



Научно-практический
журнал

Астраханский медицинский журнал

№4 2024



АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 19
№ 4

АСТРАХАНЬ – 2024

***Журнал входит в перечень изданий, утвержденных ВАК
для публикации основных результатов
диссертационных исследований***

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical journal

First published 2006

VOLUME 19
№ 4

ASTRAKHAN – 2024

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2024 **Том 19** **№ 4**

Редакционная коллегия

Председатель

С. В. ПОРОЙСКИЙ – доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)

Заместитель председателя

М. А. САМОТРУЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Главный редактор

А. Р. УМЕРОВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Члены редакционной коллегии

- В. А. АЛЕШКИН – доктор биологических наук, профессор (Москва)
С. С. АФАНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Д. В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь)
О. А. БАШКИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
В. Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)
В. В. ВАСИЛЬКОВА – доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)
А. ВЕРЕЦКИЙ – MD, MA, профессор (Венгрия)
А. П. ВОРОНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
Е. А. ВОРОПАЕВА – доктор биологических наук (Москва)
И. Л. ДАВЫДКИН – доктор медицинских наук, профессор (Самара)
Н. А. ДАЙХЕС – доктор медицинских наук, профессор (Москва)
А. А. ДЕМИДОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
А. А. ДЖУМАГАЗИЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
А. В. ДИКРЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
С. К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Донецк)
Ю. Н. ЕРМОЛАЕВА – доктор медицинских наук (Астрахань)
В. В. ЗАВОНОВСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)
С. Н. ЗАНЬКО – доктор медицинских наук, профессор (Беларусь)
С. А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
В. А. ЗУРНАДЖЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
Б. И. КАНТЕМИРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)
М. Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Малайзия)
Н. В. КОСТЕНКО – доктор медицинских наук (Астрахань)
В. Н. ЛЕВИТАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
М. Я. ЛЕДЯЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)
У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)
К. П. МЮЛЛЕР – MD, MS, профессор (Люксембург)
В. Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Д. М. НИКУЛИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
Е. Г. ОВСЯННИКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)
И. Н. ПОЛУНИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
О. С. ПОЛУНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
Е. А. ПОПОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
О. В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
М. Х. САЙФУЛИН – доктор медицинских наук (Астрахань)
С. П. СИНЧИХИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
А. СТОЯНОВИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)
Е. Н. СТРЕЛЬЦОВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
С. В. СУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Д. А. ТЕПЛАЯ – доктор биологических наук, профессор (Астрахань)
О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)
И. Н. ТЮРЕНКОВ – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН (Волгоград)
А. А. УДОЧКИНА – доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)
М. А. ЧИЧКОВА – доктор медицинских наук, профессор (Москва)
В. ЮРИШИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)

Научный редактор – А. В. САРОЯНЦ – доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)

Материалы представленных статей рецензируются.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-60575 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций 20.01.2015

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» 33281

© Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2024. Сайт <http://www.astmedj.ru>
Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид
либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.
Выпуски «Астраханского медицинского журнала» доступны на сайте <http://elibrary.ru>

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

2024

Volume 19

№ 4

Editorial Board

Chairman

S. V. POROYSKIY – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)

Vice Chairman

M. A. SAMOTRUEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Editor-in-Chief

A. R. UMEROVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Members of Editorial Board

- V. A. ALESHKIN – Doctor of Biological Sciences, Professor (Moscow)
S. S. AFANAS'EV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
D. V. BAZHENOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver)
O. A. BASHKINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
V. SH. VAGAPOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)
V. V. VASILKOVA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
A. VERECZKEY – MD, MA, Professor (Hungary)
L. P. VORONINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
E. A. VOROPAEVA – Doctor of Biological Sciences (Moscow)
I. L. DAVYDKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara)
N. A. DAYKHES – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
A. A. DEMIDOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
A. A. DZHUMAGAZIEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
L. V. DIKAREVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
S. K. EVTUSHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Donetsk)
YU. N. ERMOLAEVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
B. V. ZAVODOVSKIY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)
S. N. ZAN'KO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Belarus)
S. A. ZURNADZHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
V. A. ZURNADZHYANTS – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
B. I. KANTEMIROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
M. YU. KAPITONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Malaysia)
N. V. KOSTENKO – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
B. N. LEVITAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
M. YA. LEDYAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)
U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)
C. P. MULLER – MD, MS, Professor (Luxembourg)
V. N. NIKOLENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
D. M. NIKULINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
E. G. OVSYANNIKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
I. N. POLUNIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
O. S. POLUNINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
E. A. POPOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
O. V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
M. KH. SAYFULIN – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
S. P. SINCHIKHIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
L. STOJANOVICH – MD, PhD, Professor (Serbia)
E. N. STRELTSOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
S. V. SUCHKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
D. L. TEPLY – Doctor of Biological Sciences, Professor (Astrakhan)
O. TOPOLČAN – Doctor of Medicine, Doctor of Philosophy, Professor (Czech Republic)
I. N. TYURENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS (Volgograd)
L. A. UDOCHKINA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
M. A. CHICHKOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
V. JURISIC – MD, PhD, Professor (Serbia)

Scientific Editor – L. V. SAROYANTS – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)

The materials of represented articles are reviewed.

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC

Media registration certificate PI № FS77-60575 dated 20.01.2015

Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media

Subscription index in the catalogue "Pressa Rossii" 33281

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2024. Site <http://www.astmedj.ru>

All rights are protected. No part of this publication can be converted into electronic form or reproduced in any way without preliminary agreement with editor.

The issues of "Astrakhan medical journal" are available on site <http://elibrary.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

- Л. О. Видзижска, А. Р. Умерова, А. В. Коханов, М. В. Плосконос*
Оптимизация антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов
после перенесенной вирусной инфекции COVID-19 6
- Э. О. Григорьянц, Ю. В. Червинец, В. М. Червинец, Е. С. Румянцева*
Влияние дисбиоза кишечника на течение
расстройств аутистического спектра у детей: обзор литературы 16

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Э. Б. Белан, Т. Е. Заячникова, А. И. Садчикова, А. С. Стрыгин*
Уровень IL-4, IL-8, IL-10 в пуповинной крови доношенных детей
в зависимости от медикаментозной дотации Витамина D3 во время беременности 31
- И. У. Вагабов, Ш. И. Акбаев, Э. С. Кафаров, Х. М. Батаев,
Л. А. Удочкина, Б. Т. Куртусунов, О. К. Зенин*
3D-количественная анатомия артериального русла
и чашечно-лоханочной системы почек у женщин 38
- Н. Н. Кукалевская, Т. А. Бажукова, Н. В. Давидович,
М. А. Сабанаев, В. А. Хомеча*
Характер микробиоты толстой кишки у молодых лиц г. Архангельска 46
- И. Б. Ершова, А. А. Лебеденко, А. М. Левчин,
И. А. Лохматова, А. Г. Роговцова*
Состояние здоровья у интеллектуально одаренных детей
младшего школьного возраста 60
- С. В. Поройский, Е. А. Морозов, А. В. Поройская, А. В. Морозова*
Сравнительная морфологическая характеристика регенерации дигестивного анастомоза
при её стимуляции аутоплазмой (экспериментальное исследование) 69
- Н. А. Резниченко, Е. В. Золото, Э. А. Майлян, Д. А. Лесниченко,
А. С. Прилуцкий, А. Э. Багрий, О. А. Трунова, И. Г. Немсадзе*
Сывороточные уровни отдельных цитокинов при недифференцированной
дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков 78

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

- О. В. Петрова, Д. К. Твердохлебова, С. А. Шашин,
Д. М. Никулина, В. Н. Колесников*
Микроорганизмы и особенности течения послеоперационного периода
у пациентов с инфекционным эндокардитом и COVID-19 85

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ 92

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

- L. O. Vidzizheva, A. R. Umerova, A. V. Kokhanov, M. V. Ploskonos*
Optimization of anticoagulant therapy in elderly patients after viral infection COVID-19..... 6
- E. O. Grigoryants, Yu. V. Chervinets, V. M. Chervinets, E. S. Rummyantseva*
Influence of intestinal dysbiosis on the course of autistic spectrum: literature review 16

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- E. B. Belan, T. E. Zayachnikova, A. I. Sadchikova, A. V. Strygin*
The level of IL-4, -8, -10 in cord blood of full-term newborns
in dependence of Vitamin D3 supplementation during pregnancy..... 31
- I. U. Vagabov, Sh. I. Akbaev, E. S. Kafarov, Kh. M. Bataev,
L. A. Udochkina, B. T. Kurtusunov, O. K. Zenin*
3D-quantitative anatomy of arterial bed and pelvicalyceal system of kidneys in women 38
- N. N. Kukalevskaya, T. A. Bazhukova, N. V. Davidovich,
M. A. Sabanaev, V. A. Khomecha*
Characteristic of gut microbiota in young people in Arkhangelsk 46
- A. M. Levchin, A. A. Lebedenko, I. B. Ershova,
I. A. Lohmatova, A. G. Rogovtsova*
The state of health of intellectually gifted children of primary school age 60
- S. V. Poroyskiy, E. A. Morozov, A. V. Poroyskaya, A. V. Morozova*
Comparative morphological characteristics of digestive anastomosis
regeneration upon stimulation by autoplasm (experimental study) 69
- N. A. Reznichenko, E. V. Zoloto, E. A. Maylyan, D. A. Lesnichenko,
A. S. Prilutskii, A. E. Bagriy, O. A. Trunova, I. G. Nemsadze*
Serum levels of several cytokines in undifferentiated connective
tissue dysplasia in adolescent girls 78

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

- O. V. Petrova, D. K. Tverdokhlebova, S. A. Shashin,
D. M. Nikulina, V. N. Kolesnikov*
Microorganisms and peculiarities of the course of the postoperative period
in patients with infective endocarditis and COVID-19..... 85

RULES FOR THE AUTHORS 97

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Научная статья

УДК 615.065

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-06-15>

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Лейла Османовна Видзизева, Аделя Равильевна Умерова,
Александр Владимирович Коханов, Мария Вячеславовна Плосконос
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Высокая частота возникновения тромботических осложнений обусловила широкое применение антикоагулянтной терапии и профилактики у пациентов с COVID-19 после выздоровления. Одной из наиболее уязвимых групп населения в отношении COVID-19 оказались лица пожилого и старческого возрастов. Цель – анализ литературных данных по изучению эффективности применения антикоагулянтных препаратов пожилыми пациентами, перенесшими вирусную инфекцию COVID-19, с анамнезом, отягощенным сопутствующей патологией. Авторами представлены литературные данные об эффективности применения антикоагулянтной терапии пожилыми пациентами после COVID-19 легкой или среднетяжелой формы на фоне различных соматических заболеваний. Так, для коррекции нарушений коагуляционного гемостаза в клинической практике используются как проверенные временем «классические» препараты (гепарин, варфарин), требующие периодического контроля международного нормализованного отношения, так и получившие широкую популярность новые пероральные антикоагулянты из группы прямых ингибиторов тромбина (Дабигатран или Прадакса®) и группы пероральных ингибиторов активности активированного фактора десять (Ха) – ривароксабан (Ксарелто®), апиксабан (Эликвис®) и эдоксабан (Lixiana®, Savaysa®, Roteas®). Описаны варианты антикоагулянтной и антиагрегантной терапии пожилых пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию с различной сопутствующей патологией (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, тромбозы сосудов головного мозга, глубоких вен нижних конечностей, фибрилляция предсердий, состояние после установки стентов). Анализ литературы свидетельствует об озадаченности врачей увеличением риска тромботических осложнений при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Раннее начало и корректное проведение антикоагулянтной терапии при COVID-19 являются несомненным фактором улучшения прогноза в группе пожилых, соматически скомпрометированных больных. Установлено, что прямые антикоагулянты для перорального приема при лечении тромботических осложнений после COVID-19 у пожилых пациентов с различной сопутствующей патологией обладают целым рядом достоинств перед классическими препаратами этой группы. Они доступны, имеют удобный способ применения, режим определения и корректировки дозы, не требуют периодического контроля международного нормализованного отношения.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, антикоагулянтная терапия, пожилые пациенты, статистика тромбозомболических осложнений

Для цитирования: Видзизева Л. О., Умерова А. Р., Коханов А. В., Плосконос М. В. Оптимизация антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов после перенесенной вирусной инфекции COVID-19 // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 4. С. 6–15. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-06-15>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

OPTIMIZATION OF ANTICOAGULANT THERAPY IN ELDERLY PATIENTS AFTER COVID-19 VIRAL INFECTION

Leyla O. Vidzizheva, Adelya R. Umerova,
Aleksandr V. Kokhanov, Mariya V. Ploskonos
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The high incidence of thrombotic complications has led to the widespread use of anticoagulant therapy and prophylaxis in patients with COVID-19 after recovery. One of the most vulnerable groups of the population in relation to COVID-19 are elderly and senile people. The purpose of the study – analysis of literature data on the study of the

effectiveness of the use of anticoagulant drugs in elderly patients who have had a viral infection COVID-19, with a history burdened by concomitant pathology. The review presents literature data on the effectiveness of the use of anticoagulant therapy in elderly patients after mild or moderate COVID-19 against the background of various somatic diseases. To correct coagulation hemostasis disorders in clinical practice, both time-tested “classic” drugs (heparin, warfarin), which require periodic monitoring of the international normalized ratio, and new oral anticoagulants from the group of direct thrombin inhibitors (dabigatran or Pradaxa®) and the group of oral inhibitors of activated factor ten (Xa) activity – rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®) and edoxaban (Lixiana®, Savaysa®, Roteas®) – which have gained wide popularity. The article describes options for anticoagulant and antiplatelet therapy for elderly patients who have had coronavirus infection with various concomitant pathologies (hypertension, coronary heart disease, atherosclerotic cardiosclerosis, thrombosis of cerebral vessels, deep veins of the lower extremities, atrial fibrillation, conditions after stent placement). An analysis of the literature shows that doctors are concerned about the increased risk of thrombotic complications in the new coronavirus infection COVID-19. Early initiation and correct administration of anticoagulant therapy for COVID-19 are an undoubted factor in improving the prognosis in a group of elderly, somatically compromised patients. It has been established that direct oral anticoagulants for the treatment of thrombotic complications after COVID-19 in elderly patients with various comorbidities have a number of advantages over classic drugs of this group. They are available, have a convenient method of administration, a regimen for determining and adjusting the dose, and do not require periodic monitoring of the international normalized ratio.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, anticoagulant therapy, elderly patients, statistics of thromboembolic complications

For citation: Vidzizheva L. O., Umerova A. R., Kokhanov A. V., Ploskonos M. V. Optimization of anticoagulant therapy in elderly patients after viral infection COVID-19. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (4): 6–15. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-06-15> (In Russ).

Введение. С 11 марта 2020 г. в мире была зафиксирована пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Вирус SARS-CoV-2 – это новый патоген, который вызывает тяжелую респираторную инфекцию у людей [1–3]. Впервые был описан в конце декабря 2019 г., на 25 января 2022 г. число заболевших в мире составило 358 287267 млн человек, из них погибло 5 614675 млн человек [4, 5].

