyte sedimentation rate; γ-ГТ — γ-glutamyltransferase; КИМ-1 — kidney injury molecule 1; В₂М — beta-2-microglobulin; NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin; СКФ — glomerular filtration rate.

Дополнительные результаты исследования

По данным лабораторного анализа мочи у пациентов с пиелонефритом отмечалась мутность мочи, что указывает на выраженные воспалительные изменения.

Установлены различные степени протеинурии: в первой группе — $404,1 \pm 18,2$ мг/сут, тогда как во второй группе — $264,1 \pm 12,0$ мг/сут. При проведении анализа мочи по пробе Нечипоренко во всех исследуемых группах выявлялись характерные изменения. В 1-й группе уровень лейкоцитурии составил $6850,0 \pm 165,0$ клеток/мл, во 2-й группе — $4350,0 \pm 168,0$ клеток/мл, тогда как у детей контрольной группы данный показатель не превышал $1900 \pm 55,0$ клеток/мл. Различия были статистически значимыми ($p < 0,001$, однофакторный дисперсионный анализ по критерию Фишера). Микрогематурия регистрировалась у 90% пациентов основной группы (2650 ± 132 эритроцитов/мл) и у 12% детей группы сравнения (1390 ± 130 эритроцитов/мл), что указывает на более выраженный воспалительный процесс у пациентов, перенесших COVID-19. В контрольной группе уровень эритроцитурии не превышал $980 \pm 50,0$ клеток/мл. Установленные различия также

были статистически значимы ($p < 0,001$, однофакторный дисперсионный анализ по критерию Фишера). Кроме того, у всех детей с острым пиелонефритом выявлено снижение реабсорбционной функции проксимальных канальцев, наиболее выраженное у пациентов 1-й группы.

У пациентов, включенных в исследование, зафиксировано статистически значимое снижение экскреции титруемой кислоты: $23,2 \pm 0,6$ ммоль/24 ч в группе 1 и $32,0 \pm 0,2$ ммоль/24 ч в группе 2, тогда как у здоровых данный показатель был равен $49,0 \pm 1,8$ ммоль/24 ч ($p < 0,001$, однофакторный дисперсионный анализ по критерию Фишера). Аналогично для аммиака $30,1 \pm 1,2$ и $35,1 \pm 1,1$ ммоль/24 ч соответственно для групп 1 и 2, тогда как у здоровых детей данный показатель был равен $44,3 \pm 1,1$ ммоль/24 ч ($p < 0,001$, однофакторный дисперсионный анализ по критерию Фишера). Это указывает на выраженное нарушение транспорта водородных и аммониевых ионов в дистальных канальцах. При этом pH мочи у пациентов оставалась в пределах нормы ($p = 0,1$), что может свидетельствовать о компенсаторных механизмах, сохраняющих кислотно-щелочной баланс на фоне тубулярной дисфункции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Повышенные уровни γ -глутамилтрансферазы, зафиксированные у пациентов первой группы, вероятно, отражают развитие патофизиологических процессов, включая гипоксическое повреждение почечной ткани, эндотелиальную дисфункцию и нарушения в системе глутатионового обмена, индуцированные перенесенной коронавирусной инфекцией. У пациентов первой группы было зафиксировано статистически значимое повышенное значение уровня KIM-1 по сравнению со второй группой, что, вероятно, связано с более выраженными ишемическими и токсическими повреждениями проксимальных канальцев, а также с активацией механизмов тубулоинтерстициального ремоделирования, отражающих степень поражения почечной ткани. Благодаря способности связывать и транспортировать железо NGAL участвует в поддержании редокс-гомеостаза и ограничении прооксидантных эффектов, что свидетельствует о его антиоксидантной и цитопротективной функции. В условиях вирус-индуцированной гипоксии и эндотелиальной дисфункции усиленная экспрессия NGAL может рассматриваться как элемент адаптационного ответа, направленного на стабилизацию клеточных мембран, снижение апоптоза и стимуляцию репаративных процессов.

Полученные результаты позволяют предположить, что повышенная концентрация β_2 M у пациентов связано с нарушением гломерулярного барьера под воздействием инфекции SARS-CoV-2, снижением реабсорбционной способности клеток проксимальных канальцев, а также с развитием васкулопатии и нарушениями метаболизма белков и электролитов. Кроме того полученные результаты демонстрируют связь между уровнем NGAL в моче и тяжестью поражения почечной паренхимы, что подтверждает факт значительного повреждения почечной ткани у детей, перенесших инфекцию SARS-CoV-2.

Ограничения исследования

Настоящее исследование ограничено относительно небольшим числом наблюдений, что может сдерживать обобщение полученных данных. Для верификации и расширения выводов требуется проведение дальнейших проспективных исследований с увеличенной выборкой, расширенным временным горизонтом наблюдения, а также стратификацией пациентов по степени тяжести и продолжительности течения перенесенной коронавирусной инфекции.

Интерпретация результатов исследования

У детей, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, при развитии острого пиелонефрита зафиксировано статистически значимое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Это снижение является результатом комплексного патогенетического воздействия коронавируса, включающего гипоксически-ишемическое поражение почечной ткани, активацию цитокинового каскада и повреждение эндотелия клубочков. Установлено, что вирус SARS-CoV-2 взаимодействует с рецепторами ангиотензин-прев-

ращающего фермента 2 (ACE2), которые экспрессируются в проксимальных канальцах и подоцитах, что делает почки мишенью для прямого вирусного цитопатического эффекта [3, 5, 6]. У детей выраженность поражения может быть обусловлена незрелостью иммунного ответа и сниженной экспрессией ACE2, что, с одной стороны, ограничивает вирусную инвазию, а с другой — способствует более тяжелому воспалительному повреждению на фоне гиперцитокинемии. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что при тяжелом течении COVID-19 скорость клубочковой фильтрации может снижаться до критических значений (≤ 50 мл/мин/1,73 м²), тогда как при более легких формах заболевания данный показатель, как правило, сохраняется в пределах возрастной нормы (>90 мл/мин/1,73 м²) [11, 12].

Связь между повышенной концентрацией KIM-1 в моче и повышенными показателями протеинурии и сниженной скоростью клубочковой фильтрации подтверждает участие данного биомаркера в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения. Повышенный уровень KIM-1 отражает выраженные структурные изменения в проксимальных канальцах, обусловленные воспалительным или ишемическим воздействием на ткани почки [10, 20, 25]. Такие изменения могут носить как острый, так и субклинический характер, свидетельствуя о продолжающемся повреждении нефрона.

Полученные данные позволяют рассматривать NGAL не только как маркер повреждения тубулярного эпителия, но и как активного участника сложных компенсаторно-приспособительных процессов, развивающихся в условиях поствирусного тубулоинтерстициального стресса. Повышение концентрации NGAL в моче у детей, перенесших SARS-CoV-2, отражает не изолированное повреждение нефроцитов, а совокупное влияние ишемических, воспалительных и оксидативных механизмов, затрагивающих как эпителиальные, так и эндотелиальные структуры нефрона [26–28]. Его повышенная экскреция с мочой отражает острое повреждение канальцев и сопровождается нарушением транспортной функции тубул. Эти данные подтверждают, что NGAL может служить маркером активности воспаления и повреждения почечной паренхимы.

Повышение концентрации β_2 -микроглобулина в моче, сопровождающееся снижением его реабсорбции в проксимальных канальцах, статистически связано с нарушением тубулярной функции и сосудистой проницаемости [9]. Обратная связь между уровнем β_2 M и величиной клубочковой фильтрации подтверждает патогенетическую значимость этого маркера при повреждении тубулоинтерстициального аппарата. Эти изменения наиболее выражены у пациентов с анамнезом COVID-19, что указывает на сохраняющееся поствирусное влияние на канальцевый аппарат.

Повышение активности γ -глутамилтрансферазы в моче у детей, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, отражает субклиническое структурно-функциональное напряжение проксимальных канальцев почек. γ -ГТ, являясь ключевым компонентом антиоксидантной системы клетки, участвует

в глутатион-опосредованной детоксикации и поддержании редокс-гомеостаза [9, 26]. Усиленная экскреция фермента с мочой свидетельствует о развивающихся нарушениях тубулоинтерстициального аппарата, предшествующих явным морфофункциональным повреждениям нефрона. Высокая активность γ -ГТ ассоциируется с нарушениями транспортной функции проксимальных канальцев и повышением протеинурии, что отражает участие фермента в патогенетических механизмах поствирусного тубулоинтерстициального синдрома. Эти изменения обусловлены сочетанным воздействием вирус-индуцированного воспаления, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, которые приводят к нарушению мембранной полярности клеток, повышению трансэпителиальной проницаемости и снижению детоксикационной способности эпителия [29, 30].

Таким образом, определение активности γ -ГТ в моче может рассматриваться как чувствительный ранний маркер субклинического повреждения проксимальных канальцев и нарушения редокс-гомеостаза, обладающий высокой диагностической и прогностической значимостью для оценки поствирусных тубулоинтерстициальных нарушений у детей [31–33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, наблюдается склонность к более глубоким нарушениям функции

и структуры почек, в частности в тубулоинтерстициальном компоненте. Обострение поствирусных иммуновоспалительных реакций, наряду с сосудистой дисфункцией, гиповолемией и нарушениями водно-электролитного баланса, способствует развитию острого повреждения почек. Накопленные данные свидетельствуют о повышенном риске формирования латентной или прогрессирующей тубулопатии у детей, перенесших COVID-19, по сравнению с пациентами без соответствующего анамнеза. С целью раннего выявления латентных поражений тубулярного аппарата почек и стратификации пациентов по степени риска хронизации процесса необходимо проводить мониторинг состояния проксимальных и дистальных канальцев. Наиболее информативными в данном случае являются неинвазивные биомаркеры почечного повреждения, такие как KIM-1, NGAL, β 2-микроглобулин и γ -глутамилтрансфераза, концентрации которых в моче позволяют судить о степени выраженности тубулопатии. Рекомендуется проведение динамического контроля указанных маркеров у пациентов с перенесенной COVID-19-инфекцией, даже при отсутствии выраженной клинической симптоматики, для своевременного выявления субклинических нарушений тубулоинтерстициальной структуры почек и предотвращения перехода в хроническую форму заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Yau AA, Murugapandian S, Rizvi AW, Gaddy A. Viral Nephropathies: Core Curriculum 2024. *Am J Kidney Dis.* 2024;84(6):767–779. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2024.06.014>
2. Ng JH, Zaidan M, Jhaveri KD, Izzedine H. Acute tubulointerstitial nephritis and COVID-19. *Clin Kidney J.* 2021;14(10):2151–2157. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab107>
3. Azukaitis K, Besusparis J, Laurinavicius A, Jankauskiene A. Case Report: SARS-CoV-2 Associated Acute Interstitial Nephritis in an Adolescent. *Front Pediatr.* 2022;10:861539. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.861539>
4. Alvarado A, Franceschi G, Resplandor E, Sumba J, Orta N. COVID-19 associated with onset nephrotic syndrome in a pediatric patient: coincidence or related conditions? *Pediatr Nephrol.* 2021;36(1):205–207. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04724-y>
5. Horino T, Sawamura D, Inotani S, Ishihara M, Komori M, Ichii O. Newly diagnosed IgA nephropathy with gross haematuria following COVID-19 vaccination. *QJM.* 2022;115(1):28–29. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab305>
6. Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, Silva R, Rodrigues CIS. A review of Covid-19 and acute kidney injury: from pathophysiology to clinical results. *J Bras Nefrol.* 2021;43(4):551–571. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0204>
7. Kang SH, Kim SW, Kim AY, Cho KH, Park JW, Do JY. Association between Chronic Kidney Disease or Acute Kidney Injury and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci.* 2020;35(50):e434. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e434>
8. Kapp ME, Fogo AB, Roufouse C, Najafian B, Radhakrishnan J, Mohan S, Miller SE, D'Agati VD, Silberzweig J, Barbar T, Gopalan T, Srivatsana V, Mokrzycki MH, Benstein JA, Ng YH, Lentine KL, Aggarwal V, Perl J, Salenger P, Koyner JL, Josephson MA, Heung M, Velez JC, Ikizler A, Vijayan A, William P, Thajudeen B, Slepian MJ. Renal Considerations in COVID-19: Biology, Pathology, and Pathophysiology. *ASAIO J.* 2021;67(10):1087–1096. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001530>
9. Ахмеджанова Н.И., Ахмеджанов И.А., Исмаилова З.А., Гапарова Г.Н. Клинико-лабораторная оценка ренальных осложнений у детей в период пандемии COVID-19. *Doktor axborotnomasi.* 2023;2(110):13–16. <https://doi.org/10.38095/2181-466X-20231102-13-16>
10. Akhmedzhanova NI, Akhmedzhanov IA, Ismailova ZA, Gaparova GN. Clinical and laboratory evaluation of renal complications in children during the COVID-19 pandemic. *Doktor axborotnomasi.* 2023;2(110):13–16 (In Russ.). <https://doi.org/10.38095/2181-466X-20231102-13-16>
11. Fan J, Zhang B, Yu Y, Yang X, Zhao W, Yuan H, Huang Y, Yu A, Ouyang G. A lactate capture-sensing platform for facilitating early differential diagnosis of minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis in renal diseases. *Biomaterials.* 2026;328:123839. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2025.123839>
12. Baek HS, Cho MH. Kidney complications associated with COVID-19 infection and vaccination in children and adolescents: a brief review. *Clin Exp Pediatr.* 2023;66(10):424–431. <https://doi.org/10.3345/cep.2023.00738>
13. Li Z, Shen C, Wang Y, Wang W, Zhao Q, Liu Z, Wang Y, Zhao C. Circulating kidney injury molecule-1 is a novel diagnostic biomarker for renal dysfunction during long-term adefovir therapy in chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(44):e5264. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005264>
14. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):738–742. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30229-0)
15. Yigit D, Taşkınlar H, Avlan D. Can serum Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin and Kidney Injury Molecule-1 help in decision making for surgery in antenatally dedected hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2021;17(1):71.e1–71.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2020.10.013>
16. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
17. Zhang Y, Chen C, Mitsnefes M, Huang B, Devarajan P. Evaluation of diagnostic accuracy of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with symptoms of urinary tract infections: a meta-analysis. *Front Pediatr.* 2024;12:1368583. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1368583>
18. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1339–1348. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>

18. Zhang X, Bao X, Wu C, Li B, Li M. Clinical Values of Combined Detection of Serum Cystatin C, β_2 -Microglobulin, and Urine Transferin in Diagnosing Early Primary Glomerulonephritis. *Ann Lab Med*. 2025;45(3):329–333. <https://doi.org/10.3343/alm.2024.0489>
19. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Астанин П.А., Юсупова Т.Ф., Юсупов Ф.А. Роль бета-2-микроглобулина при хронической болезни почек. *Нефрология*. 2023;27(3):76–85. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-3-76-85>
20. Murkamilov IT, Aitbaev KA, Murkamilova Zha, Fomin VV, Astanin PA, Yusupova TF, Yusupov FA. Role of beta 2 microglobulin in chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2023;27(3):76–85 (In Russ.). <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-3-76-85>
21. Корабельников Д.И., Магомедалиев М.О. Современные биомаркеры острого повреждения почек. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(1):87–104. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.171>
22. Korabelnikov D.I., Magomedaliyev M.O. Modern biomarkers of acute kidney injury. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(1):87–104 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.171>
23. Богданова Е.О., Галкина О.В., Зубина И.М., Добронравов В.А. Протеины мочи и фибропластические изменения компартментов почки при иммунных гломерулопатиях. *Нефрология*. 2017;21(6):54–59. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-54-59>
24. Bogdanova EO, Galkina OV, Zubina IM, Dobronravov VA. Urine proteins and fibrotic lesions of renal compartments in immune glomerulopathies. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(6):54–59 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-54-59>
25. Bollick YS, de Carvalho JAM, Tatsch E, Hausen BS, Moresco RN. Reference limits of the urinary gamma-glutamyltransferase in a healthy population and effects of short-term storage on the enzyme activity. *Clin Chim Acta*. 2018;482:46–49. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.03.026>
26. Deep A, Upadhyay G, du Pré P, Lillie J, Pan D, Mudalige N, Kanthimathinathan HK, Johnson M, Riphagen S, Dwarakanathan B, Raf-faj D, Sundararajan S, Davies P, Mohammad Z, Shetty N, Playfor S, Jardine M, Ross O, Levin R, Waters G, Sinha R, Schofield BR, Boot E, Koul A, Freire-Gomez X, Ramnarayan P. Acute Kidney Injury in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporal-ly Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Pandemic: Experience From PICUs Across United Kingdom. *Crit Care Med*. 2020;48(12):1809–1818. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004662>
27. Бровко М.Ю., Пулин А.А., Кустова Т.Ю., Шоломова В.И., Лощкарева О.А., Таранова М.В., Козловская Л.В. Значение определения экскреции с мочой молекулы повреждения почек (KIM-1) в оценке активности и прогноза течения хронического гломерулонефрита. *Терапевтический архив*. 2016;88(6):51–57. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688651-57>
28. Brovko MYu, Pulin AA, Kustova Tlu, Sholomova VI, Loshkareva OA, Taranova MV, Kozlovskaya LV. Significance of the determination of urinary excretion of kidney injury molecule-1 (KIM-1) in the assessment of the activity and prognosis of chronic glomerulonephritis. *Therapeutic Archive*. 2016;88(6):51–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh201688651-57>
29. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179–184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
30. Kari JA, Shalaby MA, Albanna AS, Alahmadi TS, Alherbish A, Alhasan KA. Acute kidney injury in children with COVID-19: a retrospective study. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):202. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02389-9>
31. Lipton M, Mahajan R, Kavanagh C, Shen C, Batal I, Dogra S, Jain NG, Lin F, Uy NS. AKI in COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Kidney360*. 2021;2(4):611–618. <https://doi.org/10.34067/KID.0005372020>
32. Shyamkrishnan R, Saharia GK, Panda S, Mangaraj M. Evaluation of Homocysteine and Gamma-Glutamyl Transferase Concentrations As Markers of Chronic Kidney Disease: An Indian Perspective. *Cureus*. 2022;14(3):e22959. <https://doi.org/10.7759/cureus.22959>
33. Yin C, Wang N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease. *Ren Fail*. 2016;38(10):1567–1573. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1193816>
34. Yim HE, Yim H, Bae ES, Woo SU, Yoo KH. Predictive value of urinary and serum biomarkers in young children with febrile urinary tract infections. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(11):2181–2189. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2845-0>
35. Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D, Lhopitalier L, Sadallah S, Fakhouri F. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int*. 2020;98(1):228–231. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.006>
36. Krishnasamy S, Mantan M, Mishra K, Kapoor K, Brijwal M, Kumar M, Sharma S, Swarnim S, Gained R, Khandelwal P, Hari P, Sinha A, Bagga A. SARS-CoV-2 infection in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(4):849–857. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05218-1>
37. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1114–1116. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06026-1>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахмеджанова Наргиза Исмоиловна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры № 2 педиатрии Самаркандского государственного медицинского университета.

<https://orcid.org/0009-0009-1606-4512>

Гаппарова Гули Нурмуниновна — PhD, ассистент кафедры общей гигиены и экологии Самаркандского государственного медицинского университета.

<https://orcid.org/0009-0008-5765-0588>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

<https://orcid.org/0009-0009-1606-4512>

Guli N. Gapparova — PhD, Teaching Assistant, Department of General Hygiene and Ecology, Samarkand State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0008-5765-0588>

Рахимова Дурдона Журакуловна — PhD, стажер-преподаватель кафедры общей гигиены и экологии Самаркандского государственного медицинского университета.

<https://orcid.org/0009-0002-4908-1289>

Durdona J. Raximova — PhD, Junior Lecturer, Department of General Hygiene and Ecology, Samarkand State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0002-4908-1289>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-54-66>

УДК: 618.16-002:612.017.1



Сравнительная оценка системы локального иммунитета у пациенток с вульвовагинальной атрофией: обсервационное когортное исследование

М.И. Бирюкова[✉], Е.И. Кравцова, И.И. Куценко

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

АННОТАЦИЯ

Введение. Вульвовагинальная атрофия — хроническое прогрессирующее состояние, ассоциированное с дефицитом эстрогенов. Несмотря на известность инволюционных изменений, взаимосвязь между вагинальной микробиотой и локальным иммунным ответом при вульвовагинальной атрофии остается недостаточно изученной. **Цель исследования:** исследовать взаимосвязь между составом и метаболической активностью вагинальной микробиоты и профилем экспрессии генов местного иммунитета у пациенток с вульвовагинальной атрофией. **Методы.** Проведено обсервационное когортное поперечное исследование с участием 88 пациенток в менопаузе с вульвовагинальной атрофией, разделенных на группы: с симптомами ($n = 42$) и бессимптомную ($n = 46$). Группу контроля (группа 3) составили 50 здоровых женщин репродуктивного возраста. Оценка вагинального отделяемого включала: микроскопию мазка, определение pH, вагинальную цитологию, исследование микробиома методом полимеразной цепной реакции в реальном времени («Фемофлор 16») и количественную оценку экспрессии мРНК генов иммунного ответа (IL-1 β , IL-10, IL-18, TNF- α , TLR4, GATA3, CD68, B2M) и уровня кателицидина LL-37 с помощью тест-системы «Иммунокуантэкс». Для обработки данных применялись специализированные программы: Statistica 6 (StatSoft, США), Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США). Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. **Результаты.** У симптомных пациенток (1-я группа) выявлен выраженный дисбиоз по типу бактериального вагиноза: критическое снижение лактобацилл (45,2% против 100% в других группах) и массивная контаминация условно-патогенной анаэробной флорой. Это сопровождалось значительной активацией локального иммунитета: повышением экспрессии провоспалительных маркеров (IL-1 β , TLR4, GATA3), подавлением IL-10, высоким индексом воспаления ($>95\%$) и повышенным уровнем LL-37. Выявлена сильная прямая корреляция между уровнем TLR4 и общей микробной нагрузкой ($r = 0,87$). Во 2-й группе («молчаливая» вульвовагинальная атрофия) микробиота и иммунный профиль не отличались от контрольной группы, несмотря на наличие атрофии. Таким образом, развитие клинических симптомов при вульвовагинальной атрофии напрямую связано не столько с атрофией самой по себе, сколько с присоединением тяжелого дисбиоза, который запускает мощный провоспалительный каскад. **Заключение.** Развитие клинической симптоматики при вульвовагинальной атрофии ассоциировано не только с дефицитом эстрогенов, но и с формированием тяжелого дисбиоза, который запускает выраженный провоспалительный иммунный ответ. «Молчаливая» форма вульвовагинальной атрофии протекает без значимой активации иммунитета. Комплексная диагностика вульвовагинальной атрофии должна включать оценку состояния микробиоты и локального иммунного статуса для дифференциации тактики ведения пациенток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вульвовагинальная атрофия, микробиом, экспрессия мРНК генов иммунного ответа

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Бирюкова М.И., Кравцова Е.И., Куценко И.И. Сравнительная оценка системы локального иммунитета у пациенток с вульвовагинальной атрофией: обсервационное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2026;33(2):54–66. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-54-66>

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

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации. Проведение исследования одобрено Локальным 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, 350063, Россия) протокол № 102 от 30.10.2021.

ВКЛАД АВТОРОВ: М.И. Бирюкова, Е.И. Кравцова, И.И. Куценко — разработка концепции и дизайна исследования; М.И. Бирюкова, Е.И. Кравцова — сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных; М.И. Бирюкова, Е.И. Кравцова — проведение статистической обработки, обзор литературы; М.И. Бирюкова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Е.И. Кравцова, И.И. Куценко — 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:** Бирюкова Мария Игоревна, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: marfushenka@yandex.ru

Получена: 10.09.2025 / Получена после доработки: 05.02.2026 / Принята к публикации: 18.03.2026

© Бирюкова М.И., Кравцова Е.И., Куценко И.И., 2026

Comparative assessment of local immunity in patients with vulvovaginal atrophy: An observational cohort study

Maria I. Biryukova✉, Elena I. Kravtsova, Irina I. Kutsenko

Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Vulvovaginal atrophy is a chronic, progressive condition associated with estrogen deficiency. While involutional changes are well-documented, the relationship between the vaginal microbiota and the local immune response in vulvovaginal atrophy remains insufficiently explored. **Objective:** To examine the relationship between the composition and metabolic activity of the vaginal microbiota and local immune gene expression profiles in patients with vulvovaginal atrophy. **Methods.** This observational cross-sectional cohort study included 88 postmenopausal women with vulvovaginal atrophy, divided into two groups: symptomatic ($n = 42$) and asymptomatic ($n = 46$). The control group (Group 3) comprised 50 healthy, reproductive-age women. Vaginal discharge was evaluated via smear microscopy, pH measurement, and vaginal cytology. Additionally, the vaginal microbiome was analyzed using a real-time polymerase chain reaction (Femoflor 16). The ImmunoQuantex test system was used to evaluate cathelicidin LL-37 levels and quantitative mRNA expression of immune response genes: interleukin-1 beta, interleukin-10, interleukin-18, tumor necrosis factor alpha, toll-like receptor 4, GATA binding protein 3, cluster of differentiation 68, and beta-2 microglobulin. Data were processed using specialized software: Statistica 6 (StatSoft, USA) and Microsoft Excel 2010 (Microsoft, USA). Differences were considered statistically significant at a p -value of < 0.05 . **Results.** The symptomatic patients (Group 1) exhibited marked dysbiosis consistent with bacterial vaginosis: a critical reduction in lactobacilli (45.2% vs. 100% in the other groups) and extensive colonization by opportunistic anaerobic flora. This was accompanied by significant local immune activation, including increased expression of pro-inflammatory markers (interleukin-1 beta, toll-like receptor 4, and GATA binding protein 3), suppression of interleukin-10, a high inflammatory index ($>95\%$), and elevated LL-37 levels. A strong positive correlation was found between toll-like receptor 4 expression and total microbial load ($r = 0.87$). In Group 2 ("silent" vulvovaginal atrophy), the microbiota and immune profile did not differ from those of the control group, despite the presence of atrophy. Thus, the development of clinical symptoms in vulvovaginal atrophy is directly linked to the onset of severe dysbiosis, which triggers a potent pro-inflammatory cascade, rather than to the atrophy itself. **Conclusion.** The development of clinical symptoms in vulvovaginal atrophy is associated not only with estrogen deficiency but also with the emergence of severe dysbiosis, which triggers a marked pro-inflammatory immune response. The "silent" form of vulvovaginal atrophy occurs without significant immune activation. A comprehensive diagnostic approach to vulvovaginal atrophy should include an assessment of the microbiota and local immune status to tailor patient management strategies.

KEYWORDS: vulvovaginal atrophy, microbiome, mRNA expression of immune response genes

FOR CITATION: Biryukova M.I., Kravtsova E.I., Kutsenko I.I. Comparative assessment of local immunity in patients with vulvovaginal atrophy: An observational cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2026;33(2):54–66. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-54-66>

FUNDING: No funding support was obtained for the research.

CONFLICT OF INTEREST: One of the authors (Prof. I. Kutsenko, Dr. Sci. (Med.)) is a member of the Editorial Board of the journal *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors declare no other potential conflicts of interest related to this manuscript.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the Declaration of Helsinki standards and was approved by the Local Ethics Committee (Minutes No. 102 as of October 30, 2021) of the Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: M.I. Biryukova, E.I. Kravtsova, I.I. Kutsenko — concept formulation and study design; M.I. Biryukova, E.I. Kravtsova — clinical material collection, analysis and interpretation of data; M.I. Biryukova, E.I. Kravtsova — statistical processing, literature review; M.I. Biryukova — drafting of the manuscript and preparation of its final version; E.I. Kravtsova, I.I. Kutsenko — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉**CORRESPONDING AUTHOR:** Maria I. Biryukova, Teaching Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology No. 1, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: marfushenka@yandex.ru

Received: 10.09.2025 / **Received after revision:** 05.02.2026 / **Accepted:** 18.03.2026

ВВЕДЕНИЕ

Вульвовагинальная атрофия (ВВА), являющаяся центральным компонентом генитоуринарного синдрома менопаузы (ГУСМ), представляет собой хроническое прогрессирующее состояние, развивающееся на фоне дефицита эстрогенов [1]. Патогенез ВВА характеризуется комплексом инволюционных изменений: истончением многослойного плоского эпителия влагалища, снижением содержания гликогена — основного субстрата для лактобацилл, нарушении

ем микроциркуляции и уменьшением продукции защитного слизистого секрета [2, 3]. Эти нарушения создают фундамент для дестабилизации вагинальной экосистемы, однако детальный характер перестройки микробиоты и ее комплексное взаимодействие с локальной иммунной системой при ВВА остаются предметом активного изучения [3, 4].

Стабильность вагинального микробиоценоза в норме поддерживается сложной сетью взаимодействий между эпителиальными клетками, резидентной микрофлорой

и факторами местного иммунитета [5]. Ключевую роль в поддержании гомеостаза играют механизмы врожденного иммунитета. Ведущим звеном является система Toll-подобных рецепторов (TLR), в частности TLR4, который распознает липополисахариды грамотрицательных бактерий [6]. Активация TLR-зависимых сигнальных путей инициирует каскад синтеза провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1β (IL- 1β), фактор некроза опухоли α (TNF- α) и интерлейкин 18 (IL-18), которые модулируют интенсивность и характер воспалительного ответа [7]. Противовоспалительный цитокин интерлейкин 10 (IL-10) выполняет критически важную функцию негативного регулятора, ограничивая чрезмерную активацию иммунной системы и предотвращая повреждение тканей [8].

Важным элементом врожденной защиты слизистых оболочек являются антимикробные пептиды. Кателицидин (LL-37) — единственный представитель данного семейства у человека — демонстрирует не только широкий спектр прямой антимикробной активности против бактерий, грибов и вирусов, но и обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами, включая хемотаксис иммунных клеток и влияние на процессы ангиогенеза и реэпителизации [9]. На фоне атрофических изменений, нарушающих барьерную функцию, изучение экспрессии LL-37 приобретает особую актуальность.

Для комплексной характеристики иммунного микроокружения целесообразно исследование дополнительных маркеров: транскрипционного фактора GATA3 (ключевой регулятор дифференцировки Т-хелперов 2-го типа, ассоциированных с гуморальным ответом и противовоспалительными реакциями) [10], макрофагального маркера CD68 (отражающего активность фагоцитирующих клеток) [11] и бета-2-микроглобулина (B2M), являющегося обязательным компонентом молекул главного комплекса гистосовместимости I класса и участвующего в презентации антигенов [12].

Традиционные микробиологические методы (микроскопия, посев) не позволяют оценить функциональное состояние локальной иммунной системы. Современным высокоинформативным подходом является интегральная оценка экспрессии мРНК ключевых генов с использованием мультиплексных ПЦР-технологий, таких как тест-система «Имунокантэкс». Этот метод предоставляет возможность количественно охарактеризовать профиль иммунной активации, что принципиально важно для углубленного понимания иммунопатогенеза ВВА [13].

Таким образом, учитывая недостаточную изученность взаимодействия между микробиотой и местным иммунитетом при ВВА, комплексное исследование, сочетающее анализ состава микрофлоры и количественной оценки экспрессии генов иммунного ответа, является высокоактуальным.

Цель исследования — изучить взаимосвязь между составом и метаболической активностью вагинальной микробиоты и показателями местного иммунитета, определяемыми по интегральному профилю экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета (IL- 1β , IL-10, IL-18, TNF- α , TLR4, GATA3, CD68, B2M) и уровню кателицидина (LL-37) у пациенток с вульвовагинальной атрофией.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное когортное исследование проведено с участием 88 пациенток с вульвовагинальной атрофией в менопаузальном периоде, наблюдавшихся амбулаторно, в условиях женских консультаций.

Условия проведения исследования

Сбор жалоб, данных анамнеза и забор биологических материалов для анализов у пациенток с диагнозом «вульвовагинальная атрофия» проводился в период с октября 2021 по октябрь 2022 г. в женских консультациях при государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Родильный дом города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «Роддом г. Краснодара» МЗ КК), Клинике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Клиника ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). Лабораторные исследования выполнялись на базе лаборатории ГБУЗ «Роддом г. Краснодара» МЗ КК, кафедре клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и лаборатории общества с ограниченной ответственностью «Независимая лаборатория Инвитро» (ООО «Инвитро») г. Краснодара. Анализ полученных результатов исследования произведен на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Критерии соответствия

Критерии включения

Для всех групп: отсутствие острой соматической и инфекционной патологии, отсутствие аутоиммунной патологии, онкологической патологии и предраковых заболеваний, ожирения 2-й и 3-й степени, сахарного диабета 1-го и 2-го типа, хронических заболеваний в стадии обострения; отсутствие приема системных и топических антибиотиков и гормональных препаратов, противовирусных, иммуномодулирующих и иммуносупрессивных препаратов, а также вакцин за месяц до забора крови; подписанное пациентом добровольное информированное согласие на участие в исследовании (забор биоматериалов) и использование анамнестических данных.

Для клинических групп: пациентки в менопаузальном периоде длительностью не более 3 лет; впервые выявленная вульвовагинальная атрофия (ВВА) с наличием или отсутствием клинической симптоматики, установленной по критериям индекса вагинального здоровья по Бохман.

Для группы сравнения: условно здоровые пациентки в менопаузальном периоде не более 2-х лет; для группы контроля: условно здоровые пациентки позднего репродуктивного возраста.

Критерии исключения

Для клинических и группы сравнения: несоответствие диагнозу, в том числе выявление при обследовании инфекций, передаваемых половым путем (гонорея, трихомонады, хламидии, микопlasма гениталис), вируса папил-

ломы человека с высокой онкогенностью и цервикальной интраэпителиальной неоплазией, пролапс гениталий 2–4-й степени по системе POP-Q, отказ пациентки от предоставления письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Для группы контроля: беременность и лактация.

Критерии исключения

Добровольный отказ пациентки от дальнейшего участия в исследовании по любой причине после первоначального включения; выявление во влагалищном и цервикальном содержимом ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* и вирусов (HSV-1,2, CMV, вирус папилломы человека высокого онкогенного риска), начало приема иммуномодуляторов, иммуносупрессоров, гормональных препаратов, антибиотиков, противовирусных препаратов или вакцин в период исследования в связи с острым вновь возникшим заболеванием.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Диагноз выставлялся на основании жалоб (зуд, жжение, патологические выделения и т.д.), данных анамнеза и клиническо-лабораторных данных пациентки. Объективная оценка проводилась с помощью визуального осмотра наружных половых органов, влагалищного исследования и вульвоскопии и кольпоскопии для диагностики патологии вульвы, влагалища и шейки матки, микроскопии вагинального содержимого с определением pH секрета, определения индекса вагинального здоровья по G. Bochman (1995) [14], цитологического исследования (ПАП-тест) и определения ДНК вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска в соскобе из цервикального канала методом ПЦР. Проводили детальную оценку влагалищной микрофлоры, определение доли лактобактерий и микроорганизмов, ассоциированных с различными патологическими состояниями с помощью тест-системы «Фемофлор®» и оценку локальной воспалительной реакции с помощью тест-системы «Иммуноквантэкс» (ООО «НПО ДНК-Технология»).

Подбор участников в группы

В первоначальном анализе было выявлено 125 женщин. В результате строгого отбора по критериям исключения и невключения в основную группу вошли 88 пациенток. В зависимости от наличия или отсутствия патогномичных жалоб и клинических признаков ВВА пациентки, включенные в исследование ($n = 88$), были разделены на две группы: 1-я группа — пациентки с ВВА и наличием субъективных клинических симптомов и жалоб ($n = 42$), 2-я группа — ВВА с визуальными признаками атрофического процесса и отсутствием субъективных клинических симптомов и жалоб ($n = 46$). Группа контроля (3-я группа) ($n = 50$) — здоровые пациентки репродуктивного возраста.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основным показателем исследования было выявление различий по результатам микроскопии влагалищного маз-

ка, значениям Ph влагалищного содержимого, уровням цитокинов и хемокинов влагалищного секрета (IL-1 β , IL-10, IL-18, TNF- α , TLR4, GATA3, cD68) и микробиоме влагалищного биотопа в зависимости от наличия или отсутствия субъективных клинических симптомов и жалоб при ВВА.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные показатели не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей

Для проведения исследования использовались образцы влагалищного отделяемого, взятые тремя стерильными одноразовыми тампонами с заднебоковых стенок влагалища. Материал первого тампона наносился на предметное стекло для скринингового анализа для оценки степени чистоты влагалища (Е.Ф. Кира)¹. Материал второго тампона применялся для определения микробиома влагалища с помощью метода ПЦР в реальном времени, известного как «Фемофлор 16» (разработка ООО «НПО ДНК-Технология»). Содержимое второго тампона использовалось для анализа профиля экспрессии мРНК генов, связанных с иммунным ответом, с применением теста «Иммуноквантэкс». Чтобы предотвратить деградацию РНК, биоматериал помещался в пластиковые пробирки объемом 1,5 мл, содержащие 500 мкл стабилизирующей среды для РНК (производство ООО «НПО ДНК-Технология»).

Оценка симптомов ВВА проводилась с помощью опросника VSQ (The Vulvovaginal Symptom Questionnaire), состоящего из 21 вопроса, с ответом «да» или «нет»; максимальное количество баллов — 21 [15].

Степень вульвовагинальной атрофии у пациенток оценивали как совокупность 5 показателей: объем, качество и pH влагалищных выделений, состояние эпителия влагалища (увлажненность, эластичность, целостность эпителия, наличие трансудата, влажность). Каждый из параметров оценивается по 5-балльной шкале, затем баллы суммируются. 25 баллов соответствуют нормальному состоянию эпителия влагалища, 20 — незначительной атрофии, 15 баллов и ниже — значительным атрофическим изменениям слизистой влагалища [14]. Дополнительно оценивался индекс созревания (ИС) — процентное соотношение поверхностных, промежуточных и базальных (или парабазальных) клеток в мазке, который указывает на степень пролиферации эпителия. Для его определения подсчитывают 100–200 клеток в 5–8 полях зрения и представляют результат в виде формулы. Слева указывают процент парабазальных (или базальных) клеток, в середине — промежуточных, справа — поверхностных. Если какой-то вид клеток отсутствует, ставится цифра 0. Во время пика эстрогенов, когда увеличивается количество поверхностных клеток, ИС составляет 0/15/85 или 0/10/100, что свидетельствует о выраженной пролиферации многослойного плоского эпителия (МПЭ). Недостаточность эстрогенов проявляется соотношением 65/35/0 (умеренная атрофия) или даже 90/0/0 (выраженная атрофия).

¹ Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Изд. 2-е, испр. и доп. М., 2019.

Исследование влагалищного содержимого проводилось с использованием тест-полосок «Кольпо-Тест» (ООО «Биосенсор АН», Россия). Микроскопическое исследование включало высушивание мазка из влагалища и его окраску по Грамму. В мазках определяли наличие эпителия, количество лейкоцитов и эритроцитов, а также виды микрофлоры (кокки, коккобациллы, лактобациллы, кандиды, трихомонады, диплококки и «ключевые» клетки). Мазки классифицировались по четырем степеням чистоты: I степень — не более 2 лейкоцитов в поле зрения, преобладание палочковой флоры (лактобациллы); II степень — 10–15 лейкоцитов в поле зрения, палочковая флора с единичными кокками; III степень — 30–40 лейкоцитов в поле зрения, преобладают кокки, могут присутствовать патогенные микроорганизмы; IV степень — множество лейкоцитов, отсутствие палочек, разнообразие микрофлоры, включая патогенные микроорганизмы (гонококки, трихомонады и другие).

Для оценки микробиома влагалища применялся тест «Фемофлор 16» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия), основанный на методе количественной ПЦР в реальном времени. Выделение ДНК осуществлялось с использованием набора реагентов «ДНК-сорб-АМ» (ООО «Некст-Био», Россия). Для оценки локальной воспалительной реакции использовался метод ОТ-ПЦР с тестом «Иммунокуантэкс» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). РНК выделялась с помощью набора реагентов «Проба-МЧ-РНК-200S» от этой же компании. В процессе теста «Иммунокуантэкс» после выделения ДНК и РНК проводилась обратная транскрипция для получения мРНК, которая затем амплифицировалась методом ПЦР. По результатам амплификации рассчитывался уровень экспрессии мРНК генов, связанных с врожденным иммунитетом, таких как интерлейкины (IL-1 β , IL-10, IL-18, TNF- α), толл-подобные рецепторы (TLR4), транскрипционный фактор GATA3 и ген *CD68*. В качестве контрольного гена использовался ген β 2-микроглобулина. На основании комплексной оценки уровней экспрессии генов автоматически определялось наличие или отсутствие локальной воспалительной реакции с использованием индекса воспаления (ИВ). Значение ИВ менее 50 % свидетельствовало об отсутствии воспаления, более 60 % — о наличии воспаления, а значения в диапазоне 50–60 % обозначались как «нельзя исключить воспаление» (серая зона).

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Факторы, которые могли бы исказить результаты исследования, включали прием антибиотиков и гормональных средств, а также наличие в мазках из влагалища и шейки матки ДНК таких патогенов, как *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, вирусов HSV-1, 2, CMV, вируса папилломы человека высокого онкогенного риска. Кроме того, учитывались случаи выявления предраковых изменений шейки матки (CIN 2 и 3) и рака шейки матки. Для минимизации влияния этих факторов на этапе отбора участников они были включены в список критериев исключения.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

В настоящем исследовании предварительный расчет размера выборки не проводился. Это является ограничением исследования и может влиять на статистическую мощность полученных результатов.

Статистические методы

Для обработки данных применялись специализированные программы: Statistica 6 (StatSoft, США), Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США). Нормальность распределения проверялась с помощью теста Шапиро — Уилка. В случае нормального распределения рассчитывались среднее значение (Mean) и стандартное отклонение (SD). Для оценки значимости различий использовались следующие методы: если дисперсии были равны, применялся *t*-критерий Стьюдента для определения разницы средних и построения 95 % доверительного интервала (ДИ). При отсутствии нормальности данные представлялись в виде медианы и квартилей Me [Q_1 ; Q_3], а разница между группами оценивалась через разницу медиан по методу Ходжеса — Лемана с 95 % ДИ. Для проверки значимости применялся *U*-критерий Манна — Уитни. Сравнение частот категориальных данных проводилось с использованием точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Согласно протоколу исследования первоначально общая когорта пациенток включала 125 женщин в постменопаузальном периоде длительностью не более 3 лет (по классификации STRAW+10 [16] 1a и 1b стадии). Обязательным критерием было наличие вульвовагинальной атрофии (ВВА). Пациентки, у которых ВВА не была выявлена или обнаружены критерии исключения, в исследование включены не были (исключены 37 пациенток). Окончательно в основную группу вошли 88 человек. Группы сформированы из когорты пациенток, наблюдаемых в женских консультациях ГБУЗ «Роддом г. Краснодара» МЗ КК и Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. В зависимости от наличия или отсутствия патогномичных жалоб пациентки стратифицированы на соответствующие группы: 1-я группа — с наличием жалоб ($n = 42$), 2-я группа — выявленная «молчаливая атрофия» ($n = 46$). Группу контроля составили 50 здоровых пациенток репродуктивного возраста (рис. 1).

Характеристики выборки (групп) исследования

В основную группу были включены женщины, сопоставимые по возрасту (средний возраст $54,2 \pm 2,1$ года) и по длине постменопаузального периода (в среднем $2,1 \pm 0,9$ года). Все пациентки основной группы были сексуально активны. Возраст пациенток контрольной группы составил $32,2 \pm 4,2$ года. В соответствии с критериями включения/исключения тяжелых соматических заболеваний у пациенток основной и контрольной группы отмечено не было.

Основные результаты исследования

Пациентки 1-й группы при опросе (VSQ) предъявляли следующие жалобы: зуд и жжение в области половых органов — 39/42 (92,9%); вульводиния — 24/42 (57,1%); патологические выделения — 35 (83,3%), неприятный запах, исходящий из вульвы, — 21/42 (50%), боли при половых контактах — 31/42 (73,8%); сухость при половом контакте — 38/42 (90,4%), кровянистые выделения при половом контакте — 19/42 (42,5%).

По результатам общетерапевтического анализа крови, биохимического и коагулологического исследований у пациенток всех групп не выявлено значимых отклонений от нормы и достоверных различий ни по одному из показателей. Результаты гормонального скрининга у пациенток основной группы не выявили внутригрупповых различий. Так, уровень ФСГ в периферической крови в 1-й группе составил $44,5 \pm 11,8$ мМЕд/мл против $48,7 \pm 10,2$ мМЕд/мл во 2-й группе, $p = 0,376$. Эстрадиол (Е2) — $72,3 \pm 7,2$ пмоль/л в 1-й группе, $76,3 \pm 6,4$ пмоль/л во 2-й группе, $p = 0,365$. Уровень ФСГ и эстрадиола у пациенток контрольной группы соответствовал возрастным нормам. Уровень пролактина, ТТГ не выходил за пределы референсных норм у всех пациенток основной и контрольной групп. При проведении визуального осмотра в зеркалах и кольпоскопическом исследовании индекс вагинального здоровья (ИВЗ) у пациенток 1-й группы составил $16,8 \pm 2,03$ балла, pH влагалищного содержимого — $5,7 \pm 0,9$, $p < 0,001$ по сравнению с результатами 2-й и 3-й групп. По данным стандартного микроскопического исследования у пациенток 1-й группы статистически достоверно, по сравнению с результатами 2-й и 3-й групп, был увеличен уровень лейкоцитов до 30 в поле зрения, отсутствовали эпителиальные клетки и лактобациллярная флора, микрофлора преимущественно была умеренной и смешанной. По данным цитологии индекс созревания (ИС) — процентное соотношение базальных (или парабазальных), промежуточных и поверхностных клеток составил в среднем $(58,5 \pm 5,4)/(29,6 \pm 4,8)/(2,8 \pm 1,2)$, что соответствовало умеренной атрофии.

Пациентки 2-й группы патогномичных жалоб не предъявляли. Однако у пациенток 2-й группы были выявлены признаки незначительной или умеренной атрофии, индекс вагинального здоровья у них в среднем составил $18,9 \pm 2,6$ балла, ИС $(50,5 \pm 2,6)/(25,7 \pm 10,3)/(5,6 \pm 4,7)$, что также соответствовало признакам умеренной атрофии («молчаливая атрофия»). Отмечено, что уровень pH влагалищного содержимого у них был ниже и составил $4,9 \pm 0,8$, $p < 0,001$ относительно 1-й группы.

По результатам микроскопического исследования вагинального отделяемого количество лейкоцитов соответствовало нормальным значениям (не более 10–15 в поле зрения), преобладающая флора была скудной, но преимущественно палочковой.

Результаты обследования пациенток 3-й группы соответствовали возрастным нормам, pH влагалищного содержимого составил $4,3 \pm 0,6$, ИВЗ — 25, ИС — $(0/17 \pm 5,5)/(83,6 \pm 4,6)$. Влагалищные мазки характеризовались как «нормоценоз» (по Е. Ф. Кира), который является ти-



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

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

Fig. 1. Block diagram of the study design

Note: The block diagram was created by the authors (as per STROBE recommendations).

пичным биотопом влагалища в репродуктивном периоде, в них преобладали лактобактерии, отсутствовали грамотрицательная микрофлора, споры, мицелий и псевдогифы, присутствовали единичные лейкоциты и эпителиальные клетки, соответствующие фазе менструального цикла.

Результаты микробиологического исследования вагинального отделяемого у трех групп пациенток представлены в таблице 1. Таблица содержит результаты микробиологического анализа влагалищного биотопа для пациенток исследуемых групп: 1-я группа ($n = 42$), 2-я группа ($n = 46$) и 3-я группа ($n = 50$). Для каждой группы приведены два ключевых параметра: частота выделения микроорганизмов (в% от числа наблюдений в группе) и количественный показатель (логарифм количества колониеобразующих единиц на миллилитр, lg КОЕ/мл, представленный как $M \pm SD$).

Во всех группах общая бактериальная масса выделялась со 100% частотой. Однако ее количественный уровень в 1-й группе ($7,1 \pm 0,3$ lg КОЕ/мл) был достоверно выше, чем во 2-й ($6,1 \pm 0,2$ lg КОЕ/мл) и контрольной ($6,2 \pm 0,3$ lg КОЕ/мл) группах.

По результатам анализа нормофлоры влагалища (*Lactobacillus spp.*) выявлены резкие межгрупповые различия. В 1-й группе лактобациллы обнаружены лишь у 45,2%

Таблица 1. Влагалищный биотоп (количество и частота выделения микроорганизмов) у пациенток исследуемых групп по данным исследования «Фемофлор 16» (ПЦР в режиме реального времени)

Table 1. Vaginal microbiota (abundance and frequency of detection) in the study groups based on a real-time polymerase chain reaction (Femoflor 16)

Показатель	Группа 1 (n = 42)		Группа 2 (n = 46)		Группа 3 (n = 50)		Уровень значимости (p)
	Частота выделения (%/абс.)	Количество, lg КОЕ/мл	Частота выделения (%/абс.)	Количество, lg КОЕ/мл	Частота выделения (%/абс.)	Количество, lg КОЕ/мл	
Общая бактериальная масса	100/42	7,1 ± 0,3	100/46	6,1 ± 0,2	100/50	6,2 ± 0,3	$p_{1-2} = 0,007$ $p_{1-3} = 0,037$ $p_{2-3} = 0,780$
Нормофлора							
<i>Lactobacillus</i> spp.	45,2/19	2,9 ± 0,2	100	4,8 ± 0,1	100/50	8,2 ± 0,2	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Факультативно-анаэробные (аэробные) микроорганизмы							
Сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	35,7/15	5,1 ± 0,1	82,6/38	2,4 ± 0,1	10/5	2,5 ± 0,2	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,67$
<i>Streptococcus</i> spp.	23,8/10	5,6 ± 0,2	10,8/5	1,3 ± 0,1	Не выявлено	-	$p_{1-2} < 0,001$
<i>Staphylococcus</i> spp.	21,4/9	6,4 ± 0,2	2,1/1	2,5 ± 0,1	Не выявлено	-	$p_{1-2} = 0,012$
Микоплазмы							
<i>Mycoplasma</i> spp.	Не выявлено	-	Не выявлено	-	Не выявлено	-	-
<i>Ureaplasma</i> (<i>urealyticum</i> + <i>parvum</i>)	21,4/9	4,5 ± 0,3	2,1/1	4,1 ± 0,3	Не выявлено	-	$p_{1-2} = 0,012$
Дрожжеподобные грибы							
<i>Candida</i> spp.	42,8/18	3,8 ± 0,5	13/6	4,2 ± 0,2	Не выявлено	-	$p_{1-2} = 0,470$

Примечания: таблица составлена авторами; для сравнения количественных данных (lg КОЕ/мл) использован двухвыборочный t-тест (с поправкой Уэлча при неравных дисперсиях), а также в случаях крайне малых выборок (n = 1) применен точный критерий Фишера для сравнения частот выделения.

Notes: The table is compiled by the authors; Welch's unequal variances t-test was used to compare quantitative data (log CFU/mL), while Fisher's exact test was used to compare detection frequencies in cases of small sample sizes (n = 1).

обследованных, а их концентрация (2,9 ± 0,2 lg КОЕ/мл) была минимальной. Во 2-й и контрольной группах лактобациллы выявлялись у 100% женщин, но их количество в контрольной группе (8,2 ± 0,2 lg КОЕ/мл) существенно превышало таковое во 2-й группе (4,8 ± 0,1 lg КОЕ/мл), что свидетельствует о состоянии нормоценоза в контрольной группе и умеренном снижении нормофлоры во 2-й группе.

Семейства *Enterobacteriaceae* и *Staphylococcus* spp. (факультативно-анаэробные микроорганизмы) демонстрировали максимальную частоту выделения и количественные показатели в 1-й группе (35,7%/5,1 ± 0,1 lg КОЕ/мл и 21,4%/6,4 ± 0,2 lg КОЕ/мл соответственно). Во 2-й группе энтеробактерии встречались часто (82,6%), но в низком титре (2,4 ± 0,1), а в контроле их частота была минимальной (10%). *Streptococcus* spp. были наиболее характерны для 1-й группы (23,8%/5,6 ± 0,2), в контроле не выявлены.

Ассоциированные с бактериальным вагинозом облигатно-анаэробные микроорганизмы, такие как *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp., а также *Eubacterium* spp., *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp. и *Peptostreptococcus* spp., показали максимальную частоту и концентрацию в 1-й группе (например, 100%/5,2 ± 0,2 для первого комплекса). Это указывает на резкое преобладание анаэробной флоры в данной группе. Другие анаэробы (*Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium*, *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp. / *Clostridium* spp.) также были преимущественно ассоциированы с 1-й группой, хотя и с меньшей частотой. *Atopobium vaginae* был обнаружен исключительно в 1-й группе (30,9%).

Микоплазмы: патогенные микоплазмы (*Mycoplasma* spp.) не были выявлены ни в одной группе. *Ureaplasma* spp. с наибольшей частотой и концентрацией обнаруживались в 1-й группе (21,4%/4,5 ± 0,3).

Таблица 2. Выявление облигатно-анаэробных микроорганизмов (количество и частота выделения микроорганизмов) у пациенток исследуемых групп по данным исследования «Фемофлор 16» (ПЦР в режиме реального времени)
 Table 2. Obligate anaerobic microorganisms (abundance and detection frequency) in the study groups based on real-time polymerase chain reaction (Femoflor 16)

Показатель	Группа 1 (n = 42)		Группа 2 (n = 46)		Группа 3 (n = 50)		Уровень значимости (p)
	Частота выделения (%/абс.)	Количество lg КОЕ/мл	Частота выделения (%/абс.)	Частота выделения (%/абс.)	Количество lg КОЕ/мл	Частота выделения (%/абс.)	
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.	100/42	5,2 ± 0,2	34,8/16	3,2 ± 0,2	26/13	2,1 ± 0,2	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
<i>Eubacterium</i> spp.	92,8/39	6,0 ± 0,3	4,2/2	2,4 ± 0,1	Не выявлено	-	$p_{1-2} < 0,001$
<i>Sneathia</i> spp. / <i>Leptotrichia</i> spp. / <i>Fusobacterium</i>	11,9/5	3,2 ± 0,1	6,5/3	1,4 ± 0,1	Не выявлено	-	$p_{1-2} < 0,001$
<i>Megasphaera</i> spp. / <i>Veillonella</i> spp. / <i>Dialister</i> spp.	33,3/14	6,1 ± 0,2	4,2/2	1,2 ± 0,2	Не выявлено	-	$p_{1-2} < 0,001$
<i>Lachnobacterium</i> spp. / <i>Clostridium</i> spp.	26,1/11	4,8 ± 0,4	26,1/12	3,2 ± 0,3	10/5	3,3 ± 0,2	$p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} = 0,005$ $p_{2-3} = 0,781$
<i>Mobiluncus</i> spp. / <i>Corynebacterium</i> spp.	69,1/29	3,9 ± 0,1	2,1/1	2,5 ± 0,2	Не выявлено	-	$p_{1-2} < 0,001$
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	57,1/24	4,3 ± 0,4	Не выявлено	-	Не выявлено	-	-
<i>Atopobium vaginae</i>	30,9/5	2,3 ± 0,2	Не выявлено	-	Не выявлено	-	-

Примечания: таблица составлена авторами; для групп, где микроорганизм выявлен в обеих сравниваемых группах, использован двухвыборочный t-тест с поправкой Уэлча (сравнение средних значений lg КОЕ/мл). Для пар, в которых хотя бы одна группа не имела выделения микроорганизма, применен точный критерий Фишера. Сокращение: ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Notes: The table is compiled by the authors. For cases where microorganisms were detected in both comparison groups, Welch's t-test was used to compare mean log CFU/mL values. For pairs where a microorganism was absent in at least one group, Fisher's exact test was applied. Abbreviation: ПЦР — polymerase chain reaction.

Дрожжеподобные грибы (*Candida* spp.): наибольшая частота колонизации отмечена в 1-й группе (42,8%), во 2-й группе она была ниже (13%), в контрольной группе грибы не выявлены.

Проведенный анализ позволяет охарактеризовать микробиоту следующим образом: 1-я группа: характеризуется состоянием, соответствующим классической картине бактериального вагиноза. Это подтверждается резким снижением доли и концентрации лактобацилл, значительным увеличением общей бактериальной массы и массивной контаминацией широким спектром факультативных и облигатных анаэробных микроорганизмов в высоких титрах; 2-я группа: занимает промежуточное положение. На фоне 100% наличия лактобацилл их уровень снижен. Отмечается высокая частота, но низкий

титр некоторых условно-патогенных бактерий (например, *Enterobacteriaceae*), что может соответствовать состоянию умеренного дисбиоза или аэробного вагинита; 3-я группа (контроль) демонстрирует картину нормоценоза, для которой характерны доминирование лактобацилл в высокой концентрации и минимальная представленность условно-патогенной микрофлоры.

Сравнительный анализ экспрессии генов иммунного ответа и индекса воспаления эпителия влагалища в исследуемых группах показал, что уровень экспрессии гена интерлейкина 1β (провоспалительный цитокин) был достоверно выше в 1-й группе по сравнению как со 2-й ($p_1 < 0,001$), так и с контрольной группами ($p_2 < 0,001$). Различий между 2-й и контрольной группами не выявлено ($p_3 = 0,136$). Статистически значимых различий в уровне экспрессии

Таблица 3. Уровни экспрессии исследованных генов в исследуемых группах (медиана и межквартильный интервал). Уровни мРНК (log — трансформированное количество копий на 1 мл)
 Table 3. Expression levels of the considered genes in the study groups (median and interquartile range). Levels of mRNA (log-transformed copy number per mL)

Ген/индекс воспаления	Основная группа (n = 88)		P_1	Группа 3 (n = 50)	Уровень значимости	
	Группа 1 (n = 42)	Группа 1 (n = 42)			P_2	P_3
IL-1 β , пг/мл	3,9 (3,4–4,5)	2,6 (2,3–3,8)	<0,001	2,9 (2,2–3,7)	0,136	<0,001
IL-10, пг/мл	0,8 (0,6–1,6)	1,3 (1,1–2,9)	<0,001	1,5 (1,4–2,5)	<0,001	<0,001
IL-18, пг/мл	2,3 (1,9–2,4)	2,9 (2,3–3,2)	0,231	2,7 (2,4–3,7)	0,154	0,278
TNF- α , пг/мл	2,1 (1,8–2,5)	2,1 (1,9–2,9)	0,483	2,3 (2,1–3,3)	0,246	0,324
TLR4, lg/ml	3,9 (3,1–4,3)	2,8 (2,4–3,5)	<0,001	2,6 (2,2–3,8)	<0,001	<0,001
GATA3, усл. ед.	3,2 (2,6–3,5)	2,5 (2,3–3,4)	<0,001	2,1 (1,5–2,6)	<0,001	<0,001
CD68, усл. ед.	2,1 (1,6–3,1)	2,2 (1,8–2,9)	0,321	2,3 (1,6–2,9)	0,254	0,653
β_2 M, нг/мл	2,9 (2,3–3,8)	3,1 (2,6–3,9)	0,532	3,1 (2,6–3,7)	0,167	0,974
ИБ (%)	95,5 (82,3–103,8)	16,5 (12,4–23,2)	<0,001	14,2 (12,2–23,2)	<0,001	0,547

Примечания: таблица составлена авторами; p_1 — значение между 1-й и 2-й группами; p_2 — значение между 1-й и контрольной группами; p_3 — значение между 2-й и контрольной группами. Значения p рассчитаны с помощью критерия Манна — Уитни для сравнения между двумя группами и с помощью критерия Фишера для анализа категориальных переменных. Сокращения: IL (interleukin) — интерлейкин; TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли; TLR (toll-like receptor) — толл-подобные рецепторы; GATA — фактор транскрипции; CD (cluster of differentiation) — кластер дифференцировки; β_2 M (beta-2-microglobulin) — бета-2-микроглобулин; ИБ — индекс воспаления.

Note: The table is compiled by the authors; p_1 , p_2 , and p_3 denote comparison between Group 1 vs. Group 2, Group 1 vs. the control group, and Group 2 vs. the control group, respectively. The p -values were calculated using the Mann–Whitney U test for pairwise comparisons and Fisher's exact test for analysis of categorical variables. Abbreviations: IL — interleukin; TNF — tumor necrosis factor; TLR — toll-like receptors; GATA — transcription factor; CD — cluster of differentiation; β_2 M — beta-2 microglobulin; ИБ — inflammatory index.

генов фактора некроза опухоли α и интерлейкина 18 между всеми тремя группами не установлено ($p_1, p_2, p_3 > 0,05$) (табл. 3).

Уровень экспрессии гена интерлейкина 10 (противовоспалительный цитокин) был значимо снижен в 1-й группе по сравнению как со 2-й ($p_1 < 0,001$), так и с контрольной группами ($p_2 < 0,001$). При этом между 2-й и контрольной группами различий не обнаружено ($p_3 > 0,05$).

При анализе уровней экспрессии маркеров иммунной активации и регуляции выявлено, что экспрессия гена Toll-подобного рецептора 4 была значительно повышена в 1-й группе по сравнению со 2-й и контрольной группами ($p_1, p_2 < 0,001$). Различий между 2-й и контрольной группами не выявлено ($p_3 > 0,05$). Уровень экспрессии гена — транскрипционного фактора GATA3, ассоциированного с Th2-иммунным ответом, был достоверно выше в 1-й группе по сравнению со 2-й и контрольной группами ($p_1, p_2 < 0,001$). Статистически значимых межгрупповых различий в экспрессии гена макрофагального маркера CD68 и гена бета-2-микроглобулина не выявлено. При этом наблюдалось резкое, статистически значимое повышение индекса воспаления в 1-й группе по сравнению со 2-й и контрольной группами ($p_1, p_2 < 0,001$). При этом значения ИБ во 2-й и контрольной группах значимо не отличались ($p_3 = 0,547$).

Сравнительный анализ концентрации антимикробного пептида LL-37 в исследуемых группах показал (рис. 2), что концентрация LL-37 в 1-й группе (59,6 [54,5–66,1] пг/мл) была достоверно выше, чем во 2-й группе (33,2 [(33,5–35,1)] пг/мл), что подтверждается статистически значимым значением $p_1 < 0,001$.

Значение показателя в 1-й группе также статистически значимо превышало уровень в контрольной группе (32,9 [30,5–35,1] пг/мл), о чем свидетельствует значение $p_2 < 0,001$. При этом между 2-й и контрольной группами статистически значимое различие выявлено не было ($p_3 = 0,136$).

На представленном точечном графике (scatter plot) (рис. 3) визуализируется взаимосвязь между концентрацией TLR4 (по оси X) и количеством инфекционных агентов (инфектов), обнаруженных в среде влагалища (по оси Y), в исследуемой выборке пациенток с диагнозом «вульвовагинальная атрофия». График предназначен для проверки гипотезы о наличии связи между активацией врожденного иммунитета, опосредованной рецептором TLR4, и степенью микробной контаминации влагалища на фоне атрофических изменений. График демонстрирует сильную положительную корреляцию ($r = 0,87$) между совокупными показателями.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты в ходе исследования не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведенный анализ выявил четкие паттерны иммунной активации, характерные для 1-й группы. У пациенток этой группы наблюдается выраженный провоспалительный профиль, что подтверждается сочетанным повышением уровня экспрессии провоспалительного цитокина IL-1 β , рецептора врожденного иммунитета TLR4 и транскрип-

ционного фактора GATA3 на фоне значимого снижения противовоспалительного IL-10. Ключевым маркером является резко повышенный индекс воспаления, который в 1-й группе более чем в 5 раз превышает показатели 2-й и контрольной групп. Во 2-й группе профиль экспрессии изученных генов и значение ИВ статистически не отличались от таковых в группе контроля, что указывает на отсутствие системного воспалительного ответа в данной группе. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии значительного дисбаланса в иммунном ответе с преобладанием провоспалительной активации исключительно у пациенток 1-й группы. Проведенный анализ выявил выраженные межгрупповые различия в уровне антимикробного пептида LL-37. Наиболее высокая концентрация пептида зарегистрирована в 1-й группе, где его уровень был значимо повышен как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению со 2-й группой. Это может указывать на состояние повышенной активации врожденного иммунитета у пациентов 1-й группы. Во 2-й группе, напротив, наблюдалась значимо сниженная концентрация LL-37 относительно контрольной группы, что может свидетельствовать о недостаточности врожденного иммунного ответа. Полученные данные подчеркивают различную степень вовлеченности системы антимикробной защиты у пациентов основных подгрупп. Наличие сильной прямой корреляции между уровнем экспрессии Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) и микробной нагрузкой у пациенток с вульвовагинальной атрофией означает, что с увеличением общего количества обнаруженных патогенов или условно-патогенных микроорганизмов концентрации TLR4 (показателя активации иммунной системы) возрастает и такая зависимость является биологически обоснованной, так как TLR4 является одним из ключевых рецепторов, распознающих компоненты бактериальных клеток (например, липополисахариды). Его повышенная экспрессия закономерно может быть ответом на увеличение микробной нагрузки. Выявленная зависимость подчеркивает важную роль врожденного иммунитета в патогенезе вульвовагинальной атрофии. Атрофия слизистой, характеризующаяся истончением эпителия и снижением защитной функции, приводит к повышенной уязвимости для колонизации различными микроорганизмами. В ответ на это происходит активация иммунного звена, в частности повышение уровня TLR4, что и отражает прямая зависимость от количества инфектов. Подобная корреляция может указывать на то, что уровень TLR4 может рассматриваться как потенциальный лабораторный маркер, отражающий тяжесть микробного дисбаланса у пациенток с данным состоянием, и иллюстрирует взаимосвязь между активацией системы врожденного иммунитета (уровень TLR4) и степенью микробной контаминации влагалищной среды при вульвовагинальной атрофии, что вносит вклад в понимание иммунопатогенеза этого состояния.

Ограничения исследования

Результаты настоящего исследования были получены на небольших выборках пациентов. Для дальнейшего развития выполненной работы необходимо проведение

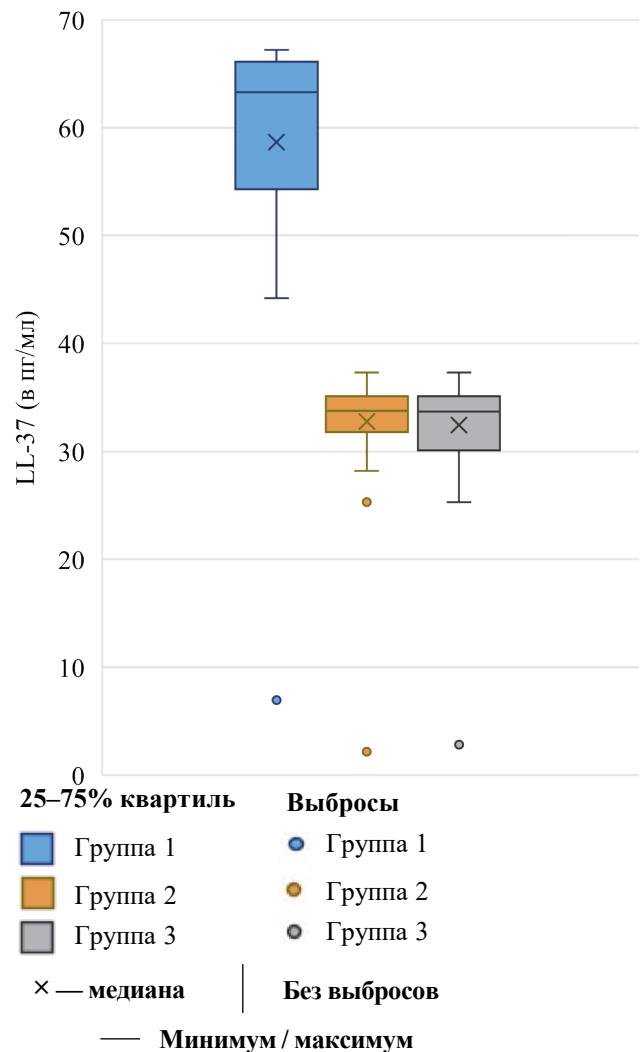


Рис. 2. Сравнение уровней антимикробного пептида LL-37 в исследуемых группах. На графике представлены медианы и межквартильные диапазоны

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Comparison of antimicrobial peptide LL-37 levels among the study groups. Data are presented as medians and interquartile ranges.

Note: The figure was created by the authors.

исследования с большим объемом выборки. Отсутствие предварительного расчета мощности является ограничением исследования, что необходимо учитывать при интерпретации результатов.

Интерпретация результатов исследования

Полученные в ходе исследования данные позволяют предложить целостную патофизиологическую модель развития симптомной вульвовагинальной атрофии (ВВА), в основе которой лежит триада взаимосвязанных событий: выраженный дисбиоз, нарушение барьерной функции слизистой и дисрегуляция локального иммунного ответа.

Выявленный у пациенток 1-й группы (с симптомной ВВА) микробиоценоз, характерный для классического бактериального вагиноза — с критическим снижением

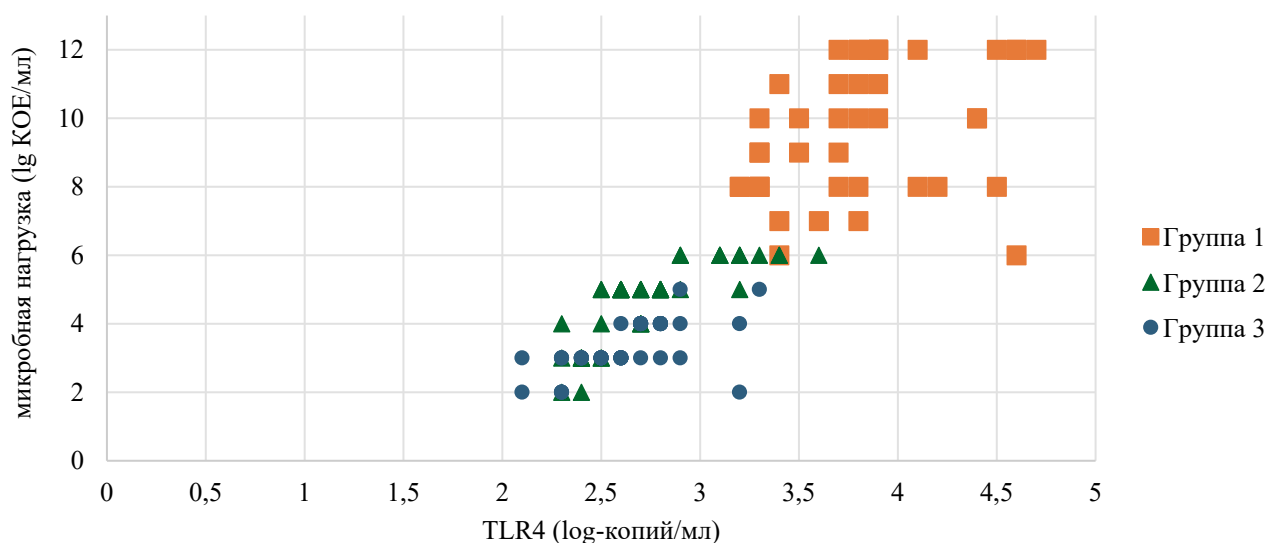


Рис. 3. Корреляция между уровнем экспрессии Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) и микробной нагрузкой (количество инфекционных агентов, выраженное в логарифмах КОЕ/мл) у пациенток с ВВА. Пояснение: $r = 0,87$ — коэффициент корреляции. Ось Y — количество микроорганизмов (lg КОЕ/мл); ось X — уровень экспрессии TLR4 (log — копий/мл)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 3. Correlation between toll-like receptor 4 (TLR4) expression and microbial load (log CFU/mL) in patients with vulvovaginal atrophy: $r = 0,87$ — correlation coefficient; Y-axis — microbial load (log CFU/mL); X-axis — TLR4 expression level (log copies/mL)

Note: The figure was created by the authors.

лактобацилл (45,2% против 100% в других группах) и массивной контаминацией разнообразной факультативной и облигатно-анаэробной флорой — создает мощный и постоянный стимул для иммунной системы слизистой. Прямая сильная корреляция ($r = 0,87$) между уровнем экспрессии TLR4 и общей микробной нагрузкой наглядно демонстрирует, что именно микробный фактор является ключевым драйвером активации врожденного иммунитета. Это полностью согласуется с данными литературы о том, что TLR4 является центральным рецептором, распознающим липополисахариды грамотрицательных бактерий, численность которых при дисбиозе резко возрастает [17].

Ответ иммунной системы у пациенток 1-й группы носит выраженный провоспалительный характер, что подтверждается значимым повышением уровня IL-1 β и подавлением синтеза противовоспалительного IL-10. IL-1 β является ключевым провоспалительным цитокином, участвующим в инициации и поддержании воспаления [18, 19]. Повышение экспрессии TLR4 демонстрирует активацию рецепторов врожденного иммунитета, распознающих липополисахариды грамм-отрицательных бактерий, что указывает на прямую зависимость иммунного ответа от микробной нагрузки [20, 21]. Повышенная экспрессия транскрипционного фактора GATA3 отражает сдвиг в активации Т-клеточного адаптивного иммунитета, способствующего дальнейшему усилению цитокинового воспаления [22]. Одновременно наблюдается статистически достоверное подавление уровня противовоспалительного цитокина IL-10, что усугубляет нарушение иммунного гомеостаза и способствует прогрессированию воспаления [23, 24].

Значимое повышение концентрации антимикробного пептида LL-37 в 1-й группе, вероятно, представляет собой компенсаторную реакцию на высокую микробную нагрузку. Помимо прямой антимикробной активности, LL-37 обладает хемотаксическими и провоспалительными свойствами. Также свидетельствует о механизмах дополнительной защиты врожденного иммунитета в ответ на дисбактериоз и воспаление [25]. LL-37 способствует подавлению роста патогенной флоры и модуляции воспалительного ответа, что отражает попытки организма ограничить распространение воспалительного процесса и предотвратить осложнения [26]. Таким образом, его повышенный уровень может как способствовать контролю над инфекцией, так и усугублять воспалительную реакцию и тканевую деструкцию, характерные для симптомной ВВА.

Важнейшим интегральным показателем является индекс воспаления, который в 1-й группе достигал 95,5%, что более чем в 5 раз превышало показатели других групп. Это однозначно свидетельствует о наличии ярко выраженного локального воспалительного процесса, который, по всей видимости, является непосредственной причиной появления клинических симптомов (зуд, жжение, диспареуния, патологические выделения).