SARS-CoV-2 – РНК-содержащий вирус из рода *Beta-coronavirus*, семейство *Coronaviridae*. Основными клиническими проявлениями инфекции SARS-CoV-2 являются сочетающиеся с тяжелой пневмонией нарушения сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, неврологические нарушения, развитие комплекса синдромов полиорганной недостаточности [6–9].

В механизме проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени принимают участие два фермента: ангиотензин-превращающий фермент 2 и трансмембранная сериновая протеаза 2 типа, присутствующие не только в эндотелиоцитах, но и в клетках других типов всех важнейших систем организма: сердечно-сосудистой, респираторной, пищеварительной, мочевыделительной, эндокринной, нервной, что и объясняет мультисистемный характер поражения организма данным типом вируса [10–13].

Важнейшим следствием поражения легких при интерстициальной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, является высокий риск развития тромботических осложнений [14, 15]. В его основе лежит цитокиновый шторм, вызывающий усиленный воспалительный ответ, приводящий к нарушению функции эндотелия, тромбоцито- и коагулопатиям [16, 17].

За последнее время в структуре пациентов с COVID-19 произошло смещение в сторону более легких степеней тяжести инфекции, часто не требующей госпитализации в инфекционном отделении [18, 19]. Однако, несмотря на эти изменения, среди пациентов, перенесших COVID-19, частота развития осложнений не снизилась и остается достаточно высокой [20].

Одной из наиболее уязвимых групп населения в отношении COVID-19 оказались лица пожилого и старческого возраста, склонные к тяжелому течению заболевания, нередко с фатальным исходом [21]. В 2021 г. Всемирная организация здравоохранения приняла новую классификацию возрастов, согласно которой люди старше 60 лет относятся к категории пожилого возраста (60–74 года), 75–90 лет – к старческому возрасту, старше 90 лет – к категории долгожителей.

Пожилой возраст считается не только фактором утяжеления течения инфекции COVID-19, но и фактором, провоцирующим многочисленные осложнения сопутствующей патологии, имеющейся практически у каждого пациента данной возрастной группы [22, 23].

К числу основных сопутствующих инфекции COVID-19 заболеваний пациентов пожилого и старческого возраста относятся гипертоническая болезнь, атеросклеротические тромботические поражения сосудов сердца, головного мозга, церебральных и периферических артерий, различные варианты аритмий, зачастую в форме фибрилляции предсердий. Часто COVID-19 протекает на фоне

ожирения или сахарного диабета. Поэтому чаще всего пациенты с COVID-19 коморбидны не с одной из вышеперечисленных нозологических единиц, а с двумя, тремя и более заболеваниями [24–26].

Цель – проанализировать литературные данные по изучению эффективности применения антикоагулянтных препаратов пожилыми пациентами, перенесшими вирусную инфекцию COVID-19, с анамнезом, отягощенным сопутствующей патологией.

Из всего массива, проанализировать литературные данные об интересующих нас пациентов были отобраны больные, перенесшие COVID-19 легкой или среднетяжелой формы. В исследование включены пациенты пожилого и старческого возраста, перенесших COVID-19 более полугода назад и наблюдаемых в поликлинике [27, 28]. Высокая частота развития венозных тромбозомболических осложнений обусловила широкое применение антикоагулянтной профилактики у пациентов после COVID-19 на всех этапах после перенесенной COVID-19. В условиях стационара пациенты получали профилактические дозы нефракционированного гепарина (5000 МЕ 2–3 раза в сутки), эноксапарина (40 мг подкожно 2 раза в сутки) либо фондапаринукса (2,5 мг 1 раз в сутки) [32]. После выписки пожилых пациентов из стационара в периоде реконвалесценции назначается профилактическая антикоагулянтная терапия венозных тромбозомболических осложнений [29, 30]. При этом пожилые пациенты отдают предпочтение пероральным антикоагулянтам (ПОАК) [31].

Прямые ПОАК, несмотря на отсутствие качественных рандомизированных исследований, подтверждающих их эффективность, пользуются большой популярностью и у пациентов, и у врачей поликлинического звена [32, 33].

Типы антикоагулянтов и их применение. По механизму действия антитромботические лекарственных средств делятся на антиагреганты, антикоагулянты и фибринолитики. Класс антиагрегантных препаратов включает большое число пероральных средств, тормозящих адгезию и агрегацию тромбоцитов (от ацетилсалициловой кислоты и ее производных, до клопидогрела). Антикоагулянты делят на препараты, которые тормозят биологическую активность основных плазменных факторов свертывающей системы крови (антикоагулянты прямого действия) или синтез этих факторов в печени (антикоагулянты непрямого действия). Фибринолитики прямого и непрямого действия – это лекарственные средства, которые применяются для лизиса свежих тромбов, поэтому к данному исследованию препараты для фибринолиза отношения не имеют. По способу введения антитромботические препараты делятся на парентеральные и пероральные [34]. Что касается представленных в обзоре новых оральных антикоагулянтов (ПОАК) то они относятся либо к ингибиторам IIa-фактора тромбина – дабигатран, либо к ингибиторам Xa-фактора тромбина (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан), или к антагонистам витамина К (варфарин) [35].

Гепарин является одним из первых антикоагулянтов. Путем трансформации гепарина был получен препарат высокомолекулярного нефракционированного гепарина и низкомолекулярного гепарина. Гепарин и его фармакологические производные участвуют в формировании комплекса протеаза-гепарин-антитромбин, который ингибирует формирование тромбина и активной формы фактора X [36]. Однако исторически первыми антикоагулянтами, одобренными для клинического применения, стали производные кумарина – аценокумарол, варфарин, дикумарин, фениндион. По механизму действия варфарин и другие кумарины являются ингибиторами витамина К, блокирующими в печени синтез факторов свертывания крови, зависящих от витамина К [37].

Для коррекции нарушений коагуляционного гемостаза в клинической практике используются как проверенные временем «классические» препараты (гепарин, варфарин), требующие периодического контроля международного нормализованного отношения (МНО), так и получившие широкую популярность новые пероральные антикоагулянты из группы прямых ингибиторов тромбина (Дабигатран или Прадакса®) и группы пероральных ингибиторов активности активированного фактора десять (Ха) – ривароксабан (Ксарелто®), апиксабан (Эликвис®) и эдоксабан (Lixiana®, Savaysa®, Roteas®) [38].

Появление на фармацевтическом рынке ПОАК способствует более высокому классу безопасности за счет как их высокой эффективности, так и отсутствия необходимости контроля дозы [15].

Антикоагулянтная и антиагрегантная терапии пожилых пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Сотрудниками Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России (г. Санкт-Петербург) обследована группа из 77 пожилых пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию [39]. Пациенты были разделены на подгруппы: принимавших и не принимавших ПОАК. Из 77 больных 23 пациента (29,9 %) принимали ривароксабан, 16 человек (20,8 %) – апиксабан, 4 обследованных (5,2 %) – дабигатран. Остальные 34 пациента (44 %) не получали антикоагулянтной профилактики, причем

12 пожилых больных (15,6 %) принимали дезагрегантные средства в виде различных аспириносодержащих препаратов. Использование параметров гемостатического баланса подтвердило наличие гиперкоагуляции у пациентов, не получавших антикоагулянты в постковидном периоде [39; 40]. Проведенное исследование показало, что после перенесённой новой коронавирусной инфекции у обследованных пациентов наблюдаются снижение эффективности системы протеина С у обследованных пациентов, не получающих ПОАК, тогда как профилактический прием антикоагулянтов сопровождается частичным восстановлением ее работы.

Другим примером пользы от приема ПОАК являются данные по изучению риска развития ОНМК у пожилых пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Данные, полученные у пожилых пациентов, принимающих ПОАК типа ривароксабана, который не требует периодического контроля МНО, подтвердили достоверно более низкую частоту возникновения ишемических повреждений головного мозга по сравнению с группой пожилых пациентов, получавших варфарин, требующий контроля МНО. Преимущество ривароксабана над варфарином у пациентов старческого возраста, проявлялось и в снижении вероятности развития фатальных внутримозговых кровотечений на 50–60 % [40].

В других масштабных исследованиях на различных ПОАК, применяемых у пожилых коморбидных пациентов, которые перенесли коронавирусную инфекцию, изучали влияние различных антикоагулянтных препаратов на увеличение рисков возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [41, 42]. Показано, что риск острого коронарного синдрома или инфаркта миокарда при использовании ПОАК ривароксабан статистически значимо ниже, чем в контрольной группе больных, принимавших ПОАК варфарин [43].

Пожилые пациенты, как правило, постоянно принимают лекарственные средства по поводу других заболеваний, в частности антиаритмические препараты типа верапамила или дилтиазема, повышающие риск возникновения кровотечений. Поэтому представляло интерес оценить кумулятивный эффект их совместного с ПОАК воздействия. Показано, что у пациентов с аритмиями катастрофические кровотечения встречались реже при приеме ПОАК типа эдоксабана или дабигатрана, чем при употреблении варфарина [41].

Однако самые благоприятные показатели безопасности среди всех категорий пациентов (от детей до глубоких стариков) продемонстрировал препарат Ксарелто® [42].

Данные по изучению риска развития кровотечений у пожилых пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей (ТГВ НК), перенесших коронавирусную инфекцию и принимающих ПОАК. В ретроспективном исследовании обследована группа из перенесших коронавирусную инфекцию 140 пожилых пациентов с ТГВ НК, разделенных на подгруппы принимавших ПОАК или общепринятую у пациентов с ТГВ схему гепарина с варфарином на протяжении 3–6 месяцев. Из 140 больных 39 пациентов (27,9 %) лечились гепарином с варфарином, 79 (56,4 %) человек принимали ривароксабан, остальные 22 человека (15,7 %) – апиксабан. Установлено, что для пожилых пациентов с ТГВ НК лечение гепарином с варфарином предпочтительней ривароксабана и апиксабана, так как дает в 1,5–1,8 раз меньший процент постковидных геморрагических осложнений. При этом во всех трех группах пациентов с ТГВ длительное лечение антикоагулянтами свыше 2–3 месяцев провоцировало у 27,9 % больных незначительные кровотечения (носовые или в форме макрогематурии), что требует индивидуального решения о сроках приема профилактических доз ПОАК у этой когорты больных) [43].

Антикоагулянтная и антиагрегантная терапии пожилых пациентов с нарушениями сердечного ритма и проводимости, перенесших коронавирусную инфекцию. Фибрилляция предсердий (ФП) у пожилых пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, является одним из самых частых нарушений сердечного ритма. Такие больные нуждаются в постоянном приеме лекарственных средств перорально. В ретроспективном исследовании, касающемся 1254 пожилых пациентов с ФП и перенесенной вирусной инфекцией COVID-19, обнаружено 2186 пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы (1,74 заболевания на 1 больного), поэтому в схему лечения таких больных желательно включать не только антиаритмические препараты, но и различные ПОАК [41].

Пожилые пациенты с ФП, принимающие ПОАК типа ривароксабана, который не требует периодического контроля МНО, показали результаты с достоверно более низкой частотой возникновения ишемических и тромботических осложнений по сравнению с группой пожилых пациентов, которые принимали варфарин, требующий контроля МНО [41].

Преимущество ривароксабана над варфарином у пациентов старческого возраста проявлялось и в снижении вероятности развития кровотечений и тромбозов в различных органах [42]. Для пожилых пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, с ФП в анамнезе и высоким риском кровотечений целесообразно применение широко изученного антикоагулянта ривароксабана [43].

Описаны варианты антикоагулянтной и антиагрегантной терапии пожилых пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию с различной сопутствующей патологией (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, тромбозы сосудов головного мозга, глубоких вен нижних конечностей, фибрилляция предсердий, состояние после установки стентов) [44]. Пациенты, перенесшие стентирование, должны пожизненно пить аспирин кардио и в течение одного года Прадакса® 150 мг по 1 таблетке два раза в день [44].

Анализ причин отказа пожилых пациентов от антикоагулянтной терапии после COVID-19. Анализ литературы свидетельствует об озадаченности врачей увеличением риска тромботических осложнений при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Однако переход на другие ПОАК часто объясняется личными предпочтениями врачей. Кроме того, анализ опроса лечащих врачей свидетельствует о существенном расхождении реального применения антикоагулянтных препаратов у пациентов после перенесенной COVID-19 с действующими клиническими рекомендациями [43]. Среди причин отказа от приема ПОАК пациенты отмечают страх развития фатальных кровотечений, финансовые причины, а для варфарина еще и необходимость периодического контроля МНО [42–44].

Что касается риска возникновения кровотечений после приема ПОАК, то их причиной, как правило, является не отрицательный эффект ПОАК, а характеристики пациентов: злоупотребление алкоголем, применение нестероидных противовоспалительных препаратов / ацетилсалициловой кислоты, неконтролируемая артериальная гипертензия. Коморбидных возрастных пациентов после перенесенного заболевания COVID-19 необходимо системно готовить к приему ПОАК, поскольку риск возникновения кровотечения определяется не выбором самого лучшего и безопасного ПОАК, а тщательным обследованием и выяснением состояния здоровья пациента [44, 45].

В этом аспекте ривароксабан доказал высокую безопасность даже в группах максимально уязвимых пожилых пациентов, обеспечивая их комплексную защиту [21, 43].

Эффективно уменьшая риск тромботических и геморрагических событий в различных системах пожилого организма, ПОАК помогают обеспечивать высокую приверженность пожилых пациентов к антикоагулянтной терапии, без которой невозможно достичь позитивных результатов лечения [46].

В соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации антикоагулянтную терапию с использованием низкомолекулярного гепарина эноксапарина (40 мг 1 раз/сут.) или ПОАК (ривароксабан 10 мг 1 раз/сут., апиксабан 2,5 мг 2 раз/сут.) у больных с COVID-19 необходимо применять в профилактических дозах в течение 30–45 сут. после выписки из стационара. Длительность предложенной терапии может быть укорочена или пролонгирована в соответствии с динамикой клинической ситуации [47].

Заключение. Для коррекции нарушений коагуляционного гемостаза в клинической практике используются как проверенные временем «классические» препараты (гепарин, варфарин), требующие периодического контроля МНО, так и получившие широкую популярность новые пероральные антикоагулянты из группы прямых ингибиторов тромбина (дабигатран или Прадакса®) и группы пероральных ингибиторов активности активированного фактора десять (Ха) – ривароксабан (Ксарелто®), апиксабан (Эликвис®) и эдоксабан (Lixiana®, Savaysa®, Roteas®). Частота тромбоэмболических осложнений у амбулаторных пациентов после перенесенной COVID-19 довольно низкая.