В группе пациенток с бессимптомной формой ВВА микробиологический и иммунологический профили не отличались от контрольной группы, несмотря на наличие морфологических признаков атрофии. Этот факт указывает на сохранение иммунологического равновесия и отсутствие значимой провоспалительной реакции, что подтвер-

ждает роль дисбиоза как критического триггера клинической симптоматики [27]. Такая «тишина» иммунного ответа при гормональном дефиците может объяснять отсутствие жалоб и создавать основу для консервативного ведения пациенток без необходимости активной иммуномодуляции. Несмотря на наличие атрофических изменений по данным осмотра и цитологии, микробиота характеризуется сохранением лактобацилл (100%), хотя и в сниженном количестве, а также низкой концентрацией условно-патогенных микроорганизмов. Иммунный профиль этой группы, включая уровень LL-37 и индекс воспаления, статистически не отличался от такового у здоровых женщин репродуктивного возраста. Это позволяет предположить, что для развития клинической симптоматики недостаточно лишь дефицита эстрогенов и сопутствующих атрофических изменений. Ключевым триггером является присоединение тяжелого дисбиоза, который запускает каскад провоспалительных реакций, приводящих к появлению симптомов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует, что ВВА является гетерогенным состоянием, при котором наличие или отсутствие клинической симптоматики напрямую связано с характером вагинальной микробиоты и состоянием локального иммунитета. Ключевым патогенетическим фактором развития симптомной ВВА является не просто

дефицит эстрогенов, а формирование выраженного дисбиоза по типу бактериального вагиноза, который запускает мощный провоспалительный ответ. Это подтверждается сочетанным повышением экспрессии провоспалительных маркеров (IL-1 β , TLR4), снижением противовоспалительного IL-10 и резким увеличением индекса воспаления >95%. Уровень TLR4 продемонстрировал сильную прямую корреляцию с микробной нагрузкой, что позволяет рассматривать его в качестве потенциального лабораторного маркера тяжести дисбиотических нарушений и активности иммунного ответа при ВВА. Антимикробный пептид LL-37 вовлечен в патогенез симптомной ВВА, а его значительное повышение отражает степень активации системы врожденного иммунитета в ответ на микробную контаминацию. Полученные данные подчеркивают важность комплексного подхода, выходящего за рамки исключительно заместительной гормональной терапии. Необходимо обеспечить обязательную оценку состояния вагинального микробиоценоза и локального иммунного статуса. Это позволит не только установить точную причину симптомов, но и дифференцировать тактику ведения пациенток при «молчаливой» форме ВВА. Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение динамики иммунных и микробиологических показателей на фоне различных видов терапии ВВА, что позволит оптимизировать подходы к лечению и улучшить качество жизни пациенток в менопаузальном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Cox S, Nasser R, Rubin RS, Santiago-Lastra Y. Genitourinary Syndrome of Menopause. *Med Clin North Am.* 2023;107(2):357–369. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.10.017>
- Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:181. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00181>
- Amegashie CP, Gilbert NM, Peipert JF, Allsworth JE, Lewis WG, Lewis AL. Relationship between nugent score and vaginal epithelial exfoliation. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177797>
- Duan T, Du Y, Xing C, Wang HY, Wang RF. Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity. *Front Immunol.* 2022;13:812774. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.812774>
- Brotman RM, Klebanoff MA, Nansel TR, Andrews WW, Schwebke JR, Zhang J, Yu KF, Zenilman JM, Scharfstein DO. A longitudinal study of vaginal douching and bacterial vaginosis--a marginal structural modeling analysis. *Am J Epidemiol.* 2008;168(2):188–196. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn103>
- Santarelli G, Rosato R, Cicchinelli M, Iavarone F, Urbani A, Sanguinetti M, Delogu G, De Maio F. The activity of cell-free supernatant of *Lactobacillus crispatus* M247: a promising treatment against vaginal infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1586442. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1586442>
- Castelo-Branco C, Biglia N, Nappi RE, Schwenkhagen A, Palacios S. Characteristics of post-menopausal women with genitourinary syndrome of menopause: Implications for vulvovaginal atrophy diagnosis and treatment selection. *Maturitas.* 2015;81(4):462–469. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.05.007>
- Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1):8–27. <https://doi.org/10.1111/imr.12621>
- Yang YS, Kim MJ, Chaugule S, Mayer E, DeSouza N, Ma H, Xie J, Lee KY, Li S, Gravalles E, Gao G, Shim JH. Nature-inspired IL-1 targeted therapy to treat chronic inflammatory diseases. *Mol Ther.* 2025;33(12):6379–6397. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.09.008>
- Zambrano F, Melo A, Rivera-Concha R, Schulz M, Uribe P, Fonseca-Salamanca F, Ossa X, Taubert A, Hermosilla C, Sánchez R. High Presence of NETotic Cells and Neutrophil Extracellular Traps in Vaginal Discharges of Women with Vaginitis: An Exploratory Study. *Cells.* 2022;11(20):3185. <https://doi.org/10.3390/cells11203185>
- Simon JA, Nappi RE, Chedraui P, Clark AL, Gompel A, Nasreen SZA, Palacios S, Wolfman W. Genitourinary syndrome of menopause (GSM): recommendations from the Fifth International Consultation on Sexual Medicine (ICSM 2024). *Sex Med Rev.* 2026;14(1):qefaf055. <https://doi.org/10.1093/sxmrev/qefaf055>
- Zhang Y, Wei T, Zhao C, Zhang L. The Role of the Vaginal Microbiome in Gynecological Diseases: Mechanistic Insights and Emerging Interventions. *Biology (Basel).* 2026;15(5):432. <https://doi.org/10.3390/biology15050432>
- Kamiya T, Sofonea MT, France M, Tessandier N, Bravo IG, Murrall CL, Ravel J, Alizon S. Resource landscape shapes the composition and stability of the human vaginal microbiota. *PLoS Biol.* 2026;24(2):e3003575. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3003575>
- Журавлева Ю.А., Прохорова О.В., Гептинг Н.А., Паршина А.Н., Бунеева Л.В. Женская сексуальность и комбинированные оральные контрацептивы: проблемы и возможности коррекции. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020;20(6):101–106. <https://doi.org/10.17116/rosakush202020061101>
- Zhuravleva JA, Prokhorova OV, Gepting NA, Parshina AN, Buneeva LV. Female sexuality and combined oral contraceptive pills: administration and correction issues. *Russian Bulletin of Obstetrician Gynecologist.* 2020;20(6):101–106 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush202020061101>
- Erekson EA, Yip SO, Wedderburn TS, Martin DK, Li FY, Choi JN, Kenton KS, Fried TR. The Vulvovaginal Symptoms Questionnaire: a questionnaire for measuring vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause.* 2013;20(9):973–979. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e318282600b>
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012;19(4):387–395. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>

17. Будилова О.В., Шипицына Е.В., Переверзева Н.А., Воробьева Н.Е., Спаськова Е.В., Григорьев А.Н., Савичева А.М. Сравнение методов оценки воспалительной реакции нижних отделов женского репродуктивного тракта. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(5):13–20. <https://doi.org/10.17816/JOWD67513-20>
Budilovskaya OV, Shipitsyna EV, Pereverzeva NA, Vorobyova NE, Spasibova EV, Grigoryev AN, Savicheva AM. Comparison of methods for assessing the inflammatory response of the lower parts of the female reproductive tract. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(5):13–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD67513-20>
18. Saadaoui M, Singh P, Ortashi O, Al Khodor S. Role of the vaginal microbiome in miscarriage: exploring the relationship. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1232825. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1232825>
19. Giordani B, Naldi M, Croatti V, Parolin C, Erdoğan Ü, Bartolini M, Vitali B. Exopolysaccharides from vaginal lactobacilli modulate microbial biofilms. *Microb Cell Fact*. 2023;22(1):45. <https://doi.org/10.1186/s12934-023-02053-x>
20. Liu R, Pollock J, Huibner S, Udayakumar S, Irungu E, Ngurukiri P, Muthoga P, Adhiambo W, Kimani J, Beattie T, Coburn B, Kaul R. Microbe-binding Antibodies in the Female Genital Tract: Associations with the Vaginal Microbiome and Genital Immunology. *J Immunol*. 2024;213(10):1516–1527. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2400233>
21. Hertzberger R, Morselli S, Botschuijver S, Himschoot L, Steenbergen L, Bruisten S, Lewis W, Cools P, Kort R. Degradation of Resistant α -1,4-glucan by Vaginal Gardnerella Species is Associated with Bacterial Vaginosis. *Curr Microbiol*. 2025;82(10):487. <https://doi.org/10.1007/s00284-025-04459-9>
22. De Seta F, Warris A, Roselletti E. New insights toward personalized therapies for vulvovaginal candidiasis and vaginal co-infections. *Front Microbiol*. 2025;16:1625952. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1625952>
23. Pompei LM, Wender MCO, de Melo NR, Kulak J Jr, Pardini D, Machado RB, Fernandes CE, Palacios S, Nappi RE. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey in Latin America (VIVA-LATAM): focus on Brazil. *Climacteric*. 2021;24(2):157–163. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1804546>
24. Ghaedrahmati F, Akbari V, Seyedhosseini-Ghaheh H, Esmail N. Strong capacity of differentiated PD-L1 CAR-modified UCB-CD34+ cells and PD-L1 CAR-modified UCB-CD34+-derived NK cells in killing target cells and restoration of the anti-tumor function of PD-1-high exhausted T Cells. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):257. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03871-5>
25. Chen S, Li Y, Chu B, Yuan L, Liu N, Zhu Y, Wang J. Lactobacillus johnsonii L531 Alleviates the Damage Caused by Salmonella Typhimurium via Inhibiting TLR4, NF- κ B, and NLRP3 Inflammasome Signaling Pathways. *Microorganisms*. 2021;9(9):1983. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091983>
26. Ruggiero FM, Mauvais FX, Wellbrock U, van Endert PM, Springer S. Surface emergence and persistence of MHC class I free heavy chains. *J Biol Chem*. 2025;301(11):110799. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2025.110799>
27. MacLean F, Tsegaye AT, Graham JB, Swarts JL, Vick SC, Potchen NB, Cruz Talavera I, Warrier L, Dubrulle J, Schroeder LK, Saito A, Mar C, Thomas KK, Mack M, Sabo MC, Chohan BH, Ngure K, Mugo NR, Lingappa JR, Lund JM; Kinga Study Team. Bacterial vaginosis associates with dysfunctional T cells and altered soluble immune factors in the cervicovaginal tract. *J Clin Invest*. 2025;135(10):e184609. <https://doi.org/10.1172/JCI184609>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бирюкова Мария Игоревна — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://orcid.org/0000-0003-1941-0571>

Кравцова Елена Иосифовна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6765-1922>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Maria I. Biryukova — Teaching Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology No. 1, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-1941-0571>

Elena I. Kravtsova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology No. 1, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology No. 1, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-6765-1922>

Совершенствование хирургической тактики при сочетанных заболеваниях органов брюшной полости с использованием симультанных лапароскопических операций: сравнительное обсервационное нерандомизированное исследование

Г.М. Ходжиматов, Д.М. Хакимов, Х.Х. Хамдамов, Б.Б. Карабоев✉, Н.А. Касимов, А.А. Йигитов

Андижанский государственный медицинский институт, ул. Атабекова, д. 1, г. Андижан, 170127, Республика Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Введение. Хирургические заболевания органов брюшной полости занимают одно из ведущих мест в структуре неотложной хирургической патологии. Высокая частота сочетанных заболеваний и необходимость выбора оптимальной тактики лечения обуславливают актуальность внедрения симультанных лапароскопических операций, позволяющих снизить травматичность вмешательств и улучшить исходы. **Цель исследования:** оценить клиническую эффективность и безопасность симультанных лапароскопических операций при лечении сочетанных хирургических заболеваний органов брюшной полости. **Методы.** Проведено сравнительное обсервационное нерандомизированное клиническое исследование результатов лечения 120 пациентов с калькулезным холециститом в сочетании с другими хирургическими заболеваниями органов брюшной полости (ASA I–III). Методом сплющенного подбора (matching) по возрасту и структуре патологии сформированы две сопоставимые по основным антропометрическим данным и тяжести состояния (ASA) группы: основная (проведены симультанные лапароскопические операции, $n = 60$), оперированная по авторскому алгоритму с использованием прецизионной техники диссекции, и контрольная (симультанные традиционные операции, $n = 60$). Оценивались интраоперационные показатели, частота осложнений по Clavien—Dindo, динамика вегетативной регуляции по индексу показателя активности регуляторных систем и отдаленное качество жизни (SF-36) через 12 месяцев. Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., США) и Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США) с использованием критериев Стьюдента, Манна — Уитни и хи-квадрат Пирсона. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$. **Результаты.** Применение симультанной лапароскопической операции обеспечило сокращение средней длительности операции на 39,4% ($95,2 \pm 12,5$ против $157,1 \pm 16,5$ мин в группе с симультанной традиционной операцией; $p = 0,011$) и объема кровопотери в 2,2 раза (120 ± 30 против 260 ± 40 мл; $p = 0,014$). Общая частота осложнений в основной группе была в 4,1 раза ниже (11,7 против 48,3% в контроле; $p = 0,0001$), при этом риск тяжелых послеоперационных осложнений (IIIb степень) снизился в 4 раза (5,0 против 20,0%; $p = 0,012$). Летальность в группе СЛЮ составила 0%, в контрольной группе — 5,0%. К 7-м суткам индекс показателя активности регуляторных систем в основной группе полностью нормализовался ($3,4 \pm 0,9$ балла), в то время как при открытом доступе сохранялось функциональное напряжение ($5,5 \pm 0,7$ балла; $p < 0,001$). Сроки госпитализации сократились в 1,6 раза (6,4 против 10,2 койко-дня; $p = 0,009$). Через год после симультанной лапароскопической операции интегральный показатель физического здоровья по SF-36 улучшился на 41%, что достоверно выше прироста в группе с симультанной традиционной операцией (24%; $p = 0,011$). **Заключение.** Симультанные лапароскопические операции при сочетанных хирургических заболеваниях органов брюшной полости демонстрируют высокую клиническую эффективность и безопасность. Их применение позволяет сократить длительность операции, уменьшить кровопотерю, снизить частоту осложнений и ускорить реабилитацию пациентов. Полученные результаты подтверждают целесообразность широкого внедрения данного метода в практику абдоминальной хирургии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: желчнокаменная болезнь, сопутствующая хирургическая патология, эндовидеохирургическая технология, симультанные операции, абдоминальная хирургия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ходжиматов Г.М., Хакимов Д.М., Хамдамов Х.Х., Карабоев Б.Б., Касимов Н.А., Йигитов А.А. Совершенствование хирургической тактики при сочетанных заболеваниях органов брюшной полости с использованием симультанных лапароскопических операций: сравнительное обсервационное нерандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2026;33(2):67–80. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-67-80>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: настоящее исследование выполнено без привлечения государственного финансирования и осуществлено за счет собственных средств авторов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного 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 и было одобрено Комитетом по этике при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (ул. Навои, д. 4, г. Ташкент, 100011, Республика Узбекистан) № 11 от 26.12.2021.

ВКЛАД АВТОРОВ: Г.М. Ходжиматов, Д.М. Хакимов, Х.Х. Хамдамов, Б.Б. Карабоев, Н.А. Касимов, А.А. Йигитов — разработка концепции и дизайна исследования; Б.Б. Карабоев, Н.А. Касимов, А.А. Йигитов — сбор данных; Г.М. Ходжиматов, Д.М. Хакимов, Х.Х. Хамдамов, Б.Б. Карабоев, Н.А. Касимов, А.А. Йигитов — анализ и интерпретация результатов; Б.Б. Карабоев, Н.А. Касимов, А.А. Йигитов — обзор литературы, статистический анализ данных; Б.Б. Карабоев, Н.А. Касимов, А.А. Йигитов — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Г.М. Ходжиматов, Д.М. Хакимов, Х.Х. Хамдамов — критический

© Ходжиматов Г.М., Хакимов Д.М., Хамдамов Х.Х., Карабоев Б.Б., Касимов Н.А., Йигитов А.А., 2026

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:** Карабоев Бекзодбек Баходирович, доцент кафедры общей хирургии, детской хирургии, эндохирургии и анестезиологии-реанимации, детской анестезиологии-реанимации факультета усовершенствования и переподготовки врачей Андижанского государственного медицинского института. Адрес: ул. Атабекова, д. 1, г. Андижан, 170127, Республика Узбекистан. E-mail: bekozdelk_86@mail.ru

Получена: 12.06.2025 / Получена после доработки: 11.02.2026 / Принята к публикации: 13.03.2026

Simultaneous laparoscopic procedures for concomitant abdominal diseases: A comparative observational non-randomized study

Gulomiddin M. Khodjimatom, Dilshodbek M. Khakimov, Khabibullo K. Khamdamov, Bekzodbek B. Karaboev✉, Nosirbek A. Kasimov, Ayubkhon A. Yigitov

Andijan State Medical Institute, Yu.Otabekov str., 1, Andijan, 170127, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

Background. Abdominal surgical conditions are among the most prevalent in emergency surgery. The high frequency of concomitant diseases and the need to select the optimal treatment strategy underscore the importance of implementing simultaneous laparoscopic procedures, which can minimize surgical trauma and improve outcomes. **Objective.** To evaluate the clinical efficacy and safety of simultaneous laparoscopic procedures in the treatment of concomitant abdominal surgical diseases. **Methods.** A comparative, observational, non-randomized clinical study was conducted to evaluate the outcomes of 120 patients with calculous cholecystitis concomitant with other abdominal surgical diseases (physical status class I–III). Through exact matching by age and pathology, two groups were formed to be comparable in key anthropometric data and physical status according to the American Society of Anesthesiologists classification. The main group ($n = 60$) underwent simultaneous laparoscopic procedures performed according to an original algorithm using a precision dissection technique, while the control group underwent simultaneous open surgeries ($n = 60$). The study assessed intraoperative parameters, complication rates according to the Clavien–Dindo classification, autonomic regulation dynamics using the Index of Regulatory System Activity, and long-term quality of life (the 36-Item Short Form Health Survey, or SF-36) at 12 months. Statistical analysis was performed employing IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., USA) and Microsoft Excel 2016 software (Microsoft, USA), with the use of Student's t -test, Mann–Whitney U test, and Pearson's chi-square test. A p -value of < 0.05 was considered statistically significant. **Results.** The combination of laparoscopic procedures resulted in a 39.4% reduction in mean operative time (95.2 ± 12.5 vs. 157.1 ± 16.5 min in the open surgery group; $p = 0.011$) and a 2.2-fold decrease in blood loss (120 ± 30 vs. 260 ± 40 mL; $p = 0.014$). The overall complication rate in the main group was 4.1 times lower than in the control group (11.7% vs. 48.3%; $p = 0.0001$), while the risk of severe postoperative complications (Grade IIIb) decreased fourfold (5.0% vs. 20.0%; $p = 0.012$). Postoperative mortality was 0% in the laparoscopic group and 5.0% in the control group. By Day 7, the Index of Regulatory System Activity in the main group had normalized (3.4 ± 0.9 points), whereas functional stress persisted in the open surgery group (5.5 ± 0.7 points; $p < 0.001$). Length of hospital stay was 1.6 times shorter (6.4 vs. 10.2 days; $p = 0.009$). One year after simultaneous laparoscopic procedures, the SF-36 Physical Component Summary score improved by 41%, significantly exceeding the 24% improvement observed in the control group ($p = 0.011$). **Conclusion.** Simultaneous laparoscopic procedures performed for concomitant abdominal diseases demonstrate high clinical efficacy and safety. This approach reduces the operative time, minimizes blood loss, lowers complication rates, and accelerates patient recovery. These findings support the widespread adoption of this method in abdominal surgery.

KEYWORDS: gallstone disease, concomitant surgical pathology, laparoscopic surgery, simultaneous procedures, abdominal surgery

FOR CITATION: Khodjimatom G.M., Khakimov D.M., Khamdamov Kh.K., Karaboev B.B., Kasimov N.A., Yigitov A.A. Simultaneous laparoscopic procedures for concomitant abdominal diseases: A comparative observational non-randomized study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2026;33(2):67–80. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-67-80>

FUNDING: This study was self-funded and received no governmental support.

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

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the conclusions made in this study can be obtained from the corresponding author upon 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 Declaration of Helsinki standards and was approved by the Ethics Committee (Minutes No. 11 as of December 26, 2021) of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Navoi str., 4, Tashkent, 100011, Republic of Uzbekistan).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: G.M. Khodjimatom, D.M. Khakimov, Kh.K. Khamdamov, B.B. Karaboev, N.A. Kasimov, A.A. Yigitov — concept formulation and study design; B.B. Karaboev, N.A. Kasimov, A.A. Yigitov — data collection; G.M. Khodjimatom, D.M. Khakimov, Kh.K. Khamdamov, B.B. Karaboev, N.A. Kasimov, A.A. Yigitov — analysis and interpretation of the obtained results; B.B. Karaboev, N.A. Kasimov, A.A. Yigitov — literature review and statistical analysis; B.B. Karaboev, N.A. Kasimov, A.A. Yigitov — drafting of the manuscript and preparation of its final version; G.M. Khodjimatom, D.M. Khakimov, Kh.K. Khamdamov — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Bekzodbek B. Karaboev, Assoc. Prof., Department of General Surgery, Pediatric Surgery, Endosurgery, and Adult and Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Postgraduate Medical Education, Andijan State Medical Institute. Address: Atabekov str., 1, Andijan, 170127, Republic of Uzbekistan. E-mail: bekdzodbek_86@mail.ru

Received: 12.06.2025 / **Received after revision:** 11.02.2026 / **Accepted:** 13.03.2026

ВВЕДЕНИЕ

Хирургические заболевания органов брюшной полости сохраняют лидирующие позиции в структуре общей патологии, при этом у 10–15 % пациентов хирургических стационаров диагностируется два и более заболевания, требующих оперативного лечения [1, 2]. Традиционная стратегия этапного (staged) лечения сопряжена с необходимостью повторных госпитализаций, увеличением суммарной анестезиологической нагрузки и значительным ростом затрат ресурсов здравоохранения [3, 4]. Для мультиморбидных пациентов, особенно пожилого и старческого возраста, повторный операционный стресс повышает риск декомпенсации сопутствующих заболеваний и ухудшает прогноз реабилитации [5, 6].

Симультанные операции (СО) позволяют достичь излечения нескольких патологий в рамках одного вмешательства [7, 8]. Внедрение лапароскопических технологий стало катализатором развития этой стратегии, обеспечивая минимальную инвазивность доступа, снижение объема кровопотери и сокращение сроков пребывания в стационаре [9, 10]. Лапароскопический доступ предоставляет возможность полноценной ревизии всей брюшной полости, что позволяет выявлять и устранять сопутствующие заболевания (например, грыжи передней брюшной стенки) без расширения разреза [11, 12].

Однако, несмотря на очевидные преимущества, симультанные лапароскопические операции (СЛО) остаются предметом дискуссий. Ключевыми сдерживающими факторами являются риск пролонгированного карбоксиперитонеума, способного вызвать значимые гемодинамические сдвиги, а также отсутствие единых стандартизированных алгоритмов отбора пациентов и расстановки троакаров при работе в разных анатомических зонах [13–15]. Вопросы безопасности СЛО при сочетании деструктивных процессов (например, острого холецистита) с пластическими этапами требуют дальнейшего изучения и статистического обоснования на современных выборках [16, 17].

Цель исследования — улучшить результаты лечения пациентов с сочетанной патологией органов брюшной полости путем внедрения комплексного тактического подхода, основанного на сочетанном применении малоинвазивного лапароскопического доступа и персонализированного алгоритма интраоперационного планирования.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено сравнительное наблюдательное нерандомизированное клиническое исследование результатов лечения 120 пациентов с калькулезным холециститом в сочетании с другими хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, передней брюшной стенки и забрюшинного пространства. Работа выполнена в формате ретроспективно-проспективного анализа.

Критерии соответствия

Критерии включения

Возраст от 18 до 75 лет; калькулезный холецистит (K80 по МКБ 10 пересмотра); наличие двух и более верифицированных сочетанных хирургических заболеваний, требующих одновременной коррекции; физический статус по классификации ASA (American Society of Anesthesiologists Staging) I–III классов [18]; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения

Физический статус по классификации ASA IV–V классов, характеризующийся декомпенсацией сердечно-легочной функции; наличие подтвержденных или подозреваемых злокачественных новообразований органов брюшной полости; некорригируемые нарушения свертывающей системы крови; генерализованный перитонит или септический шок; беременность на любом сроке; наличие в анамнезе обширных «открытых» операций с признаками выраженного спаечного процесса.

Критерии исключения

Отказ пациента от дальнейшего участия на любом этапе; несоблюдение протокола послеоперационного наблюдения.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе кафедры хирургических болезней Андижанского государственного медицинского института, в отделениях Андижанского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи и многопрофильной клиники «Yigitov Clinic» (г. Учкуприк).

Продолжительность исследования

Исследование состояло из 2 этапов: ретроспективный (ретроспективный анализ медицинской документации — историй болезни) и проспективный. Сбор данных и анализ отдаленных результатов оперативного вмешательства осуществлялся в период с 2022 по 2024 г. Длительность наблюдения за пациентами после операции составила 1 год.

Описание медицинского вмешательства

В исследовании использовался лечебно-диагностический алгоритм, позволивший стандартизировать отбор пациентов, что обеспечило сопоставимость операционных рисков в обеих группах при различных подходах к хирургическому доступу (рис. 1, 2).

На дооперационном этапе проводилась оценка физического статуса пациента по классификации ASA. В исследование включались пациенты ASA I–III класса. Ключевым критерием выбора симультанной лапароскопической операции вместо этапного лечения являлось отсутствие декомпенсации сердечно-легочной функции.

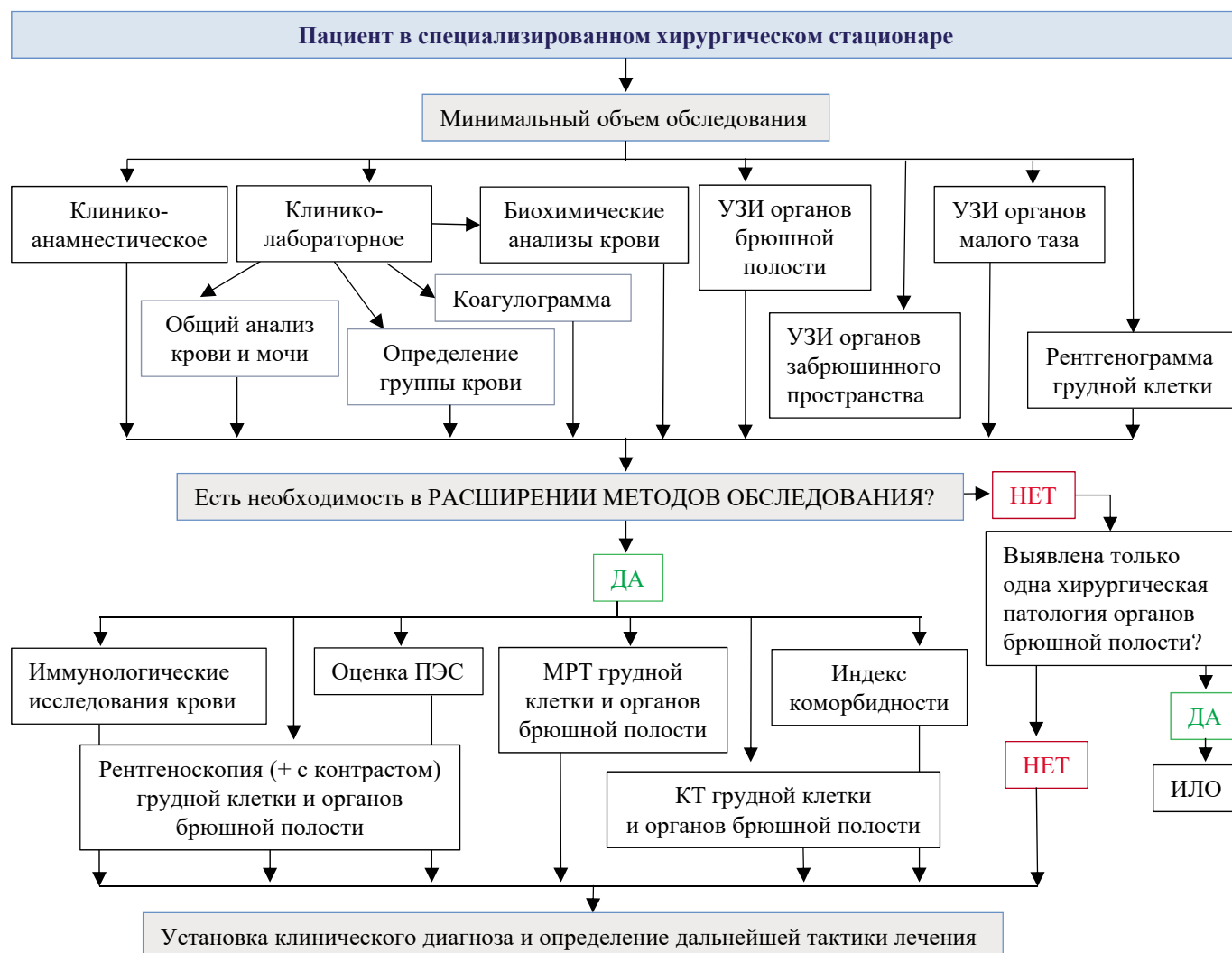


Рис. 1. Этапы установки клинического диагноза для определения персонализированного алгоритма лечения при сочетанных хирургических заболеваниях органов брюшной полости

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: УЗИ — ультразвуковое исследование; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПЭС — психоэмоциональное состояние; ИЛО — изолированная лапароскопическая операция.

Fig. 1. Stages of clinical diagnosis for determining a personalized treatment algorithm in concomitant abdominal surgical diseases

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: УЗИ — ultrasound; КТ — computed tomography; МРТ — magnetic resonance imaging; ПЭС — psychoemotional state; ИЛО — isolated laparoscopic procedure.

Алгоритм строго регламентирует последовательность вмешательств. Первым этапом всегда выполнялась наиболее «чистая» (асептическая) или технически сложная операция с высоким риском конверсии. Вторым этапом — коррекция сопутствующей патологии. Ключевым узлом принятия решения о продолжении или прекращении симульного этапа являлся мониторинг стабильности гомеостаза. В случае выявления интраоперационных осложнений на первом этапе или при выраженной гиперкапнии/нестабильной гемодинамике вследствие пролонгированного пневмоперитонеума алгоритм предписывал отказ от симульного подхода и переход к этапному лечению.

Хирургическое лечение всех пациентов ($n = 120$) проводилось под общей анестезией с интубацией трахеи и ис-

пользованием миорелаксантов. Пациенты были разделены на две группы по 60 человек в зависимости от типа доступа. **Симульные лапароскопические операции (СЛО)**

В основной группе ($n = 60$) вмешательства выполнялись с использованием эндовидеохирургической техники по разработанному персонализированному алгоритму. Для создания оперативного пространства накладывался пневмоперитонеум углекислым газом (давление 8–10 мм рт. ст.). Введение первого 10-мм троакара осуществлялось параумбиликально с использованием иглы Вереща или открытым способом по Хассону. Дополнительные 5-мм и 10-мм порты устанавливались в типичных точках (эпигастрий, правое подреберье, передняя аксиллярная линия) с соблюдением принципа триангуляции и минимизации «внутреннего конфликта» инструментов.

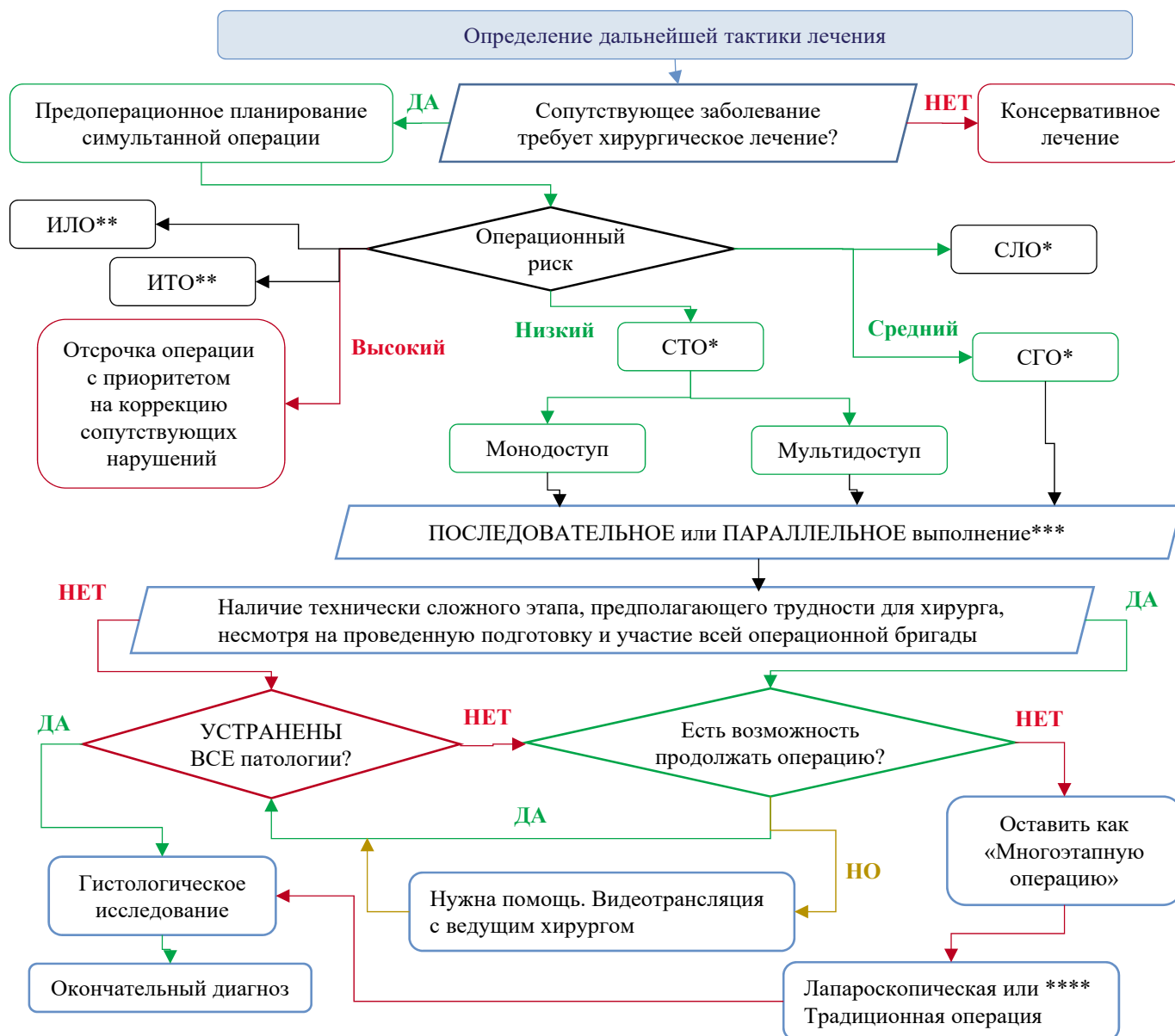


Рис. 2. Персонализированный алгоритм лечения при сочетанных хирургических заболеваниях органов брюшной полости

Примечания: рисунок выполнен авторами; * алгоритм с применением принципов концепции Fast Track Surgery [19] — отказ от седативной премедикации, ограничение инфузионной нагрузки, отказ от рутинных дренажей, раннее начало энтерального питания, активизация с первых суток, эффективное обезболивание без опиоидов; ** при строгой необходимости оперативного вмешательства (потенциальная польза > риски); *** выбор определяется как анатомическими, так и организационно-клиническими параметрами и принимается индивидуально для каждого случая, параллельно могут быть выполнены операции при наличии двух и более сочетанных заболеваний брюшной полости + заболевание в других полостях / другой анатомической зоне; **** выбор принимается индивидуально для каждого случая с учетом: степени компенсации сопутствующих заболеваний; динамики восстановления после первого этапа; риска прогрессирования патологии, общего соматического статуса пациента. Сокращения: СО — симультанная операция; СЛО — симультанная лапароскопическая операция; СТО — симультанная традиционная операция; СГО — симультанная гибридная операция; ИЛО — изолированная лапароскопическая операция; ИТО — изолированная традиционная операция.

Fig. 2. Personalized treatment algorithm for concomitant abdominal surgical diseases

Notes: The figure was created by the authors; * Algorithm based on Fast Track Surgery principles [19]: avoidance of sedative premedication, restricted fluid therapy, avoidance of routine drainage, early enteral nutrition, first-day mobilization, and opioid-free analgesia; ** Performed only if surgical intervention is strictly necessary (potential benefits > risks); *** Choice is based on both anatomical and clinical factors and is made on a case-by-case basis; in cases where two or more concurrent abdominal conditions or a condition in other anatomical regions are present, procedures may be performed simultaneously; **** Decisions are made on a case-by-case basis, taking into account the compensation of concomitant conditions, recovery after the first stage, risk of disease progression; and the patient's overall physical status. Abbreviations: CO — simultaneous procedures; СЛО — simultaneous laparoscopic procedures; СТО — simultaneous open procedures; СГО — simultaneous hybrid procedures; ИЛО — isolated laparoscopic procedure; ИТО — isolated open surgery.

Первым этапом во всех наблюдениях выполнялась лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) для минимизации риска контаминации при последующих этапах. Производилась идентификация структур треугольника Кало («critical view of safety»), пузырная артерия и проток клипировались титановыми клипсами. Мобилизация желчного пузыря из ложа осуществлялась монополярным коагулятором или гармоническим скальпелем.