Установлено, что прямые антикоагулянты для перорального приема при лечении тромботических осложнений после COVID-19 у пожилых пациентов с различной сопутствующей патологией обладают целым рядом достоинств перед классическими препаратами этой группы. Они доступны, имеют удобный способ применения, режим определения и корректировки дозы, не требуют периодического контроля международного нормализованного отношения.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 15. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/609/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_short_V18.pdf.
2. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях / под ред. проф. П. А. Воробьева // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021. № 7–8. С. 3–96. doi: 10.26347/1607-2502202107-08003-096.
3. Moschonas I. C., Tselepis A. D. SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: a narrative review // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2021. Vol. 52 (1). P. 111–123. doi: 10.1007/s11239-020-02374-3.
4. Menter T., Tzankov A. Investigations of pathologists as a key to understanding coronavirus disease 2019 // Pathobiology. 2021. Vol. 88 (1). P. 11–14. doi: 10.1159/000513602.
5. Kipshidze N., Dangas G., White C. J., Siddiqui F., Lattimer C. R., Carter C. A., Fareed J. Viral coagulopathy in patients with COVID-19: Treatment and care // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2020. Vol. 26. P. 1076029620936776. doi: 10.1177/1076029620936776.
6. Кузнецов С. И., Шестаков Е. А., Жибурт Е. Б. Коагулопатия при инфекции COVID-19 // Тромбоз, гемостаз, реология. 2020. № 4. С. 31–34. doi: 10.25555/THR.2020.4.0942.
7. Labo N., Ohnuki H., Tosato G. Vasculopathy and coagulopathy associated with SARS-CoV-2 infection // Cells. 2020. Vol. 9 (7). P. 1583. doi: 10.3390/cells9071583.
8. del Rio C., Collins L. F., Malani P. Long-term health consequences of COVID-19 // Journal of the American Medical Association. 2020. Vol. 324 (17). P. 1723–1724. doi: 10.1001/jama.2020.19719.
9. del Turco S., Vianello A., Ragusa R., Caselli C., Basta G. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? // Thrombosis Research. 2020. Vol. 196. P. 143–151.
10. Jordan R. E., Adab P., Cheng K. K. Covid-19: Risk factors for severe disease and death // British Medical Journal. 2020. Vol. 368. P. m1198. doi: 10.1136/bmj.m1198.
11. McGonagle D., O'Donnell J. S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia // Lancet Rheumatology. 2020. Vol. 2 (7). P. e437–e445. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
12. Рекомендации МГНОТ по диагностике и интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при вирусном поражении легких. Под редакцией проф. Воробьева П. А. и проф. Елыкомова В. А. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2020. С. 5–6. doi: 10.26347/1607-2502202005-06099-111.
13. Лобастов К. В., Порембская О. Я., Счастливец И. В. Эффективность и безопасность применения антитромботической терапии при COVID-19. // Амбулаторная хирургия. 2021. Т. 18, № 2. С. 17–30. doi: 10.21518/1995-1477-2021-18-2.
14. Jose R. J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: The interplay between inflammation and coagulation // Lancet Respiratory Medicine. 2020. Vol. 8 (6). P. e46–e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
15. Гарунов З. О., Зурканаев С. А., Хизриев М. Д., Шугаева К. Я. Современная антикоагулянтная терапия в лечении больных новой коронавирусной инфекцией // Международный журнал медицины и психологии. 2022. Т. 5, № 2. С. 139–141.
16. Spyropoulos A. C., Weitz J. I. Hospitalized COVID-19 patients and venous thromboembolism // Circulation. 2020. Vol. 142 (2). P. 129–132. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048020.
17. Mehta P., McAuley D. F., Brown M. et al. Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // Lancet. 2020. Vol. 395 (10229). P. 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
18. Andrianto, Al-Farabi M. J., Nugraha A. R., Marsudi B. A., Azmi Y. Biomarkers of endothelial dysfunction and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis // Microvascular Research. 2021. Vol. 138. P. 104224. doi: 10.1016/j.mvr.2021.104224.
19. Kastenhuber E. R., Jaimes J. A., Johnson J. L., Mercadante M., Muecksch F., Weisblum Y., Bram Y., Schwartz R. E., Whittaker G. R., Cantley L. C. Coagulation factors directly cleave SARS-CoV-2 spike and enhance viral entry. Preprint // BioRxiv. 2021.03.31.437960. doi: 10.1101/2021.03.31.437960.
20. Milling T. J. Jr, Frontera J. Exploring indications for the Use of direct oral anticoagulants and the associated risks of major bleeding // American Journal of Managed Care. 2017. Vol. 23 (4 Suppl). P. S67–S80.
21. Воробьев П. А., Краснова Л. С., Воробьев А. П. Три случая эффективной антикоагулянтной дистанционной терапии инфекции COVID-19 у пожилых соматически осложненных больных // Клиническая геронтология. 2022. Т. 28, № 5–6. С. 6–13. doi: 10.26347/1607-2499202205-06006-013.
22. Ионова А. С., Скребнева А. В., Мелихова Е. П. Старение населения и его демографические последствия // Российский вестник гигиены. 2023. № 1. С. 28–31. doi: 10.24075/rbh.2023.066.
23. Константинов Д. Ю., Попова Л. Л., Васильев С. Ю., Куртов И. В., Давыдкин И. Л. Возможность коррекции анемии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 1. С. 30–34. doi: 10.48612/agmu/2022.17.1.30.34.

24. Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Шабанова Г. Р., Никулина Д. М., Шашин С. А. Анализ течения острого коронарного синдрома после перенесенного COVID-19 // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 100–108. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.100.108.
25. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // *Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8 (4). P. e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
26. Kamyshnyi A., Krynytska I., Matskevych V., Marushchak M., Lushchak O. Arterial hypertension as a risk comorbidity associated with COVID-19 pathology // *International Journal of Hypertension*. 2020. 8019360. doi: 10.1155/2020/8019360.
27. Явелов И. С. Профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений: что надо знать практикующему врачу // *Клиническая фармакология и терапия*. 2017. Т. 26, № 1. С. 17–23.
28. Wichmann D., Sperhake J. P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A., Heinrich F., Mushumba H., Knierp I., Schröder A. S., Burdelski C., de Heer G., Nierhaus A., Frings D., Pfefferle S., Becker H., Bredereke-Wiedling H., de Weerth A., Paschen H. R., Sheikhzadeh-Eggers S., Stang A., Schmiedel S., Bokemeyer C., Addo M. M., Aepfelbacher M., Püschel K., Kluge S. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study // *Annals of Internal Medicine*. 2020. Vol. 173 (4). P. 268–277. doi: 10.7326/M20-2003.
29. Frydman G. H., Streiff M. B., Connors J. M., Piazza G. The potential role of coagulation factor Xa in the pathophysiology of COVID-19: a role for anticoagulants as multimodal therapeutic agents // *TH Open*. 2020. Vol. 4 (4). P. e288–e299. doi: 10.1055/s-0040-1718415.
30. Sriram K., Insel P. A. Inflammation and thrombosis in COVID-19 pathophysiology: proteinase-activated and purinergic receptors as drivers and candidate therapeutic targets // *Physiological Reviews*. 2021. Vol. 101 (2). P. 545–567. doi: 10.1152/physrev.00035.2020.
31. Schmaier A. A., Schmaier A. H. Vascular disease patient information page: COVID-19-related thrombosis // *Vascular Medicine*. 2020. Vol. 25 (6). P. 604–607. doi: 10.1177/1358863X20963804.
32. Петров В. И., Шаталова О. В., Стецкий Н. П., Клыкова М. С., Комиссарова И. А. Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с COVID-19: актуальные концепции и противоречия // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2023. Т. 22? № 4. С. 56–63. doi: 10.37903/vsgma.2023.4.8. EDN: JMYAPZ.
33. Ройтман Е. В., Буланов А. Ю., Печенников В. М. Дозирование низкомолекулярных гепаринов и антифактор Ха активность у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020. № 4. С. 57–67. doi: 10.25555/THR.2020.4.0946.
34. Мальцева А. А., Смирнов А. А., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Кутищенко Н. П., Пулин А. А., Драпкина О. М. Частота назначения антикоагулянтной терапии больным моложе и старше 75 лет с фибрилляцией предсердий, госпитализированных с COVID-19 // *Профилактическая медицина*. 2023. Т. 26, № 5–2. С. 23–24.
35. Гавриленко Л. Н., Романова И. С., Кожанова И. Н. Особенности применения антикоагулянтов у пациентов с инфекцией COVID-19 // *Рецепт*. 2021. Т. 24, № 4. С. 584–588.
36. Заклякова Л. В., Овсянникова Е. Г., Китиашвили И. З., Закляков К. К., Орленко О. А., Бурцева Н. Б., Хаймина Т. Д. Гепарин: современные вопросы терапии // *Астраханский медицинский журнал*. 2018. Т. 13, № 4. С. 14–22.
37. Janssen R., Visser M. P. J., Dofferhoff A. S. M., Vermeer C., Janssens W., Walk J. Vitamin K metabolism as the potential missing link between lung damage and thromboembolism in coronavirus disease 2019 // *British Journal of Nutrition*. 2021. Vol. 126 (2). P. 191–198. doi: 10.1017/S0007114520003979.
38. Iba T., Levy J. H., Levy M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19 // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Vol. 18 (9). P. 2103–2109. doi: 10.1111/jth.14975.
39. Матвиенко О. Ю., Головина О. Г., Кобилянская В. А., Смирнова О. А., Папаян Л. П. Состояние системы гемостаза у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Эффективность антикоагулянтной профилактики // *Бюллетень медицинской науки*. 2022. Т. 3, № 27. С. 30–36.
40. Томченко А. И., Чечулова А. В., Сорока В. В., Нохрин С. П., Хомчук И. А. Риск кровотечений у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей пожилого и старческого возраста на фоне антикоагулянтной терапии // *Неотложная хирургия имени И. И. Джанелидзе*. 2021. № S2. С. 84.
41. Моисеев С. В. Профилактика сердечно-сосудистых исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом: прямые оральные антикоагулянты или варфарин? // *Клиническая фармакология и терапия*. 2019. Т. 28, № 3. С. 5–13. doi: 10.32756/0869-5490-2019-3-5-13.
42. Sina J., Geoffrey B. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation // *Heart*. 2020. Vol. 106 (1). P. 10–17. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314898.
43. Канат Кызы Б. Приверженность к назначению антикоагулянтной терапии варфарином и ривароксабаном пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий в Кыргызской республике // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021. Т. 16, № 3 (93). С. 42–46.
44. Смагина А. Н., Шешина Н. А., Жук А. А., Шульдяков А. А., Кириосова О. А. Отдалённые последствия применения антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 // *Георгиевский чтения: Наследственная и приобретенная патология свертывания крови – тромбозы и кровотечения (диагностика, профилактика, лечение) / под ред. Д. М. Пучиньяна, С. С. Паршиной. Саратов: Саратовский источник, 2022. 116 с.*

45. Щеглов Э. А., Алонцева Н. Н. Безопасность применения антикоагулянтов у больных с острой артериальной ишемией // Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А. В. Покровского. 2022. Т. 28, № S1. С. 296–297.
46. Золотовская И. А., Сабанова В. Д., Давыдкин И. Л. Возможности антикоагулянтной терапии у наиболее уязвимых групп пациентов. Обзор литературы // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № S4. С. 44–52. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4786.
47. Давтян П. А., Гумеров Р. М., Загидуллин Ш. З., Самородов А. В., Цай Б., Загидуллин Н. Ш. Необходима ли антикоагулянтная терапия после выписки из стационара с COVID-19-ассоциированной пневмонией? // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № S4. С. 4652. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4652.

References

1. Profilaktika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii MZ RF. Versiya 15 = Prevention and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Version 15. 2022. 244 p. (In Russ.).
2. Recommendations for the management of patients with coronavirus infection COVID-19 in the acute phase and with post-COVID syndrome in outpatient settings. Ed. by prof. Vorobev P. A. Problemy standartizatsii v zdavookhraneni = Problems of standardization in healthcare. 2021; 7–8: 3–96. doi: 10.26347/1607-2502202107-08003-096 (In Russ.).
3. Moschonas I. C., Tselepis A. D. SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: a narrative review. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2021; 52 (1): 111–123. doi: 10.1007/s11239-020-02374-3.
4. Menter T., Tzankov A. Investigations of pathologists as a key to understanding coronavirus disease 2019. Pathobiology. 2021; 88 (1): 11–14. doi: 10.1159/000513602.
5. Kipshidze N., Dangas G., White C. J., Siddiqui F., Lattimer C. R., Carter C. A., Fareed J. Viral coagulopathy in patients with COVID-19: Treatment and care. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2020; 26: 1076029620936776. doi: 10.1177/1076029620936776.
6. Kuznetsov S. I., Shestakov E. A., Zhiburt E. B. Coagulopathy in COVID-19 infection. Thrombosis, hemostasis, rheology. 2020; 4: 31–34. doi: 10.25555/THR.2020.4.0942 (In Russ.).
7. Labo N., Ohnuki H., Tosato G. Vasculopathy and coagulopathy associated with SARS-CoV-2 infection. Cells. 2020; 9 (7): 1583. doi: 10.3390/cells9071583.
8. del Rio C., Collins L. F., Malani P. Long-term health consequences of COVID-19. Journal of the American Medical Association. 2020; 324 (17): 1723–1724. doi: 10.1001/jama.2020.19719.
9. del Turco S., Vianello A., Ragusa R., Caselli C., Basta G. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? Thrombosis Research. 2020; 196: 143–151.
10. Jordan R. E., Adab P., Cheng K. K. Covid-19: Risk factors for severe disease and death. British Medical Journal. 2020; 368: m1198. doi: 10.1136/bmj.m1198.
11. McGonagle D., O'Donnell J. S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. Lancet Rheumatology. 2020; 2 (7): e437–e445. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
12. Recommendations of the Moscow City Healthcare Institution for the Diagnosis and Intensive Care of Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome in Viral Lung Infection. Edited by Prof. Vorobev P. A. and Prof. Elykomov V. A. Problemy standartizatsii v zdavookhraneni = Problems of Standardization in Healthcare. 2020; 5–6. doi: 10.26347/1607-2502202005-06099-111 (In Russ.).
13. Lobastov K. V., Porembskaya O. Ya., Schastlivtsev I. V. Efficiency and Safety of Antithrombotic Therapy for COVID-19. Outpatient Surgery. 2021; 18 (2): 17–30. doi: 10.21518/1995-1477-2021-18-2 (In Russ.).
14. Jose R. J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: The interplay between inflammation and coagulation. Lancet Respiratory Medicine. 2020; 8 (6): e46–e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
15. Garunov Z. O., Zurkanaev S. A., Khizriev M. D., Shugaeva K. Y. a. Modern anticoagulant therapy in the treatment of patients with new coronavirus infection. Mezhdunarodnyy zhurnal meditsiny i psikhologii = International Journal of Medicine and Psychology. 2022; 5 (2): 139–141 (In Russ.).
16. Spyropoulos A. C., Weitz J. I. Hospitalized COVID-19 patients and venous thromboembolism. Circulation. 2020; 142 (2): 129–132. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048020.
17. Mehta P., McAuley D. F., Brown M. et al., Across Specialty Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020; 395 (10229): 1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
18. Andrianto, Al-Farabi M. J., Nugraha A. R., Marsudi B. A., Azmi Y. Biomarkers of endothelial dysfunction and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. Microvascular Research. 2021; 138: 104224. doi: https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104224.
19. Kastenhuber E. R., Jaimes J. A., Johnson J. L., Mercadante M., Muecksch F., Weisblum Y., Bram Y., Schwartz R. E., Whittaker G. R., Cantley L. C. Coagulation factors directly cleave SARS-CoV-2 spike and enhance viral entry. Preprint. BioRxiv, 2021.03.31.437960. doi: 10.1101/2021.03.31.437960.
20. Milling T. J. Jr, Frontera J. Exploring indications for the Use of direct oral anticoagulants and the associated risks of major bleeding. American Journal of Managed Care. 2017; 23 (4 Suppl): S67–S80.

21. Vorobyov P. A., Krasnova L. S., Vorobyov A. P. Three cases of effective anticoagulant remote therapy for COVID-19 infection in elderly patients with complicated somatic complications. *Clinical Gerontology*. 2022; 28 (5–6): 6–13 (In Russ.).
22. Ionova A. S., Skrebneva A. V., Melikhova E. P. Population aging and its demographic consequences. *Rossiyskiy vestnik gigiyeny = Russian Bulletin of Hygiene*. 2023; 1: 28–31. doi: 10.24075/rbh.2023.066 (In Russ.).
23. Konstantinov D. Yu., Popova L. L., Vasiliev S. Yu., Kurtov I. V., Davydkin I. L. Possibility of correction of anemia in a new coronavirus infection COVID-19. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2022; 17 (1): 30–34. doi: 10.48612/agmu/2022.17.1.30.34 (In Russ.).
24. Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Shabanova G. R., Nikulina D. M., Shashin S. A. Analysis of the course of acute coronary syndrome after COVID-19. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2022; 17 (4): 100–108. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.100.108 (In Russ.).
25. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8 (4): e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8 26.
26. Kamyshnyi A., Krynytska I., Matskevych V., Marushchak M., Lushchak O. Arterial hypertension as a risk comorbidity associated with COVID-19 pathology. *International Journal of Hypertension*. 2020: 8019360. doi: 10.1155/2020/8019360.
27. Yavelov I. S. Prevention and treatment of venous thromboembolic complications: what a practicing physician needs to know. *Clinical pharmacology and therapy*. 2017; 26 (1): 17–23 (In Russ.).
28. Wichmann D., Sperhake J. P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A., Heinrich F., Mushumba H., Knip I., Schröder A. S., Burdelski C., de Heer G., Nierhaus A., Frings D., Pfefferle S., Becker H., Bredereke-Wiedling H., de Weerth A., Paschen H. R., Sheikhzadeh-Eggers S., Stang A., Schmiedel S., Bokemeyer C., Addo M. M., Aepfelbacher M., Püschel K., Kluge S. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2020; 173 (4): 268–277. doi: 10.7326/M20-2003.
29. Frydman G. H., Streiff M. B., Connors J. M., Piazza G. The potential role of coagulation factor Xa in the pathophysiology of COVID-19: a role for anticoagulants as multimodal therapeutic agents. *TH Open*. 2020; 4 (4): e288–e299. doi: 10.1055/s-0040-1718415.
30. Sriram K., Insel P. A. Inflammation and thrombosis in COVID-19 pathophysiology: proteinase-activated and purinergic receptors as drivers and candidate therapeutic targets. *Physiological Reviews*. 2021; 101 (2): 545–567. doi: 10.1152/physrev.00035.2020.
31. Schmaier A. A., Schmaier A. H. Vascular disease patient information page: COVID-19-related thrombosis. *Vascular Medicine*. 2020; 25 (6): 604–607. doi: 10.1177/1358863X20963804.
32. Petrov V. I., Shatalova O. V., Stetsky N. P., Klykova M. S., Komissarova I. A. Use of oral anticoagulants in patients with COVID-19: current concepts and contradictions. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2023; 22 (4): 56–63 (In Russ.).
33. Roytman E. V., Bulanov A. Yu., Pechennikov V. M. Dosing of low molecular weight heparins and anti-factor Xa activity in patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2020; 4: 57–67. doi: 10.25555/THR.2020.4.0946 (In Russ.).
34. Maltseva A. A., Smirnov A. A., Lukyanov M. M., Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Pulin A. A., Drapkina O. M. Frequency of prescribing anticoagulant therapy to patients younger and older than 75 years with atrial fibrillation hospitalized with COVID-19. *Preventive medicine*. 2023; 26 (5–2): 23–24.
35. Gavrilenko L. N., Romanova I. S., Kozhanova I. N. Features of the use of anticoagulants in patients with COVID-19 infection. *Retsept = Recipe*. 2021; 24 (4): 584–588 (In Russ.).
36. Zaklyakova L. V., Ovsyannikova E. G., Kitiashvili I. Z., Zaklyakov K. K., Orlenko O. A., Burtseva N. B., Khaimina T. D. Heparin: modern issues of therapy. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2018; 13 (4): 14–22 (In Russ.).
37. Janssen R., Visser M. P. J., Dofferhoff A. S. M., Vermeer C., Janssens W., Walk J. Vitamin K metabolism as the potential missing link between lung damage and thromboembolism in coronavirus disease 2019. *British Journal of Nutrition*. 2021; 126 (2): 191–198. doi: 10.1017/S0007114520003979.
38. Iba T., Levy J. H., Lev M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18 (9): 2103–2109. doi: 10.1111/jth.14975.
39. Matvienko O. Yu., Golovina O. G., Kobilyanskaya V. A., Smirnova O. A., Papayan L. P. The state of the hemostasis system in patients who have had a new coronavirus infection. Efficiency of anticoagulant prophylaxis. *Byulleten' meditsinskoy nauki = Bulletin of Medical Science*. 2022; 3 (27): 30–36 (In Russ.).
40. Tomchenko A. I., Chechulova A. V., Soroka V. V., Nokhrin S. P., Khomchuk I. A. Risk of bleeding in elderly and senile patients with deep vein thrombosis of the lower extremities during anticoagulant therapy. *Neotlozhnaya khirurgiya imeni I. I. Dzhanelidze = Emergency surgery named after I. I. Dzhanelidze*. 2021; S2: 84 (In Russ.).
41. Moiseev S. V. Prevention of cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus: direct oral anticoagulants or warfarin? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019; 28 (3): 5–13. doi: 10.32756/0869-5490-2019-3-5-13 (In Russ.).
42. Sina J., Geoffrey B. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart*. 2020; 106 (1): 10–17. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314898.

43. Kanat Kyzy B. Adherence to the appointment of anticoagulant therapy with warfarin and rivaroxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the Kyrgyz Republic. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* = Medical Bulletin of Bashkortostan. 2021; 16, 3 (93): 42–46 (In Russ.).

44. Smagina A. N., Sheshina N. A., Zhuk A. A., Shuldyakov A. A., Kirnosova O. A. Remote consequences of the use of anticoagulants in patients with COVID-19. *Georgiyevskiy chteniya: Nasledstvennaya i priobretnennaya patologiya svertyvaniya krovi – trombozy i krvotecheniya (diagnostika, profilaktika, lecheniye)* = Georgievskiy readings: Hereditary and acquired pathology of blood coagulation – thrombosis and bleeding (diagnosis, prevention, treatment). Ed. by D. M. Puchinyan, S. S. Parshina. Saratov: Saratovskiy istochnik; 2022. 116 p. (In Russ.).

45. Shcheglov E. A., Alontseva N. N. Safety of anticoagulant use in patients with acute arterial ischemia // *Angiology and vascular surgery. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika A. V. Pokrovskogo* = Journal named after academician A. V. Pokrovsky. 2022; 28 (S1): 296–297 (In Russ.).

46. Zolotovskaya I. A., Sabanova V. D., Davydkin I. L. Possibilities of anticoagulant therapy in the most vulnerable groups of patients. Literature review. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* = Russian Journal of Cardiology. 2021; 26 (S4): 44–52. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4786 (In Russ.).

47. Davtyan P. A., Gumerov R. M., Zagidullin Sh. Z., Samorodov A. V., Tsai B., Zagidullin N. Sh. Is anticoagulant therapy necessary after discharge from hospital with COVID-19-associated pneumonia? *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* = Russian Journal of Cardiology. 2021; 26 (S4): 4652. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4652 (In Russ.).

Информация об авторах

Л. О. Видзизева, аспирант кафедры клинической фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: lilitanavidzijeve@mail.ru;

А. Р. Умерова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет; руководитель территориального органа Росздравнадзора по Астраханской области, Астрахань, Россия, e-mail: adelya_umerova@mail.ru;

А. В. Коханов, доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: kokhanov@mail.ru;

М. В. Плосконос, доктор биологических наук, профессор кафедры фундаментальной химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: aspirant.asmu@mail.ru.

Information about the authors

L. O. Vidzizheva, postgraduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: lilitanavidzijeve@mail.ru;

A. R. Umerova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University; Head of the Territorial Authority of Roszdravnadzor in the Astrakhan Region, Astrakhan, Russia, e-mail: adelya_umerova@mail.ru;

A. V. Kokhanov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: kokhanov@mail.ru;

M. V. Ploskonos, Dr. Sci. (Biol), Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: aspirant.asmu@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 18.11.2024; одобрена после рецензирования 13.12.2024; принята к публикации 17.12.2024.

The article was submitted 18.11.2024; approved after reviewing 13.12.2024; accepted for publication 17.12.2024.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Научная статья

УДК 579.61

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-16-30>

ВЛИЯНИЕ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА НА ТЕЧЕНИЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Элина Олеговна Григорьянц, Юлия Вячеславовна Червинец,
Вячеслав Михайлович Червинец, Елизавета Сергеевна Румянцева
Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

Аннотация. Представлен обзор исследований, разъясняющих механизмы, с помощью которых кишечная микробиота, ее метаболиты и мозг взаимодействуют, влияя на патогенез и клинику расстройств аутистического спектра. Более глубокое понимание взаимодействий оси «кишечник – мозг» может стать основой для новых методов лечения, направленных на облегчение симптоматики у детей с расстройствами аутистического спектра.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, микробиота кишечника, дисбиоз, ось «кишечник – мозг», микробные метаболиты, дети

Для цитирования: Григорьянц Э. О., Червинец Ю. В., Червинец В. М., Румянцева Е. С. Влияние дисбиоза кишечника на течение расстройств аутистического спектра у детей: обзор литературы // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 4. С. 16–30. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-16-30>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

INFLUENCE OF INTESTINAL DYSBIOSIS ON THE COURSE OF AUTHISTIC SPECTRUM: LITERATURE REVIEW

Elina O. Grigoryants, Yulia V. Chervinets,
Vyacheslav M. Chervinets, Elizaveta S. Rumyantseva
Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract. The article presents a review of studies elucidating the mechanisms by which the gut microbiota, its metabolites, and the brain interact to influence the pathogenesis and clinical presentation of autism spectrum disorders. A deeper understanding of gut-brain axis interactions could provide the basis for new therapies aimed at alleviating symptoms in children with autism spectrum disorders.

Key words: autism spectrum disorders, intestinal microbiota; dysbiosis, gut-brain axis, microbial metabolites, children

For citation: Grigoryants E. O., Chervinets Yu. V., Chervinets V. M., Rumyantseva E. S. Influence of intestinal dysbiosis on the course of authistic spectrum: literature review. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (4): 16–30. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-16-30> (In Russ.).

Введение. Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой психическое расстройство, которое характеризуется нарушением социальной коммуникации и взаимодействия, ограниченными и повторяющимися моделями поведения и неравномерным интеллектуальным развитием [1]. В последние десятилетия заболеваемость РАС во всём мире неуклонно растёт. Первые исследования, проведенные в Европе и США в 1960–1970-х гг., оценивали распространенность данного заболевания в диапазоне от 2 до 4 случаев на 10 тыс. детей [2, 3]. После расширения в 1980–1990-х гг. диагностических критериев РАС исследования их распространенности показали значительное увеличение числа случаев в популяции. В начале XXI в. оценки распространенности аутистических расстройств в США находились уже в диапазоне от 3,3 до 10,6 случаев на 1 тыс. детей [2]. В 2020 г. в США,

согласно оценкам сети мониторинга аутизма и нарушений развития CDC (ADDM), у 1 из 36 детей в возрасте 8 лет были выявлены РАС [1]. Тенденция к увеличению распространенности аутистических расстройств фиксируется и в России. Общая численность лиц с РАС, согласно Всероссийскому мониторингу 2018 г., составила 22953 человека, зафиксировав рост численности лиц с РАС по сравнению с 2017 г. (15998 человек) на 43 % (6955 человек). При этом численность детей с РАС и частота встречаемости данного заболевания сильно отличаются в различных субъектах Российской Федерации и варьирует в диапазоне от 1 на 992 до 1 на 3092 здоровых детей, что может быть связано с различиями в уровне диагностики РАС в зависимости от региона страны [3–5].

Большинство исследователей разделяет мнение, что РАС определяются комплексным воздействием средовых и генетических факторов [6, 7]. Согласно базе данных генов РАС, созданной исследовательской программой изучения аутизма Фонда Саймонса (SFARI), на сегодняшний день выявлены генетические аномалии более чем в 1000 генах, ассоциированных с РАС. Большинство из них связаны с работой мозга и белками, которые влияют на сигнальные пути и экспрессию генов, важных для синаптической функции, убиквитинации и ремоделирования хроматина [8]. Помимо этого, воздействие вредных факторов окружающей среды во время внутриутробного развития центральной нервной системы (ЦНС) может изменить экспрессию некоторых генов, необходимых для эмбрионального развития, что приводит к повышенному риску нарушений, часто связанных с РАС [9].

Метаанализ С. Wang et al., в котором были сопоставлены данные 37634 детей с аутизмом и 12081416 детей, не страдающих этим заболеванием, показало, что от 35 до 40 % случаев аутизма могут быть объяснены генетическими факторами. Остальные 60–65 % являются результатом других факторов – пренатальных, перинатальных и постнатальных факторов окружающей среды [7]. К причинам, действующим в пренатальный период, относят возраст отца и матери на момент зачатия (более 50 лет у отца и 40 лет у матери), инфекционные заболевания матери, её образ жизни, а также нарушения, связанные с метаболизмом у родителей [7, 10]. К факторам перинатального периода, предрасполагающим к возникновению РАС, относятся способ родоразрешения, акушерские осложнения, недоношенность ребёнка, его гипоксия, низкая масса тела при рождении [7, 10]. Ранние постнатальные факторы (послеродовая инфекция, применение лекарственных средств, асфиксия при рождении и неонатальная желтуха) также связаны с риском РАС [10].

В последнее время значительное внимание уделяется дисбиотическим нарушениям кишечной микробиоты, которая способна принимать участие в проявлениях симптомов РАС. Метаанализ, объединивший девять исследований, включавших 254 пациента с РАС в возрасте от 6 до 11 лет, показал, что аутичные дети имеют изменённую бактериальную микробиоту кишечника. Эта дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является сопутствующей патологией, ассоциированной с РАС, что подразумевает потенциальную роль кишечной микробиоты в усугублении симптомов РАС [11]. Помимо дисбактериоза, у детей с РАС по сравнению с нормальной популяцией в 4 раза чаще встречаются проблемы с ЖКТ [12]. У этих детей обнаруживается широкий спектр кишечных симптомов, таких как запор, диарея, боль в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, тошнота, рвота, газообразование и пищевая аллергия. Эти нарушения со стороны ЖКТ могут быть связаны с изменением состава микробиоты и коррелировать с тяжестью аутизма [11, 13, 14].