При сочетании с морбидным ожирением вторым этапом выполнялась Sleeve-резекция желудка с формированием «трубки» на калибровочном зонде и использованием линейных степлеров (45–60 мм). При наличии вентральных грыж применялась методика IPOM (лапароскопическая интраабдоминальная герниопластика, англ. — intraperitoneal onlay mesh) или TAPE (англ. — transabdominal partial extraperitoneal) с использованием композитных сеток, перекрывающих дефект не менее чем на 4 см по периметру, и фиксации герниостеплером. При паховых грыжах выполнялась трансабдоминальная преперитонеальная пластика (TAPP).

Симультанные традиционные операции (СТО)

Реализовывались в контрольной группе ($n = 60$). Верхнесрединная лапаротомия применялась в 53,4% (32/60) случаев при сочетании патологии желчного пузыря с заболеваниями желудка (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК)) или эхинококкозом печени. Косой разрез в правом подреберье (по Кохеру): использовался в 11,6% (7/60) случаев для изолированного доступа к гепатобилиарной зоне при сочетании ЛХЭ с кистами печени. В 35% (21/60) случаев выполнялась лапаротомия в сочетании с отдельными разрезами в паховых областях (при паховых грыжах) или расширением раны для герниопластики вентральных грыж.

В отличие от прецизионной диссекции в основной группе, в контрольной группе применялись традиционные методы.

Холецистэктомия выполнялась «от шейки» или «от дна» с лигированием пузырного протока и артерии шелковыми лигатурами. Гемостаз ложа печени осуществлялся путем ушивания или электрокоагуляции.

При язвенной болезни выполнялось ушивание язвы или пилоропластика. Это принципиальное отличие от Sleeve-резекции в основной группе, однако объем операционной травмы (рассечение серозно-мышечного слоя, работа в верхнем этаже) был признан сопоставимым для оценки системного ответа организма.

Герниопластика при вентральных грыжах — 20% (12/60). В 41,7% (5/12) случаев применялась аутопластика местными тканями (дубликатура апоневроза), в 58,3% (7/12) — пластика сетчатым протезом «onlay». При паховых грыжах 15% (9/60) выполнялась операция по Лихтенштейну.

Все пациенты контрольной группы оперированы в условиях тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Учитывая высокий риск системных осложнений при открытом доступе у пациентов ASA III (45% группы), проводился расширенный мониторинг гемодинамики.

Послеоперационное ведение

Ведение пациентов обеих групп осуществлялось по единому протоколу Fast Track Surgery (ERAS — Enhanced Recovery After Surgery). Активизация пациентов и начало

приема жидкости *per os* проводились в 1-е сутки после вмешательства. Дренажи удалялись при объеме экссудации менее 30–40 мл/сутки. Энтеральное питание (щадящая диета) начиналось на 2–4-е сутки. Лабораторный контроль и оценка вегетативной регуляции по индексу ПАРС (показатель активности регуляторных систем) проводились на 1, 3 и 7-е сутки.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Основным комбинированным исходом исследования определена минимизация хирургической травмы, выражающаяся в снижении частоты интра- и послеоперационных осложнений (по классификации ClavienDindo), а также в статистически значимом сокращении сроков стационарного лечения, функциональной реабилитации, выраженности болевого синдрома, динамики лабораторных показателей системного воспаления и цитолиза, показателей вегетативной регуляции.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительные исходы исследования включали оценку медико-экономической эффективности персонализированного алгоритма лечения сочетанных хирургических заболеваний органов брюшной полости, эстетическую удовлетворенность пациентов результатом операции и отдаленное качество жизни через 12 месяцев после вмешательства.

Анализ в подгруппах

Для повышения статистической мощности сравнительного анализа и минимизации селективного смещения (selection bias) формирование итоговой выборки осуществлялось методом сплошного подбора (matching) из общего массива 404 пациентов, проходивших лечение в период с 2021 по 2024 г. Процесс стратификации и включения пациентов реализован в два этапа:

Ретроспективный этап (2021–2022 гг.). Аудит 367 историй болезни пациентов с сочетанной патологией органов брюшной полости. В соответствии с критериями исключения из исследования были удалены 284 случая. В итоговый анализ включены 43 пациента: 31 человек в контрольную группу (СТО) и 12 человек в основную группу (СЛО).

Проспективный этап (2023–2024 гг.). 29 пациентов — контрольная группа (СТО) и 48 пациентов — основная группа (СЛО). В 2024 г. проводилась оценка отдаленных результатов.

Пациенты были распределены на две равные группы: основную ($n = 60$), оперированные симультанным лапароскопическим доступом, и контрольную ($n = 60$), перенесшие традиционные симультанные вмешательства.

Методы регистрации исходов

Эффективность тактики оценивалась по следующим группам критериев: *интраоперационные показатели* — фиксировались общая длительность операции (мин), объем кровопотери (мл) и суммарный объем инфузионной терапии (мл); *показатели функциональной реабилитации* — сроки начала активизации (сутки), время восстановления перистальтики и отхождения газов (сутки), начало энтерального питания и общая продолжитель-

ность послеоперационного койко-дня; *клинико-лабораторный мониторинг* — проводился анализ 16 параметров крови с особым акцентом на маркерах повреждения тканей (АСТ, АЛТ, амилаза), уровне гликемии и показателях коагулограммы (фибриноген, протромбиновый индекс), в соответствующих общепринятых единицах измерения; *вегетативный и адаптационный статус* — оценка резервов организма проводилась по показателю активности регуляторных систем [21] на 1, 3 и 7-е сутки после операции, шкала от 1 до 10 баллов позволяла дифференцировать состояние от оптимального напряжения (1–3 балла) до срыва адаптации (8–10 баллов); *эстетическая оценка* — через 60 дней после операции проводилось анкетирование по 5-балльной шкале Ликерта (от 1 — «очень плохо» до 5 — «отлично») тремя независимыми экспертами-хирургами и самим пациентом; *качество жизни* оценивалось с помощью опросника MOS SF-36 до вмешательства и через 12 месяцев катамнеза по двум интегральным компонентам: физическому (ФКЗ) и психическому (ПКЗ) [22].

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Для обеспечения статистической значимости результатов исследования размер выборки был рассчитан априорно с использованием программного обеспечения G*Power 3.1.9.7. В качестве ключевого параметра сравнения была принята длительность госпитализации (койко-день). Для достижения мощности исследования ($1-\beta$) на уровне 80% при заданном уровне значимости (α) 0,05 и ожидаемом среднем эффекте (Cohen's $d = 0,55$) минимально необходимый объем составил 42 пациента в каждой группе. С учетом возможного выбывания пациентов из наблюдения (10–15%), в итоговый анализ были включены 120 человек (по 60 в основной и контрольной группах), что обеспечило достаточную статистическую чувствительность исследования.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., США) и Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США). Тип распределения количественных данных оценивался с помощью критерия Колмогорова — Смирнова или Шапиро — Уилка в зависимости от объема выборки. При нормальном распределении данные представлены в формате среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). В случаях распределения, отличного от нормального, использовались медиана и интерквартильный размах [$Me (Q_1; Q_3)$]. Качественные величины представлены в виде абсолютных значений и относительных частот (%). Для количественных данных с нормальным распределением применялся t -критерий Стьюдента для независимых выборок. При аномальном распределении и для порядковых шкал (включая шкалу Visick и опросник SF-36) использовался U -критерий Манна — Уитни. Сравнение качественных показателей (частота осложнений) проводилось с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона или точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах менее 5). В случае необходимости множественных сравне-

ний по типам сочетанных патологий применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим использованием пост-хок теста Games-Howell. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$. При проведении множественных сравнений применялась поправка Бонферрони для минимизации ошибки первого рода.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Проведен ретроспективный аудит 367 историй болезни пациентов с сочетанной патологией органов брюшной полости за 2021–2022 гг. В соответствии с критериями исключения из исследования были удалены 284 случая: 95 (33,4%) — вследствие неполноты клинико-лабораторной информации в первичной документации; 162 (57,1%) — по причине утраты контактных данных, исключающей возможность проведения катамнестического наблюдения (12 месяцев); 27 (9,5%) — из-за отказа пациентов от участия на этапе телефонного скрининга. В итоговый анализ включены 43 пациента: 31 человек — в контрольную группу (СТО) и 12 человек — в основную группу (СЛО).

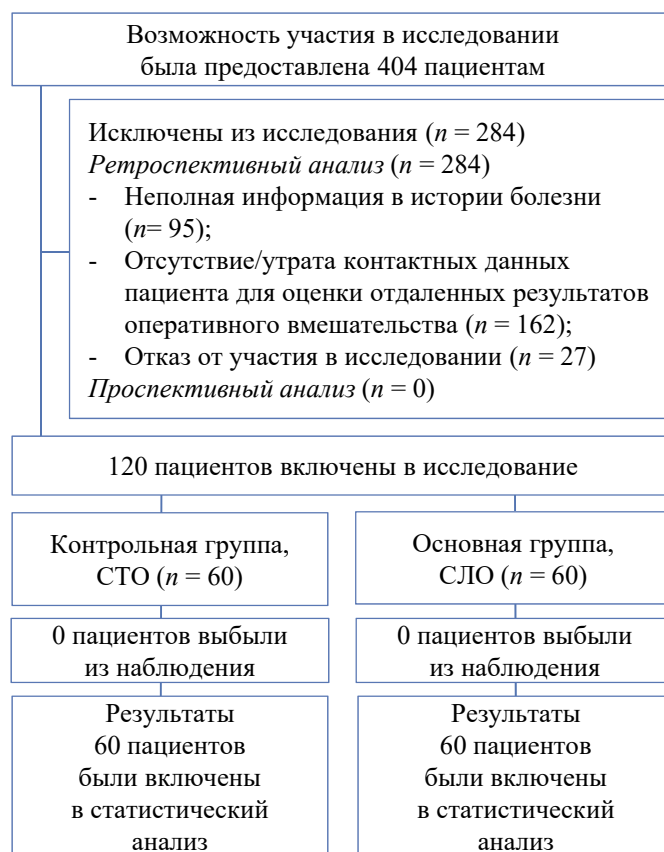


Рис. 3. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям TREND). Сокращения: СЛО — симультанная лапароскопическая операция; СТО — симультанная традиционная операция.

Fig. 3. Block diagram of the study design

Note: The block diagram was created by the authors. (as per TREND recommendations). Abbreviations: СЛО — simultaneous laparoscopic procedures; СТО — simultaneous open procedures.

В рамках проспективного набора (2023–2024 гг.) в исследование включены 77 пациентов, соответствующих критериям ASA I–III. Распределение составило: 29 пациентов — контрольная группа (СТО) и 48 пациентов — основная группа (СЛО).

В основной группе ($n = 60$) применялся персонализированный диагностико-лечебный алгоритм, предусматривающий выполнение симультанных лапароскопических операций. В контрольной группе ($n = 60$) коррекция патологий осуществлялась традиционным открытым доступом (СТО) (рис. 3).

Статистический анализ подтвердил отсутствие значимых различий между группами по всем базовым антропометрическим и клиническим показателям ($p > 0,05$), что доказывает их сопоставимость на этапе включения в исследование (табл. 1). В обеих группах наблюдалось преобладание женщин (75,0–78,3%), что обусловлено нозологической структурой желчнокаменной болезни. Подавляющее большинство пациентов (85%) находились в возрасте от 21 года до 60 лет.

При анализе структуры патологий установлено, что в основной группе наиболее часто выполнялась лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) в сочетании с резекцией желудка (36,7%, $n = 22$), а в контрольной группе преобладали сочетания холецистита с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (26,7%, $n = 16$). Хотя нозологии разные, объем вмешательства на желудке сопоставим

по объему операционной травмы, что позволяет считать группы сопоставимыми для сравнения.

Основные результаты исследования

Сравнительный анализ эффективности используемого подхода был проведен по ключевым интраоперационным и клинико-реабилитационным критериям.

Интраоперационные и клинические показатели

Применение лапароскопического доступа позволило значительно сократить время оперативного вмешательства и объем агрессивной фармакологической поддержки в послеоперационном периоде (табл. 2).

Средняя длительность вмешательства в основной группе составила $95,2 \pm 12,5$ мин, что на 39,4% меньше, чем при использовании традиционных лапаротомных доступов ($157,1 \pm 16,5$ мин; $p = 0,011$). Данный результат обусловлен использованием прецизионной техники диссекции и рациональной расстановкой троакаров, минимизирующей «внутренний конфликт» инструментов.

Объем интраоперационной кровопотери в группе СЛО был в 2,2 раза ниже (120 ± 30 против 260 ± 40 мл в группе СТО; $p = 0,014$). Снижение травматизма также подтверждается существенным уменьшением объема инфузионной поддержки: $1428,2 \pm 372,0$ мл при СЛО против $2215,2 \pm 350,0$ мл при открытых операциях ($p = 0,007$).

Адаптационный статус и вегетативная регуляция

Для объективизации влияния хирургической агрессии на гомеостаз пациентов с сочетанной патологией в дан-

Таблица 1. Демографическая и клинико-нозологическая характеристика групп

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the groups

Параметр	Контрольная группа, СТО ($n = 60$)	Основная группа, СЛО ($n = 60$)	Уровень значимости, p
Пол, n (%)			
Мужчины	15 (25,0%)	13 (21,7%)	0,909*
Женщины	45 (75,0%)	47 (78,3%)	
Возраст ($M \pm SD$), лет	$52,2 \pm 12,0$	$49,4 \pm 13,0$	0,843**
ИМТ ($M \pm SD$), кг/м ²	$28,4 \pm 4,5$	$26,5 \pm 4,2$	0,674**
Статус по ASA, n (%)			
I–II	33 (55%)	38 (63,3%)	0,984*
III	27 (45%)	22 (36,7%)	
Характер вмешательства (плановое)	46 (76,7%)	50 (83,3%)	0,114*
Нозологический профиль, n (%)			
КХ + патология желудка***	16 (26,7%)	22 (36,7%)	0,321*
КХ + эхинококкоз печени	16 (26,7%)	13 (21,7%)	0,664*
КХ + вентральная грыжа	12 (20,0%)	10 (16,7%)	0,812*
КХ + паховая грыжа	9 (15,0%)	9 (15,0%)	1,000*
КХ + киста печени	7 (11,6%)	6 (9,5%)	0,911*

Примечания: таблица составлена авторами; * критерий хи-квадрат Пирсона; ** для сравнения средних значений ($M \pm SD$) количественных показателей, имеющих нормальное распределение, использовался t -критерий Стьюдента, предварительная проверка равенства дисперсий осуществлялась с помощью F -критерия Фишера; *** в контрольной группе: язвенная болезнь ДПК; в основной группе: морбидное ожирение (Sleeve-резекция). Сокращения: СЛО — симультанная лапароскопическая операция; СТО — симультанная традиционная операция; КХ — калькулезный холецистит; ДПК — двенадцатиперстная кишка; ИМТ — индекс массы тела.

Notes: The table is compiled by the authors; * Pearson's chi-square test; ** Student's t -test was used to compare the mean values ($M \pm SD$) of normally distributed quantitative parameters; equality of variances was assessed using Fisher's F -test; *** in the control group: duodenal ulcer; in the main group: morbid obesity (sleeve gastrectomy). Abbreviations: СЛО — simultaneous laparoscopic procedures; СТО — simultaneous open procedures; КХ — calculous cholecystitis; ДПК — duodenum; ИМТ — body mass index.

Таблица 2. Интраоперационные критерии и показатели ранней реабилитации
Table 2. Intraoperative and early rehabilitation parameters

Критерии сравнения	Контрольная группа, СТО (n = 60)	Основная группа, СЛО (n = 60)	Уровень значимости, p
Длительность операции, мин	157,1 ± 16,5	95,2 ± 12,5	0,011
Объем инфузионной терапии, мл	2215,2 ± 350,0	1428,2 ± 372,0	0,007
Интраоперационная кровопотеря, мл	260 ± 40	120 ± 30	0,014
Количество спазмолитиков, мг/сут	6,5 ± 3,5	2,8 ± 0,5	0,0003
Количество НПВС, мг/сут	590,0 ± 60,0	170,0 ± 60,0	0,0005
Начало активизации, сут	3,5 ± 0,5	1,6 ± 0,8	0,015
Сроки отхождения газов, сут	2,4 ± 0,3	1,3 ± 0,6	0,016
Послеоперационный койко-день	10,2 ± 2,1	6,4 ± 1,5	0,009

Примечания: таблица составлена авторами; расчет p произведен с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сокращения: СЛО — симультанная лапароскопическая операция; СТО — симультанная традиционная операция; НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты.

Notes: The table is compiled by the authors; the p-value was calculated using Student's t-test for independent samples. Abbreviations: СЛО — simultaneous laparoscopic procedures; СТО — simultaneous open procedures; НПВС — nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Таблица 3. Осложнения по классификации Clavien—Dindo
Table 3. Complications according to the Clavien—Dindo classification

Критерии сравнения	Контрольная группа, СТО (n = 60)	Основная группа, СЛО (n = 60)	Уровень значимости, p
Общее число осложнений, n (%)	29 (48,3%)	7 (11,7%)	0,0001
II степень (малые)	9 (15,0%)	4 (6,7%)	0,139
IIIa степень (манипуляции без наркоза)	4 (6,7%)	0 (0,0%)	0,042
IIIb степень (манипуляции под наркозом)	12 (20,0%)	3 (5,0%)	0,012
IV степень (органный недостаток)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	0,317
V степень (летальность)	3 (5,0%)	0 (0,0%)	0,241

Примечания: таблица составлена авторами; расчет точного значения p произведен с использованием критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера (для частот менее 5). Сокращения: СЛО — симультанная лапароскопическая операция; СТО — симультанная традиционная операция.

Notes: The table is compiled by the authors; the exact p-value was calculated using Pearson's chi-square test and Fisher's exact test (for frequencies below 5). Abbreviations: СЛО — simultaneous laparoscopic procedures; СТО — simultaneous open procedures.

ном исследовании использовался показатель активности регуляторных систем. Данный индекс, рассчитываемый на основе вариабельности сердечного ритма, позволяет интегрально оценить степень напряжения регуляторных механизмов по шкале от 1 до 10 баллов: от состояния оптимального рабочего напряжения (1–3 балла) до выраженного перенапряжения и срыва адаптации (8–10 баллов). Мониторинг проводился в динамике: на 1-е, 3-и и 7-е сутки послеоперационного периода. Анализ вегетативного статуса выявил принципиальные различия в адаптивном ответе организма на различные типы хирургического доступа. В обеих группах в 1-е сутки фиксировалось значимое повышение индекса ПАРС, достигавшее уровней выраженного функционального напряжения (6,8 ± 0,8 балла). Однако в группе СЛО темпы восстановления были достоверно выше. К 3-м суткам индекс в основной группе снизился до 4,5 ± 0,6 балла, в то время как в группе СТО сохранялся на уровне 6,2 ± 0,7 балла (p < 0,05). К 7-м суткам в основной группе (СЛО) зафиксирована полная нормализация вегетативного баланса — среднее значение индекса составило 3,4 ± 0,9 балла, что соответствует зоне оптимального напря-

жения. В контрольной группе (СТО) на этот же срок сохранялось выраженное функциональное напряжение — 5,5 ± 0,7 балла (p < 0,001).

Послеоперационные осложнения

Анализ структуры осложнений по классификации Clavien—Dindo выявил статистически значимое преимущество малоинвазивной тактики (табл. 3).

Общая частота нежелательных явлений в основной группе была в 4,1 раза ниже, чем в группе традиционного доступа (11,7 против 48,3%; p = 0,0001).

При стратификации осложнений по степеням тяжести выявлены следующие закономерности. Малые осложнения (степень II): в основной группе зафиксировано 4/60 случая (6,7%), в контрольной — 9/60 (15,0%), однако различия не достигли уровня статистической значимости (p = 0,139), что указывает на сопоставимый риск легких реактивных осложнений при обоих типах доступа. Тяжелые осложнения (степень IIIb): риск инцидентов, требующих повторных вмешательств под наркозом, при СЛО оказался в 4 раза ниже (5,0 против 20,0% в контроле; p = 0,012). В группе СТО основными причинами тяжелых осложнений являлись несостоятельность швов полых органов

и нагноение остаточных полостей печени после эхинокок-эктомии. Летальность (степень V): в основной группе, оперированной по персонализированному алгоритму, летальных исходов не зафиксировано (0%). В группе СТО летальность составила 5,0% (3/60), что было связано с декомпенсацией сопутствующей патологии и тяжелыми хирургическими осложнениями.

Гематологические показатели и маркеры воспаления

К 7-м суткам после вмешательства уровень эритроцитов и гемоглобина в основной группе (СЛО) возвращался к исходным значениям, тогда как в контрольной группе (СТО) сохранялись статистически значимые отклонения от нормы, что свидетельствовало о более выраженной интраоперационной кровопотере и замедленном восстановлении кроветворной функции. Реактивный рост СОЭ и концентрации фибриногена наблюдался в обеих группах, однако максимальные значения и наибольшая длительность воспалительного ответа были зафиксированы после традиционного симультанного доступа.

Ферментативная активность и метаболический статус. Показатели АСТ, АЛТ и амилазы крови превышали референтные значения исключительно в группе СТО, нормализуясь лишь к концу первой недели. В основной группе (СЛО) колебания данных ферментов оставались в пределах физиологической нормы на протяжении всего периода наблюдения, что указывает на минимальную операционную травму паренхиматозных органов и отсутствие выраженного цитолитического синдрома.

Динамика уровня глюкозы в группе СЛО характеризовалась умеренной исходной гипергликемией со статистически значимым снижением до нормальных значений к 7-м суткам. Напротив, в группе СТО отмечался транзитный статистически значимый скачок гликемии в 1-е сутки, сменявшийся последующим падением ниже исходного уровня, что отражает более глубокий метаболический стресс при открытом доступе.

Показатели коагуляции и почечного профиля. Наиболее показательные различия выявлены при анализе протромбинового индекса (ПТИ). В обеих группах в 1-е сутки фиксировалось снижение ПТИ, однако при открытом доступе (СТО) оно носило резкий характер. Полное восстановле-

ние коагуляционного потенциала до предоперационных значений к 7-м суткам было достигнуто исключительно в основной группе (СЛО).

Изменения уровней креатинина, мочевины и электролитов во всех группах носили умеренный транзитный характер, не выходя за границы физиологической нормы, при этом наиболее выраженные колебания отмечены у пациентов группы СТО.

Качество жизни и отдаленные результаты

Анализ результатов через 12 месяцев после оперативного вмешательства продемонстрировал статистически значимое преимущество симультанного лапароскопического доступа (СЛО) перед традиционным (СТО). Применение разработанного алгоритма позволило снизить суммарную частоту поздних неблагоприятных исходов в 4,5 раза: с 51,4% в группе СТО до 11,4% в группе СЛО. В структуре отдаленных осложнений в группе СТО преобладали послеоперационные спайки (17,1%) и инцизионные грыжи передней брюшной стенки (11,4%), тогда как в группе СЛО случаев формирования грыж зафиксировано не было.

Функциональный статус пациентов, оцененный по шкале Visick, выявил доминирование «отличных» и «хороших» результатов в основной группе (83,3% случаев), в то время как в контрольной группе 80% респондентов оценили итоги лечения как удовлетворительные или неудовлетворительные ($p = 0,00001$).

Мониторинг качества жизни по опроснику SF-36 подтвердил эффективность малоинвазивной тактики. У пациентов группы СЛО интегральный показатель физического компонента здоровья улучшился на 41% от исходного уровня, что статистически значимо выше аналогичного прироста в группе СТО (24%, $p = 0,011$). Психологический компонент здоровья в основной группе также продемонстрировал более выраженную позитивную динамику — 27% против 13% в контроле ($p = 0,014$) (табл. 4).

Дополнительные результаты исследования

В ходе исследования была проведена оценка медико-экономической эффективности и эстетических результатов, которые рассматривались как значимые дополнительные критерии качества хирургической помощи.

Таблица 4. Показатели качества жизни и отдаленных результатов через 12 месяцев

Table 4. Quality of life and long-term outcomes at 12 months

Критерии сравнения	Контрольная группа, СТО ($n = 60$)	Основная группа, СЛО ($n = 60$)	Уровень значимости, p
Общее число поздних осложнений, n (%)	31 (51,4%)	7 (11,4%)	0,00001
в т. ч. инцизионные грыжи, n (%)	7 (11,4%)	0 (0,0%)	0,006
в т. ч. спаечная болезнь, n (%)	10 (17,1%)	2 (2,9%)	0,011
Результаты по Visick I–II (отлично/хорошо), %	12 (20,0%)	50 (83,3%)	0,00001
Прирост SF-36: физический компонент, %	$24,0 \pm 4,2$	$41,0 \pm 5,1$	0,011
Прирост SF-36: психический компонент, %	$13,0 \pm 3,5$	$27,0 \pm 4,6$	0,014

Примечания: таблица составлена авторами; расчет точного значения p произведен с использованием критерия хи-квадрат Пирсона и t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Сокращения: СЛО — симультанная лапароскопическая операция; СТО — симультанная традиционная операция.

Notes: The table is compiled by the authors; the exact p -value was calculated using Pearson's chi-square test and Student's t -test for independent samples. Abbreviations: СЛО — simultaneous laparoscopic procedures; СТО — simultaneous open procedures.

Таблица 5. Дополнительные исходы и эстетическая оценка результатов
Table 5. Secondary outcomes and cosmetic results

Критерии сравнения	Контрольная группа, СТО (<i>n</i> = 60)	Основная группа, СЛО (<i>n</i> = 60)	Уровень значимости, <i>p</i>
Субъективная оценка (пациент), баллы	4,4 ± 0,3	4,6 ± 0,2	0,314
Объективная оценка (хирург), баллы	4,3 ± 0,4	4,5 ± 0,3	0,402
Прирост ФКЗ (SF-36) через 12 мес., %	24,0 ± 4,2	41,0 ± 5,1	0,011
Прирост ПКЗ (SF-36) через 12 мес., %	13,0 ± 3,5	27,0 ± 4,6	0,014

Примечания: таблица составлена авторами. Сокращения: СЛО — симультанная лапароскопическая операция; СТО — симультанная традиционная операция; ФКЗ — физический компонент здоровья; ПКЗ — психический компонент здоровья.

Notes: The table is compiled by the authors. Abbreviations: СЛО — simultaneous laparoscopic procedures; СТО — simultaneous open procedures; ФКЗ — physical health component; ПКЗ — mental health component.

Экономическая эффективность

Применение персонализированного алгоритма обеспечило существенное снижение прямых медицинских затрат. Средний экономический эффект при выполнении симультанной лапароскопической холецистэктомии в сочетании с продольной резекцией желудка (ЛХЭ + ПРЖ) составил более 8,4 млн сум на одного пациента. Данный результат достигнут за счет сокращения сроков госпитализации в 2,3 раза и исключения затрат на повторное анестезиологическое пособие и расходные материалы, неизбежные при этапном лечении.

Эстетическая удовлетворенность

Оценка эстетического результата через 60 дней после операции выявила преимущество симультанного лапароскопического доступа (СЛО). Согласно 5-балльной шкале Ликерта пациенты основной группы оценили результат в среднем на 4,6 балла против 4,4 балла в контрольной группе (СТО). Независимые эксперты-хирурги подтвердили эти данные, выставив 4,5 и 4,3 балла соответственно (табл. 5).

Динамика качества жизни

Через 12 месяцев после вмешательства прирост физического компонента здоровья по опроснику SF-36 в группе СЛО был на 17% выше, чем в группе СТО (41,0 против 24,0%, *p* = 0,011), а психологического — на 14% выше (27,0 против 13,0%, *p* = 0,014).

Нежелательные явления

В структуре нежелательных явлений (послеоперационных осложнений) установлены статистически значимые межгрупповые различия, подтверждающие безопасность разработанной малоинвазивной тактики. Общая частота нежелательных явлений в группе СТО составила 48,3% (*n* = 29), что в 4,1 раза превышает показатель в группе СЛО — 11,7% (7/60; *p* = 0,0001).

Тяжелые осложнения

Инциденты степени IIIb по классификации Clavien—Dindo (требующие повторных вмешательств под наркозом) статистически значимо чаще фиксировались в контрольной группе — 20,0% (12/60) против 5,0% (3/60) в основной группе (*p* = 0,012). Основными причинами осложнений IIIb в группе СТО были несостоятельность швов полых органов и нагноение остаточных полостей печени после эхинококкэктомии.

Поздние нежелательные явления

В отдаленном периоде (через 12 месяцев) суммарная частота осложнений в группе СЛО составила 11,7% (7/60), что статистически значимо ниже, чем в группе СТО (51,7% (31/60), *p* = 0,00001). В группе СЛО полностью отсутствовали случаи формирования инцизионных грыж, в то время как в группе традиционного доступа они составили 11,7% (7/60; *p* = 0,006).

Летальность

В контрольной группе зафиксировано 3/60 летальных исхода (5,0%), связанных с декомпенсацией сопутствующей патологии и тяжелыми хирургическими осложнениями. В основной группе, оперированной по разработанному алгоритму, летальных исходов не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Симультанные лапароскопические операции, выполняемые по персонализированному алгоритму, статистически значимо превосходят традиционный симультанный доступ по всем клинико-экономическим критериям. Применение СЛО позволило сократить длительность вмешательства на 39,4% (95,2 ± 12,5 против 157,1 ± 16,5 мин в группе СТО; *p* = 0,011) и объем интраоперационной кровопотери в 2,2 раза (*p* = 0,014). Использование малоинвазивной тактики обеспечило 4,1-кратное снижение общей частоты осложнений по Clavien-Dindo (11,7 против 48,3%; *p* = 0,0001) и 4-кратное уменьшение риска тяжелых инцидентов степени IIIb (*p* = 0,012). В отдаленном периоде (12 месяцев) суммарная частота осложнений снизилась в 4,5 раза при полном отсутствии случаев формирования послеоперационных грыж в основной группе. Сроки госпитализации при СЛО сократились в 1,6 раза (6,4 ± 1,5 против 10,2 ± 2,1 койко-дня; *p* = 0,009), а интегральный показатель физического здоровья по SF-36 улучшился на 41% против 24% в контрольной группе (*p* = 0,011). Средний экономический эффект от внедрения алгоритма превысил 8,4 млн сум на одного пациента. Таким образом, использование симультанного лапароскопического доступа является методом выбора при лечении сочетанных заболеваний органов брюшной полости, обеспечивая безопасность вмешательства, сопоставимую с изолированными операциями.

Обсуждение основного результата исследования

Проблема выбора между этапным и одномоментным хирургическим лечением сочетанных заболеваний органов брюшной полости остается дискуссионной из-за опасений суммации операционной травмы [23, 24]. Проведенное нами исследование на выборке из 120 пациентов (60 в группе СЛО и 60 в группе СТО) позволяет утверждать, что использование симультанного лапароскопического доступа в рамках персонализированного алгоритма не только безопасно, но и патофизиологически обосновано.

Одним из центральных открытий исследования стала динамика индекса ПАРС. Традиционные симультанные операции сопряжены с мощной активацией симпатоадреналовой системы, что отразилось в сохранении функционального напряжения ($5,5 \pm 0,7$ балла) и гипергликемии к 7-м суткам. В группе СЛО, несмотря на пролонгированный карбоксиперитонеум, показатели вегетативного баланса нормализовались ($3,4 \pm 0,9$ балла; $p < 0,001$). Это подтверждает тезис о том, что для организма пациента решающее значение имеет не длительность вмешательства, а площадь раневой поверхности доступа. Данный вывод коррелирует с результатами C. S. Dhanasekara et al., указывающими на то, что малоинвазивные методы минимизируют кардиоваскулярную депрессию и метаболический стресс даже при увеличении времени операции [25].

Снижение суммарной частоты осложнений в группе СЛО до 11,7% (7/60) против 48,3% (29/60) в группе СТО ($p = 0,0001$) является весомым доказательством эффективности алгоритма. Особенно показательна структура тяжелых осложнений (степень IIIb), которая при СЛО была в 4 раза ниже (5,0% (3/60) против 20,0% (12/60); $p = 0,012$). Это объясняется применением прецизионной техники, такой как методика «critical view of safety» (рекомендована SAGES), которая при СЛО позволяет визуализировать структуры треугольника Кало значительно четче, чем при открытой диссекции в условиях ограниченного обзора.

Сравнительный анализ с международными данными по ургентной герниологии L. Aragona et al. подтверждает, что лапароскопический подход в симультанной хирургии сокращает риск развития раневой инфекции и других морбидностей в среднем в 2,5 раза ($p = 0,04$), что полностью согласуется с результатами настоящего исследования (11,7% (7/60) осложнений при СЛО против 48,3% (29/60) при СТО) [26].

Уникальным результатом катмнеза настоящего исследования (12 месяцев) стало полное отсутствие инцизионных грыж в группе СЛО, тогда как в группе СТО они составили 11,7% (7/60) ($p = 0,006$). Это доказывает, что лапароскопия при сочетанной патологии решает проблему «грыжи после грыжесечения», типичную для больших лапаротомных разрезов. Полученные данные о превосходстве качества жизни (физический компонент SF-36 вырос на 41% при СЛО против 24% при СТО) перекликаются с выводами W. J. Kim et al., отмечающими значимое улучшение ментального здоровья и мобильности у пациентов после малоинвазивных реконструкций брюшной стенки [24].

Средний экономический эффект в 8,4 млн сум на одного пациента (на примере ЛХЭ + ПРЖ) обусловлен сокращением койко-дня с 10,2 до 6,4 дня ($p = 0,009$) и отказом от повторных этапов анестезии. Хотя прямые затраты на оборудование при СЛО выше, сокращение госпитального периода делает метод экономически доминирующим. Похожая модель «Endo-cost» S. García-Álvarez демонстрирует, что высокотехнологичные вмешательства становятся рентабельными при оптимизации потока пациентов и снижении осложнений [27].

Успешная реализация симультанных этапов в нашем исследовании стала возможной благодаря персонализированной расстановке троакар и применению джойстик-инструментов в 40% случаев, что компенсировало отсутствие триангуляции при работе в разных квадрантах. Авторы согласны с Z. Pogorelić, что безопасность лапароскопии критически зависит от опыта бригады и использования современных энергетических устройств, минимизирующих термический ожог тканей [28].

Таким образом, симультанные лапароскопические операции, выполненные по разработанному алгоритму, позволяют реализовать концепцию «Fast Track Surgery» (ERAS) в полном объеме. Традиционная открытая хирургия сочетанных заболеваний, демонстрируя максимальную длительность госпитализации и высокую частоту осложнений IIIb степени, должна уступить место малоинвазивным протоколам как методу выбора [27, 29].

Ограничения исследования

Несмотря на статистическую значимость полученных результатов, данное исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при экстраполяции выводов на общую популяцию.

Дизайн и риск систематических ошибок

Работа носит характер сравнительного обсервационного нерандомизированного исследования. Несмотря на применение метода сплошного подбора (matching) для выравнивания групп по возрасту, ИМТ и структуре патологии, сохраняется вероятность селективного смещения (selection bias), связанного с субъективным выбором хирурга в пользу того или иного доступа на этапе освоения методики. Рубрикация «патология желудка» включает нозологически неоднородные вмешательства (бариатрические процедуры и операции при язвенной болезни), что может создавать скрытую гетерогенность в оценке метаболического ответа.

Объем выборки и статистическая мощность

Расчетный объем выборки ($n = 120$) был априорно определен как достаточный для оценки длительности госпитализации и частоты общих осложнений. Однако для анализа редких событий, таких как послеоперационная летальность (V степень по Clavien—Dindo), требуется большее количество наблюдений.

Географическая и институциональная специфика

Исследование ограничено клинической базой Андиганского ГМИ и филиала РНЦЭМП. Различия в техническом оснащении и уровне подготовки хирургических бригад в других регионах могут влиять на воспроизводимость персонализированного алгоритма.

Длительность наблюдения

Период катамнеза в 12 месяцев является достаточным для оценки качества жизни и частоты вентральных грыж, однако для выявления отдаленных рецидивов эхинококкоза или формирования поздних спаечных стриктур может потребоваться более длительный мониторинг (до 3–5 лет).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Симультанные лапароскопические операции являются методом выбора при наличии хронического калькулезного холецистита в сочетании с доброкачественной патологией желудка, печени или брюшной стенки. Они позволяют одномоментно купировать несколько патологических состояний, избавляя пациента от повторного операционного стресса и анестезиологического риска. Применение

персонализированного тактического алгоритма сократило время вмешательства на 39,4% ($95,2 \pm 12,5$ против $157,1 \pm 16,5$ мин; $p = 0,011$) и объем кровопотери в 2,2 раза ($p = 0,014$). Малоинвазивный подход обеспечил 4,1-кратное снижение общей частоты осложнений ($11,7$ против $48,3\%$; $p = 0,0001$) и 4-кратное уменьшение риска тяжелых инцидентов степени IIIb ($p = 0,012$). Применение СЛО соответствует принципам Fast Track (ERAS), обеспечивая раннюю активизацию пациентов ($1,6 \pm 0,8$ против $3,5 \pm 0,5$ сут; $p = 0,015$), сокращение госпитализации в 1,6 раза ($6,4$ против $10,2$ дня; $p = 0,009$) и 41% прироста физического компонента здоровья при полном отсутствии послеоперационных грыж. Разработанный тактический алгоритм стандартизирует хирургическую помощь и является эффективным инструментом современной абдоминальной хирургии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Doluweera D, Silva O, Seneviratne SL, De Zoysa I. Safety of Simultaneous Laparoscopic Cholecystectomy and Inguinal Hernia Repair: A Systematic Review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2025;35(1):22–30. <https://doi.org/10.1089/lap.2024.0287>
2. Kazi M, Patkar S, Saklani A. Simultaneous laparoscopic liver metastasectomy and intersphincteric resection for neuroendocrine tumor of the rectum by natural orifice specimen extraction surgery. *J Minim Invasive Surg*. 2023;26(4):215–217. <https://doi.org/10.7602/jmis.2023.26.4.215>
3. Nandy K, Kazi M, Patkar S, Varty G, De Souza A, Saklani A, Goel M. Minimally Invasive Simultaneous Colorectal and Liver Resection for Synchronous Colorectal Liver Metastasis-Short-Term Outcomes. *Indian J Surg Oncol*. 2024;15(2):268–275. <https://doi.org/10.1007/s13193-024-01901-5>
4. Li Y, Wang L, Guo Y, Zhou J, Zhang N, He X, Wang Y, Zhu W, Wang M, Zhu H, Ding Z, Wu Y, Zhang T, Pan Q, Feng Y, Lin Z, Mao A, Zhang Y, Wang Y, Zhang B, Huang Y, Zhao Y, Wang L. Laparoscopic versus open surgery for liver resection: a multicenter cohort study. *Sci Rep*. 2024;14(1):26410. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76260-w>
5. Rosen CB, Wirtalla C, Keele LJ, Roberts SE, Kaufman EJ, Holena DN, Halpern SD, Kelz RR. Multimorbidity Confers Greater Risk for Older Patients in Emergency General Surgery Than the Presence of Multiple Comorbidities: A Retrospective Observational Study. *Med Care*. 2022;60(8):616–622. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000001733>
6. Cassinotti E, Baldari L, Boni L, Uranues S, Fingerhut A. Laparoscopic Cholecystectomy in the Cirrhotic: Review of Literature on Indications and Technique. *Chirurgia (Bucur)*. 2020;115(2):208–212. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.115.2.208>
7. Vitiello A, Berardi G, Velotti N, Schiavone V, Musella M. Simultaneous Small/Medium Umbilical Hernia Repair With Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG): Results of a Retrospective Case-matched Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2021;31(5):519–522. <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000913>
8. Chao YJ, Lu WH, Liao TK, Su PJ, Wang CJ, Lai CH, Hung JY, Su PF, Shan YS. Feasibility of simultaneous development of laparoscopic and robotic pancreaticoduodenectomy. *Sci Rep*. 2023;13(1):6190. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33269-x>
9. Muaddi H, Hafid ME, Choi WJ, Lillie E, de Mestral C, Nathens A, Stukel TA, Karanicolas PJ. Clinical Outcomes of Robotic Surgery Compared to Conventional Surgical Approaches (Laparoscopic or Open): A Systematic Overview of Reviews. *Ann Surg*. 2021;273(3):467–473. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003915>
10. Nassar A, Tribillon E, Marchese U, Faermark N, Bonnet S, Beaussier M, Gayet B, Fuks D. Feasibility and outcomes of multiple simultaneous laparoscopic liver resections. *Surg Endosc*. 2022;36(4):2466–2472. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08531-w>
11. Perfecto A, Gastaca M, Prieto M, Cervera J, Ruiz P, Ventoso A, Palomares I, García JM, Valdivieso A. Totally laparoscopic simultaneous resection of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a single-center case series. *Surg Endosc*. 2022;36(2):980–987. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08362-9>
12. Звягинцев В.В., Горпинюк В.П., Фомов Г.В., Мухин А.С. Одномоментные вмешательства при лапароскопических операциях. *Эн-*
доскопическая хирургия. 2020;26(4):5–11. <https://doi.org/10.17116/endoskop2020260415>
13. Токторов С.С., Осумбеков Б.З., Осумбеков Р.З., Абдуллаева Ж.Д. Анализ симультанных и изолированных лапароскопических операций при желчнокаменной болезни. *Бюллетень науки и практики*. 2022;8(7):330–335. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/80/28>
14. Зайцев О.В., Игнатов И.С., Огорельцев А.Ю., Бизяев С.В., Евсюкова М.А., Ли Ю.Б., Юдин М.А., Снегур С.В., Брагина И.Ю., Коробова Е.Г. Опыт одномоментного хирургического лечения первично-множественного рака желудка и сигмовидной кишки из лапароскопического доступа. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2022;30(2):253–260. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ82483>
15. Zaytsev OV, Ignatov IS, Ogorel'tsev AY, Bizayayev SV, Evsyukova MA, Li YuB, Yudin MA, Snegur SV, Bragina IYu, Korobova EG. Simultaneous Treatment of Multifocal Gastric and Sigmoid Colon Carcinoma from Laparoscopic Access: A Case Report. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2022;30(2):253–260. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ82483>
16. Todurov IM, Perekhrestenko OV, Kalashnikov OO, Kosiukhno SV. Laparoscopic sleeve gastrectomy and simultaneous cholecystectomy: a choice of optimal tactics. *Zaporozhye Medical Journal*. 2022;24(2):176–180. <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2022.2.243597>
17. Khalid A, Khalil K, Mehmood Qadri H, Ahmad CZ, Fatima W, Raza A, Asif MA, Luqman MS, Jawariah, Nizami MFK. Comparison of Post-operative Complications of Open Versus Laparoscopic Cholecystectomy According to the Modified Clavien-Dindo Classification System. *Cureus*. 2023;15(8):e43642. <https://doi.org/10.7759/cureus.43642>
18. Madhok B, Nanayakkara K, Mahawar K. Safety considerations in laparoscopic surgery: A narrative review. *World J Gastrointest Endosc*. 2022;14(1):1–16. <https://doi.org/10.4253/wjge.v14.i1.1>
19. Hovecar LA, Fitzgerald BM. *American Society of Anesthesiologists Staging*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
20. Nanavati AJ, Prabhakar S. Fast-track surgery: Toward comprehensive peri-operative care. *Anesth Essays Res*. 2014;8(2):127–133. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.134474>
21. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205–213. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ac>
22. Sammito S, Böckelmann I. New reference values of heart rate variability during ordinary daily activity. *Heart Rhythm*. 2017;14(2):304–307. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.12.016>

22. Busija L, Pausenberger E, Haines TP, Haymes S, Buchbinder R, Osborne RH. Adult measures of general health and health-related quality of life: Medical Outcomes Study Short Form 36-Item (SF-36) and Short Form 12-Item (SF-12) Health Surveys, Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study Short Form 6D (SF-6D), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3), Quality of Well-Being Scale (QWB), and Assessment of Quality of Life (AQoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S383–412. <https://doi.org/10.1002/acr.20541>
23. Сажин В.П., Федоров А.В., Панин С.И., Сажин И.В., Юдин В.А., Подъяблонская И.А., Линченко Д.В. О перспективе развития лапароскопической хирургии в Центральном федеральном округе Российской Федерации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023;9:5–12. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20230915>
Sazhin VP, Fedorov AV, Panin SI, Sazhin IV, Yudin VA, Podyablonskaya IA, Linchenko DV. Prospects for development of laparoscopic surgery in the Central Federal District of the Russian Federation. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2023;9:5–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia20230915>
24. Kim WJ, Lim TW, Park PJ, Choi SB, Kim WB. Safety and feasibility of pure laparoscopic extended cholecystectomy: comparison with the open technique in a propensity analysis at a single center. *Surg Endosc*. 2021;35(11):6166–6172. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-08112-3>
25. Dhanasekara CS, Shrestha K, Grossman H, Garcia LM, Maqbool B, Luppens C, Dumas RP, Taveras Morales LR, Brahmabhatt TS, Haqqa-ni M, Lunevicius R, Nzenwa IC, Griffiths E, Almonib A, Bradley NL, Lerner EP, Mohseni S, Trivedi D, Joseph BA, Anand T, Plevin R, Nahmias JT, Lasso ET, Dissanaik S. A comparison of outcomes including bile duct injury of subtotal cholecystectomy versus open total cholecystectomy as bailout procedures for severe cholecystitis: A multicenter real-world study. *Surgery*. 2024;176(3):605–613. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2024.03.057>
26. Aragone L, Rosasco N, Gutierrez J, Croceri R, Medina P, Pirchi D. Complicated Inguinocrural Hernias: Laparoscopic Vs. Open Surgery in the Emergency Setting. *J Abdom Wall Surg*. 2025;4:14408. <https://doi.org/10.3389/jaws.2025.14408>
27. García-Álvarez S, Arnáez De la Cruz M, Rey I, Padilla-Iserte P, Matute L, Gurrea M, Domingo S, Caballer M, Lago V. Endo-cost: efficient economic model of adopting robotic versus laparoscopic gynecological surgery for endometrial cancer. *J Robot Surg*. 2025;19(1):744. <https://doi.org/10.1007/s11701-025-02706-6>
28. Pogorelić Z, Ødeverp A, Jukić M. The Safety and Feasibility of Single-Stage Versus Staged Laparoscopic Approach for Acute Appendicitis with Inguinal Hernia in Pediatric Patients: A Comparative Study. *J Clin Med*. 2025;14(12):4243. <https://doi.org/10.3390/jcm14124243>
29. Orr NT, Davenport DL, Roth JS. Outcomes of simultaneous laparoscopic cholecystectomy and ventral hernia repair compared to that of laparoscopic cholecystectomy alone. *Surg Endosc*. 2013;27(1):67–73. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2408-z>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ходжиматов Гуломидин Минходжиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, детской хирургии, эндохирургии и анестезиологии-реанимации, детской анестезиологии-реанимации факультета повышения квалификации и переподготовки врачей Андиганского государственного медицинского института.

<https://orcid.org/0000-0003-2573-8338>

Хакимов Дилшодбек Мамадалиевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии, детской хирургии, эндохирургии и анестезиологии-реанимации, детской анестезиологии-реанимации факультета повышения квалификации и переподготовки врачей Андиганского государственного медицинского института.

<https://orcid.org/0009-0002-8325-5828>

Хамдамов Хабибулло Хамдамович — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры общей хирургии, детской хирургии, эндохирургии и анестезиологии-реанимации, детской анестезиологии-реанимации факультета повышения квалификации и переподготовки врачей Андиганского государственного медицинского института.

<https://orcid.org/0009-0002-4783-2763>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Gulomiddin M. Khodjimatom — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of General Surgery, Pediatric Surgery, Endosurgery, and Adult and Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Postgraduate Medical Education, Andijan State Medical Institute.

<https://orcid.org/0000-0003-2573-8338>

Dilshodbek M. Khakimov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of General Surgery, Pediatric Surgery, Endosurgery, and Adult and Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Postgraduate Medical Education, Andijan State Medical Institute.

<https://orcid.org/0009-0002-8325-5828>

Khabibullo K. Khamdamov — Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Department of General Surgery, Pediatric Surgery, Endosurgery, and Adult and Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Postgraduate Medical Education, Andijan State Medical Institute.

<https://orcid.org/0009-0002-4783-2763>

Карабоев Бекзодбек Баходирович — PhD, доцент, доцент кафедры общей хирургии, детской хирургии, эндохирургии и анестезиологии-реанимации, детской анестезиологии-реанимации факультета повышения квалификации и переподготовки врачей Андиганского государственного медицинского института.

<https://orcid.org/0000-0001-5778-5572>

Касимов Носирбек Адхамович — PhD, доцент, доцент кафедры общей хирургии, детской хирургии, эндохирургии и анестезиологии-реанимации, детской анестезиологии-реанимации факультета повышения квалификации и переподготовки врачей Андиганского государственного медицинского института.

<https://orcid.org/0000-0001-8577-3704>

Йигитов Аюбхон Азизбекович — докторант кафедры общей хирургии, детской хирургии, эндохирургии и анестезиологии-реанимации, детской анестезиологии-реанимации факультета повышения квалификации и переподготовки врачей Андиганского государственного медицинского института.

<https://orcid.org/0009-0003-8535-7892>

Bekzodbek B. Karaboev — PhD, Assoc. Prof., Department of General Surgery, Pediatric Surgery, Endosurgery, and Adult and Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Postgraduate Medical Education, Andijan State Medical Institute.

<https://orcid.org/0000-0001-5778-5572>

Nosirbek A. Kasimov — PhD, Assoc. Prof., Department of General Surgery, Pediatric Surgery, Endosurgery, and Adult and Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Postgraduate Medical Education, Andijan State Medical Institute.

<https://orcid.org/0000-0001-8577-3704>

Ayubkhon A. Yigitov — doctoral candidate, Department of General Surgery, Pediatric Surgery, Endosurgery, and Adult and Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Postgraduate Medical Education, Andijan State Medical Institute.

<https://orcid.org/0009-0003-8535-7892>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-81-91>

УДК: 616-008.9-053.9



Атерогенные нарушения у подростков с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза и различным уровнем витамина D крови: наблюдательное кросс-секционное исследование в двух группах

С.И. Малявская, А.В. Лебедев✉, Г.Н. Кострова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Троицкий, д. 51, г. Архангельск, 163069, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Инициализация атеросклеротического процесса часто взаимосвязана с развитием атерогенных изменений липидного и углеводного обмена, проявлением которых могут быть метаболический синдром, висцеральное ожирение, эндотелиальная дисфункция, неалкогольная жировая болезнь печени. Представляет интерес изучение взаимосвязи дефицита 25(ОН) витамина D с факторами кардиометаболического риска и влияния на развитие метаболических и иммунологических изменений. **Цель исследования:** изучить особенности и частоту встречаемости факторов атерогенного риска у подростков с жировым гепатозом в группах с различным уровнем 25(ОН) витамина D крови. **Методы.** Выполнено наблюдательное кросс-секционное исследование 120 подростков 12–17 лет (стадии развития вторичных половых признаков II–V по Д.М. Таннеру) с неалкогольной жировой болезнью печени (диагноз устанавливался на основе данных ультразвукового исследования), проживающих в г. Архангельске и проходивших амбулаторное наблюдение в консультативно-диагностической поликлинике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Целевой показатель исследования — оценка метаболических и атерогенных нарушений, а также возможных факторов атерогенного риска у подростков с различным уровнем 25(ОН) витамина D крови и с неалкогольной жировой болезнью печени. Пациенты были распределены на 2 группы согласно значению медианы уровня 25(ОН) витамина D (14,36 нг/мл) полученной на всей выборке подростков: группа 1 — уровень витамина менее значения медианы ($n = 60$) и группа 2 — уровень витамина более значения медианы ($n = 60$). Атерогенные нарушения оценивали на основе показателей общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, суммарного показателя перекисей липидов, мочевой кислоты, глюкозы, инсулина, концентрации С-реактивного белка крови, а также оценке индекса инсулинорезистентности. С помощью программы STATA (версия 12.0 (Stata Corp., США), EpiInfo, EpiTable) была проведена статистическая обработка полученных результатов исследования. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. **Результаты.** В группе 1 подростков наблюдались повышенные медианные уровни концентрации мочевой кислоты, глюкозы, инсулина, индекса инсулинорезистентности, С-реактивного белка, окружности талии, индекса массы тела и суммарного показателя перекисей липидов, а также пониженные уровни холестерина липопротеинов высокой плотности. Эти показатели отличались от группы 2. Изменения подтверждаются повышенной частотой атерогенных нарушений у подростков группы 1: мочевая кислота свыше 0,36 ммоль/л, индекс инсулинорезистентности более 2,7 ед., глюкоза свыше 5,5 ммоль/л, инсулин свыше 10 мкМЕ/мл, С-реактивный белок свыше 5 мг/мл, липидный профиль: холестерин липопротеинов низкой плотности свыше 3,34 ммоль/л, триглицериды свыше 1,46 ммоль/л. Показатель уровня 25(ОН) витамина D крови в обеих группах подростков с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза отрицательно коррелировал с показателями индекса инсулинорезистентности, величины окружности талии, индекса массы тела, суммарного показателя перекисей липидов, С-реактивного белка и мочевой кислоты. **Заключение.** В ходе исследования была подтверждена взаимосвязь 25(ОН) витамина D с факторами атерогенного риска, хроническим воспалительным процессом и инсулинорезистентностью у подростков с жировым гепатозом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атерогенные факторы риска у подростков, дефицит 25(ОН) витамина D, неалкогольная жировая болезнь печени

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Малявская С.И., Лебедев А.В., Кострова Г.Н. Атерогенные нарушения у подростков с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза и различным уровнем витамина D крови: наблюдательное кросс-секционное исследование в двух группах. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2026;33(2):81–91. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-81-91>

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

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

СООТВЕТСВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: научное исследование проведено в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации, одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пр. Троицкий, д. 51, г. Архангельск, 163069, Россия), протокол № 01/02-16 от 03.02.2016. От законных представителей всех пациентов младше 15 лет получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

© Малявская С.И., Лебедев А.В., Кострова Г.Н., 2026

ВКЛАД АВТОРОВ: С.И. Малявская, А.В. Лебедев, Г.Н. Кострова — разработка концепции и дизайна исследования; С.И. Малявская, А.В. Лебедев, Г.Н. Кострова — сбор данных; С.И. Малявская, А.В. Лебедев, Г.Н. Кострова — анализ и интерпретация результатов; С.И. Малявская, А.В. Лебедев, Г.Н. Кострова — обзор литературы, проведение статистического анализа; С.И. Малявская, А.В. Лебедев, Г.Н. Кострова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; С.И. Малявская, А.В. Лебедев, Г.Н. Кострова — 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:** Лебедев Андрей Викторович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: пр. Троицкий, д. 51, г. Архангельск, 163069, Россия. E-mail: andruleb@yandex.ru.

Получена: 15.05.2025 / Получена после доработки: 10.02.2026 / Принята к публикации: 12.03.2026

Atherogenic abnormalities in adolescents with ultrasound-detected fatty liver disease and different blood vitamin D levels: A two-group cross-sectional observational study

Svetlana I. Malyavskaya, Andrej V. Lebedev✉, Galina N. Kostrova

Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Troitsky ave., 51, Arkhangelsk, 163069, Russia

ABSTRACT

Background. The onset of atherosclerosis is often associated with the development of atherogenic changes in lipid and carbohydrate metabolism, which may manifest as metabolic syndrome, visceral obesity, endothelial dysfunction, and nonalcoholic fatty liver disease. It is of interest to study the association of 25(OH)D deficiency with cardiometabolic risk factors, as well as its impact on the development of metabolic and immunological changes. **Objective.** To study the features and prevalence of atherogenic risk factors in adolescents with fatty liver disease and different blood 25(OH)D levels. **Methods.** An observational cross-sectional study was conducted involving 120 adolescents aged 12–17 years (Tanner stages II–V) with ultrasound-detected nonalcoholic fatty liver disease. The participants, all residents of Arkhangelsk, were observed at the outpatient diagnostic and consultation center of the Northern State Medical University (Ministry of Health of the Russian Federation). The primary objective was to assess metabolic and atherogenic abnormalities, along with potential atherogenic risk factors, in adolescents with nonalcoholic fatty liver disease and different blood 25(OH)D levels. The patients were divided into two groups according to the median 25(OH)D value (14.36 ng/mL) of the entire sample: Group 1 ($n = 60$) with levels below the median and Group 2 ($n = 60$) with levels above the median. Atherogenic abnormalities were assessed based on the levels of total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, total lipid peroxides, uric acid, glucose, insulin, and blood C-reactive protein concentration, as well as insulin resistance index. Statistical analysis was performed using STATA (version 12.0, StataCorp., USA), EpiInfo, and EpiTable software. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** Group 1 adolescents exhibited elevated median levels of uric acid, glucose, insulin, insulin resistance index, C-reactive protein, waist circumference, body mass index, and total lipid peroxides, as well as decreased levels of high-density lipoprotein cholesterol. These parameters differed from those observed in Group 2. The findings are supported by a high prevalence of atherogenic abnormalities among adolescents in Group 1: uric acid over 0.36 mmol/L; insulin resistance index over 2.7; glucose over 5.5 mmol/L; insulin over 10 μ U/mL; C-reactive protein over 5 mg/mL; lipid profile (low-density lipoprotein cholesterol over 3.34 mmol/L and triglycerides over 1.46 mmol/L). In both groups of adolescents with ultrasound-detected fatty liver disease, blood 25(OH)D level was negatively correlated with insulin resistance index, waist circumference, body mass index, total lipid peroxides, C-reactive protein, and uric acid. **Conclusion.** The study confirmed an association between 25(OH)D level and atherogenic risk factors, chronic inflammation, and insulin resistance in adolescents with fatty liver disease.

KEYWORDS: atherogenic risk factors, adolescents, 25(OH)D deficiency, nonalcoholic fatty liver disease

FOR CITATION: Malyavskaya S.I., Lebedev A.V., Kostrova G.N. Atherogenic abnormalities in adolescents with ultrasound-detected fatty liver disease and different blood vitamin D levels: A two-group cross-sectional observational study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2026;33(2):81–91. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-81-91>

FUNDING: No funding support was obtained for the research.

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

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the conclusions made in this study can be obtained from the corresponding author upon 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 Declaration of Helsinki standards and was approved by the independent ethics committee (Minutes No. 01/02-16 as of February 3, 2016) of the Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Troitsky ave., 51, Arkhangelsk, 163069, Russia). For patients under the age of 15, written informed voluntary consent to participate in the study was obtained from their legal representatives.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: S.I. Malyavskaya, A.V. Lebedev, G.N. Kostrova — concept formulation and study design; S.I. Malyavskaya, A.V. Lebedev, G.N. Kostrova — data collection; S.I. Malyavskaya, A.V. Lebedev, G.N. Kostrova — analysis and interpretation of the obtained results; S.I. Malyavskaya, A.V. Lebedev, G.N. Kostrova — literature review and statistical analysis; S.I. Malyavskaya, A.V. Lebedev,

G.N. Kostrova — drafting of the manuscript and preparation of its final version; S.I. Malyavskaya, A.V. Lebedev, G.N. Kostrova — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Andrej V. Lebedev, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pathological Physiology Department, Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Troitsky ave., 51, Arkhangelsk, 163069, Russia. E-mail: andruleb@yandex.ru.

Received: 15.05.2025 / **Received after revision:** 10.02.2026 / **Accepted:** 12.03.2026

ВВЕДЕНИЕ

Атерогенные сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время лидируют среди причин смертности в мире и Российской Федерации [1]. Изучение и разработка методов профилактики и ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза признаны важнейшими задачами медицинской науки [2, 3]. Инициализация атеросклеротического процесса часто взаимосвязана с развитием атерогенных изменений липидного и углеводного обменов, проявлением которых могут быть метаболический синдром, висцеральное ожирение, эндотелиальная дисфункция, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и т. д. [4, 5].

НАЖБП представляет собой спектр гепатобилиарных нарушений, от жирового гепатоза до неалкогольного стеатогепатита [5], гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени, и стала одним из самых часто встречаемых заболеваний среди хронической патологии печени [6–9]. Причем НАЖБП характеризуется высокой распространенностью [10–12] и наличием взаимосвязей с ключевыми патогенетическими звеньями атерогенеза и в детском возрасте [5, 13, 14]. Одним из актуальных факторов риска атерогенных метаболических нарушений в детской популяции является дефицит 25(ОН) витамина D [15]. Актуальность исследований по распространенности дефицита витамина D в мире во всех возрастных группах несомненна [16, 17]. Сегодня доказана взаимосвязь дефицита витамина D с атерогенными факторами риска, эндотелиальной дисфункцией, хроническим воспалением, патологией сердечно-сосудистой и иммунной системы, обмена веществ и генетических перестроек [18–20].

Патогенетические аспекты метаболического синдрома и метаболически активного ожирения представлены инсулинорезистентностью, дислипидемией, нарушениями пуринового обмена, активацией процессов перекисного окисления липидов и белков с нарушениями защитного действия антиоксидантной системы, тесно взаимосвязаны с НАЖБП и низким уровнем витамина D в крови [20, 21]. При этом хроническое воспаление и перекисное окисление нарушают эластические свойства сосудистой стенки, способствуют перекисной модификации липопротеидов низкой плотности, разрушают мембрану и внутриклеточные структуры клеток организма, изменяют концентрации ионов по обе стороны мембраны, нарушают функции сигнальных и транспортных систем, что может быть одним

из патогенетических факторов инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии, гиперурикемии, и могут активировать процессы повреждения гепатоцитов и развитие атеросклероза [22, 23].

Таким образом, представляет интерес изучение особенностей и взаимосвязей атерогенных клинко-метаболических нарушений при различном уровне обеспеченности витамином D у детей и подростков с жировым гепатозом.

Цель исследования — изучить особенности и частоту встречаемости метаболических атерогенных нарушений у подростков с жировым гепатозом в зависимости от уровня 25(ОН) витамина D в крови.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа выполнена по дизайну наблюдательного поперечного (кросс-секционного) исследования 120 подростков 12–17 лет (стадии развития вторичных половых признаков II–V по Д.М. Таннеру¹) с неалкогольной жировой болезнью печени, проживающих в г. Архангельске, проходивших амбулаторное наблюдение в консультативно-диагностической поликлинике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России).

Условия проведения

Инструментально-диагностические исследования, а также забор биологического материала для клинко-лабораторных исследований проведены в консультативно-диагностической поликлинике ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России. Биохимические и иммунологические исследования проведены в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России. Период проведения исследования: с апреля по май 2021 года.

Критерии соответствия

Критерии включения

Возраст 12–17 лет; стадии развития вторичных половых признаков II–V по Д.М. Таннеру²; неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) (жировой гепатоз) K76.0, K75.8 (по МКБ-10), подтвержденная при ультразвуковом исследовании; наличие письменного информированного

¹ Beller FK, Borsos A, Kieback D, Csoknyay J, Lampe L. Geschlechtsentwicklung: Die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale — die Tannerstadien 25 Jahre später [Sexual development: development of secondary sex characteristics — Tanner stages 25 years later]. *Zentralbl Gynakol.* 1991;113 (9):499–509. German.

² Там же.

добровольного согласия на участие в исследовании от законных представителей (родителей) пациентов до 15 лет и от пациентов старше 15 лет.

Критерии не включения

Наличие острых и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, в том числе инфекционных; генетических синдромов; прием медикаментов, вызывающих лекарственно-ассоциированную жировую болезнь печени (ЛЖБП); наличие в анамнезе недостаточности витамина D, рахит; другие гепатобилиарные патологии и врожденные аномалии.

Критерии исключения

Отказ законных представителей (родителей) или пациента от продолжения исследования; появление жалоб на плохое самочувствие, при проведении обследования выявление признаков острых и/или обострения хронических заболеваний.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Для установления ультразвуковых характеристик при диагностике НАЖБП (жировой гепатоз) использованы критерии диагностики согласно рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России и Российского научного медицинского общества терапевтов 2021 г. [5]: диффузная гиперэхогенность печени («яркая белая печень»); нечеткость и обеднение сосудистого рисунка; увеличение эхогенности печени по сравнению с почками; дистальное затухание эхосигнала. Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости проводилось на аппарате GE Vivid S60 (GE Healthcare (General Electric), США/Норвегия) в В-режиме с использованием конвексного датчика, частотой 1,4–6,0 Гц, в зависимости от возраста, веса и роста, а также в режимах цветного и импульсно-волнового доплера.

Оценку уровня 25(ОН) витамина D (общий) крови осуществляли иммуноферментным методом с использованием наборов DRG Instruments (GmbH, Германия) согласно инструкции производителя³. Забор крови проводился в утренние часы из локтевой вены с соблюдением голодной диеты 12 часов. Интерпретация уровня концентрации осуществлялась согласно критериям Международного общества эндокринологов: 10 нг/мл — глубокий дефицит; 10–19 нг/мл — дефицит; 20–30 нг/мл — недостаточность; 30–80 нг/мл — норма⁴.

Подбор участников в группы

По результатам исследования с учетом медианного уровня 25(ОН) витамина D крови (14,36 [8,62; 19,93] нг/мл) сформированы 2 группы: группа 1 — подростки с жировым гепатозом и уровнем 25(ОН) витамина D менее медианного значения ($n = 60$); группа 2 — подростки

с жировым гепатозом и уровнем 25(ОН) витамина D более медианного значения ($n = 60$).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Целевым показателем исследования являлась оценка метаболических и атерогенных нарушений, а также возможных факторов атерогенного риска у подростков с различным уровнем 25(ОН) витамина D и НАЖБП (жировым гепатозом).

Дополнительные показатели исследования

Не исследовали.

Методы измерения целевых показателей

Антропометрическое исследование включало определение роста (см), массы тела (кг), окружности талии (см), индекса массы тела (ИМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$) и осуществлялось в ходе диагностического приема у педиатра.

Забор крови осуществляли в утренние часы (8–9 часов) при условии соблюдения голодной диеты в течение 12 часов из локтевой вены, за 30 минут до исследования исключалось физическое и эмоциональное перенапряжение.

Показатели общего холестерина (ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), холестерина липопротеинов высокой плотности (ммоль/л), мочевой кислоты (ммоль/л), глюкозы (ммоль/л), инсулина (мкМЕ/мл) определялись на автоматическом биохимическом анализаторе COBAS-MIRA-S (Hoffmann-La Roche, Швейцария) с помощью реагентов фирмы DiaSys Diagnostic Systems (Германия). Концентрацию С-реактивного белка (мг/мл) крови определяли высокочувствительным методом иммуноферментного анализа. Устанавливали суммарный показатель перекисей липидов (мкмоль/л)⁵.

Показатель холестерина липопротеинов низкой плотности (ммоль/л) рассчитывали по формуле W.T. Friedewald [24]. Индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали по формуле: $\text{HOMA-IR} = \text{инсулин (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза крови (ммоль/л)} / 22,5^6$.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

С целью отсутствия искажающих факторов и конфаундеров (внесены в критерии не включения), исследование было проведено в весеннем сезоне.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет выборки пациентов для данного исследования не производился.

Статистические методы

С помощью программы STATA (версия 12.0 (Stata Corp., США), EpiInfo, EpiTable) была проведена статистическая

³ DRG Instruments GmbH, Deutschland. Available: <https://www.drg-diagnostics.de/17-1-suchergebnis.html>

Союз педиатров России, Российская ассоциация эндокринологов, Ассоциация медицинских генетиков, Национальная ассоциация детских реабилитологов. Недостаточность витамина D. Рахит. Клинические рекомендации. 2021.

Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ, 2018.

⁴ Там же.

⁵ Чернышева Е. Н., Панова Т. Н., Донская М. Г. Процессы перекисного окисления липидов и преждевременное старение при метаболическом синдроме. Кубанский научный медицинский вестник. 2013;1 (136):181–184.

⁶ Там же.

обработка полученных результатов исследования. Согласно критериям Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова оценена нормальность распределения количественных показателей исследования. Статистический анализ полученных в ходе исследования данных проводили непараметрическими методами, так как распределение количественных данных отличалось от нормального. Описательная статистика результатов исследования представлена в виде медианы (Me), первого и третьего квартилей [Q_1 ; Q_3]. Критерий Манна — Уитни применяли при сравнении показателей независимых групп. Показатели частоты встречаемости атерогенных нарушений представлены в виде доли и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Непараметрический критерий χ^2 Пирсона использовали при сравнении долей в группах. Непараметрический коэффициент Спирмена применяли для исследования связей между количественными показателями с числовым распределением, отличающимся от нормального распределения. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В исследование согласились принять участие 132 человека, прошедших оценку по критериям соответствия. 12 человек были исключены из исследования по следующим причинам: 1 — в ходе более детального изучения анамнеза выявлено, что пациент применяет медикаменты, вызывающие лекарственно-ассоциированную жировую болезнь печени; 9 — перед забором крови для оценки показателей метаболических и атерогенных нарушений заболели ОРВИ у 2 — произошло обострение хронических заболеваний. Таким образом в исследование вошли 120 пациентов. После оценки уровня 25(ОН) витамина D для изучения показателей атерогенных нарушений пациенты были распределены на группы: подростки с жировым гепатозом и уровнем 25(ОН) витамина D менее значения медианы 14,36 нг/мл ($n = 60$) и подростки с жировым гепатозом и 25(ОН)D более значения медианы 14,36 нг/мл ($n = 60$). Значения медианы получены на всей выборке с количеством детей, равным 120 (рис.).

Характеристики выборки (групп) исследования

По результатам поперечного исследования в общей выборке подростков 12–17 лет с жировым гепатозом ($n = 120$) глубокий дефицит 25(ОН) витамина D (уровень менее 10 нг/мл) был выявлен у 25,83 % подростков с 95 % ДИ [18,84–34,33] ($n = 31$), дефицит 25(ОН)D (уровень 10–19 нг/мл) — у 54,17 % с 95 % ДИ [45,26–62,81] ($n = 65$), недостаточность 25(ОН)D (уровень 20–30 нг/мл) — 15,83 % с 95 % ДИ [10,38–23,41] ($n = 19$), нормальные показатели 25(ОН)D (уровень более ≥ 30 нг/мл) — у 4,17 % с 95 % ДИ [1,79–9,38] ($n = 5$). Медианное значение 25(ОН)D у подростков основной выборки с инструментальными признаками жирового гепатоза по данным ультразвуковой диагностики составило 14,36 [8,62; 19,93] нг/мл.

В связи с очень высокой частотой у подростков низкого уровня 25(ОН)D крови с инструментальными признаками

жирового гепатоза применяли ранжирование по показателю медианы 25(ОН)D крови с образованием двух групп. Группа 1 включала подростков с уровнем ниже медианы 14,36 нг/мл ($n = 60$), а группа 2 — с уровнем выше медианы ($n = 60$).

Характеристику двух сравниваемых групп проводили по частоте встречаемости избыточной массы тела, ожирения, а также по стадиям полового созревания согласно классификации стадий полового развития по Д. М. Таннеру, по полу и по возрасту, что указано в таблице 1.

В группе 1 мальчики составили 51,7 % с 95 % ДИ [39,02–64,31], девочки — 48,3 % с 95 % ДИ [35,69–60,98]. В группе 2 мальчики составили 56,7 % с 95 % ДИ [44,13–69,21], девочки — 43,3 % с 95 % ДИ [30,79–55,87]. Для двух сравнений получен уровень значимости различий, равный

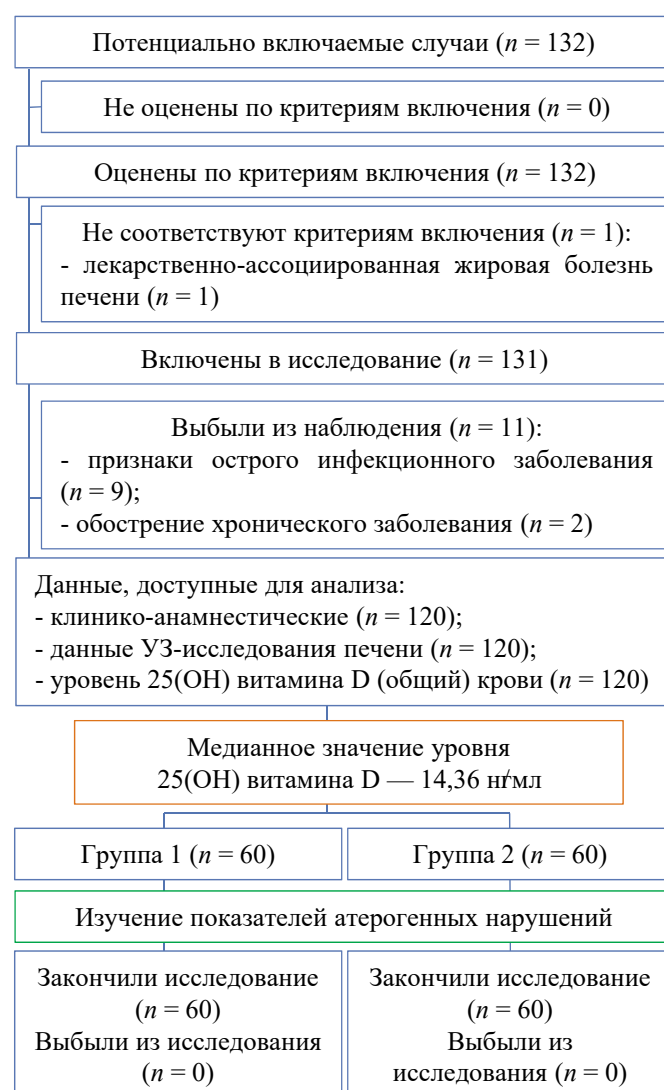


Рис. Блок-схема дизайна исследования

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

Fig. Block diagram of the study design

Note: The block diagram was created by the authors (as per STROBE recommendations).

Abbreviation: US — ultrasonography.

Таблица 1. Количество подростков и их доли по стадиям полового созревания по классификации Д. М. Таннера, по полу, по возрасту, по встречаемости избыточной массы тела и ожирения

Table 1. Number and proportion of adolescents by Tanner stage, sex, age, and prevalence of overweight and obesity

Признак	Группа 1 (n = 60)		Группа 2 (n = 60)		Уровень значимости, <i>p</i>
	абс.	отн. %	абс.	отн. %	
Пол					
Мальчики	31	51,7	34	56,7	0,583
Девочки	29	48,3	26	43,3	0,583
Стадии полового созревания (по Д. М. Таннеру)					
II и III	28	46,7	31	51,7	0,582
IV и V	32	53,3	29	48,3	0,584
Масса тела					
Ожирение	42	70,0	36	60,0	0,251
Избыточная масса тела	11	18,3	15	25,0	0,376
Возраст					
Подгруппа 12–14 лет	25	41,7	35	58,3	0,068
Подгруппа 15–17 лет	35	58,3	25	41,7	0,068

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: The table is compiled by the authors.