Нормальная микробиота кишечника и ее становление. В ЖКТ обитает широкий спектр микроорганизмов, составляющих сложную микробную экосистему, известную как кишечная микробиота. Она включает в себя более 50 родов и более 800 видов бактерий, однако отдельный индивид содержит только около 160 видов бактерий, причем состав микробиома у разных людей существенно отличается и связан с изменениями окружающей среды и генетической наследственностью [15, 16].

Доминирующими типами нормофлоры кишечника являются *Firmicutes spp.* (51 %), *Bacteroidetes spp.* (41 %), *Proteobacteria spp.* (5 %), *Actinobacteria spp.* (1,8 %) и *Verrucomicrobia spp.* (1,2 %), а основными родами – *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Faecalibacterium spp.* [17–19].

Микробиота является важным функциональным органом в организме человека, оказывающим воздействие как на местные, так и на системные процессы [15, 19–21]. Представители микробиоты выполняют пищеварительную функцию, продуцируя ферменты, которые участвуют в метаболизме белков, липидов и углеводов, а также стимулируют перистальтику кишечника и оптимизируя эвакуацию кишечного содержимого [15]. Важнейшей функцией нормальной микрофлоры является формирование колонизационной резистентности, обеспечивающей постоянство видового и количественного состава микробиоты ЖКТ. Продуцируя биологически активные соединения – аминокислоты,

пептиды, гормоны, витамины группы В, витамин К, фолиевую и никотиновую кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), кишечная микробиота выполняет метаболическую и синтетическую функции [15, 20]. Кроме того, бактерии микрофлоры ЖКТ участвуют в созревании и активации клеток иммунной системы кишечника, индуцировании продукции IgA, факторов гуморального и клеточного иммунитета [15, 20, 21].

Процесс первичной микробной колонизации ЖКТ новорожденного является сложным, многофакторным и очень уязвимым. Долгое время считалось, что внутриутробная среда стерильна и плод в утробе матери полностью огражден от контакта с микроорганизмами [17, 19, 22]. Однако результаты последних исследований говорят о том, что колонизация ЖКТ человека первыми микроорганизмами начинается еще до его рождения: ученые обнаружили присутствие бактерий родов *Enterococcus spp.*, *Escherichia spp.*, *Leuconostoc spp.*, *Lactococcus spp.* и *Streptococcus spp.*, следы *Enterobacter spp.* и *Lactobacillus spp.* в плаценте, околоплодных водах, пуповинной крови и меконии [17, 23]. Также имеются данные о проникновении бактерий из кишечника матери к плоду посредством кровотока как результат внутриутробной бактериальной транслокации [24].

Важным фактором, определяющим ранний состав микробиоты кишечника, признается способ родоразрешения. Контакт с вагинальной и кишечной микробиотой матери при естественном способе родоразрешения приводит к колонизации кишечника новорожденного бактериями родов *Lactobacillus spp.*, *Prevotella spp.* и *Sneathia spp.*, которые входят в состав микрофлоры влагалища матери. При оперативном родоразрешении путем кесарева сечения первичным источником колонизации кишечника новорожденных является кожный микробиом матери и медперсонала, представленный в основном бактериями родов *Propionibacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Clostridium spp.* и *Streptococcus spp.* [25, 26]. Кроме того, у таких детей микробиота ЖКТ представлена меньшим разнообразием видов бактерий и по сравнению с кишечной микрофлорой детей, рожденных естественным путем, содержит низкое количество бифидобактерий и бактериоидов [17].

В дальнейшем на становление и развитие микробиома младенца большое влияние оказывает тип вскармливания [27]. Микробный спектр кишечника детей, которые находятся на грудном вскармливании, характеризуется выраженным разнообразием. Наряду с представителями бифидобактерий (*B. breve*, *B. bifidum*, *B. longum*), составляющими до 60–90 % от общей фекальной микробиоты, выделяются представители родов *Enterococcus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Veillonella spp.* [28]. В микробиоценозе ЖКТ у детей на искусственном вскармливании преобладают представители *Bacteroides spp.* и *Clostridium spp.*, а также *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* и *Enterobacteriaceae spp.*, колонизация бифидобактериями происходит позднее [28]. С введением прикорма кишечная микробиота грудного ребенка существенно меняется: по мере увеличения в рационе твердой пищи микрофлора становится более разнообразной, растет количество бактерий рода *Bacteroides spp.* и анаэробных грамположительных кокков (*Peptococcus spp.* and *Peptostreptococcus spp.*), меняется внутривидовой состав определенных бактерий [17]. В дошкольный период (от 1 до 3 лет) окончательно формируется микробиом ребенка, происходит относительная стабилизация микробного состава, который сохраняется в течение всей жизни индивида.

Таким образом, формирование кишечной микрофлоры ребенка, от которой во многом зависит состояние его здоровья в течение всей жизни, начинается еще внутриутробно и является длительным, сложным и мультифакторным процессом. Нарушение микробиоты ребенка при ее становлении может быть вызвано воспалительными заболеваниями кишечника, искусственным вскармливанием, лечением антибактериальными препаратами, санитарно-гигиеническими условиями окружающей среды и другими причинами. В дальнейшем эти изменения микробиоты ЖКТ ребенка могут быть ассоциированы с развитием или усугублением различных патологических состояний в организме, в том числе и РАС.

Микробиота кишечника у детей с РАС. У детей с РАС часто наблюдается дисбиоз разной степени выраженности, характеризующийся снижением общего бактериального разнообразия, увеличением патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. По данным мета-анализа 2020 г., который включает в себя 18 исследований, оценивающих в общей сложности 493 ребенка с РАС и 404 ребенка из контрольной группы, микробиота детей обеих групп состоит в основном из *Bacteroidetes spp.*, *Firmicutes spp.* и *Actinobacteria spp.*, при этом их процентное содержание в исследуемых группах отличается [29]. Представители *Bacteroidetes spp.* составляют 14,33 % у детей с РАС и 10,97 % в контрольной группе, *Firmicutes spp.* – 13,42 % у детей с РАС и 10,77 % в контрольной группе. Мета-анализ актинобактерий показал несущественные различия между детьми с РАС и контрольной группой [29].

Анализ состава микробиоты на родовом уровне также говорит о ее количественном и качественном изменении при РАС. Согласно результатам некоторых работ, у таких детей наблюдается увеличение числа представителей рода *Clostridium spp.*: например, исследователи R. A. Luna et al., изучив фекальную микрофлору 14 аутичных детей и 21 здорового ребенка, сообщают о более высокой частоте встречаемости бактерий *Clostridium spp.* у детей с РАС, чем в контрольной группе [25, 30, 31]. Большое количество бактерий рода *Clostridium spp.* в стуле аутичных детей подтверждает мета-анализ, в котором процентные показатели составляют 0,74 % у детей с РАС и 0,16 % в контрольной группе [29].

В ряде работ говорится о присутствии в значительном количестве *Bacteroides spp.* в фекалиях аутичных детей, чем в контрольной группе [32, 33]. Также у детей с РАС по сравнению с нейротипичными детьми отмечается рост бактерий *Lactobacillus spp.*, *Sutterella spp.*, *Collinsella spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Dorea spp.*, *Caloramator spp.*, *Sarcina spp.*, *Akkermansia spp.* [29, 33, 34]. Оценив микрофлору ЖКТ 25 детей с РАС и 20 здоровых детей аналогичного возраста, H. Ding et al. сделали вывод о том, что дети с аутизмом имеют более низкие уровни в кишечнике представителей видов бифидобактерий по сравнению с контрольной группой [35]. О сниженном при аутизме уровне бактерий рода *Bifidobacterium spp.* также говорят результаты и других исследований [29, 36]. В нескольких работах сообщается о снижении при РАС числа *Prevotella spp.*, а также бактерий рода *Coprococcus spp.* и *Veillonella spp.* [34, 37, 38].

Помимо изменения бактериального состава, некоторые авторы сообщают о характерном для РАС росте дрожжевой флоры: M. R. Iovene et al. обнаружили высокую частоту присутствия *Candida spp.* у 57 % исследуемых детей с РАС [39]. Это подтверждают и работы F. Strati et al., A. S. Kantarcioglu et al, которые говорят об увеличении у аутичных детей *Candida spp.* более чем в два раза по сравнению с нейротипичными детьми [34, 40].

Многочисленные опубликованные исследования микробиоты ЖКТ детей с РАС имеют противоречивые результаты, поэтому единого мнения о точном составе кишечного микробиома, специфичного для аутичных детей, нет [11, 29, 32, 35, 38]. Однако можно сделать вывод о том, что у детей с РАС наблюдаются количественные и качественные изменения микрофлоры ЖКТ [11, 29]. Патогенез дисбиоза у аутичных детей до конца не изучен, но имеются предположения о том, что он может быть связан с поведенческими особенностями таких детей [11, 40, 41]. Зачастую родители замечают нарушение пищевого поведения у ребенка, проявляющееся избирательным аппетитом, отказом от еды, употреблением ограниченного набора продуктов и блюд [41, 42]. Критериями избирательности являются текстура, цвет, температура еды, что обусловлено повышенной сенсорной чувствительностью [41–43]. Помимо этого, дети с РАС склонны к гастрономическим ритуалам – для них важны сервировка, место и время приема пищи, способ кулинарной обработки [43]. Такие изменения пищевого поведения могут приводить к дисбиозу кишечника у детей с РАС, который, по мнению многих ученых, способен принимать участие в проявлении и усугублении симптомов РАС [36, 38, 44].

Ось «кишечник – мозг». Сегодня имеются убедительные доказательства того, что нервная система и ЖКТ взаимодействуют через двунаправленную сеть сигнальных путей, называемую осью «кишечник – мозг» [45]. Связь между обеими частями оси осуществляется различными путями: через прямое воздействие на блуждающий нерв, посредством иммунной системы – взаимодействие микроорганизмов с иммунными клетками кишечника стимулирует регуляторные Т- и В-клетки, которые высвобождают цитокины, воздействующие на центральную нервную систему (ЦНС), а также благодаря производству микрофлорой нейроактивных метаболитов, нейротрансмиттеров, гормонов и пептидов кишечного происхождения [46, 47]. Наряду с этим микробиота поддерживает проницаемость кишечника, контролируя перемещение различных веществ в системный кровоток, регулирует проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), активирует иммунные и нейрональные клетки мозга и улучшает его функции [48].

Иммунный путь. При дисбактериозе кишечника, встречающегося у детей с РАС, наблюдается изменение целостности кишечного барьера и увеличение его проницаемости, что способствует транслокации антигенов бактериальной клетки, нейроактивных метаболитов и токсинов, производимых микрофлорой, а также антигенов немикробного происхождения в кровоток [47]. Иммунная система реагирует на эти процессы неспецифическим образом, активируя и высвобождая провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как интерлейкины-1, -6, -8, -12, -17, -18 (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) и трансформирующий фактор роста-β, которые индуцируют местные и системные воспалительные изменения [49, 50]. Провоспалительные медиаторы, а также нейроактивные бактериальные метаболиты, активируя афферентные волокна блуждающего

нерва, а также напрямую преодолевая ГЭБ, проницаемость которого может увеличиваться под влиянием измененной микрофлоры, достигают ЦНС и участвуют в нейровоспалении [49]. Нейровоспаление, которое может быть одним из механизмов в патофизиологии РАС, характеризуется реактивностью клеток микроглии и астроцитов, высокой экспрессией провоспалительных цитокинов и хемокинов [44, 51]. Эти изменения могут приводить к разрушению нейронов и синапсов между ними [44, 51]. Повреждения структур головного мозга коррелируют с тяжестью симптомов РАС и проявляются в виде когнитивных, поведенческих и коммуникативных нарушений [44, 50].

Путь, связанный с метаболитами микробиоты. Метаболиты микробиоты, такие как КЦЖК, фенольные соединения, свободные аминокислоты, могут влиять на ось «кишечник – мозг». Наиболее важными метаболитами, продуцируемыми микроорганизмами, являются КЦЖК. К ним относятся пропионат и ацетат, вырабатываемые в основном *Bacteroidetes spp.*, а также бутират, в производство которого основной вклад вносят представители типа *Firmicutes spp.* [25, 52, 53]. Короткоцепочечные жирные кислоты, обладающие нейроактивными свойствами, используются в метаболизме организма человека, оказывая широкий спектр действия. Они играют жизненно важную роль в кишечнике как предпочтительный источник энергии для эпителия кишечника, особенно колоноцитов (эпителия толстого кишечника), через путь β -окисления [52]. Также КЦЖК укрепляют барьер кишечника, действуя как соединительные сигнальные молекулы к рецепторам, связанным с G белком. Активация Gpr41 и Gpr43 рецепторов вызывает противовоспалительный иммунный ответ [54, 55]. КЦЖК могут регулировать белки плотного соединения, такие как клаудин-1 и окклюдин, которые участвуют в поддержании целостности эпителиального барьера, формируя межклеточные контакты, тем самым уменьшая повышенную проницаемость кишечника и, следовательно, препятствуя воспалительным реакциям [56]. Белки плотного соединения являются частью ГЭБ, поэтому КЦЖК также могут влиять на его проницаемость через регуляцию нервной передачи и синтез нейромедиаторов [54, 55]. В головном мозге КЦЖК способны влиять на функцию вспомогательных глиальных клеток, усиливать нейрогенез и поддерживать гомеостаз и функционирование нейронов, модулируя уровни нейромедиаторов и факторов трофики нейронов [54, 56]. Показано, что бутират изменяет уровни нейромедиаторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глутамина и глутамата в гипоталамусе [56].

В работах, посвященных изучению дисбиоза кишечника, отмечаются изменения концентрации КЦЖК [11, 14, 57, 58]. Ряд авторов сообщает о повышении уровня, а другие о снижении содержания этих кислот у детей с РАС [11, 57, 58]. Преобладание в кишечнике у аутичных детей *Clostridia spp.*, *Bacteroidetes spp.*, *Desulfovibrio spp.* и *Candida spp.*, принимающих участие в брожении углеводов и пищевых волокон, приводит к увеличению уровня КЦЖК [58]. Повышенное всасывание в кишечнике из-за избыточной проницаемости способствует их утечке в системный кровоток. Эти вещества могут воздействовать на Toll-подобные рецепторы, активируя системное воспаление [59], которое, в свою очередь, критически влияет также на ЦНС. Помимо этого, попадая в головной мозг, пропионовая кислота ингибирует нейромедиатор ГАМК, снижает активность антиоксидантной системы, уровень омега-3 жирных кислот, необходимых для нормального функционирования мозга [57]. Также пропионовая кислота может играть роль в нейротоксичности, повреждая митохондриальную ДНК путем истощения аденозинтрифосфата АТФ, что приводит к дисфункции митохондрий и активации окислительного стресса в нейронах [57].

Уменьшение количества КЦЖК в кишечнике у детей с РАС может быть связано с более низким уровнем сахаролитической ферментации полезными бактериями, с уменьшением потребления растворимой клетчатки и длительным временем транспортировки химуса по кишечнику из-за запоров [14]. Снижение уровня нейроактивных кислот может приводить к генерализованному воспалению с помощью различных механизмов, а также может повышать проницаемость ГЭБ, тем самым создавая условия для воспаления компонентов нервной ткани [60]. Таким образом, измененный уровень короткоцепочечных жирных кислот потенциально может усугублять симптомы РАС.