$p = 0,583$ по критерию хи-квадрат и для доли мальчиков между группами, и для доли девочек между группами. Статистически значимых различий по полу не выявлено (табл. 1).

Аналогично не установлено статистически значимых различий в количестве детей и их долей по стадиям полового созревания (по Д. М. Таннеру), так как по критерию хи-квадрат Пирсона для количества подростков со II и III стадиями полового развития доли, равной 46,7%, с 95% ДИ [34,04–59,29], для группы 1 и доли, равной 51,7%, с 95% ДИ [39,02–64,31], между сравниваемыми группами уровень значимости равен $p = 0,582$, а для количества подростков со IV и V стадиями полового развития доли, равной 53,3%, с 95% ДИ [40,71–65,96] для группы 1 и доли, равной 48,3%, с 95% ДИ [35,69–60,98] для группы 2 между сравниваемыми группами уровень значимости равен $p = 0,584$. Статистически значимых различий по стадиям полового развития не выявлено (табл. 1).

По возрасту между сравниваемыми группами для stratифицированных подгрупп с возрастом 12–14 и 15–17 лет не было выявлено значимого различия ни для младшей возрастной подгруппы с долей, равной 41,7% с 95% ДИ [29,19–54,14], для группы 1 против доли, равной 58,3% с 95% ДИ [45,86–70,81], для группы 2 ($p = 0,068$), ни для старшей возрастной подгруппы с долей, равной 58,3%, с 95% ДИ [45,86–70,81], для группы 1 против доли, равной 41,7%, с 95% ДИ [29,19–54,14], для группы 2 ($p = 0,068$). Статистически значимых различий по возрасту не выявлено (табл. 1).

Частота ожирения в группе 1 составила 70,0% с 95% ДИ [58,40–81,60] против частоты в группе 2, которая равна 60,0% с 95% ДИ [47,60–72,40] при уровне значимости, равном по критерию хи-квадрат $p = 0,251$. Статистически значимых различий по частоте детей с ожирением не выявлено (табл. 1).

Для избыточной массы тела доля подростков в группе 1 составила 18,3% с 95% ДИ [8,54–28,12] против анало-

гичной доли в группе 2, равной 25,0%, с 95% ДИ [14,04–35,96] и уровнем значимости $p = 0,376$. Статистически значимых различий по доле детей с избыточной массы тела не выявлено (табл. 1).

Обобщая анализ, можно сказать, что группы 1 и 2 сопоставимы по вышеуказанным признакам.

Основные результаты исследования

Значения концентрации 25(ОН) витамина D в выделенных группах были проанализированы на нормальность распределения для каждой группы, и в обеих группах гипотеза о соответствии нормальному распределению была отклонена. Для описания центра распределения применяли медиану и первый и третий квартили: $Me [Q_1; Q_3]$. Сравнение значений медиан в группах осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Медианный уровень 25(ОН) витамина D после разделения больных по группам в группе 1 составил 10,96 нг/мл, в группе 2 — 16,18 нг/мл (табл. 2).

В исследуемых группах оценивали медианные уровни факторов риска атерогенеза (табл. 2) и частоту клинико-метаболических атерогенных нарушений атерогенеза (табл. 3).

По результатам исследования для группы 1 выявлены более высокие значения показателей индекса массы тела и окружности талии по сравнению с группой 2: 83,75 кг/м²; 25,60 см и 73,31 кг/м²; 22,95 см соответственно (различия статистически значимы, 0,010 и 0,003 соответственно, табл. 2).

У детей группы 1 наблюдались более высокие медианные значения С-реактивного белка в крови, указывающего на хроническое воспаление, по сравнению с группой 2 (различия статистически значимы, 0,028, табл. 2).

У подростков группы 1 наблюдались более высокие показатели перекисного окисления липидов по сравнению с теми, у кого уровень витамина D был высоким (различия статистически значимы, 0,015, табл. 2).

Таблица 2. Показатели метаболических атерогенных нарушений у детей исследуемых групп с инструментальными признаками жирового гепатоза и различными уровнями 25(OH) витамина D крови, Ме [Q_1 ; Q_3]

Table 2. Markers of metabolic and atherogenic abnormalities in the studied groups of adolescents with ultrasound-detected fatty liver disease and different blood 25(OH)D levels, Me [Q_1 ; Q_3]

Показатели	Группа 1 (n = 60)	Группа 2 (n = 60)	Уровень значимости, p
25(OH)витамин D, нг/мл	10,96 [6,34; 14,13]	16,18 [15,20; 22,95]	0,010
Индекс массы тела, кг/м ²	25,60 [22,80; 30,05]	22,95 [19,97; 26,83]	0,003
Окружность талии, см	83,75 [72,56; 93,82]	73,31 [64,92; 86,25]	0,010
Триглицериды, ммоль/л	0,87 [0,60; 1,32]	0,85 [0,58; 1,07]	0,163
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,28 [1,19; 1,67]	1,37 [1,17; 1,75]	0,045
Общий холестерин, ммоль/л	4,99 [3,78; 5,66]	4,09 [3,66; 4,84]	0,565
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	2,39 [1,71; 2,97]	2,30 [1,87; 2,79]	0,367
Суммарный показатель перекисей липидов, мкмоль/л	662,19 [419,33; 983,17]	501,59 [396,67; 868,50]	0,015
Глюкоза, ммоль/л	4,67 [4,19; 4,86]	4,53 [4,2; 5,18]	0,042
Индекс НОМА-IR, ЕД	2,83 [1,80; 6,65]	2,16 [1,38; 2,90]	0,033
Инсулин, мкМЕ/мл	14,25 [8,69; 30,02]	9,88 [6,65; 14,32]	0,025
С-реактивный белок, мг/мл	2,67 [1,41; 3,46]	1,99 [1,11; 2,57]	0,028
Мочевая кислота, ммоль/л	0,34 [0,26; 0,39]	0,28 [0,23; 0,32]	0,036

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).

Note: The table is compiled by the authors. Abbreviation: НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

В группе 2 вырос «хороший» холестерин (липопротеинов высокой плотности) и при этом снизился «плохой» холестерин (липопротеинов низкой плотности и, вероятно, триглицериды с 0,87 до 0,85 ммоль/л, хотя там разница незначима, $p = 0,163$). В итоге уровень общего холестерина остался статистически одинаковым, так как снижение липопротеинов низкой плотности компенсировало рост липопротеинов высокой плотности. Общий холестерин «выровнялся». Это свидетельствует о благоприятном сдвиге в структуре липидного спектра — увеличении атерогенной фракции на фоне тенденции к снижению проатерогенных липопротеинов (холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов), что и объясняет близкие значения суммарного холестерина в обеих группах.

По общему холестерину разброс в группах очень большой (в группе 1: от 3,78 до 5,66; в группе 2: от 3,66 до 4,84). Из-за такого сильного перекрытия («шума») данных статистический критерий не нашел значимой разницы

($p = 0,565$), хотя медианные числа (4,99 и 4,09) отличаются почти на единицу. По холестерину липопротеинов высокой плотности разброс данных оказался меньше (1,19–1,67 и 1,17–1,75), и даже небольшая разница в медианах (1,28 против 1,37) стала статистически значимой ($p = 0,045$).

Частота повышенного уровня С-реактивного белка, более 5 мг/мл, была выше в группе 1 (46,67%) против 28,33% в группе 2 (табл. 3) при $\chi^2 = 4,30$; 0,038.

В группе 1 выявлена более высокая частота индекса НОМА-IR более 2,7 ЕД — 56,67% с 95% ДИ [44,10–68,43], уровня глюкозы крови более 5,5 ммоль/л 18,33% с 95% ДИ [10,56–29,92], инсулина крови более 10 мкМЕ/мл 76,67% с 95% ДИ [64,56–85,56] по сравнению с подростками группы 2—36,67% с 95% ДИ [25,62–49,32], 5,00% с 95% ДИ [1,71–13,70], 46,67% с 95% ДИ [34,63–59,11] соответственно (различия статистически значимы, $\chi^2 = 4,82$; 5,18; 11,42; 0,028; 0,023; <0,001, табл. 3).

Таблица 3. Показатели частоты метаболических атерогенных нарушений у детей сравниваемых групп % [95 % ДИ] (n)
Table 3. Prevalence of metabolic and atherogenic abnormalities in the study groups % [95 % CI] (n)

Признак	Группа 1 (n = 60)	Группа 2 (n = 60)	χ^2	Уровень значимости, p
Мочевая кислота более 0,36 ммоль/л	46,67 [34,63–59,11] (28)	26,67 [17,13–39,01] (16)	5,17	0,023
Индекс НОМА-IR более 2,7 ЕД	56,67 [44,10–68,43] (34)	36,67 [25,62–49,32] (22)	4,82	0,028
Глюкоза более 5,5 ммоль/л	18,33 [10,56–29,92] (11)	5,00 [1,71–13,70] (3)	5,18	0,023
Инсулин более 10 мкМЕ/мл	76,67 [64,56–85,56] (46)	46,67 [34,63–59,11] (28)	11,42	<0,001
Общий холестерин более 5,2 ммоль/л	15,00 [8,10–26,11] (9)	11,67 [5,77–22,18] (7)	0,29	0,591
Холестерин липопротеинов низкой плотности более 3,34 ммоль/л	41,67 [30,06–54,27] (25)	20,00 [11,83–31,78] (12)	6,60	0,010
Холестерин липопротеинов высокой плотности, менее 0,9 ммоль/л	16,67 [9,31–28,03] (10)	10,00 [4,66–20,15] (6)	1,15	0,283
Триглицериды более 1,46 ммоль/л	48,33 [36,18–60,69] (29)	25,00 [15,78–37,23] (15)	7,03	0,008
С-реактивный белок более 5 мг/мл	46,67 [34,63–59,11] (28)	28,33 [18,51–40,77] (17)	4,30	0,038

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance); ДИ — доверительный интервал.

Note: The table is compiled by the authors. Abbreviations: HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; CI — confidence interval.

При оценке пуринового обмена, маркера атерогенного риска (гиперурикемии), у подростков группы 1 наблюдались более высокие медианные значения показателя концентрации мочевой кислоты в крови по сравнению с подростками группы 2 (табл. 2) и более высокая частота уровня мочевой кислоты крови более 0,36 ммоль/л — в группе 1 частота равна 46,67 % с 95 % ДИ [34,63–59,11] против группы 2: частота равна 26,67 % с 95 % ДИ [17,13–39,01]; $\chi^2 = 5,17$; 0,023.

Оценивали в исследуемых группах медианные показатели и частоту нарушений липидного спектра крови — классического индикатора и фактора атерогенного риска. У подростков группы 1 по сравнению с детьми группы 2 отмечались более низкие значения антиатерогенного фактора — холестерина липопротеинов высокой плотности крови (различия статистически значимы, 0,045, табл. 2). При сравнении частоты дислипидемий в группе 1 отмечалась более высокая частота уровня холестерина липопротеинов низкой плотности более 3,34 ммоль/л, равная 41,67 %, с 95 % ДИ [30,06–54,27] и триглицеридов крови более 1,46 ммоль/л — 48,33 % с 95 % ДИ [36,18–60,69] по сравнению с детьми группы 2 — с частотой, равной 20,00 %, с 95 % ДИ [11,83–31,78] и 25,00 % с 95 % ДИ [15,78–37,23]; $\chi^2 = 6,60$ и 7,03; 0,010 и 0,008 соответственно (табл. 3).

При сравнении липидного спектра у подростков с жировым гепатозом по УЗИ и низким уровнем 25(ОН) витамина D (меньше медианы) и у подростков с высоким уровнем 25(ОН) витамина D (больше медианы) обнаружены статистически незначимые различия: концентрация обще-

го холестерина и триглицеридов (различия статистически не значимы, $p = 0,555$; $p = 0,163$ соответственно, табл. 2), но низкий уровень антиатерогенного холестерина липопротеинов высокой плотности (различия статистически значимы, $p = 0,045$, табл. 2).

Рассматривая первичные данные для обеих групп сразу, в исследовании подростков с инструментальными признаками жирового гепатоза обнаружена отрицательная корреляция умеренной силы (значения коэффициента корреляции $0,3 < r < 0,7$) уровня 25(ОН) витамина D с окружностью талии ($r = -0,48$; $p < 0,001$), индексом массы тела ($r = -0,39$; $p < 0,001$), общим уровнем перекисей липидов ($r = -0,44$; $p = 0,015$), индексом НОМА-IR ($r = -0,55$; $p < 0,001$), С-реактивным белком ($r = -0,31$; $p = 0,007$) и мочевой кислотой в крови ($r = -0,38$; $p = 0,001$).

Дополнительные результаты исследования

Не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В группе подростков с инструментальными признаками жирового гепатоза по данным ультразвукового исследования и с показателями 25(ОН) витамина D меньше медианного значения (группа 1) наблюдались повышенные медианные уровни концентрации мочевой кислоты, глюкозы, инсулина, индекса НОМА-IR, С-реактивного белка, окружности талии, индекса массы тела и суммарного показателя перекисей липидов, а также пониженные уровни холестерина ЛВП. Эти показатели отличались от группы с высоким уровнем 25(ОН) витамина D

(группа 2). Изменения подтверждаются повышенной частотой атерогенных нарушений у подростков группы 1: мочевая кислота свыше 0,36 ммоль/л, индекс НОМА-IR более 2,7 ед., глюкоза свыше 5,5 ммоль/л, инсулин свыше 10 мкМЕ/мл, С-реактивный белок свыше 5 мг/мл, липидный профиль — холестерин ЛПНП свыше 3,34 ммоль/л, триглицериды свыше 1,46 ммоль/л. Показатель уровня 25(ОН) витамина D крови в обеих группах подростков с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза отрицательно коррелировал с показателями индекса НОМА-IR, величины окружности талии, индекса массы тела, суммарного показателя перекисей липидов, С-реактивного белка и мочевой кислоты.

Ограничения исследования

Положительными сторонами проведенного исследования являются изучение у подростков атерогенных метаболических изменений и выявление сопряженности факторов риска атерогенности. К недостаткам исследования можно отнести ограниченное количество обследованных пациентов в основной группе с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза (исследование проведено только в рамках одного медицинского учреждения г. Архангельска), а также проведение исследования на протяжении только одного сезона (весеннего), что, в свою очередь, не позволяет проанализировать сезонные колебания показаний. Это требует продолжения научной работы с организацией проспективного исследования с увеличением объема выборки и выделением дополнительных подгрупп с наличием различных атерогенных факторов.

Интерпретация результатов исследования

При проведении исследования выявлена ассоциация низкого уровня 25(ОН) витамина D крови у пациентов с признаками жирового гепатоза по данным ультразвуковой диагностики, а также с наличием клинико-метаболических атерогенных изменений. Корреляционный анализ подтвердил отрицательную связь между маркерами перекисного окисления липидов, хронического воспаления, абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и уровнем витамина D. Низкий уровень 25(ОН) витамина D может способствовать развитию проатерогенных нарушений и быть связанным с патогенезом НАЖБП, включая провоспалительные процессы и инсулинорезистентность, учитывая иммуномодулирующее влияние витамина D на уровень провоспалительных цитокинов [25–27].

Недостаточность 25(ОН) витамина D рассматривается как один из важных факторов риска метаболических нарушений, наблюдательные научные исследования показывают значение дефицита и недостаточности 25(ОН) витамина D в процессах, связанных с атерогенными нарушениями: с влиянием на структуру и функцию эндотелия, тонус и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, процессы воспаления и перекисного окисления, изменения и нарушения липидного обмена [28]. По данным научных исследований выявлена взаимосвязь недостаточности

и дефицита 25(ОН) витамина D с атерогенными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [29]. В связи с выявленной в ходе исследования высокой частотой недостаточности 25(ОН) витамина D среди подростков в г. Архангельске необходимо продолжить изучение взаимосвязей выявленных атерогенных метаболических нарушений в группе с НАЖБП со сниженной концентрацией 25(ОН) витамина D в крови.

Патогенез изменений может быть основан на взаимосвязи патогенного влияния 25(ОН) витамина D у подростков с жировым гепатозом с усугублением и, возможно, дополнительной инициацией патогенетических звеньев инсулинорезистентности, изменений обмена веществ, хронического воспаления и процессов перекисного окисления [28]. При недостаточном уровне 25(ОН) витамина D в организме человека через изменение процессов регуляции экспрессии генов и работы рецепторов к 25(ОН) витамину D активируются процессы, повышающие уровень провоспалительных цитокинов, стимулируются пролиферация и активация макрофагов и Т-лимфоцитов, усиливается иммунная активность, что может приводить к атерогенным метаболическим нарушениям. [30]. При недостаточности 25(ОН) витамина D нарушаются процессы жизнедеятельности и регуляция эндотелиальных клеток, пролиферация и изменение апоптоза гладкомышечных клеток [20].

Исследования подтверждают наличие связи дефицита 25(ОН) витамина D с развитием хронического воспаления, нарушениями углеводного обмена и инсулинорезистентности у взрослых [28, 29]. Дефицит 25(ОН) витамина D может быть связан с нарушением липидного обмена и развитием дислипидемии, включая изменения обмена триглицеридов в печени и снижение липолиза. [31, 32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках проведенного исследования у подростков с жировым гепатозом установлена взаимосвязь 25(ОН) витамина D и показателей, характеризующих хронический воспалительный процесс, нарушение липидного спектра крови, инсулинорезистентность и повышенный уровень мочевой кислоты. Это обуславливает необходимость мониторинга 25(ОН) витамина D у подростков с НАЖБП, особенно при атерогенных нарушениях, и у пациентов с признаками жирового гепатоза для формирования групп риска, профилактики, диагностики, и лечения НАЖБП. Высокая частота недостаточности 25(ОН) витамина D среди подростков в г. Архангельске, выявленная в исследовании, и ее связь с атерогенными нарушениями требует более углубленного изучения взаимосвязи сниженной концентрации 25(ОН) витамина D в крови с атерогенными клиническими и метаболическими нарушениями в группе пациентов с жировым гепатозом. Результаты исследования подчеркивают необходимость проведения мероприятий, направленных на профилактику и коррекцию сниженного уровня 25(ОН) витамина D в крови у подростков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, Gale CP, Maggioni AP, Petersen SE, Huculeci R, Kazakiewicz Z, Rubio VB, Ignatiuk B, Raisi-Estabragh Z, Pawlak A, Karagiannis E, Treskes R, Gaita D, Beltrame JF, McConnachie A, Bardinet I, Graham I, Flather M, Elliott P, Mossialos EA, Weidinger F, Achenbach S. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021: Executive Summary. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;8(4):377–382. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcac014>
2. Сатывалдиев М.Э., Абылов К.Т., Абдуллаева Ж.Д. Патогенетические особенности поражения сердца при метаболическом синдроме у лиц молодого и среднего возраста. *Бюллетень науки и практики*. 2022;8(4):307–312. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/77/33>
3. Фролова Е.А., Максина Д.В., Фролов С.А. Ранняя диагностика и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц молодого возраста. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021;12-2(114):187–189 (In Russ.). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.114.12.070>
4. Фролова Е.А., Максина Д.В., Фролов С.А. Early diagnosis and prevention of cardiovascular diseases among young people. *International Research Journal*. 2021;12-2(114):187–189 (In Russ.). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.114.12.070>
5. Кисляк О.А., Леонтьева И.В., Стародубова А.В., Александров А.А., Бубнова М.Г., Вараева Ю.Р., Камалова А.А., Козлова Л.В., Павловская Е.В., Полунина Д.А., Ревякина В.А., Розанов В.Б., Садыкова Д.И., Слестникова Е.С., Строкова Т.В., Ушакова С.А. Евразийские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте (2023). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2023;3:6–35. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-6-35>
6. Kislyak OA, Leontyeva IV, Starodubova AV, Alersandrov AA, Bubnova MG, Varavaeva YuR, Kamalova AA, Kozlova LV, Pavlovskaya EV, Polunina DA, Revyakina VA, Rozanov VB, Sadykova DI, Slastnikova ES, Strokova TV, Ushakova SA. Eurasian clinical guidelines for the prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence (2023). *Eurasian heart journal*. 2023;3:6–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-6-35>
7. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М., Маев И.В., Мартынов А.И., Ройтберг Г.Е., Хлынова О.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ардатская М.Д., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Буеверов А.О., Виницкая Е.В., Волянец Г.В., Еремина Е.Ю., Гриневич В.Б., Долгушина А.И., Казюлин А.Н., Кашкина Е.И., Козлова И.В., Конев Ю.В., Корочанская Н.В., Кравчук Ю.А., Ли Е.Д., Лоранская И.Д., Махов В.М., Мехтиев С.Н., Новикова В.П., Остроумова О.Д., Павлов Ч.С., Радченко В.Г., Самсонов А.А., Сарсенбаева А.С., Сайфутдинов Р.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Стефанюк О.В., Тарасова Л.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хавкин А.И., Цыганова Ю.В., Шархун О.О. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;185(1):4–52. <http://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>
8. Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovity SV, Drapkina OM, Maev IV, Martynov AI, Roytberg GE, Khlynova OV, Abdulganieva DI, Alekseenko SA, Ardatskaya MD, Bakulin IG, Bakulina NV, Bueverov AO, Vinitskaya EV, Volynets GV, Eremina EYu, Grinevich VB, Dolgushina AI, Kazyulin AN, Kashkina EI, Kozlova IV, Konev YuV, Korochanskaya NV, Kravchuk YuA, Lee ED, Loranskaya ID, Makhov VM, Mekhtiev SN, Novikova VP, Ostroumova OD, Pavlov ChS, Radchenko VG, Samsonov AA, Sarsenbaeva AS, Sayfutdinov RG, Seliverstov PV, Sitkin SI, Stefanyuk OV, Tarasova LV, Tkachenko EI, Uspensky YuP, Fominykh YuA, Khavkin AI, Tsyganova YuV, Sharkhun OO Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>
9. Fouad Y, Alborae M, Shiha G. Epidemiology and diagnosis of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Hepatol Int*. 2024;18(Suppl2):827–833. <https://doi.org/10.1007/s12072-024-10704-3>
10. Forlano R, Sigon G, Mullish BH, Yee M, Manousos P. Screening for NAFLD-Current Knowledge and Challenges. *Metabolites*. 2023;13(4):536. <https://doi.org/10.3390/metabo13040536>
11. Lazarus JV, Mark HE, Allen AM, Arab JP, Carrieri P, Noureddin M, Alazawi W, Alkhouri N, Alqahtani SA, Arrese M, Bataller R, Berg T, Brennan PN, Burra P, Castro-Narro GE, Cortez-Pinto H, Cusi K, Dedes N, Duseja A, Francque SM, Hagström H, Huang TT, Wajcman DI, Kautz A, Kopka CJ, Krag A, Miller V, Newsome PN, Rinella ME, Romero D, Sarin SK, Silva M, Spearman CW, Tsochatzis EA, Valenti L, Villo-ta-Rivas M, Zelber-Sagi S, Schattenberg JM, Wong VW, Younossi ZM; Healthy Livers, Healthy Lives Collaborators. A global research priority agenda to advance public health responses to fatty liver disease. *J Hepatol*. 2023;79(3):618–634. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.035>
12. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z, Cohen DE, Horton JD, Pressman GS, Toth PP; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(6):e168–e185. <https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000153>
13. Peng L, Wu S, Zhou N, Zhu S, Liu Q, Li X. Clinical characteristics and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in children with obesity. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02595-2>
14. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313–319. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155>
15. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313–319. <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155>
16. Li J, Ha A, Rui F, Zou B, Yang H, Xue Q, Hu X, Xu Y, Henry L, Barakat M, Stave CD, Shi J, Wu C, Cheung R, Nguyen MH. Meta-analysis: global prevalence, trend and forecasting of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents, 2000–2021. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Aug;56(3):396–406. <https://doi.org/10.1111/apt.17096>
17. Chin J, Mori TA, Adams LA, Beilin LJ, Huang RC, Olynyk JK, Ayonrinde OT. Association between remnant lipoprotein cholesterol levels and non-alcoholic fatty liver disease in adolescents. *JHEP Rep*. 2020;2(6):100150. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100150>
18. Sunil B, Ashraf AP. Childhood Hypertriglyceridemia: Is It Time for a New Approach? *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(4):265–275. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01000-2>
19. Colombo C, Fabiano V, Labati L, Loiodice M, Ceruti D, Campi I, Cuneo V, Zuccotti G, Calcaterra V. Vitamin D, adiposity, and cardiometabolic risk: Insights from a multivariable cross-sectional study. *Obes Res Clin Pract*. 2026;20(1):43–51. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2025.12.005>
20. Тихонов С.В., Трошина Е.А., Васильева М.К., Скибо И.И., Пешкова Н.Г., Часихина Е.В., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В. Недостаточность и дефицит витамина D у населения Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2025;28(8):14–19. <https://doi.org/10.17116/profmed20252808114>
21. Tikhonov SV, Troshina EA, Vasilyeva MK, Skibo II, Peshkova NG, Chashchikhina EV, Bakulin IG, Bakulina NV. Vitamin D insufficiency and deficiency in the population of the Russian Federation. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2025;28(8):14–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20252808114>
22. Karagol C, Duyan Camurdan A. Evaluation of vitamin D levels and affecting factors of vitamin D deficiency in healthy children 0-18 years old. *Eur J Pediatr*. 2023;182(9):4123–4131. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05096-9>
23. Okuyan O, Dumur S, Elgormus N, Uzun H. The Relationship between Vitamin D, Inflammatory Markers, and Insulin Resistance in Children. *Nutrients*. 2024;16(17):3005. <https://doi.org/10.3390/nu16173005>

19. Calcaterra V, Fabiano V, De Silvestri A, Colombo C, Tranfaglia V, Loiodice M, Ceruti D, Zuccotti G. The impact of vitamin D status on lipid profiles and atherogenic dyslipidemia markers in children and adolescents with obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2024;34(11):2596–2605. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2024.07.015>
20. Argano C, Mirarchi L, Amodeo S, Orlando V, Torres A, Corrao S. The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of the Art. *Int J Mol Sci*. 2023 Oct 23;24(20):15485. <https://doi.org/10.3390/ijms242015485>. PMID: 37895163; PMCID: PMC10607188
21. Surdu AM, Pinzariu O, Ciobanu DM, Negru AG, Căinap SS, Lazea C, Iacob D, Săraci G, Tirinescu D, Borda IM, Cismaru G. Vitamin D and Its Role in the Lipid Metabolism and the Development of Atherosclerosis. *Biomedicines*. 2021;9(2):172. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020172>
22. Салль Т.С., Щербакова Е.С., Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Бакулин И.Г., Демьянова Е.В. Молекулярные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. *Профилактическая медицина*. 2021;24(4):120–131. <https://doi.org/10.17116/profmed202124041120>
23. Sall TS, Shcherbakova ES, Sitkin SI, Vakhitov TYa, Bakulin IG, Demyanova EV. Molecular mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease development. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(4):120–131 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202124041120>
24. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
25. Глушкова М.В., Саркисян О.Г., Сидоренко О.А. Особенности патогенетических механизмов гиперпигментаций кожи: когортное проспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32(4):33–48. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-33-48>
26. Glushkova MV, Sarkisian OG, Sidorenko OA. Pathogenetic mechanisms of skin hyperpigmentation: A cohort prospective study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(4):33–48 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-33-48>
27. Luo WJ, Dong XW, Ye H, Zhao QS, Zhang QB, Guo WY, Liu HW, Xu F. Vitamin D 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reduces lipid accumulation in hepatocytes by inhibiting M1 macrophage polarization. *World J Gastrointest Oncol*. 2024;16(12):4685–4699. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v16.i12.4685>
28. Menéndez SG, Manucha W. Vitamin D as a Modulator of Neuroinflammation: Implications for Brain Health. *Curr Pharm Des*. 2024;30(5):323–332. <https://doi.org/10.2174/0113816128281314231219113942>
29. Егшатын Л.В. Неклассические эффекты витамина D. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):12–18. <https://doi.org/10.14341/omet2018112-18>
30. Egshatyan LV. Non-classical effects of vitamin D. *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):12–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet2018112-18>
31. Surdu AM, Pinzariu O, Ciobanu DM, Negru AG, Căinap SS, Lazea C, Iacob D, Săraci G, Tirinescu D, Borda IM, Cismaru G. Vitamin D and Its Role in the Lipid Metabolism and the Development of Atherosclerosis. *Biomedicines*. 2021;9(2):172. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020172>
32. de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2946–2957. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.025>
33. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules*. 2021;11(11):1624. <https://doi.org/10.3390/biom11111624>
34. Jiang X, Peng M, Chen S, Wu S, Zhang W. Vitamin D deficiency is associated with dyslipidemia: a cross-sectional study in 3788 subjects. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(6):1059–1063. <https://doi.org/10.1080/0307995.2018.1552849>
35. Sener A, Hatil SI, Erdogan E, Durukan E, Topcuoglu C. Monocyte-to-HDL cholesterol ratio and uric acid-to-HDL cholesterol ratio as predictors of vitamin D deficiency in healthy young adults: a cross-sectional study. *Arch Endocrinol Metab*. 2024;68:e240004. <https://doi.org/10.20945/2359-4292-2024-0004>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Малаявская Светлана Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2521-0824>

Лебедев Андрей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1865-6748>

Кострова Галина Николаевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3132-6439>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Svetlana I. Malyavskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics, Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-2521-0824>

Andrey V. Lebedev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pathological Physiology Department, Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-1865-6748>

Galina N. Kostrova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Human Physiology Department, Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-3132-6439>

Баланс в условиях сверхзагруженности: структура и объемы рабочего времени преподавателей медицинских вузов

А.В. Гармонова, Д.В. Щеглова[✉], Г.Р. Камалова, Е.А. Опфер, С.В. Гаврилов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», ул. Мясницкая, д. 20, г. Москва, 101000, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Исследование посвящено анализу структуры и объемов рабочей загруженности преподавателей медицинских вузов России в условиях роста числа студентов, усиления требований к их клинической подготовке, научным результатам и непрерывному профессиональному образованию. Актуальность темы обусловлена противоречием между официальными нормативами и реальной сверхнагрузкой преподавателей-медиков. **Цель исследования:** доказательно проиллюстрировать структуру и объем загруженности преподавателей медицинских вузов в условиях нормативных требований высшей школы в России. **Методы.** Использованы данные массового анкетного опроса 346 преподавателей-медиков из трех вузов различного статуса, а также пять экспертных интервью. Предложена типология преподавателей: «практики-клиницисты» (активная работа с пациентами), «теоретики» (аналитическая и лабораторная работа) и «неклинические специалисты и сестринское дело». Методы анализа данных включали дескриптивную статистику, корреляцию показателей и сравнение (преподавателей медицинских и немедицинских вузов). **Результаты.** Около 60 % преподавателей совмещают работу в медицинском вузе с клинической практикой. Наибольшая нагрузка характерна для «практиков-клиницистов»: они активнее вовлечены в преподавание в ординатуре и аспирантуре, ведут курсы дополнительного профессионального образования, факультативы и имеют больше подработок вне вуза. Преподаватели медицинских вузов демонстрируют низкие показатели научно-исследовательской работы и академической мобильности по сравнению с коллегами из немедицинских вузов, публикуя в основном методические работы. Высокие научные показатели демонстрирует вузовская профессура, а также заведующие кафедрами, организующие и направляющие научную работу своих подразделений. Уровень научно-исследовательской работы (в количестве статей) оказался положительно связан с количеством подработок вне вуза и количеством дисциплин, которые ведет преподаватель. Около 10–15 % преподавателей-клиницистов совмещают значительную рабочую нагрузку с высокими показателями научно-исследовательской работы, экспертной работой и аудиторными занятиями в объеме более трех дисциплин. Сверхзагруженность преподавателей-медиков может привести к рискам профессионального выгорания и формализации передачи практических навыков студентам. Стратегии минимизации усилий в публикационной активности также рассматриваются авторами как следствие рабочих «перегрузок» в сочетании со значительными нормативными требованиями к результатам работы. **Заключение.** Структура загруженности преподавателей-медиков значительно сложнее и объемнее, чем предписано официальными нормативами. Для снижения нагрузки и повышения эффективности предлагается дифференцировать профессиональные траектории (методист, практик, исследователь), упростить условия работы для практикующих врачей, в том числе через нематериальные стимулы, сократить аудиторную нагрузку и усилить методическую, материальную и организационную поддержку научной деятельности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: преподаватели медицинских вузов, рабочее время, клиническая практика, учебная нагрузка, научно-исследовательская работа, профессиональное выгорание, непрерывное медицинское образование, академическая мобильность

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гармонова А.В., Щеглова Д.В., Камалова Г.Р., Опфер Е.А., Гаврилов С.В. Баланс в условиях сверхзагруженности: структура и объемы рабочего времени преподавателей медицинских вузов. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2026;33(2):92–110. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-92-110>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: проект «Зеркальные лаборатории» «Профессиональные стратегии преподавателей высшей школы в современной России» (федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с этой рукописью.

СООТВЕТСВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: данный вид исследования не требует прохождения экспертизы локальным этическим комитетом, исследование проведено с опорой на кодекс ESOMAR.

БЛАГОДАРНОСТИ: коллектив авторов выражает благодарность всем вузам — участникам исследования, а также коллегам из Кубанского государственного медицинского университета, принимавшим участие в дискуссии по проблемам высшего медицинского образования в современной России в рамках экспертного круглого стола «Профессиональные стратегии преподавателей медицинских вузов» 31 октября 2025 года.

ВКЛАД АВТОРОВ: А.В. Гармонова, Д.В. Щеглова, Г.Р. Камалова, Е.А. Опфер, С.В. Гаврилов — разработка концепции и дизайна исследования; А.В. Гармонова, Д.В. Щеглова, Е.А. Опфер — сбор данных; Г.Р. Камалова, Д.В. Щеглова — анализ и интерпретация результатов; Г.Р. Камалова, С.В. Гаврилов — обзор литературы; Г.Р. Камалова, Д.В. Щеглова — проведение статистического анализа; Д.В. Щеглова, Е.А. Опфер — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; А.В. Гармонова, Г.Р. Камалова, С.В. Гаврилов — 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.

© Гармонова А.В., Щеглова Д.В., Камалова Г.Р., Опфер Е.А., Гаврилов С.В., 2026

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Щеглова Дарья Владимировна, кандидат политических наук, аналитик отдела цифрового стратегического развития и партнерства федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики». Адрес: ул. Мясницкая, д. 20, г. Москва, 101000, Россия. E-mail: dshcheglova@hse.ru

Получена: 27.11.2025 / Получена после доработки: 16.02.2026 / Принята к публикации: 19.03.2026

Balancing the overload: Structure and volume of work among medical educators

Anna V. Garmonova, Daria V. Shcheglova✉, Gulnur R. Kamalova, Evgenia A. Opfer, Sergey V. Gavrilov

National Research University — Higher School of Economics, Myasnitckaya str., 20, Moscow, 101000, Russia

ABSTRACT

Background. This study analyzes the structure and volume of workload among faculty members at Russian medical universities amidst growing student enrollment, as well as increasing requirements for clinical training, research productivity, and continuing professional development. The relevance of this study stems from the discrepancy between official standards and the actual excessive workload experienced by medical educators. **Objective:** To provide empirical evidence of the workload structure and volume among medical educators within the regulatory requirements for higher education in Russia. **Methods.** The study drew on data from a large-scale questionnaire survey of 346 medical educators from three universities of different status, as well as five expert interviews. A typology of faculty members was proposed: “clinical practitioners” (active work with patients), “theorists” (analytical and laboratory work), and “non-clinical specialists and nurses.” Data analysis methods included descriptive statistics, correlation of indicators, and comparison (between faculty members at medical and non-medical universities). **Results.** Approximately 60% of faculty members combine academic roles with clinical practice. The heaviest workload is observed among “clinical practitioners,” who are more actively involved in teaching residents and graduate students and conducting continuing professional development courses and electives, while also holding additional positions outside the university. Compared to their colleagues at non-medical universities, medical faculty members exhibit lower levels of research activity and academic mobility, publishing primarily methodological works. High research performance is demonstrated by university professors, as well as by department chairs who lead and coordinate the research activities of their units. Research productivity (article count) was found to be positively correlated with the number of positions held outside the university and the number of courses taught by the faculty member. About 10–15% of clinical practitioners balance a heavy workload with high research output, expert roles, and teaching more than three disciplines. Work overload among medical educators poses risks of occupational burnout and a perfunctory approach to teaching practical skills to students. The authors also suggest that effort-minimization strategies in publication activity are a direct consequence of work overload combined with stringent institutional requirements. **Conclusion.** The structure of workload among medical educators is considerably more complex and extensive than what is prescribed by official standards. In order to reduce the workload and improve efficiency, it is proposed to differentiate career paths (educator, clinician, or researcher), streamline working conditions for practicing physicians (including through non-monetary incentives), reduce teaching load, and improve methodological, material, and organizational support for research activities.

KEYWORDS: medical faculty, workload volume, clinical practice, teaching load, research work, occupational burnout, continuing medical education, academic mobility

FOR CITATION: Garmonova A.V., Shcheglova D.V., Kamalova G.R., Opfer E.A., Gavrilov S.V. Balancing the overload: Structure and volume of work among medical educators. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2026;33(2):92–110. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-2-92-110>

FUNDING: This study was supported under the Mirror Laboratories project “Professional Strategies of Higher Education Faculty in Contemporary Russia” (National Research University — Higher School of Economics).

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

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: This type of research does not require local ethics committee approval; the research was conducted in compliance with the ESOMAR code.