Путь, связанный с нейроактивными веществами. Микробиота кишечника способна синтезировать различные нейроактивные вещества (ГАМК, глутамат, серотонин, дофамин и др.). Это еще один механизм, через который микроорганизмы могут влиять на физиологическое состояние клеток ЦНС и изменение поведения человека [61].

Глутаминовая кислота, основной возбуждающий нейромедиатор, повсеместно присутствует в ЦНС. Он играет важную роль в функционировании и дифференцировке нейронов головного мозга, а также установлении синаптических связей между ними. Глутамат участвует в общих когнитивных функциях, таких как память и обучение. В мета-анализе, проведенном Z. Zheng et al., объединившем 12 исследований, установлен достоверно более высокий уровень глутамата в крови у пациентов с РАС

по сравнению с контрольной группой, поэтому авторы предполагают, что уровень этого вещества может служить потенциальным биомаркером в диагностике РАС [62]. Избыток глутамата вызывает эффект эксайтотоксичности с последующей гибелью нейронов, в частности, наблюдается гиперактивация глутаминовых рецепторов, изменение клеточного метаболизма с развитием синаптической дисфункции, что приводит к повреждению нервных клеток, к их некрозу и апоптозу [63]. Одной из возможных причин повышенного количества глутамата у аутичных детей может быть их измененная кишечная микрофлора: согласно некоторым исследованиям, у детей с РАС отмечается рост бактерий рода *Lactobacillus spp.*, которые входят в число бактериальных штаммов, способных синтезировать глутамат [64].

Все больше данных говорит о том, что микробиота кишечника, изменяя нейромедиаторные и модулирующие пути, способна оказывать действие на глутаматергические рецепторы вдоль оси «кишечник – мозг». Это может влиять на множественные физиологические реакции как в мозге, так и в кишечнике, и эти изменения глутаматергической передачи могут иметь важные последствия в развитии патологий [65, 66]. С. Heberling и Р. Dhurjati, проанализировав ферменты, закодированные в геномной ДНК микроорганизмов, населяющих ЖКТ детей с РАС, обнаружили, что ферменты, участвующие в метаболизме глутамата, были недостаточно представлены в микробиоме аутистов по сравнению с контрольной группой, что также может приводить к накоплению глутамата [67]. В процессе метаболизма глутамата образуется ГАМК, являющаяся тормозным нейротрансмиттером в головном мозге, поэтому увеличение глутамата может приводить и к изменению содержания ГАМК в организме аутичных детей [29]. Нарушение баланса между возбуждающей (глутаматопосредованной) и тормозной (ГАМК-опосредованной) системами головного мозга может усугублять симптомы РАС, что проявляется повторяющимся поведением, нарушением социального взаимодействия, тревогой, судорожными припадками и гиперреактивностью [68].

Серотонин также является одним из основных нейромедиаторов, который регулирует настроение, эмоциональную стабильность, режим сна и играет роль в коммуникативных способностях человека. Он играет важную роль в регуляции кишечной нервной системы, иммунного ответа и целостности эпителия [69]. До 90 % серотонина вырабатывается в кишечнике энтероэндокринными клетками эпителия, которые синтезируют его из триптофана. Этот процесс регулируется микробиотой ЖКТ напрямую, через доступность триптофана, и косвенно – за счет стимуляции синтеза микробными метаболитами. Поэтому измененный состав микробиома кишечника у детей с РАС потенциально может влиять на метаболизм и концентрацию серотонина и триптофана [70]. Так, микробиота кишечника способна контролировать метаболизм триптофана вдоль кинуренинового пути, переключая метаболизм триптофана на выработку кинуренина, тем самым одновременно уменьшая уровень триптофана для синтеза серотонина в мозге [71, 72]. Снижение центрального серотонина может объяснить изменения в психоэмоциональной и когнитивной сферах при РАС, включая стереотипное поведение [73].

Некоторые представители родов *Streptococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterobacteria spp.*, *Klebsiella spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Candida spp.* и *Escherichia coli* могут самостоятельно вырабатывать серотонин [74]. Высокий уровень *Clostridium spp.* в слизи кишечника детей с РАС, по мнению Е. Marietta et al., а также R. A. Luna et al., приводит к увеличению концентрации серотонина в слизи кишечника, а затем и в крови [30, 75]. Увеличение содержания серотонина в крови рассматривается как биомаркер для идентификации РАС [76]. Избыток серотонина активирует местные иммунные клетки, такие как Т-клетки, дендритные клетки и макрофаги, которые способны вызывать активацию провоспалительных путей и секрецию провоспалительных цитокинов [71], что может приводить к системному воспалению, в том числе и к воспалению ЦНС.

Липополисахарид (ЛПС) является основным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий, увеличение которых наблюдается при дисбиозе кишечника у детей с РАС. Например, L. Coretti et al. говорят о более высоком уровне у аутичных детей грамотрицательных бактерий *Bacteroides spp.*, особенно *B. uniformis*, *B. vulgatus* и *P. distasonis*, а также *Enterobacteriaceae spp.* И *Pasteurellaceae spp.*, принадлежащих к типу *Proteobacteria spp.* [33]. Избыточная проницаемость кишечника способствует проникновению ЛПС в кровь, о чем свидетельствуют повышенные количества ЛПС в крови людей с РАС [77, 78]. В крови ЛПС связывается с моноцитами, дендритными клетками, макрофагами и В-клетками и стимулирует их на выработку транскрипционных факторов NF-κB и AP-1. Эти транскрипционные факторы затем вырабатывают провоспалительные цитокины TNF-α, IL-1b, IL-6 и С-реактивный белок [79]. Присутствие ЛПС в клетках мозга активирует TLR4 (Toll-подобный рецептор 4), экспрессируемые клетками микроглии и астроцитами, что может увеличивать

выработку воспалительных цитокинов в ЦНС и вызывать нейровоспаление и нейродегенеративные заболевания [36]. Кроме того, ЛПС может увеличивать выработку оксида азота, супероксида, являющегося представителем свободных радикалов, и эйкозаноидов (производных арахидоновой кислоты), принимающих участие в развитии воспалительного процесса [79]. Таким образом, высокий уровень ЛПС прямо или косвенно влияет на ЦНС и может быть также ассоциирован с РАС.

Заключение. Высокая распространенность расстройств аутистического спектра свидетельствует о необходимости изучения этиологии и патогенеза аутизма с последующими эффективными методами его лечения. В настоящее время существует множество доказательств участия измененной кишечной микробиоты в патогенезе и клинике аутизма, хотя имеющиеся данные не позволяют точно определить характерный и уникальный профиль микробиоты аутичных детей, так как результаты противоречивы, возможно, из-за неоднородности анализируемых пациентов. Микрофлора кишечника, оказывая влияние на ось «кишечник – мозг», играет важную роль в формировании и функционировании центральной нервной системы, а также в развитии проблем со стороны желудочно-кишечного тракта. Понимание этой связи делает возможным создание методов лечения и вмешательств, которые улучшат качество жизни пациентов и их семей. На данный момент многие клинические исследования показали, что методы регуляции кишечной микробиоты обеспечивают улучшение симптомов расстройств аутистического спектра. Необходимо проведение дальнейших исследований оси «микробиота – кишечник – мозг», в которых смогут принять участие больше пациентов, с целью углубленного изучения механизмов, приводящих к патологии аутизма, и для выявления патогномичных биомаркеров и создания эффективной терапевтической стратегии.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of information. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMUE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMUE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Maenner M. J., Shaw K. A., Bakian A. V., Bilder D. A., Durkin M. S., Esler A., Furnier S. M., Hallas L., Hall-Lande J., Hudson A., Hughes M. M., Patrick M., Pierce K., Poynter J. N., Salinas A., Shenouda J., Vehorn A., Warren Z., Constantino, J. N., DiRienzo, M., Robert T., Fitzgerald R. T., Grzybowski A., Spivey M. H., Pettygrove S., Zahorodny W., Ali A., Andrews J. G., Baroud T., Gutierrez J., Hewitt A., Lee L-C., Lopez M., Mancilla K. C., McArthur D., Schwenk Y. D., Washington A., Williams S., Cogswell, M. E. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018 // Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries. 2021. Vol. 70 (11). P. 1–16. doi: 10.15585/mmwr.ss7011a1.
2. Zeidan J., Fombonne E., Scora J., Ibrahim A., Durkin M. S., Saxena S., Yusuf A., Shih A., Elsabbagh M. Global prevalence of autism: A systematic review update // Autism Research. 2022. Vol. 15 (5). P. 778–790. doi: 10.1002/aur.2696.
3. Макушкин Е. В., Макаров И. В., Пашковский В. Э. Распространенность аутизма: подлинная и мнимая // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 2. С. 80–86. doi: 10.17116/jnevro201911902180. EDN CBLBDJ.
4. Устинова Н. В., Намазова-Баранова Л. С., Басова А. Я., Солошенко М. А., Вишнева Е. А., Сулейманова З. Я., Лапшин М. С. Распространенность расстройств аутистического спектра в Российской Федерации: ретроспективное исследование // Consortium Psychiatricum. 2022. Vol. 3, № 4. P. 28–37. doi: 10.17816/CP211. EDN SRXVPD.
5. Хаустов А. В., Шумских М. А. Организация образования обучающихся с расстройствами аутистического спектра в Российской Федерации: результаты Всероссийского мониторинга 2018 года // Аутизм и нарушения развития. 2019. Т. 17, № 3. С. 3–11. doi: 10.17759/autdd.2019170301.
6. Thapar A., Rutter M. Genetic Advances in Autism // Journal of Autism and Developmental Disorders. 2021; 51(12):4321–4332. doi: 10.1007/s10803-020-04685-z.

7. Wang C., Geng H., Liu W., Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2017 May. Vol. 96 (18). P. e6696. doi: 10.1097/MD.0000000000006696. PMID: 28471964. PMCID: PMC5419910.
8. Arpi M. N. T., Simpson T. I. SFARI genes and where to find them; modelling Autism Spectrum Disorder specific gene expression dysregulation with RNA-seq data // *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12 (1). P. 10158. doi: 10.1038/s41598-022-14077-1.
9. Karimi P., Kamali E., Mousavi S. M., Karahmadi M. Environmental factors influencing the risk of autism // *Journal of Medical Science & Research*. 2017. Vol. 22. P. 27. doi: 10.4103/1735-1995.200272.
10. Sahana K. S., Bhat S. S., Kakunje A. Study of prenatal, natal, and neonatal risk factors associated with autism // *Indian Journal of Child Health*. 2018. Vol. 5 (1). P. 42–45. doi: 10.32677/IJCH. 2018.v05. i01.010.
11. Xu M., Xu X., Li J., Li F. Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Frontiers in Psychiatry*. 2019. Vol. 10. P. 473. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00473.
12. Marler S., Ferguson B. J., Lee E. B., Peters B., Williams K. C., McDonnell E., Macklin E. A., Levitt P., Margolis K. G., Beversdorf D. Q., Veenstra-VanderWeele J. Association of Rigid-Compulsive Behavior with Functional Constipation in Autism Spectrum Disorder // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2017. Vol. 47 (6). P. 1673–1681. doi: 10.1007/s10803-017-3084-6.
13. Fulceri F., Morelli M., Santocchi E., Cena H., Del Bianco T., Narzisi A., Calderoni S., Muratori F. Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder // *Digestive and Liver Disease*. 2016. Vol. 48 (3). P. 248–254. doi: 10.1016/j.dld.2015.11.026.
14. Vuong H. E., Hsiao E. Y. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder // *Biological Psychiatry*. 2017. Vol. 81 (5). P. 411–423. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.024.
15. Кожевников А. А., Раскина К. В., Мартынова Е. Ю., Тяхт А. В., Перфильев А. В., Драпкина О. М., Сычев Д. А., Фатхутдинов И. Р., Мусиенко С. В., Никогосов Д. А., Жегулина И. О., Бавыкина Л. Г., Каршиева А. В., Селезнева К. С., Алексеев Д. Г., Потешкин Ю. Е. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования // *Русский медицинский журнал*. 2017. № 17. С. 1244–1247.
16. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body // *PLoS Biology*. 2016. Vol. 14 (8). P. e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
17. Николаева И. В., Царегородцев А. Д., Шайхиева Г. С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. Т. 63, № 3. С. 13–18. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18.
18. Schroeder B. O., Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease // *Nature Medicine*. 2016. Vol. 22 (10). P. 1079–1089. doi: 10.1038/nm.4185.
19. Rodríguez J. M., Murphy K., Stanton C., Ross R. P., Kober O. I., Juge N., Avershina E., Rudi K., Narbad A., Jenmalm M. C., Marchesi J. R., Collado M. C. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life // *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2015. Vol. 26. P. 26050. doi: 10.3402/mehd.v26.26050.
20. Попова Е. Н., Гордеев И. Г. Современные представления о микробиоте человека // *Микробиота / под ред. Е. Л. Никонова и Е. Н. Поповой*. Москва, 2019. С. 5–19.
21. Alam R., Abdolmaleky H. M., Zhou J. R. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases // *American Journal of Medical Genetics*. 2017. Vol. 174 (6). P. 651–660. doi: 10.1002/ajmg.b.32567.
22. Milani C., Duranti S., Bottacini F., Casey E., Turrone F., Mahony J., Belzer C., Delgado Palacio S., Arboleya Montes S., Mancabelli L., Lugli G. A., Rodriguez J. M., Bode L., de Vos W., Gueimonde M., Margolles A., van Sinderen D., Ventura M. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2017. Vol. 81 (4). P. e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17.
23. Ihekweazu F. D., Versalovic J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease // *American Journal of the Medical Sciences*. 2018. Vol. 356 (5). P. 413–423. doi: 10.1016/j.amjms.2018.08.005.
24. Hansen R., Scott K. P., Khan S., Martin J. C., Berry S. H., Stevenson M., Okpapi A., Munro M. J., Hold G. L. First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota // *PLoS One*. 2015. Vol. 10 (7). P. e0133320. doi: 10.1371/journal.pone.0133320.
25. Srikantha P., Mohajeri M. H. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20 (9). P. 2115. doi: 10.3390/ijms20092115.
26. MacIntyre D. A., Chandiramani M., Lee Y. S., Kindinger L., Smith A., Angelopoulos N., Lehne B., Arulkumaran S., Brown R., Teoh T. G., Holmes E., Nicholson J. K., Marchesi J. R., Bennett P. R. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population // *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5. P. 8988. doi: 10.1038/srep08988.
27. Урсова Н. И. Значение грудного вскармливания для роста и развития младенца // *Альманах клинической медицины*. 2015. № 42. С. 23–37. doi: 10.18786/2072-0505-2015-42-23-37.
28. Антонова Л. К., Самоукина А. М., Алексеева Ю. А., Федотова Т. А., Петрова О. А., Страхова С. С. Современный взгляд на формирование микробиоты пищеварительного тракта у детей первого года жизни. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28289> (дата обращения: 31.08.2022).

29. Iglesias-Vázquez L., Van Ginkel Riba G., Arija V., Canals J. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Nutrients*. 2020. Vol. 12 (3). P. 792. doi: 10.3390/nu12030792.
30. Luna R. A., Oezguen N., Balderas M., Venkatachalam A., Runge J. K., Versalovic J., Veenstra-VanderWeele J., Anderson G. M., Savidge T., Williams K. C. Distinct Microbiome-Neuroimmune Signatures Correlate With Functional Abdominal Pain in Children With Autism Spectrum Disorder // *Cellular And Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2016. Vol. 3 (2). P. 218–230. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.11.008.
31. Wang M., Wan J., Rong H., He F., Wang H., Zhou J., Cai C., Wang Y., Xu R., Yin Z., Zhou W. Alterations in Gut Glutamate Metabolism Associated with Changes in Gut Microbiota Composition in Children with Autism Spectrum Disorder // *mSystems*. 2019. Vol. 4 (1). P. e00321–18. doi: 10.1128/mSystems.00321–18.
32. Bundgaard-Nielsen C., Knudsen J., Leutscher P. D. C., Lauritsen M. B., Nyegaard M., Hagstrom S., Sorensen S. Gut microbiota profiles of autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic literature review. *Gut Microbes*. 2020. Vol. 11 (5). P. 1172–1187. doi: 10.1080/19490976.2020.1748258.
33. Coretti L., Paparo L., Riccio M. P., Amato F., Cuomo M., Natale A., Borrelli L., Corrado G., Comegna M., Buommino E., Castaldo G., Bravaccio C., Chiariotti L., Berni Canani R., Lembo F. Gut Microbiota Features in Young Children With Autism Spectrum Disorders [published correction appears // *Frontiers in Microbiology*. 2018. Vol. 9. P. 3146. doi: 10.3389/fmicb.2018.03146.
34. Strati F., Cavalieri D., Albanese D., De Felice C., Donati C., Hayek J., Jousson O., Leoncini S., Renzi D., Calabrò A., De Filippo C. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders // *Microbiome*. 2017. Vol. 5 (1). P. 24. doi: 10.1186/s40168-017-0242-1.
35. Ding H., Yi X., Zhang X., Wang H., Liu H., Mou W. W. Imbalance in the Gut Microbiota of Children With Autism Spectrum Disorders // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021. Vol. 11. P. 572752. doi: 10.3389/fcimb.2021.572752.
36. Berding K., Donovan S. M. Diet Can Impact Microbiota Composition in Children With Autism Spectrum Disorder // *Frontiers in Neuroscience*. 2018. Vol. 12. P. 515. doi: 10.3389/fnins.2018.00515.
37. Kang D. W., Ilhan Z. E., Isern N. G., Hoyt D. W., Howsmon D. P., Shaffer M., Lozupone C. A., Hahn J., Adams J. B., Krajmalnik-Brown R. Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders // *Anaerobe*. 2018. Vol. 49. P. 121–131. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.12.007.
38. Благонравова А. С., Жилиева Т. В., Квашнина Д. В. Нарушения кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра: новые горизонты в поиске патогенетических подходов к терапии. Часть 1. Особенности кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-kishechnoy-mikrobioty-pri-rasstroystvah-autisticheskogo-spektra-novye-gorizonty-v-poiske-patogeneticheskikh-podhodov-k> (дата обращения: 11.09.2022).
39. Iovene M. R., Bombace F., Maresca R., Sapone A., Iardino P., Picardi A., Marotta R., Schiraldi C., Siniscalco D., Serra N., de Magistris L., Bravaccio C. Intestinal dysbiosis and yeast isolation in stool of subjects with autism spectrum disorders // *Mycopathologia*. 2017. Vol. 182 (3–4). P. 349–363. doi: 10.1007/s11046-016-0068-6.
40. Kantarcioglu A. S., Kiraz N., Aydin A. Microbiota-Gut-Brain Axis: Yeast Species Isolated from Stool Samples of Children with Suspected or Diagnosed Autism Spectrum Disorders and in Vitro Susceptibility Against Nystatin and Fluconazole // *Mycopathologia*. 2016. Vol. 181 (1–2). P. 1–7. doi: 10.1007/s11046-015-9949-3.
41. Бавыкина И. А., Звягин А. А., Гусев К. Ю., Панина О. А. Нарушения пищевого поведения у детей с расстройствами аутистического спектра. URL: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/708/698> (дата обращения: 12.09.2022).
42. Звягин А. А., Бавыкина И. А., Бавыкин Д. В. Гастроэнтерологическая симптоматика у детей с расстройствами аутистического спектра // *Вопросы детской диетологии*. 2018. Т. 16, № 2. С. 52–55. doi: 10.20953/1727-5784-2018-2-52-55.
43. Альбицкая Ж. В., Касимова Л. Н. Возрастные особенности нарушений пищевого поведения у детей с ранним детским аутизмом и детской формой шизофрении // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2017. № 5–6. С. 5–10.
44. Kern J. K., Geier D. A., Sykes L. K., Geier M. R. Relevance of Neuroinflammation and Encephalitis in Autism // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2016. Vol. 9. P. 519. doi: 10.3389/fncel.2015.00519.
45. Forsythe P., Kunze W., Bienenstock J. Moody microbes or fecal phrenology: what do we know about the microbiota-gut-brain axis? // *BMC Medicine*. 2016. Vol. 14. P. 58. doi: 10.1186/s12916-016-0604-8.
46. Suganya K., Koo B. S. Gut-Brain Axis: Role of Gut Microbiota on Neurological Disorders and How Probiotics/Prebiotics Beneficially Modulate Microbial and Immune Pathways to Improve Brain Functions // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21 (20). P. 7551. doi: 10.3390/ijms21207551.
47. Gomez-Eguilaz M., Ramon-Trapero J. L., Perez-Martinez L., Blanco J. R. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones [The microbiota-gut-brain axis and its great projections] // *Revista de Neurologia*. 2019. Vol. 68 (3). P. 111–117. doi: 10.33588/rn.6803.2018223.
48. Peterson C. T. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics // *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. 2020 Jan–Dec. Vol. 25. P. 2515690X20957225. doi: 10.1177/2515690X20957225.

49. Garcia-Gutierrez E., Narbad A., Rodríguez J. M. Autism Spectrum Disorder Associated With Gut Microbiota at Immune, Metabolomic, and Neuroactive Level // *Frontiers in Neuroscience*. 2020 Oct 8. Vol. 14. P. 578666. doi: 10.3389/fnins.2020.578666.
50. Siniscalco D., Schultz S., Brigida A. L., Antonucci N. Inflammation and Neuro-Immune Dysregulations in Autism Spectrum Disorders // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018. Vol. 11 (2). P. 56. doi: 10.3390/ph11020056.
51. Bjorklund G., Saad K., Chirumbolo S., Kern J. K., Geier D. A., Geier M. R., Urbina M. A. Immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder // *Acta Neurobiologiae Experimentalis (Wars)*. 2016. Vol. 76 (4). P. 257–268. doi: 10.21307/ane-2017-025.
52. Stilling R. M., van de Wouw M., Clarke G., Stanton C., Dinan T. G., Cryan J. F. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? // *Neurochemistry International*. 2016. Vol. 99. P. 110–132. doi: 10.1016/j.neuint.2016.06.011.
53. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication // *Nature Reviews: Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol. 16 (8). P. 461–478. doi: 10.1038/s41575-019-0157-3.
54. Yarandi S. S., Peterson D. A., Treisman G. J., Moran T. H., Pasricha P. J. Modulatory Effects of Gut Microbiota on the Central Nervous System: How Gut Could Play a Role in Neuropsychiatric Health and Diseases // *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2016. Vol. 22 (2). P. 201–212. doi: 10.5056/jnm15146.
55. Obrenovich M. E. M. Leaky Gut, Leaky Brain? // *Microorganisms*. 2018. Vol. 6 (4). P. 107. doi: 10.3390/microorganisms6040107.
56. Abdellatif B., McVeigh C., Bendriss G., Chaari A. The Promising Role of Probiotics in Managing the Altered Gut in Autism Spectrum Disorders // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21 (11). P. 4159. doi: 10.3390/ijms21114159.
57. Tran S. M., Mohajeri M. H. The Role of Gut Bacterial Metabolites in Brain Development, Aging and Disease // *Nutrients*. 2021. Vol. 13 (3). P. 732. doi: 10.3390/nu13030732.
58. Abdelli L. S., Samsam A., Naser S. A. Propionic Acid Induces Gliosis and Neuro-inflammation through Modulation of PTEN/AKT Pathway in Autism Spectrum Disorder // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9 (1). P. 8824. doi: 10.1038/s41598-019-45348-z.
59. Santocchi E., Guiducci L., Fulceri F., Billeci L., Buzzigoli E., Apicella F., Calderoni S., Grossi E., Morales M. A., Muratori F. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters // *BMC Psychiatry*. 2016. Vol. 16. P. 183. doi: 10.1186/s12888-016-0887-5.
60. Bach Knudsen K. E., Lærke H. N., Hedemann M. S., Nielsen T. S., Ingerslev A. K., Gundelund Nielsen D. S., Theil P. K., Purup S., Hald S., Schioldan A. G., Marco M. L., Gregersen S., Hermansen K. Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation // *Nutrients*. 2018. Vol. 10 (10). P. 1499. doi: 10.3390/nu10101499.
61. Peralta-Marzal L. N., Prince N., Bajic D., Roussin L., Naudon L., Rabot S., Garssen J., Kraneveld A. D., Perez-Pardo P. The Impact of Gut Microbiota-Derived Metabolites in Autism Spectrum Disorders // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22 (18). P. 10052. doi: 10.3390/ijms221810052.
62. Zheng Z., Zhu T., Qu Y., Mu D. Blood Glutamate Levels in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One*. 2016. Vol. 11 (7). P. e0158688. doi: 10.1371/journal.pone.0158688.
63. Baj A., Moro E., Bistoletti M., Orlandi V., Crema F., Giaroni C. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20 (6). P. 1482. doi: 10.3390/ijms20061482.
64. El-Ansary A. GABA and Glutamate Imbalance in Autism and Their Reversal as Novel Hypothesis for Effective Treatment Strategy // *Autizm i narušenje razvitiâ (Autism and Developmental Disorders)*. 2020. Vol. 18 (3). P. 46–63. doi: 10.17759/autdd.2020180306.
65. Mazzoli R., Pessione E. The Neuro-endocrinological Role of Microbial Glutamate and GABA Signaling // *Frontiers in Microbiology*. 2016. Vol. 7. P. 1934. doi: 10.3389/fmicb.2016.01934.
66. Miladinovic T., Nashed M. G., Singh G. Overview of Glutamatergic Dysregulation in Central Pathologies // *Biomolecules*. 2015. Vol. 5 (4). P. 3112–3141. doi: 10.3390/biom5043112.
67. Heberling C., Dhurjati P. Novel systems modeling methodology in comparative microbial metabolomics: identifying key enzymes and metabolites implicated in autism spectrum disorders // *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. Vol. 16 (4). P. 8949–8967. doi: 10.3390/ijms16048949.
68. Perna S., Alalwan T. A., Alaali Z., Alnashaba T., Gasparri C., Infantino V., Hammad L., Riva A., Petrangolini G., Allegrini P., Rondanelli M. The Role of Glutamine in the Complex Interaction between Gut Microbiota and Health: A Narrative Review // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20 (20). P. 5232. doi: 10.3390/ijms20205232.
69. Mittal R., Debs L. H., Patel A. P., Nguyen D., Patel K., O'Connor G., Grati M., Mittal J., Yan D., Eshraghi A. A., Deo S. K., Daunert S., Liu X. Z. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis // *Journal of Cellular Physiology*. 2017. Vol. 232 (9). P. 2359–2372. doi: 10.1002/jcp.25518.

70. Koopman N., Katsavelis D., Hove A. S. T., Brul S., Jonge W. J., Seppen J. The Multifaceted Role of Serotonin in Intestinal Homeostasis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22 (17). P. 9487. doi: 10.3390/ijms22179487.
71. Savino R., Carotenuto M., Polito A. N., Di Noia S., Albenzio M., Scarinci A., Ambrosi A., Sessa F., Taglia N., Messina G. Analyzing the Potential Biological Determinants of Autism Spectrum Disorder: From Neuroinflammation to the Kynurenine Pathway // *Brain Sciences*. 2020. Vol. 10 (9). P. 631. doi: 10.3390/brainsci10090631.
72. Ceppa F., Mancini A., Tuohy K. Current evidence linking diet to gut microbiota and brain development and function // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2019. Vol. 70 (1). P. 1–19. doi: 10.1080/09637486.2018.1462309.
73. Благонравова А. С., Жилиева Т. В., Квашнина Д. В. Нарушения кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра: новые горизонты в поиске патогенетических подходов к терапии. Часть 2. Ось кишечник – мозг в патогенезе расстройств аутистического спектра // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021. Т. 98, № 2. С. 221–230. doi: 10.36233/0372-9311-83.
74. Scriven M., Dinan T. G., Cryan J. F., Wall M. Neuropsychiatric Disorders: Influence of Gut Microbe to Brain Signalling // *Diseases*. 2018. Vol. 6 (3). P. 78. doi: 10.3390/diseases6030078.
75. Marietta E., Horwath I., Taneja V. Microbiome, Immunomodulation, and the Neuronal System // *Neurotherapeutics*. 2018. Vol. 15 (1). P. 23–30. doi: 10.1007/s13311-017-0601-4.
76. Muller C. L., Anacker A. M. J., Veenstra-VanderWeele J. The serotonin system in autism spectrum disorder: From biomarker to animal models // *Neuroscience*. 2016. Vol. 321. P. 24–41. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.11.010.
77. Fond G., Boukouaci W., Chevalier G., Regnault A., Eberl G., Hamdani N., Dickerson F., Macgregor A., Boyer L., Dargel A., Oliveira J., Tamouza R., Leboyer M. The “psychomicrobiotic”: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review // *Pathologie-biologie (Paris)*. 2015. Vol. 63 (1). P. 35–42. doi: 10.1016/j.patbio.2014.10.003.
78. Mangiola F., Ianiro G., Franceschi F., Fagioli S., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders // *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 22 (1). P. 361–368. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.361.
79. Rhee S. H. Lipopolysaccharide: basic biochemistry, intracellular signaling, and physiological impacts in the gut // *Intestinal Research*. 2014. Vol. 12 (2). P. 90–95. doi: 10.5217/ir.2014.12.2.90.