ACKNOWLEDGMENTS: The authors would like to express their gratitude to all participating universities, as well as to the colleagues at the Kuban State Medical University for their valuable contributions to the discussion on higher medical education in contemporary Russia during the expert roundtable “Professional Strategies of Medical University Faculty” (October 31, 2025).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: A.V. Garmonova, D.V. Shcheglova, G.R. Kamalova, E.A. Opfer, S.V. Gavrilov — concept formulation and study design; A.V. Garmonova, D.V. Shcheglova, E.A. Opfer — data collection; G.R. Kamalova, D.V. Shcheglova — analysis and interpretation of the obtained results; G.R. Kamalova, S.V. Gavrilov — literature review; G.R. Kamalova, D.V. Shcheglova — statistical analysis; D.V. Shcheglova, E.A. Opfer — drafting of the manuscript and preparation of its final version; A.V. Garmonova, G.R. Kamalova, S.V. Gavrilov — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Daria V. Shcheglova, Cand. Sci. (Polit.), analyst, Department of Digital Strategic Development and Partnership, National Research University — Higher School of Economics. Address: Myasnitckaya str., 20, Moscow, 101000, Russia. E-mail: dshcheglova@hse.ru

Received: 27.11.2025 / Received after revision: 16.02.2026 / Accepted: 19.03.2026

ВВЕДЕНИЕ

По состоянию на 2025 год, в Российской Федерации (РФ) 168 вузов и филиалов осуществляют подготовку по медицинским направлениям. В 2020 году таких вузов было 107, в 2022 — 117. Из них подведомственных Министерству здравоохранения — 46¹. С 2019 года число студентов-медиков и фармацевтов выросло на 31% (с 294 до 396 тыс. чел.) — в основном за счет бюджетных мест приема (их число увеличилось на 30% за тот же период)². Выпуск специалистов медицинских направлений составляет ежегодно около 30 тыс. человек. Рост числа вузов, осуществляющих подготовку по медицинским направлениям, и их выпускников не компенсирует дефицит медицинских работников в государственных и муниципальных медицинских организациях. По данным на 2025 год, на 10 тыс. населения приходится 41,5 специалиста, а общая нехватка составляет 23,3 тыс. врачей несмотря на то, что с 2019 по 2024 год зафиксирован общий прирост по врачебному персоналу на 6,5 тыс. человек, а Россия находится среди стран-лидеров по числу врачей на единицу населения³. Министр здравоохранения М. Мурашко в мае 2025 года отметил, что обеспеченность врачами должна увеличиться до 43 специалистов на 10 тыс. населения⁴, то есть их численность должна составить около 627 800 человек. Дефицит врачей планируется сократить на 95% к концу 2030 года, в том числе за счет увеличения выпускников медицинских направлений, работающих в «первичном звене»⁵, а также за счет возложения некоторых функций лечащего врача на акушеров и фельдшеров при оказании первичной медико-санитарной и скорой медицинской помощи⁶.

Увеличение числа выпускников медицинских вузов обостряет проблему качества их практической подготовки [1, 2], причины которой исследователи связывают в первую очередь с дефицитами компетенций преподавателей медицинских вузов [2, 3] и нехваткой часов клинической практики «у постели больного», которая начинается лишь на третьем курсе, и зачастую в симуляционных центрах, а не в реальных клиниках [4, 5]. Для решения проблемы дефицита компетенций (в том числе у преподавателей ме-

дицинских вузов, ведущих клиническую практику) в 2017 году была введена система непрерывного медицинского образования (НМО), которая является составной частью периодической аккредитации медицинского работника (в том числе и преподавателя, ведущего медицинскую практику, даже если его базовое образование — немедицинское⁷). Суть системы заключается в том, что врач должен каждые 5 лет набирать определенное число кредитов (250). Это обязательные баллы (ЗОМ — зачетные образовательные модули). Из них 180 кредитов — актуальные вопросы специальности (крупные циклы повышения квалификации, как очные, так и заочные); 70 кредитов — мероприятия (посещение разнообразных мастер-классов, конференций и т.д.). Оплата за повышение квалификации в рамках НМО может осуществляться за счет средств нормированного страхового запаса (НСЗ) Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФФОМС) или территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС). В этом случае выбор ДПО ограничен списком, предлагаемым на портале НМО. Все, что выходит за пределы его предложения, специалист оплачивает самостоятельно⁸. С 2023 года аккредитацию стало возможно «закрывать» в вузе при условии работы в нем в качестве преподавателя с клинической практикой⁹. Это облегчает процедуру и снижает временные затраты на подтверждение статуса специалиста, но спектр программ повышения квалификации зависит от ресурсов, статуса и размера вуза. Эксперты отмечают, что результаты НМО, решая задачу повышения квалификации врачей-практиков, пока не дали эффектов в образовательном процессе медицинских вузов. Некоторые дефициты остаются не восполненными — это не только узкоспециализированные знания, но и, например, коммуникативные навыки и методика их преподавания [6].

Остается неизменной структура образовательного процесса, особенно в области практик, когда студенты попадают в клиники только на третьем курсе [7]. Это задается структурой образовательной программы, в которой типовые требования образовательных стандартов формируют универсальную модель преподавания (организации обра-

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Открытые данные. Реестр подведомственных организаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2025. Available: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-podvedomstvennyeororganizatsii/visual>

² Расчеты авторов на основании открытых данных Министерства науки и высшего образования Российской Федерации ВПО-1 за 2019–2024 гг. Available: <https://minobrnauki.gov.ru/action/stat/highed/>

³ The Lancet: Россия вторая в Европе по количеству врачей на единицу населения. 2022. Available: <https://vademec.ru/news/2022/07/12/the-lancet-rossiya-vtoraya-v-evrope-po-kolichestvu-vrachey-na-edinitsy-naseleniya/>

⁴ Минздрав планирует сократить дефицит врачей на 95% к концу 2030 года. Коммерсант, 2025. Available: <https://www.kommersant.ru/doc/7733390>

⁵ Постановление Правительства РФ от 09.10.2019 № 1304 (ред. от 21.12.2023) «О модернизации первичного звена здравоохранения Российской Федерации». Available: <https://base.garant.ru/72833114/>

⁶ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27 марта 2025 г. № 155н «Об утверждении порядка возложения руководителем медицинской организации при организации оказания первичной медико-санитарной помощи и скорой медицинской помощи на фельдшера, акушерку отдельных функций лечащего врача по непосредственному оказанию медицинской помощи пациенту в период наблюдения за ним и его лечения, в том числе по назначению и применению лекарственных препаратов, включая наркотические лекарственные препараты и психотропные лекарственные препараты». Available: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/411772558/>

⁷ НМО необходимо проходить специалистам с высшим немедицинским образованием, имеющим стаж на должностях медработников менее 5 лет Available: <https://edu.rosminzdrav.ru/voprosy-otvety/system-nmo/#cz1401>

⁸ Непрерывное медицинское и фармацевтическое образование: общие положения. Портал непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения РФ Available: <https://edu.rosminzdrav.ru/specialistam/obshchaja-informacija/>

⁹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 октября 2022 г. № 709н «Об утверждении положения об аккредитации специалистов». Available: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=437738>

зовательного процесса) без учета отраслевой специфики медицинского вуза: значительный объем лекций, семинаров, недостаточный объем производственной практики [8], которая регламентируется со стороны Министерства здравоохранения только рамочно — без уточнения объема часов и распределения по курсам¹⁰. Такая структура образовательного процесса слабо сочетается с бюджетами рабочего времени преподавателей-практиков в области медицины и здравоохранения. Норма рабочего времени врача может достигать 39 часов в неделю¹¹, что затруднительно совмещать с требованиями ведения очных лекций и семинарских занятий в вузе. Ставка преподавателя составляет до 900 часов в год. Подавляющее большинство преподавателей-медиков сочетает работу в университете (преподавание и наука), «уложенную» в рамки 720–900 часов (36 часов в неделю)¹², с клинической практикой, реальные объемы которой даже при первом приближении значительно превышают нормативные рамки штатной нагрузки. Официально сотрудники не могут работать более чем на 1,5 ставки (то есть по совокупности врачебной практики и преподавания — это около 54 часов в неделю). Работа преподавателя медицинского вуза включает также и научно-исследовательскую составляющую: показатели научно-исследовательской работы (НИР) включены в типовые контракты и коллективные договоры медицинских вузов, а должность преподавателя относится к научно-педагогическому составу. Это значит, что преподаватель обязан «вести научно-исследовательскую и/или опытно-конструкторскую работу в порядке, установленном локальными нормативными актами... принимать участие в подготовке отчетных материалов по исследованиям и разработкам, быть компетентными в области современных научных и методических разработок по направлениям своей образовательной и исследовательской деятельности»¹³. Показатели публикационной активности преподавателей медицинских вузов невысоки: только около 3% всех научных работ в медицинских вузах России опубликованы в высокорейтинговых журналах (за исключением нескольких ведущих медицинских вузов) [9]. Это видится закономерным результатом того, что в работе медика-клинициста практически не отводится времени для проведения научных изысканий, но применяется универсальная система оценивания результатов труда: научных, учебно-методических, организационно-воспитательных, а в медицинских вузах также и лечебной работы [10]. Исключение составляют отдельные ведущие вузы (как столичные, так

и региональные), в которых «преподаватели занимаются наукой, внедряют инновации и параллельно ведут лечебный процесс»¹⁴.

Требования к НИР преподавателя усиливаются в рамках государственной политики технологического лидерства университетов, активно стартовавшей в 2024 году. По состоянию на конец 2025 года медицинские вузы занимают второе место по количеству участников программы «Приоритет 2030», а по количеству заявленных к реализации технологических проектов лидером является направление «Медицина и биотехнологии» — 22% от общего числа¹⁵. Ключевыми задачами политики технологического лидерства университетов заявлены не только подготовка кадров, но и активная работа в области науки и инноваций для технологического прорыва. Эти требования масштабируются в требования к преподавателям из медицинских вузов, попавших в программу, в виде более активного вовлечения в науку, проектную деятельность и сетевые формы взаимодействия с индустриальными и/или научными партнерами.

Исходя из описанного контекста было сформулировано несколько ключевых факторов, влияющих на структуру загруженности преподавателей медицинских вузов:

- политика ликвидации нехватки врачей в государственных медучреждениях. Эту проблему Министерство здравоохранения решает увеличением набора и соответственно выпускников медицинских вузов и числа бюджетных и целевых мест с обязательной трехгодичной отработкой после выпуска. Указанная политика привела к росту числа студентов на одного преподавателя медицинского вуза;
- дефицит прикладных компетенций преподавателей-медиков в сочетании со структурой образовательного процесса медицинского вуза, которая слишком теоретизирована и не соответствует требованиям отрасли. Для снижения дефицита компетенций преподавателей-медиков введена система повышения квалификации и непрерывного профессионального образования;
- к преподавателю медицинского вуза предъявляются стандартные требования по объемам учебной и методической работы, а также по показателям НИР. Последние увеличиваются в рамках текущей образовательной политики. Параллельно с этим преподаватель-медик ведет клиническую практику и курирует студентов-практикантов. В результате нормативные требования и реальная загруженность преподавателей медицинских вузов оказываются в серьезном противоречии.

¹⁰ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 сентября 2013 г. № 620н «Об утверждении Порядка организации и проведения практической подготовки обучающихся по профессиональным образовательным программам медицинского образования, фармацевтического образования». Available: <https://base.garant.ru/70500132/>

¹¹ Норма рабочего времени врача. КонсультантПлюс. Available: https://www.consultant.ru/law/podborki/norma_rabochego_vremeni_vracha/

¹² Приказ Министерства образования и науки РФ от 22.12.2014 3 1601 (ред. от 13.05.2019) «Продолжительность рабочего времени (нормы часов педагогической работы за ставку заработной платы) педагогических работников» Available: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_175797/cae8c5232da471ce8b34a1df606331500f13d07f/

¹³ Правила внутреннего трудового распорядка ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Available: https://www.tyumsmu.ru/sveden/files/riy/Pravila_vnutrennego_trudovogo_rasporyadka_Tyumenskii_GMU.pdf

¹⁴ Все изменилось. Как медицинские вузы отвечают на вызовы времени / РИА-Новости от 25 мая 2024 г. Available: <https://na.ria.ru/20240527/nauka-1948067642.html>

¹⁵ Министерство высшего образования и науки (официальный сайт). Татьяна Голикова рассказала о вкладе университетов — участников программы «Приоритет-2030» в развитие отечественной медицины. Available: <https://minobrnauki.gov.ru/press-center/news/novosti-ministerstva/98899/>

Цель исследования — доказательно проиллюстрировать структуру и объем загруженности преподавателей медицинских вузов в условиях нормативных требований высшей школы в России.

МЕТОДЫ

В статье использованы данные массового опроса преподавателей, а также экспертные интервью с работниками и администраторами в области медицины и здравоохранения, собранные в рамках исследования «Профессиональные стратегии преподавателей высшей школы в современной России», проведенного в 2023–2025 гг.¹⁶ Исследование основано на применении социологических методов сбора, обработки и анализа данных. Метод сбора данных — массовый онлайн-опрос преподавателей российских вузов по квотной выборке (основание — тип вуза и региональная принадлежность) и полуструктурированные экспертные интервью с работниками и администраторами в области медицины и здравоохранения.

Данные массового опроса были обработаны в среде MS Excel 365 (Microsoft, США) и SPSS (IBM, США) методами дескриптивной статистики (частоты, кросс-табуляция) и корреляционного анализа. Текстовые данные экспертного интервью группировались на основе тематического анализа, заданного задачами исследования. Опросник преподавателей вузов включал вопросы об учебной нагрузке (количество и типы занятий на всех уровнях образования), типах подработок вне вуза и объемах НИР. Структура выборки исследования включала три медицинских вуза различного статуса и территориального расположения. Эти данные были использованы для описания загруженности преподавателей-медиков. Гайд интервью содержал блоки вопросов по направлениям: «Организация учебного процесса в медицинском вузе» (специфика поступления и обучения в медвузе (от сдачи вступительных экзаменов в «специалитет» до выпуска из ординатуры); «Занятость» (структура рабочей нагрузки преподавателя медвуза, практикующего врача); «Наука» (поддержка диссертационных исследований, публикационная активность, участие в конференциях; требования и показатели публикационной активности для преподавателей, цель участия в научных мероприятиях); «Дополнительное профессиональное образование» (ДПО) (какие курсы ДПО проходят преподаватели и практикующие врачи, как подтверждают квалификацию, какие требования к этому закреплены); «Ваши предложения» («Опишите «острые» проблемы, что бы Вы предложили в качестве решения»).

Выборка респондентов для интервью:

1. И1: Доцент, кандидат медицинских наук кафедры «Управление в здравоохранении». Врач высшей категории, заведующий отделением платных услуг городской клинической больницы, имеющий второе образование «Юриспруденция» (стаж 27 лет).

2. И2: Кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья, врач высшей категории, главный врач частной клиники (стаж 23 года).

3. И3: Практикующий врач общей практики в государственной больнице (стаж 7 лет).

4. И4: Практикующий врач — педиатр высшей категории, имеющий опыт работы в государственном и частном медицинских учреждениях (стаж 32 года).

5. И5: Оперирующий хирург, кандидат медицинских наук, имеющий дополнительную квалификацию врача ультразвуковой диагностики (стаж 20 лет).

Массовый опрос всего исследования охватил 22 вуза, 8 федеральных округов (ФО), 19 регионов, 2600 респондентов-преподавателей. В выборку вошли как штатные сотрудники, так и внешние совместители. Подвыборка медицинских вузов составила 467 респондентов из трех медицинских вузов: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России); федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТГМУ); федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России). Все три вуза являются ведущими медицинскими организациями в своих регионах и показывают положительную динамику по базовым показателям оценки эффективности деятельности (согласно Мониторингу деятельности образовательных организаций высшего образования¹⁷). Описание показателей медицинских вузов выборки представлено в таблице 1.

Из подвыборки респондентов медицинских вузов 26% — преподаватели социально-гуманитарных и «общих дисциплин» (математика, информатика философия, иностранный язык, история и т.д.). Объект нашего исследовательского интереса — преподаватели, осуществляющие подготовку по профильным медицинским дисциплинам, поэтому нами были отобраны преподаватели, которые в качестве отрасли своего научного знания указали здравоохранение и медицинские науки, а также биологию и химию. Таким образом, итоговая подвыборка преподавателей-медиков составила 346 человек. Результаты исследования представлены в двух «срезах»: сравнение преподавателей медицинских и немедицинских вузов и подгрупп преподавателей медицинских вузов, типоло-

¹⁶ Профессиональные стратегии преподавателей высшей школы в современной России (официальная страница на портале федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»). Available: <https://ioe.hse.ru/unitstrategies/>

¹⁷ На основе данных мониторинга деятельности организаций высшего образования РФ за 2024 г. Available: https://monitoring.miccedu.ru/iam/2024/_vpo/inst.php?id=1731

Таблица 1. Описание показателей выборки медицинских вузов
Table 1. Characteristics of the studied medical universities

№	Вуз	Доходы образовательной организации на одного НПП, абс. (%)	Объем НИОКР на одного НПП, абс. (%)	Отношение заработной платы ППС к средней зарплате по региону, абс. (%)	Доля имеющих ученую степень, абс. (%)	Поддержка «Приоритет 2030»	Рейтинг эффективности вузов
1	ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России	11 087 (+59,9)	850 (+40)	239 (–8,0)	81 (+16,0)	Да	Премьер-лига
2	ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России	5036 (+24,4)	141 (+17,8%)	199 (–0,9)	71 (+0,2)	Нет	2-я лига
3	ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России	5905 (+3,3)	106 (+23,7)	235 (+10,1)	66 (–9,5)	Нет	1-я лига

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: НИОКР — научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы; НПП — научно-педагогический работник; ППС — профессорско-преподавательский состав; ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России — федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Бакинский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России — федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России — федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Note: The table is compiled by the authors. Abbreviations: НИОКР — research and development; НПП — academic staff member; ППС — faculty members; ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России — Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России — Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России — South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.



Рис. 1. Распределение респондентов по структурным подразделениям (%)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ИДПО — институт дополнительного профессионального образования; ИРО — институт развития образования.

Fig. 1. Distribution of respondents by organizational unit (%)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ИДПО — Institute of Continuing Professional Development; ИРО — Institute of Educational Development.

гизированных по уровню объема клинической практики / работы с пациентами.

Типологизация преподавателей медицинских вузов по степени интенсивности клинической практики выполнена на основе принадлежности респондента к той или иной кафедре / структурному подразделению. Большинство кафедр медицинского вуза (за исключением гуманитарных и общеобразовательных) имеет клиниче-

скую базу практик, в которой работают ее преподаватели. В основном это больницы, поликлиники и медицинские центры, которые ведут работу с пациентами. Есть направления подготовки (биохимии, часть фармацевтов, направление «общего здоровья», иммунологи), которые работают больше со статистикой, результатами лабораторных исследований и нормативными документами, чем с пациентами. Их базы практик также охватывают

больницы и поликлиники, но не включают значительной работы с пациентами.

Структура кафедр и подразделений медицинских вузов с точки зрения пропорций практической/клинической работы и теории очень разнообразна. Типичный медицинский вуз включает несколько факультетов: лечебный, педиатрический, медико-профилактический (факультет общественного здоровья), стоматологический, фармацевтический, а также возможны факультеты социальной работы, клинической психологии и высшего сестринского образования (сестринское дело). На основе выборки исследования показана структура представленности различных факультетов по количеству опрошенных преподавателей. Она отражает ситуацию в большинстве медвузов, где факультеты, готовящие врачей общей практики (лечебные), — самые многочисленные (рис. 1).

Каждое из направлений внутри факультетов отличается по объему требуемой (и реальной) клинической практики. Так, кафедры и факультеты общественного здоровья, гигиены, биологии (биохимии) почти не работают с пациентами напрямую. Преподаватели этих кафедр занимаются в основном лабораторными исследованиями и аналитикой. В выборке такие подразделения были маркированы как «теоретические». «Практики» — это

кафедры и подразделения, которые непосредственно работают с пациентами (лечат, оперируют, консультируют и т.д.). В данную группу входят: все виды терапии, профильные подразделения (например, кафедры акушерства, хирургии, педиатрии), базы практик (вузовские клиники), практические кафедры с курсом ИДПО (Институт дополнительного профессионального образования). Кафедры анатомии человека, репродуктивного здоровья человека с точки зрения баланса клинической практики и теоретической работы (а также «нагрузки» по принятию решения о диагнозе и лечении пациентов) также предполагают клиническую практику, но в меньшем объеме. Например, на кафедре анатомии могут работать как теоретики, так и врачи-хирурги; на кафедре репродуктивного здоровья предполагается работа в лаборатории (например, специалисты, занимающиеся вопросами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), практики-гинекологи и др.). Эти направления также были отнесены к «практикам-клиницистам», так как формат исследования не позволяет провести четкую линию «раздела» этих двух подгрупп по параметру объемов клинической практики и из-за незначительного числа респондентов «смешанных» структурных подразделений. Остальные подразделения, например судебной медицины, кафедра медицинской физики с курсом информатики, кафедры

Таблица 2. Типы преподавателей медицинских вузов в зависимости от объемов клинической практики

Table 2. Classification of medical faculty based on clinical involvement

Тип	Подразделения
Практики-клиницисты	Кафедры лечебного, педиатрического, стоматологического, медико-профилактического факультетов: - анатомии и оперативной хирургии, госпитальной: терапии, педиатрии, хирургии (общей, детской); поликлинической терапии, неотложной педиатрии; неврологии, урологии, фтизиатрии, оториноларингологии, офтальмологии, психиатрии, наркологии и психотерапии, травматологии и ортопедии, медицинской реабилитации и спортивной медицины, скорой помощи и медицины катастроф, термической травмы и трансфузиологии; репродуктивного здоровья человека и иммунологии; онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии; инфекционных болезней; акушерства и гинекологии; анестезиологии и реаниматологии; дерматовенерологии; инфекционных болезней (в том числе с курсом ИДПО); пропедевтики детских болезней и педиатрии; пропедевтики внутренних болезней; стоматология детского возраста, терапевтическая стоматология, хирургическая. Институты: педиатрии, стоматологии, терапии и инструментальной диагностики. Отдел гибридных образовательных технологий в хирургии новорожденных. Больницы, поликлиники с базами практик, стационар
Теоретики	Кафедры медико-профилактического факультета: кафедра общественного здоровья и здравоохранения, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии. Институт дополнительного образования: кафедра лабораторной диагностики. Кафедры фармацевтического факультета: общей и клинической фармакологии, медицинской физики и информатики, управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения, фармакогнозия с курсом ботаники и основ фитотерапии, фармацевтической химии, кафедра патологической физиологии
Неклинические специалисты и сестринское дело	Лечебный факультет: кафедра патологической анатомии и судебной медицины. Сестринское дело и уход за больными. Институт фундаментальных основ и информационных технологий в медицине. Административные подразделения

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: ИДПО — институт дополнительного профессионального образования.
Note: This table is compiled by the authors. Abbreviation: ИДПО — Institute of Continuing Professional Development.

сестринского дела, а также те, кто отметили себя как административный персонал, были отнесены в группу «неклинические специалисты и сестринское дело». Подробное распределение представлено в таблице 2.

Схожая сегментация врачей по уровню клинической нагрузки активно используется исследователями проблем медицины в связи с измерением уровня субъективной нагрузки медиков. В исследовании коллектива авторов из Института профессиональной, социальной и экологичной медицины (г. Мюнхен, Германия) и Центра по безопасности пациентов и качеству обслуживания (Империял Колледж, Лондон) для изучения связи между частотой «прерываний» рабочего процесса врача и его самооценкой рабочей нагрузки были отобраны врачи внутренней медицины (аналог российских терапевтов или семейных врачей в некоторых странах) и хирургии. Основанием для отбора наблюдаемых врачей по специальностям была выбрана именно клиническая нагрузка с «потоком» пациентов. Врачи оценивали свою рабочую нагрузку дважды в течение дневной смены, используя три пункта валидированного индекса рабочей нагрузки NASA (NASA-TLX) (The National Aeronautics and Space Administration Task Load Index); умственные требования, усилия, фрустрация [11]. В кросс-национальном исследовании врачей из 33 стран было проиллюстрировано, что врачи общей практики (General Practitioners (GPs)) и узкие специалисты, ведущие прием в клиниках, имеют гораздо более высокий уровень субъективной «загруженности» по сравнению с другими коллегами. Более того, уровень их загруженности (объективный — в часах и субъективный — «по ощущениям») гораздо значительно влияет на удовлетворенность работой и оценку результатов их работы пациентами, чем у тех, кто меньше работает с пациентами или не принимает решений о лечении / хирургическом вмешательстве и т.д. [12].

В результатах представленного исследования приведена дескриптивная статистика — распределение ответов респондентов на вопросы о занимаемой должности, стаже работы в университете, подработках вне вуза, количестве публикаций, участии в конференциях, академической мобильности, количестве дисциплин на различных уровнях высшего образования, типах занятий, которые они ведут, а также вопросы по поводу отношения к профессии и мотивации профессиональной деятельности. Эмпирические показатели, приведенные в статье, иллюстрируют уровень загруженности преподавателей-медиков на основе их самооценки. К этим показателям относятся: количество публикаций и конференций различного типа, количество и типы занятий, которые ведет преподаватель на различных уровнях образования, подработки вне вуза. Агрегирование шкал опросника в показатели, подходящие для интерпретации данных, проводилось несколькими способами. Количественные показатели (число статей, монографий, конференций

и т.д.), которые входили в показатель, суммировались для каждого респондента и сравнивались с медианным значением по всей выборке¹⁸. Для отдельных значений вводился повышающий коэффициент (например, в показателе уровня НИР по числу научных публикаций). В опроснике указывалось количество следующих типов публикаций преподавателей: научных статей в российских журналах; разделов, глав в монографиях, монографии в России; научных статей в индексируемых зарубежных научных журналах; научных статей в неиндексируемых зарубежных научных журналах; научных монографий или глав в монографиях за рубежом; другие публикации (препринты, сборники конференций и т.д.).

Уровень НИР по числу научных публикаций рассчитывался как сумма всех типов статей и монографий (с повышающим коэффициентом 1,2 за статьи в индексируемых зарубежных научных журналах) в отношении к медианному показателю числа публикаций по выборке всего опроса. Это обусловлено необходимостью сравнения различных подгрупп респондентов (по укрупненным группам специальностей и направлений (УГЧН), типам вузов и т.д.) при отсутствии эталонного или целевого значения числа публикаций. Таким показателем выступила медиана числа публикаций различного типа и уровня у преподавателей вузов. Монографии (в том числе зарубежные) не получили весового коэффициента повышения, так как они реже учитываются при оценке публикационной активности (за исключением некоторых международных издательств). В период проведения опроса статус монографий в зарубежных издательствах не мог быть точно верифицирован, поэтому ему не присваивался повышающий коэффициент.

Показатели занятости по количеству дисциплин (учебная нагрузка) и подработок вне вуза рассчитывались аналогичным образом (без повышающих коэффициентов).

Методом парной корреляции Пирсона проверялось наличие статистических связей между числовыми показателями уровня НИР (по количеству и типам публикаций), учебной нагрузки и занятости вне вуза. Корреляционный анализ позволил подтвердить выводы о структуре нагрузки преподавателей медицинских вузов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование показало, что для медиков характерна «линейность» в этапах обучения вплоть до защиты диссертационной работы (ДР): 93% обучаются на всех уровнях образования и защищают ДР в одном вузе без перерыва и смены направления. Среди их коллег-преподавателей из других областей наук такой трек складывается у 55%. Это объясняется логикой непрерывности в освоении значительного объема теоретических и практических знаний в области медицины и здравоохранения: непрерывный восьмилетний цикл обучения «6 + 2» для того, чтобы стать врачом общей практики и иметь возможность получить дальнейшую

¹⁸ Аналогичная методика подсчета среднего (или медианного) числа статей была использована для оценки публикационной активности преподавателей ведущих вузов в 2017–2019 гг. при анализе данных мониторинга экономики образования (Прахов И.А. Основные практики научной деятельности и публикационной активности преподавателей вузов: информационный бюллетень. М.: НИУ ВШЭ, 2021. С. 17).

специализацию. При этом путь к преподаванию у медиков значительно более сложен и долгов по сравнению с их коллегами в других отраслях. Выборка преподавателей-медиков продемонстрировала, что 49% из них имеют преподавательский стаж меньше (на 3 года и более), чем общий стаж работы после окончания вуза (это стаж, который охватывает работу в клиниках, медицинских центрах и иную профессиональную деятельность в области здравоохранения). Среди преподавателей немедицинских вузов таких респондентов только 15%. То есть «типичный преподаватель» (не медик) обычно начинает педагогическую деятельность уже в аспирантуре и, как правило, непрерывно ведет ее далее, продвигаясь по карьерной траектории преподавателя. Медикам для допуска в аудиторию необходимо пройти более долгий и сложный карьерный путь. Более того, работа преподавателя медицинского вуза включает не только лекционные и семинарские занятия, но и целый спектр практических занятий в формате факультативов¹⁹ и всех видов практик²⁰. Оплата «в часах» закреплена только за руководителями практик.

На основе выборки исследования было получено следующее распределение респондентов в зависимости от объемов клинической практики (рис. 2).

Согласно данным 60% преподавателей медицинских вузов активно вовлечены в клиническую практику, почти четверть не вовлечены в активную работу с пациентами, а 13% — это представители административных подразделений, сестринского дела и ряда междисциплинарных направлений (например, судебная медицина, информационные технологии (ИТ) в медицине). Эти три когорты отличаются не только по уровню клинической нагрузки,

но и по особенностям стратегии профессиональной деятельности: от подработок вне вуза до публикационной активности. Далее будут приведены эти различия на основе данных массового опроса, а также показатели по группам респондентов из медицинских и немедицинских вузов. Так, 56% преподавателей-медиков отметили, что у них есть подработки вне вуза. Группа практиков-клиницистов оказалась самой вовлеченной в такие подработки — 65,2%, в то время как только 38,9% теоретиков и 47,8% остальных преподавателей ответили, что имеют подработки вне вуза (рис. 3).

Среди практиков-клиницистов больше всего тех, кто занимается экспертной деятельностью (31,4%), а также тех, кто занят в сфере, не связанной с преподаванием и наукой (22,4%). При этом практики-клиницисты преподают только в своем вузе (рис. 4).

Объем учебной нагрузки, измеряемый по количеству дисциплин, показал, что преподаватели медицинских вузов, как правило, ведут более трех дисциплин (рис. 5).

Среди практиков-клиницистов больше тех, чья «дисциплинарная» нагрузка меньше по числу курсов (1–2 курса), но они чаще заняты в ординатуре и аспирантуре (53,4%) по сравнению с другими коллегами (рис. 6).

Помимо стандартных лекций и семинаров, преподаватели-медики, как и их коллеги из немедицинских вузов, ведут дисциплины по выбору и курсы ДПО, но гораздо меньше вовлечены в руководство выпускными квалификационными работами (ВКР) (на 52%) (рис. 7). Последнее связано со спецификой выпускных экзаменов (на факультетах по подготовке врача-практика сдается аккредитация, а не ВКР²¹).

Среди всех преподавателей-медиков, задействованных в ДПО, 68,2% — это практики-клиницисты (рис. 8).

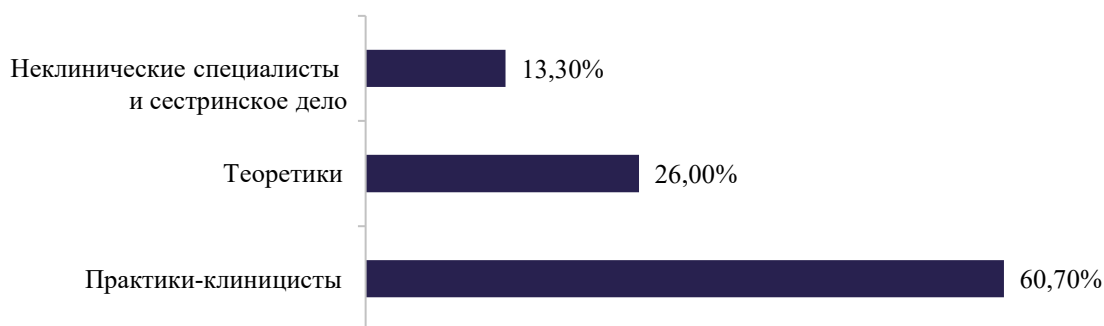


Рис. 2. Распределение респондентов — преподавателей медицинских вузов по типам (%)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Distribution of medical faculty respondents by type (%)

Note: The figure was created by the authors.

¹⁹ В медицинском вузе под факультативами подразумевается форма студенческих научных кружков, позволяющая углубить знания, навыки в выбранном предмете и определиться с дальнейшей специализацией.

²⁰ Сюда входят учебная и производственная практики (может быть по два типа каждой — ознакомительная/учебная или клиническая), а также практика НИР. НИР зафиксирована в перечне практик не во всех Федеральных государственных образовательных стандартах (ФГОС) (этого типа практик нет по направлениям «Педиатрия» и «Фармация»).

²¹ Аккредитация (регулируется приказом № 334н от 2 июня 2016 года). В соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» с 1 января 2016 года право на осуществление медицинской и фармацевтической деятельности в РФ имеют лица, получившие медицинское, фармацевтическое или иное образование в РФ в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами (ФГОС) и имеющие свидетельство об аккредитации специалиста, то есть прошедшие процедуру аккредитации специалиста. Аккредитация совмещена с государственными экзаменами. Процедура первичной аккредитации включает в себя три этапа оценки квалификации лица: тестирование; оценка практических навыков (умений) в симулированных условиях на станциях; решение ситуационных задач.



Рис. 3. Доля специалистов с и без подработки среди преподавателей медицинского вуза (%)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 3. Percentage of medical educators with and without external employment (%)

Note: The figure was created by the authors.



Рис. 4. Доля и виды подработок преподавателей медицинского вуза (не включает ответы «нет подработок» в каждом из типов) (%)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 4. Proportion and types of external employment among medical faculty (excluding “no external employment” responses) (%)

Note: The figure was created by the authors.

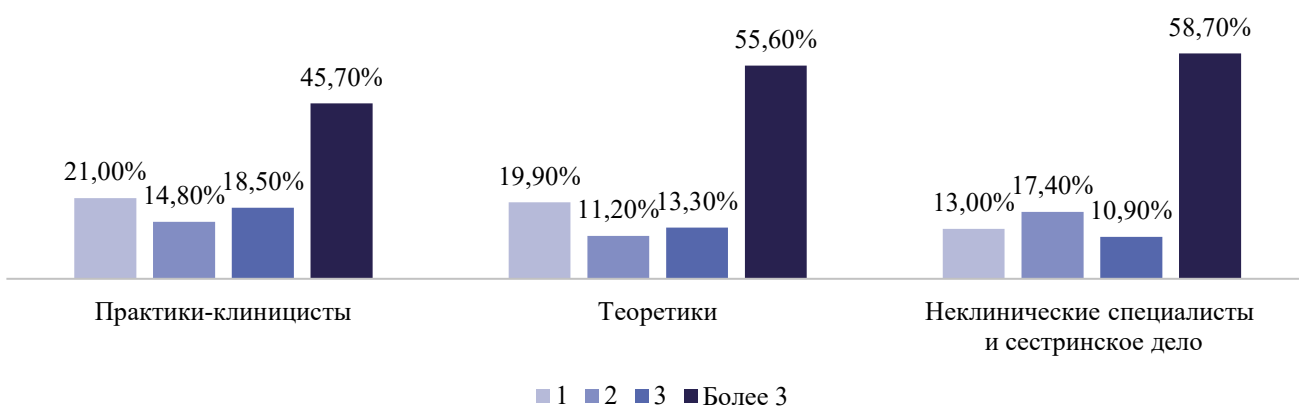


Рис. 5. Общее количество дисциплин, которые ведут респонденты на всех уровнях подготовки в каждой из подгрупп в рамках выделенной типологии преподавателей-медиков (%)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 5. Number of courses taught at all levels of training by medical faculty type (%)

Note: The figure was created by the authors.

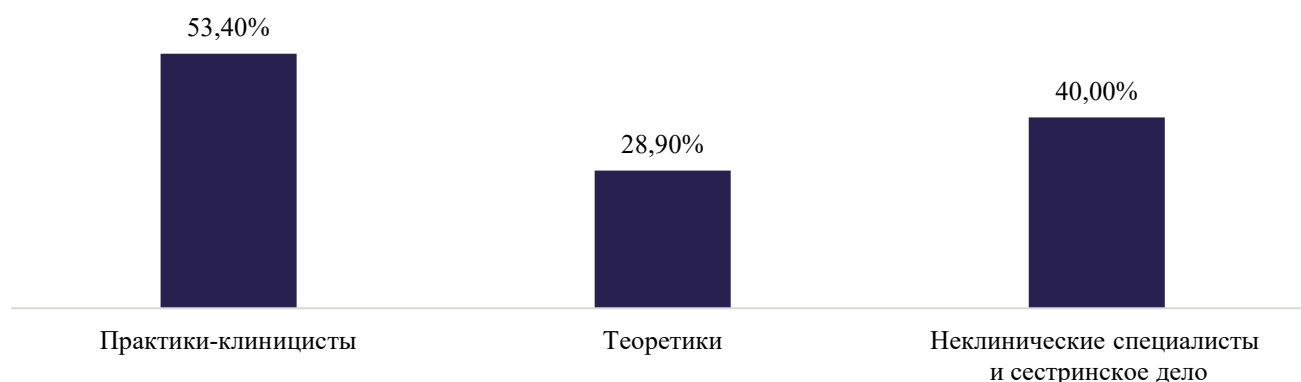


Рис. 6. Доля респондентов, ведущих курсы в ординатуре/аспирантуре в каждой из подгрупп в рамках выделенной типологии преподавателей-медиков (%)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 6. Faculty involvement in teaching residency/postgraduate courses by medical faculty type (%)

Note: The figure was created by the authors.

Медики довольно сильно отличаются по вовлеченности в такой тип занятий, как факультативы (в медицинских вузах на 13% больше данного вида занятий, чем в других вузах). Под формой «факультатив» подразумеваем студенческие научные кружки, входящие в структуру студенческого научного общества (СНО): «...их много, сам выбираешь, какой посещать. Например, на 4-м курсе в основном выбирают профильные (гинекология, дерматология и т.д.)» (И2)²².

Среди врачей-клиницистов на 12% больше тех, кто ведет факультативы, а значит, курирует научную работу студентов в рамках их специализации (рис. 9).

Что касается занятий научно-исследовательской работой, преподаватели-медики значительно отстают от респондентов выборки немедицинских вузов (рис. 10). В основном это публикации в российских журналах и участие в 1–2 конференциях на территории РФ (как внутривузовских, так и других вузов, регионального, федерального и международного уровня). Около 12% преподавателей-медиков не опубликовали за последние два года ни одной научной статьи или главы в монографии (рис. 10).

Таким образом, среди преподавателей медицинских вузов зафиксированы довольно скромные показатели

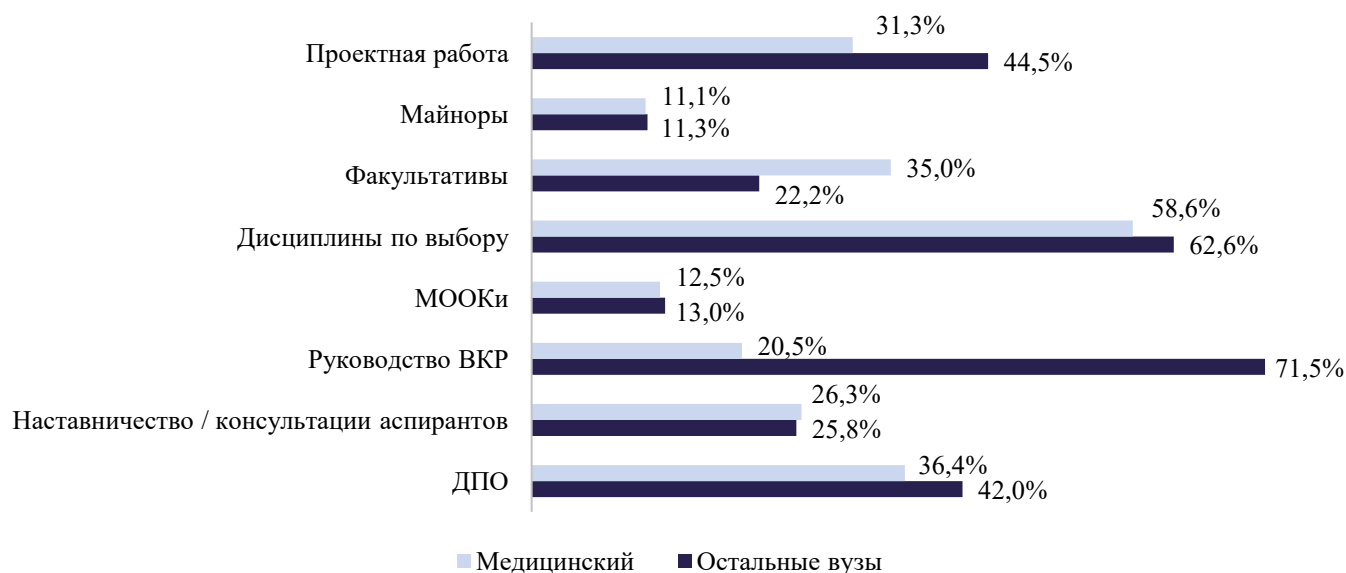


Рис. 7. Распределение типов занятий (медицинские и остальные вузы) (%)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: МООК — массовые открытые онлайн-курсы; ВКР — выпускная квалификационная работа; ДПО — дополнительное профессиональное образование.

Fig. 7. Distribution of teaching activities: medical vs. other universities (%)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: МООК — massive open online courses; ВКР — graduation thesis; ДПО — continuing professional development.

²² Данная форма не обязательна, но дает преимущество не только в углублении знаний по изучаемому предмету, но и в получении дополнительных баллов на зачете, экзамене (дополнение эксперта).



Рис. 8. Доля респондентов, ведущих курсы дополнительного профессионального образования в своем вузе в каждой из подгрупп в рамках выделенной типологии преподавателей-медиков (%)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 8. Faculty involvement in teaching continuing professional development courses by medical faculty type (%)

Note: The figure was created by the authors.



Рис. 9. Доля респондентов, ведущих факультативы в своем вузе в каждой из подгрупп в рамках выделенной типологии преподавателей-медиков (%)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 9. Faculty involvement in teaching elective courses by medical faculty type (%)

Note: The figure was created by the authors.

НИР в части конференций и публикаций (более 50% респондентов из медицинских вузов продемонстрировали по этим показателям значения ниже среднего по общей выборке). При этом группа практиков-клиницистов показала более высокие показатели по числу всех типов научных публикаций среди преподавателей медицинских вузов (табл. 3).

Отдельного внимания заслуживает группа практиков-клиницистов, показавших уровень научных публикаций выше среднего и очень высокий. Это доценты, профессора, заведующие кафедрами и деканы клинических прикладных направлений (возраст 40–65 лет). Данная группа оказалась «локомотивом» показателей научных публикаций в своих вузах.

Помимо научных публикаций была измерена интенсивность методических изданий (учебники, методические пособия, учебные программы, методические материалы, рекомендации). Методические работы оказались основным

видом публикаций: у 50% всех опрошенных это основной вид публикаций. Среди тех, кто публикует методические работы, 21% выпускает более шести таких публикаций в год (рис. 11).

По показателю академической мобильности преподаватели-медики также уступают коллегам из немедицинских вузов. Академическая мобильность измерялась блоком вопросов об участии в стажировках, летних школах, выездных лекциях в других вузах, конференциях за рубежом и на территории России с международным участием. О конференциях респондентам было задано два разных вопроса: об участии в конференциях на территории России («проводилась на территории РФ с международным участием или без него») и отдельно по числу внутривузовских конференций за год. Последние не включались в показатели мобильности, так как не предполагают выезда за территорию вуза и региона. В итоге среди медиков почти на 20% больше тех, кто не участвовал ни в каких типах мобильности (рис. 12).

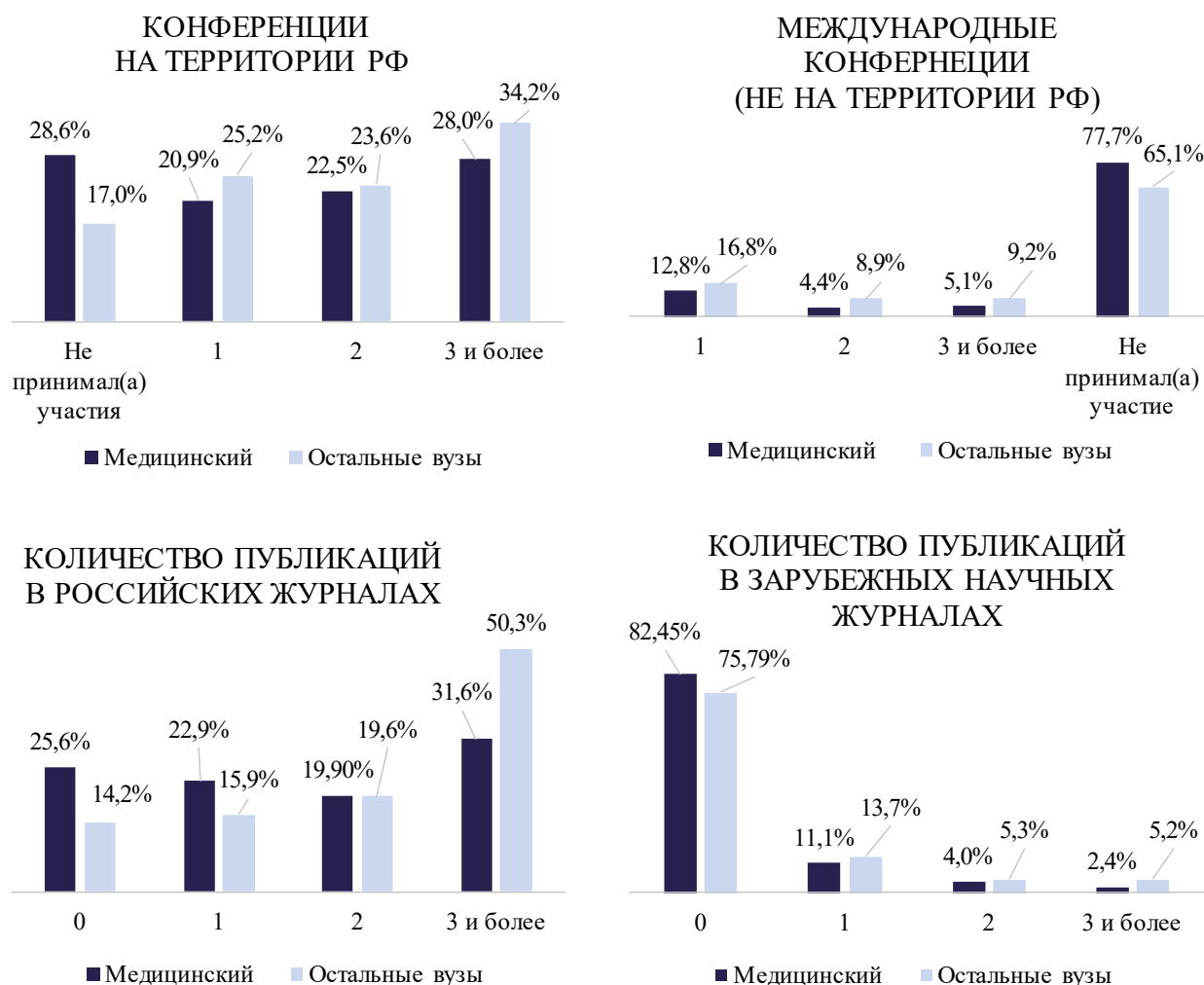


Рис. 10. Сводные показатели количества публикаций и участия в конференциях профессорско-преподавательского состава медицинских и немедицинских вузов (%)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: РФ — Российская Федерация.

Fig. 10. Research output and conference participation: medical vs. non-medical universities (%)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviation: РФ — Russian Federation.

Таблица 3. Уровень научно-исследовательской работы по числу всех типов публикаций среди преподавателей медицинских вузов (%).

Table 3. Research output by total publication count among faculty members at medical universities (%).

Уровень НИР по числу публикаций (всех типов)	Очень высокий	Выше среднего	Средний	Ниже среднего / минимальный
Практики-клиницисты	8,1	16,2	19,0	56,7
Теоретические	6,7	11,1	17,8	64,4
Неклинические специалисты и сестринское дело	4,3	13,0	19,6	63,1

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: НИР — научно-исследовательская работа.

Note: This table is compiled by the authors. Abbreviation: НИР — research and development.

По показателям академической мобильности преподаватели-медики отличаются незначительно — более 50% не принимали участия ни в каких типах конференций (рис. 13).

Довольно скромные показатели в области НИР преподавателей-медиков отметили и эксперты из интервью,

подчеркнув, что у преподавателей медицинских вузов нет мотивов заниматься наукой по следующим причинам.

1. Доплаты за публикации незначительны, а диссертации часто пишутся формально:

«Научные статьи пишут за день — это не наука, а галочка» (И1).

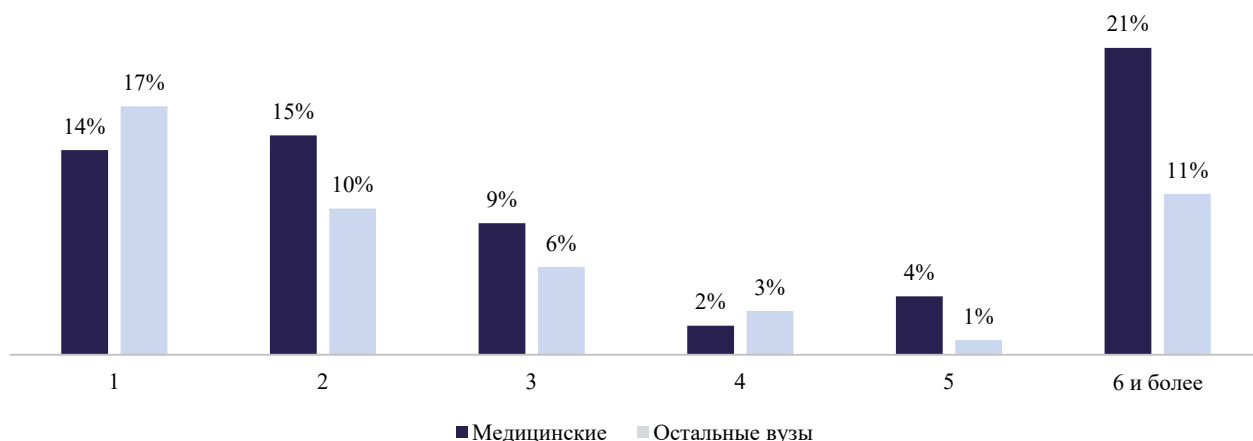


Рис. 11. Количество методических публикаций преподавателей медицинских и немедицинских вузов (без доли не опубликовавших ни одной методической работы) за последние два года (%)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 11. Number of methodological publications over the past two years: medical vs. non-medical universities (excluding faculty members with no such publications) (%)

Note: The figure was created by the authors.



Рис. 12. Формы академической мобильности преподавателей медицинских и немедицинских вузов (%)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 12. Forms of academic mobility: medical vs. non-medical universities (%)

Note: The figure was created by the authors.

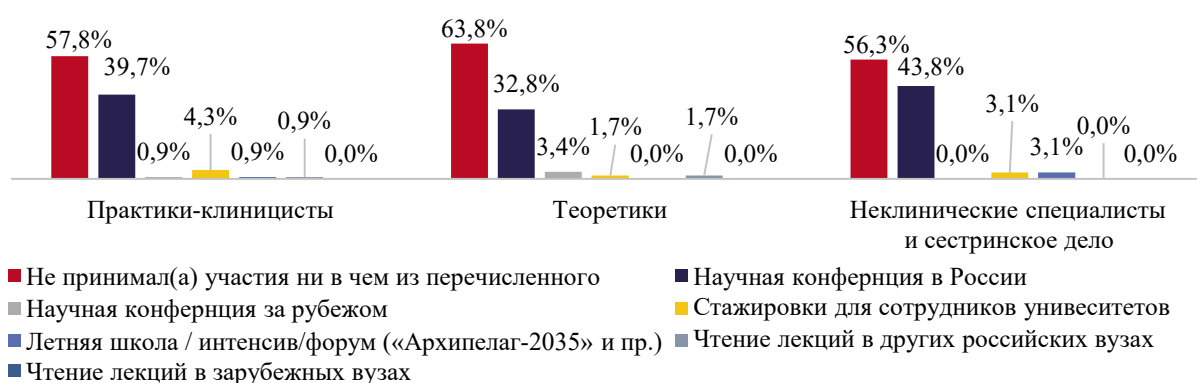


Рис. 13. Формы академической мобильности по группам преподавателей медицинских вузов (%)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 13. Forms of academic mobility by medical faculty type (%)

Note: The figure was created by the authors.

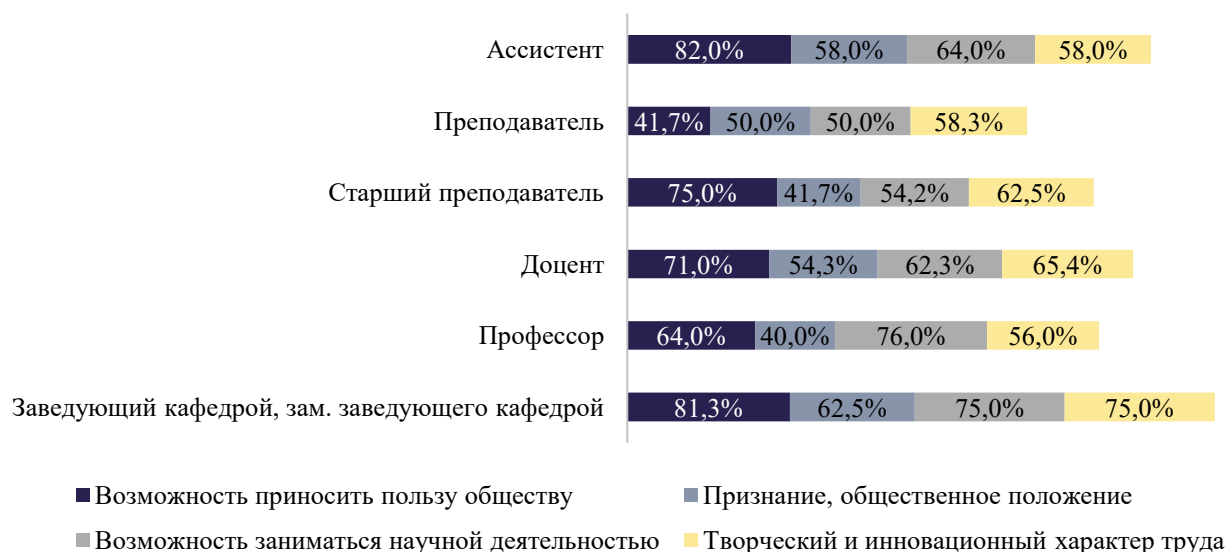


Рис. 14. Мотивы профессиональной деятельности по типам должностей (%)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 14. Professional engagement factors by academic position (%)

Note: The figure was created by the authors.

«Зачем писать диссертацию, если можно заработать в частной клинике? В большинстве случаев больнице нужен врач, а не ученый, так как пациенты идут “на врача”, на его опыт» (И4).

2. Публикации учитываются только у студентов, стремящихся поступить в ординатуру. Для практической работы и прохождения обязательной аккредитации написание статей не имеет весомого значения, так как за данный вид работы не начисляются аккредитационные баллы. Они начисляются за курсы ДПО, которые, как отметили эксперты, часто являются формальностью или носят теоретический характер:

«Учитывается количество баллов за весь период, пока ты учился (это публикации, конференции, если сдавал экзамен на средний персонал после третьего курса, официальный стаж работы, по специальности» (И3).

«...современные курсы, на мой взгляд, перегружены общими теоретическими предметами, из 4 месяцев обучения два месяца общие лекции (например, история региона, общие вопросы по здравоохранению и т.д.). Лучше бы этот блок был посвящен рассмотрению юридических вопросов и “добавки” практики... нужны качественные курсы ДПО, и допускать к данной деятельности нужно профессионалов, а не только что выпустившихся, у которых мало опыта» (И5).

Основываясь на комментариях экспертов, было проанализировано распределение публикационной актив-

ности в зависимости от должности. В медицинских вузах выделяется специфичная категория ассистентов. Они являются активными участниками образовательного процесса (56% ведут 1–3 дисциплины в специалитете наравне с профессорами и заведующими кафедрами). Это группа молодых сотрудников — их возраст составил от 26 до 39 лет. Ассистенты амбициозны, среди них больше всего тех, кому важно приносить пользу обществу, также для них важно признание и общественное положение (рис. 14).

Ассистенты больше занимаются наукой, в отличие от преподавателей и старших преподавателей. В группе молодых ученых (до 39 лет) среди ассистентов больше кандидатов наук (преподаватель — 8,3%, старший преподаватель — 16%, ассистент — 20%). По участию в конференциях: ассистенты принимают участие как в региональных, так и в международных мероприятиях (например, в международных конференциях ассистенты (18,3%) участвуют наравне с профессорами (20%)). По числу зарубежных публикаций среди должностей, которые в основном занимают сотрудники до 39 лет²³, именно ассистенты занимают наиболее активную позицию и опережают по этому показателю преподавателей²⁴ (рис. 15).

Авторы предполагают, что это может объясняться тем, что ассистенты вовлечены как соавторы в публикации заведующих кафедр и деканов. Эта стратегия выглядит логичной с учетом данных о сверхзагруженности препода-

²³ Возрастная граница до 39 лет была выбрана в качестве верхней границы возраста молодого ученого на основании интерпретации инициативы Министерства науки и высшего образования по внесению изменений в Федеральный закон № 127 «О науке и государственной научно-технической политике», определяя возраст молодого ученого до 35 лет включительно с возможностью продления порога до 40 лет. Молодым ученым считаются НТР преимущественно до 35 лет (кандидаты наук) и 40 лет (докторанты), хотя до 39 лет встречаются в отдельных региональных мерах поддержки. Дополнительный критерий выбора границы в 39 лет — категория «молодой ученый», принятая Российским научным фондом (РНФ) в конкурсной документации.

²⁴ В выборке опроса среди ассистентов 63% — младше 39 лет, среди преподавателей — 57%. Большинство старших преподавателей (73%) и доцентов (83%) — это респонденты старше 39 лет.

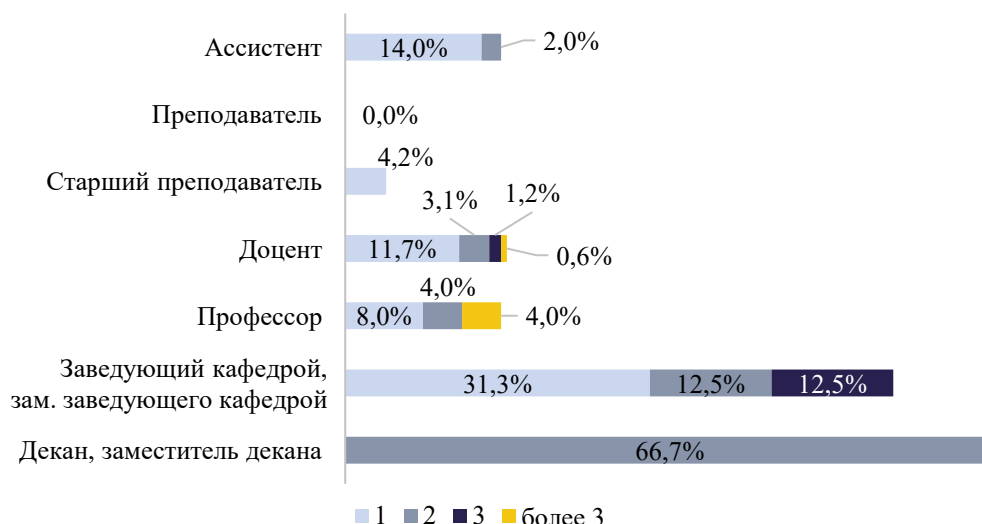


Рис. 15. Распределение числа зарубежных научных публикаций по должностям преподавателей медицинских вузов (%)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 15. Distribution of foreign scientific publications by academic position at a medical university (%)

Note: The figure was created by the authors.

Таблица 4. Матрица парных корреляций показателей публикационной активности, занятости и количества дисциплин преподавателей медицинских вузов

Table 4. Correlation matrix of research output, external employment, and teaching load among medical faculty members

		Занятость (дисциплины)	НИР (количество публикаций)
Занятость(дисциплины)	Корреляция Пирсона	—	—
	Знач. (двухсторонняя)	0,203**	—
НИР (количество публикаций)	Корреляция Пирсона	—	—
	Знач. (двухсторонняя)	<0,001	—
Занятость (подработки)	Корреляция Пирсона	0,134	0,284**
	Знач. (двухсторонняя)	0,013	<0,001

Примечания: таблица составлена авторами; ** корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя). Сокращение НИР — научно-исследовательская работа.

Notes: The table is compiled by the authors; ** The correlation is significant at the 0.01 level (two-tailed). Abbreviation: НИР — research and development.

давателей-медиков и дополнительной административной нагрузке заведующих кафедрами и деканов.

Данные корреляционного анализа (парная корреляция Пирсона) показали, что уровень НИР (в количестве статей) положительно связан с количеством подработок вне вуза и количеством дисциплин, которые ведет преподаватель (табл. 4).

Результаты корреляционного анализа показывают, что более высокая публикационная активность зафиксирована у преподавателей, которые либо ведут много дисциплин, либо активно заняты работой вне университета. Обе активности положительно связаны с количеством опубликованных статей. Стратегии публикационной активности в структуре занятости преподавателей-медиков нужно изучать в рамках отдельного сюжета исследования. В рамках задач представленного исследования показана значительная роль публикационной активности в структуре загруженности преподавателей-медиков, особенно преподавателей-клиницистов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокий уровень загруженности преподавателей-медиков, особенно клиницистов, приводит к проблемам передачи практических навыков студентам в должном объеме, а также к формальному прохождению курсов повышения квалификации. Увеличение числа студентов, отмеченное во введении данной статьи, без пересмотра условий занятости преподавателей только усугубит данную ситуацию. Это также может препятствовать практикам привлечения врачей-клиницистов из индустрии к преподаванию в вузе — они просто не смогут подстроить свое рабочее время под требования университетов, которые не дифференцируют типы преподавателей медицинских вузов и требования к ним в области публикационной активности, методической работы и формата занятий. Сохранение директивных требований только усилит имитационные практики, в том числе при прохождении клинической практики студентами. Объем контактной работы преподавателя-медика и студента оказывается недостаточным

в результате дисбаланса учебной, лечебной и научной нагрузки преподавателей-практиков [10]. Непонимание структуры реальной загруженности преподавателей медицинских вузов, особенно ведущих клиническую практику, препятствует привлечению врачей-клиницистов из индустрии, которые могли бы преподавать ряд специализированных дисциплин для студентов-медиков.

Высокая загруженность приводит к тому, что преподаватели-медики минимизируют усилия в области НИР. Единственное исключение — это когорта профессоров, заведующих кафедрами и деканов клинических структурных подразделений. Мы предполагаем, что они могут структурировать свою занятость с помощью ассистентов и аспирантов, с позиции руководителя научной школы. Такая стратегия — одна из мер по диверсификации нагрузки в области высоких требований НИР в академической среде, но указанные практики приводят к значительной нагрузке когорты молодых преподавателей. Стратегии «минимизации усилий» преподавателей медицинских вузов при сохранении или увеличении показателей публикационной активности были зафиксированы ранее на данных публикационной активности российских медицинских вузов в период с 1996 по 2019 год. В указанный период перед вузами стояла задача интеграции в международное научное сообщество, одним из показателей которой являлось число публикаций в международных базах данных. Данные показали, что быстрый рост публикаций, индексируемых в международной наукометрической базе «Scopus», сосуществовал с уменьшением доли статей, написанных на английском языке, в большинстве медицинских вузов²⁵. То есть преподаватели-медики сосредоточили публикационную активность на научных журналах, в которых можно публиковаться на русском языке, что не привело к качественным изменениям в публикационном процессе, но привело к повышению показателей по публикациям. Это усложняется тем, что молодое поколение преподавателей медицинских университетов теряет интерес к научной работе из-за отсутствия материальных и моральных стимулов [13].

На первых позициях в «группе риска» по уровню загруженности оказались преподаватели-клиницисты, а также профессора, заведующие и ассистенты, которые составляют ядро медицинских школ в вузах. Обычный день преподавателя-медика состоит из шести- (или восьми) часовой смены клинической работы (зависит от специализации и может включать также присутствие студентов-практикантов), 1–2 занятия в вузе (примерно 3 астрономических часа), часто в дополнение к этим часам — факультатив по специализации или кружку СНО (студенческое научное общество). В этот график должны быть периодически включены: написание методических работ, минимальная научная работа в виде изучения новой литературы и/или лабораторных исследований (фармацевты, иммунологи). Часть преподавателей (около 30%) вписывают в этот график экспертную работу и иную занятость вне вуза, а боль-

шинство практиков-клиницистов еще и ведение курсов ДПО в своем вузе.

Результаты исследования структуры загруженности преподавателей медицинских вузов показали разнообразие типов и объемов профессиональной занятости у значительной части преподавателей медицинских вузов: типы учебных занятий, подработки вне вуза, клиническая практика. Авторы хотели бы отметить потенциальный риск перегрузок преподавателей указанных групп, который имеет потенциал перерасти в профессиональное выгорание. На это обращали внимание эксперты при оценке активности преподавателей-медиков в освоении ДПО [8].

Объем и разнообразие загруженности преподавателей медицинских вузов (особенно преподавателей-клиницистов) приходят в конфликт с нормативными требованиями университетов и образовательных стандартов. Учитывая это, можно сформулировать следующие рекомендации для руководства медицинских вузов:

- привлекать практиков-клиницистов в статусе «преподавателей-практиков» с минимальной аудиторной нагрузкой, без требований к публикационной активности, и с возможностью вести лекции онлайн, сделав преподавание в вузе привлекательным за счет особого статуса и минимальных временных затрат;
- нормативно (локальными актами) ввести профессиональные траектории преподавателей (методист, практик, менеджер) и/или статусы (профессор-практик), соответствующие этим трекам;
- для повышения показателей НИР — методическая и материальная поддержка научных траекторий внутри вуза (не за счет студенческих научных кружков, а за счет подключения экспертов в академическом письме, наукометрии и т.д. с акцентом на поддержку ассистентов и преподавателей, выбравших научную траекторию, начиная с уровня ординатуры).

Ограничения исследования

Выборка исследования включала три крупных региональных медицинских вуза и не охватила преподавателей ведущих медицинских вузов (например, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова), поэтому генерализация результатов на всю совокупность преподавателей-медиков имеет ряд ограничений. Во-первых, региональных — в выборке не представлены медицинские вузы Москвы и Санкт-Петербурга, лидирующие в области публикационной активности и имеющих значительные центры компетенций. Во-вторых, региональные медицинские вузы довольно неоднородны по показателям НИОКР, средней заработной плате преподавателей относительно регионального значения, количеству студентов и иным составляющим работы преподавателей. Это ограничение, с одной стороны, не позволяет выявить специфические факторы, влияющие на структуру загруженности преподавателей-медиков, а с другой стороны, иллюстрирует системные отраслевые тенденции, типичные для среднестатистического российского медицинского вуза.

²⁵ Публикационная активность медицинских университетов России. Аналитический доклад по данным за период 1996–2019 гг. Сибирский государственный медицинский университет. С. 18. Available at: https://elar.ssmu.ru/bitstream/20.500.12701/2061/3/rep_ssmu-2022-1.pdf

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство преподавателей медицинских вузов (60%) сочетают работу в вузе и клиническую практику в больницах, медицинских центрах и иных медицинских учреждениях, а также подработки в виде оплачиваемой экспертной деятельности. Самая высокая загруженность зафиксирована у преподавателей-клиницистов (тех, кто работает на кафедрах с клиническими базами практик и большим объемом работы с пациентами). Около 10–15% преподавателей-клиницистов совмещают значительную рабочую нагрузку с высокими показателями НИР, экспертной работой и аудиторными занятиями. Выявлено, что структура загруженности преподавателей-медиков более раз-

нообразна и объемна, чем закреплено образовательными стандартами и контрактом, которые не учитывают объемы клинической работы и ее соотношение с объемами учебной нагрузки, а также не подразумевают дополнительное стимулирование практических занятий со студентами в клинике и научную работу. Образовательный стандарт высшего образования формирует универсальную модель преподавания и организации образовательного процесса: лекции и семинары по всем видам дисциплин. За этими рамками остаются значительная методическая, практическая и клиническая работа преподавателей-медиков, часть которых также занимаются административной и экспертной работой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Присяжная Н.В., Вяткина Н.Ю. Трудоустройство молодого медицинского специалиста: уровни проявления проблемы. Вестник Института социологии. 2023;14(1):101–114. <https://doi.org/10.19181/vis.2023.14.1.6>
2. Кузнецова О.Ю., Турушева А.В., Моисеева И.Е., Лебедев А.К., Лопатин З.В., Фролова О.И., Котлова К.Д., Мясникова Н.Н. Первичная аккредитация. Пути решения проблем, связанных с подготовкой выпускников медицинских вузов. Российский семейный врач. 2019;23(1):35–40. <https://doi.org/10.17816/RFD2019135-40>
3. Севостьянов В.К., Сутова А.Д., Фарбер И.М., Кильдиярова Р.Р. Философское и практическое осмысление качества медицинского образования в Российской Федерации: анализ мнений студентов и практикующих врачей. Перспективы науки и образования. 2024;3(69):10–26. <https://doi.org/10.32744/pse.2024.3.1>
4. Александрова О.А., Ярашева А.В., Ненахова Ю.С. Профессиональная подготовка врачей: эксперты о проблемах образовательного процесса (часть вторая). Народонаселение. 2021;24(1):54–65. <http://dx.doi.org/10.19181/population.2021.24.1.6>
5. Кузина Н.В., Кузина Л.Б., Сулимов К.Т. Симуляционное обучение при подготовке кадров высшей квалификации и в дополнительном профессиональном образовании: К вопросу о дефинициях и структуре процесса. Современное образование. 2018;2:118–139. <http://dx.doi.org/10.25136/2409-8736.2018.2.26542>
6. Филиппченкова С.И., Исакова Н.В. Коммуникативные и организаторские компетенции преподавателя высшей медицинской школы как способ воспитательного воздействия на студента. Системная психология и социология. 2024;4(52):104–110.
7. Лопатин З.В., Ханиев А.А., Болдueva С.А. Анализ мнения студентов и выпускников о реализации программ специализитета в медицинских вузах. ОПГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2023;9(1):92–101. <http://dx.doi.org/10.33029/2411-8621-2023-9-1-92-101>
8. Юшук Н.Д., Ачкасов Е.Е., Мартынов Ю.В., Мерсиянова И.В., Солodova И.И. Высшая медицинская школа глазами преподавателей, студентов, врачей и населения. Информационно-аналитические материалы по результатам социологического исследования. М.: Триада-Х, 2011. С. 39–40.
9. Борисов Д.Н., Иванов В.В., Кушнирчук И.И. Публикационная активность медицинских специалистов (современное состояние подходы к оценке). Цифровое здравоохранение, Труды XX Международного конгресса «Информационные технологии в медицине». М.: Консэф, 2019. С. 41–44.
10. Эрман Л.В., Шабалов Н.П., Симаходский А.С., Эрман М.В. Кто Вы, преподаватель клинических дисциплин медицинского вуза? Вопросы современной педиатрии. 2015;14(4):446–449. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14.i4.1383>
11. Weigl M, Müller A, Vincent C, Angerer P, Sevdalis N. The association of workflow interruptions and hospital doctors' workload: a prospective observational study. BMJ Qual Saf. 2012 May;21(5):399–407. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2011-000188>
12. Schäfer WLA, van den Berg MJ, Groenewegen PP. The association between the workload of general practitioners and patient experiences with care: results of a cross-sectional study in 33 countries. Hum Resour Health. 2020;18(1):76. <https://doi.org/10.1186/s12960-020-00520-9>
13. Махонько М.Н., Шкробова Н.В., Шарипов Д.Г., Шелехова Т.В. Преподаватель современного медицинского университета и специфика его педагогической деятельности. Современные наукоемкие технологии. 2023;4:240–246. <http://dx.doi.org/10.17513/snt.39608>

Makhonko MN, Shkrobova NV, Sharipov DG, Shelekhova TV.
A teacher of a modern medical university and the specifics of his

pedagogical activity. *Modern High Technologies*. 2023;4:240–246 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17513/snt.39608>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гармонова Анна Владимировна — кандидат политических наук, доцент Института образования, директор Центра университетского партнерства федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики».

<https://orcid.org/0000-0003-2656-0578>

Щеглова Дарья Владимировна — кандидат политических наук, аналитик отдела цифрового стратегического развития и партнерства федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики».

<https://orcid.org/0000-0002-5196-8607>

Камалова Гульнур Рафисовна — кандидат педагогических наук, научный сотрудник проектно-учебной лаборатории «Развитие университетов» Института образования федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики».

<https://orcid.org/0000-0001-7547-9106>

Опфер Евгения Анатольевна — кандидат педагогических наук, доцент Института образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики».

<https://orcid.org/0000-0002-1253-5657>

Гаврилов Сергей Владимирович — кандидат технических наук, исследователь Центра языка и мозга федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики».

<https://orcid.org/0000-0002-5132-7375>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anna V. Garmonova — Cand. Sci. (Polit.), Assoc. Prof., Institute of Education, Director of the University Partnership Center, National Research University — Higher School of Economics

<https://orcid.org/0000-0003-2656-0578>

Daria V. Shcheglova — Cand. Sci. (Polit.), analyst, Department of Digital Strategic Development and Partnership, National Research University — Higher School of Economics.

<https://orcid.org/0000-0002-5196-8607>

Gulnur R. Kamalova — Cand. Sci. (Ped.), Researcher, Laboratory for University Development, Institute of Education, National Research University — Higher School of Economics.

<https://orcid.org/0000-0001-7547-9106>

Evgenia A. Opfer — Cand. Sci. (Ped.), Assoc. Prof., Institute of Education, National Research University — Higher School of Economics.

<https://orcid.org/0000-0002-1253-5657>

Sergey V. Gavrilov — Cand. Sci. (Eng.), Researcher, Center for Language and Brain, National Research University — Higher School of Economics.

<https://orcid.org/0000-0002-5132-7375>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