References

1. Maenner M. J., Shaw K. A., Bakian A. V., Bilder D. A., Durkin M. S., Esler A., Furnier S. M., Hallas L., Hall-Lande J., Hudson A., Hughes M. M., Patrick M., Pierce K., Poynter J. N., Salinas A., Shenouda J., Vehorn A., Warren Z., Constantino, J. N., DiRienzo, M., Robert T., Fitzgerald R.T., Grzybowski A., Spivey M. H., Pettygrove S., Zahorodny W., Ali A., Andrews J. G., Baroud T., Gutierrez J., Hewitt A., Lee L.-C., Lopez M., Mancilla K. C., McArthur D., Schwenk Y. D., Washington A., Williams S., Cogswell, M. E. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*. 2021; 70 (11): 1–16. doi: 10.15585/mmwr.ss7011a1.
2. Zeidan J., Fombonne E., Scora J., Ibrahim A., Durkin M. S., Saxena S., Yusuf A., Shih A., Elsabbagh M. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*. 2022; 15 (5): 778–790. doi: 10.1002/aur.2696.
3. Makushkin E. V., Makarov I. V., Pashkovskiy V. E. The prevalence of autism: genuine and imaginary. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni C. C. Korsakova = S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119 (2): 80–86. doi: 10.17116/jnevro201911902180 (In Russ.).
4. Ustinova N. V., Namazova-Baranova L. S., Basova A. Ya., Soloshenko M. A., Vishneva E. A., Suleymanova Z. Y., Lapshin M. S. The Prevalence of Autism Spectrum Disorders in the Russian Federation: A Retrospective Study. *Consortium Psychiatricum*. 2022; 3 (4): 28–37. doi: 10.17816/CP211. EDN SRXVPD.
5. Haustov A. V., Shumskih M. A. Organization of education of students with autism spectrum disorders in the Russian Federation: results of the 2018 All-Russian monitoring. *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism and developmental disorders*. 2019; 17 (3): 3–11. doi: 10.17759/autdd.2019170301 (In Russ.).
6. Thapar A., Rutter M. Genetic Advances in Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2021; 51 (12): 4321–4332. doi: 10.1007/s10803-020-04685-z.
7. Wang C., Geng H., Liu W., Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May; 96 (18): e6696. doi: 10.1097/MD.0000000000006696. PMID: 28471964; PMCID: PMC5419910.
8. Arpi M. N. T., Simpson T. I. SFARI genes and where to find them; modelling Autism Spectrum Disorder specific gene expression dysregulation with RNA-seq data. *Scientific Reports*. 2022; 12 (1): 10158. doi: 10.1038/s41598-022-14077-1.
9. Karimi P., Kamali E., Mousavi S.M., Karahmadi M. Environmental factors influencing the risk of autism. *Journal of Medical Science & Research*. 2017; 22: 27. doi: 10.4103/1735-1995.200272.
10. Sahana K. S., Bhat S. S., Kakunje A. Study of prenatal, natal, and neonatal risk factors associated with autism. *Indian Journal of Child Health*. 2018; 5 (1): 42–45. doi: 10.32677/IJCH.2018.v05.i01.010.
11. Xu M., Xu X., Li J., Li F. Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*. 2019; 10: 473. doi: 10.3389/fpsy.2019.00473.

12. Marler S., Ferguson B. J., Lee E. B., Peters B., Williams K. C., McDonnell E., Macklin E. A., Levitt P., Margolis K. G., Beversdorf D. Q., Veenstra-VanderWeele J. Association of Rigid-Compulsive Behavior with Functional Constipation in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2017; 47 (6): 1673–1681. doi: 10.1007/s10803-017-3084-6.
13. Fulceri F., Morelli M., Santocchi E., Cena H., Del Bianco T., Narzisi A., Calderoni S., Muratori F. Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. *Digestive and Liver Disease*. 2016; 48 (3): 248–254. doi: 10.1016/j.dld.2015.11.026.
14. Vuong H. E., Hsiao E. Y. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry*. 2017; 81 (5): 411–423. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.024.
15. Kozhevnikov A. A., Raskina K. V., Martynova E. Yu., Tyakht A. V., Perfiliev A. V., Drapkina O. M., Sychev D. A., Fatkhutdinov I. R., Musienko S. V., Nikogosov D. A., Zhegulina I. O., Bavykina L. G., Karshieva A. V., Selezneva K. S., Alekseev D. G., Poteshkin Yu. E. Intestinal microbiota: modern concepts of the species composition, functions and diagnostic techniques. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2017; 17: 1244–1247 (In Russ.).
16. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*. 2016; 14 (8): e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
17. Nikolaeva I. V., Tsaregorodtsev A. D., Shaikhieva G. S. Formation of the intestinal microbiota if children and the factors that influence this process. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018; 63 (3): 13–18. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18 (in Russ.).
18. Schroeder B. O., Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nature Medicine*. 2016; 22 (10): 1079–1089. doi: 10.1038/nm.4185.
19. Rodríguez J. M., Murphy K., Stanton C., Ross R. P., Kober O. I., Juge N., Avershina E., Rudi K., Narbad A., Jenmalm M. C., Marchesi J. R., Collado M. C. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2015; 26: 26050. doi: 10.3402/mehd.v26.26050.
20. Popova E. N., Gordeev I. G. Modern ideas about human microbiota. *Microbiota*. Ed. by E. L. Nikonov and E. N. Popova. Moscow; 2019: 5–19 (in Russ.).
21. Alam R., Abdolmaleky H. M., Zhou J. R. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *American Journal of Medical Genetics*. 2017; 174 (6): 651–660. doi: 10.1002/ajmg.b.32567.
22. Milani C., Duranti S., Bottacini F., Casey E., Turrone F., Mahony J., Belzer C., Delgado Palacio S., Arbolea Montes S., Mancabelli L., Lugli G. A., Rodriguez J. M., Bode L., de Vos W., Gueimonde M., Margolles A., van Sinderen D., Ventura M. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2017; 81 (4): e00036–17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17.
23. Ihekweazu F. D., Versalovic J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *American Journal of the Medical Sciences*. 2018; 356 (5): 413–423. doi: 10.1016/j.amjms.2018.08.005.
24. Hansen R., Scott K. P., Khan S., Martin J. C., Berry S. H., Stevenson M., Okpapi A., Munro M. J., Hold G. L. First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0133320. doi: 10.1371/journal.pone.0133320.
25. Srikantha P., Mohajeri M. H. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (9): 2115. doi: 10.3390/ijms20092115.
26. MacIntyre D. A., Chandiramani M., Lee Y. S., Kindinger L., Smith A., Angelopoulos N., Lehne B., Arulkumaran S., Brown R., Teoh T. G., Holmes E., Nichololson J. K., Marchesi J. R., Bennett P. R. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Scientific Reports*. 2015; 5: 8988. doi: 10.1038/srep08988.
27. Ursova N. I. The significance of breastfeeding for the infant growth and development: a review. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2015; 42: 23–37. doi: 10.18786/2072-0505-2015-42-23-37 (in Russ.).
28. Antonova L. K., Samoukina A. M., Alekseeva Yu. A., Fedotova T. A., Petrova O. A., Strakhova S. S. Sovremennyy vzglyad na formirovaniye mikrobioty pishchevaritelnogo trakta u detey pervogo goda zhizni = A Modern View of the Formation of the Microbiota of the Digestive Tract in Children of the First Year of Life. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28289> (accessed: 31.08.2022) (in Russ.).
29. Iglesias-Vázquez L., Van Ginkel Riba G., Arijia V., Canals J. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020; 12 (3): 792. doi: 10.3390/nu12030792.
30. Luna R. A., Oezguen N., Balderas M., Venkatachalam A., Runge J. K., Versalovic J., Veenstra-Vander Weele J., Anderson G. M., Savidge T., Williams K. C. Distinct Microbiome-Neuroimmune Signatures Correlate With Functional Abdominal Pain in Children With Autism Spectrum Disorder. *Cellular And Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 3 (2): 218–230. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.11.008.
31. Wang M., Wan J., Rong H., He F., Wang H., Zhou J., Cai C., Wang Y., Xu R., Yin Z., Zhou W. Alterations in Gut Glutamate Metabolism Associated with Changes in Gut Microbiota Composition in Children with Autism Spectrum Disorder. *mSystems*. 2019; 4 (1): e00321–18. doi: 10.1128/mSystems.00321-18.

32. Bundgaard-Nielsen C., Knudsen J., Leutscher P. D. C., Lauritsen M. B., Nyegaard M., Hagstrom S., Sorensen S. Gut microbiota profiles of autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic literature review. *Gut Microbes*. 2020; 11 (5): 1172–1187. doi: 10.1080/19490976.2020.1748258.
33. Coretti L., Paparo L., Riccio M. P., Amato F., Cuomo M., Natale A., Borrelli L., Corrado G., Comegna M., Buommino E., Castaldo G., Bravaccio C., Chiariotti L., Berni Canani R., Lembo F. Gut Microbiota Features in Young Children With Autism Spectrum Disorders [published correction appears. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 9: 3146. doi: 10.3389/fmicb.2018.03146.
34. Strati F., Cavalieri D., Albanese D., De Felice C., Donati C., Hayek J., Jousson O., Leoncini S., Renzi D., Calabrò A., De Filippo C. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*. 2017; 5 (1): 24. doi: 10.1186/s40168-017-0242-1.
35. Ding H., Yi X., Zhang X., Wang H., Liu H., Mou W. W. Imbalance in the Gut Microbiota of Children With Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021; 11: 572752. doi: 10.3389/fcimb.2021.572752.
36. Berding K., Donovan S. M. Diet Can Impact Microbiota Composition in Children With Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Neuroscience*. 2018; 12: 515. doi: 10.3389/fnins.2018.00515.
37. Kang D. W., Ilhan Z. E., Isern N. G., Hoyt D. W., Howsmon D. P., Shaffer M., Lozupone C. A., Hahn J., Adams J. B., Krajmalnik-Brown R. Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders. *Anaerobe*. 2018; 49: 121–131. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.12.007.
38. Blagonravova A. S., Zhiljaeva T. V., Kvashnina D. V. Narusheniya kishechnoy mikrobioty pri rasstroystvakh autisticheskogo spektra: novye gorizonty v poiske patogeneticheskikh podkhodov k terapii. Chast 1. Osobennosti kishechnoy mikrobioty pri rasstroystvakh autisticheskogo spektra = Disturbances of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: new horizons in the search for pathogenetic approaches to therapy. Part 1. Features of intestinal microbiota in autism spectrum disorders. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-kishechnoy-mikrobioty-pri-rasstroystvakh-autisticheskogo-spektra-novye-gorizonty-v-poiske-patogeneticheskikh-podkhodov-k> (accessed: 11.09.2022) (in Russ.).
39. Iovene M. R., Bombace F., Maresca R., Sapone A., Iardino P., Picardi A., Marotta R., Schiraldi C., Siniscalco D., Serra N., de Magistris L., Bravaccio C. Intestinal dysbiosis and yeast isolation in stool of subjects with autism spectrum disorders. *Mycopathologia*. 2017; 182 (3–4): 349–363. doi: 10.1007/s11046-016-0068-6.
40. Kantarcioglu A. S., Kiraz N., Aydin A. Microbiota-Gut-Brain Axis: Yeast Species Isolated from Stool Samples of Children with Suspected or Diagnosed Autism Spectrum Disorders and In Vitro Susceptibility Against Nystatin and Fluconazole. *Mycopathologia*. 2016; 181 (1–2): 1–7. doi: 10.1007/s11046-015-9949-3.
41. Bavykina I. A., Zvyagin A. A., Gusev K. Yu., Panina O. A. Narusheniya pishchevogo povedeniya u detey s rasstroystvami autisticheskogo spektra =Eating disorders in children with autism spectrum disorders. URL: <https://journal.lvach.ru/jour/article/view/708/698> (дата обращения: 12.09.2022) (in Russ.).
42. Zvyagin A. A., Bavykina I. A., Bavykin D. V. Gastroenterological symptoms in children with autism spectrum disorders. *Voprosy detskoy dietologii = Issues of children's dietetics*. 2018; 16 (2): 52–55. doi: 10.20953/1727-5784-2018-2-52-55 (in Russ.).
43. Albickaya Zh. V., Kasimova L. N. Age-related features of eating disorders in children with early childhood autism and childhood schizophrenia. *Vestnik nevrologii, psikiatrii i neyrokhirurgii = Bulletin of neurology, psychiatry and neurosurgery*. 2017; 5–6: 5–10 (in Russ.).
44. Kern J. K., Geier D. A., Sykes L. K., Geier M. R. Relevance of Neuroinflammation and Encephalitis in Autism. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2016; 9: 519. doi: 10.3389/fncel.2015.00519.
45. Forsythe P., Kunze W., Bienenstock J. Moody microbes or fecal phrenology: what do we know about the microbiota-gut-brain axis? *BMC Medicine*. 2016; 14: 58. doi: 10.1186/s12916-016-0604-8.
46. Suganya K., Koo B. S. Gut-Brain Axis: Role of Gut Microbiota on Neurological Disorders and How Probiotics/Prebiotics Beneficially Modulate Microbial and Immune Pathways to Improve Brain Functions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21 (20): 7551. doi: 10.3390/ijms21207551.
47. Gomez-Eguilaz M., Ramon-Trapero J. L., Perez-Martinez L., Blanco J. R. The microbiota-gut-brain axis and its great projections. *Revista de Neurologia*. 2019; 68 (3): 111–117. doi: 10.33588/rn.6803.2018223.
48. Peterson C. T. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. 2020 Jan–Dec; 25: 2515690X20957225. doi: 10.1177/2515690X20957225.
49. Garcia-Gutierrez E., Narbad A., Rodríguez J. M. Autism Spectrum Disorder Associated With Gut Microbiota at Immune, Metabolomic, and Neuroactive Level. *Frontiers in Neuroscience*. 2020 Oct 8; 14: 578666. doi: 10.3389/fnins.2020.578666.
50. Siniscalco D., Schultz S., Brigida A. L., Antonucci N. Inflammation and Neuro-Immune Dysregulations in Autism Spectrum Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018; 11 (2): 56. doi: 10.3390/ph11020056.
51. Bjorklund G., Saad K., Chirumbolo S., Kern J. K., Geier D. A., Geier M. R., Urbina M. A. Immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder. *Acta Neurobiologiae Experimentalis (Wars)*. 2016; 76 (4): 257–268. doi: 10.21307/ane-2017-025.
52. Stilling R. M., van de Wouw M., Clarke G., Stanton C., Dinan T. G., Cryan J. F. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochemistry International*. 2016; 99: 110–132. doi: 10.1016/j.neuint.2016.06.011.

53. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nature Reviews: Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 16 (8): 461–478. doi: 10.1038/s41575-019-0157-3.
54. Yarandi S. S., Peterson D. A., Treisman G. J., Moran T. H., Pasricha P. J. Modulatory Effects of Gut Microbiota on the Central Nervous System: How Gut Could Play a Role in Neuropsychiatric Health and Diseases. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2016; 22 (2): 201–212. doi: 10.5056/jnm15146.
55. Obrenovich M. E. M. Leaky Gut, Leaky Brain? *Microorganisms*. 2018; 6 (4): 107. doi: 10.3390/microorganisms6040107.
56. Abdellatif B., McVeigh C., Bendriss G., Chaari A. The Promising Role of Probiotics in Managing the Altered Gut in Autism Spectrum Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21 (11): 4159. doi: 10.3390/ijms21114159.
57. Tran S. M., Mohajeri M. H. The Role of Gut Bacterial Metabolites in Brain Development, Aging and Disease. *Nutrients*. 2021; 13 (3): 732. doi: 10.3390/nu13030732.
58. Abdelli L. S., Samsam A., Naser S. A. Propionic Acid Induces Gliosis and Neuro-inflammation through Modulation of PTEN/AKT Pathway in Autism Spectrum Disorder. *Scientific Reports*. 2019; 9 (1): 8824. doi: 10.1038/s41598-019-45348-z.
59. Santocchi E., Guiducci L., Fulceri F., Billeci L., Buzzigoli E., Apicella F., Calderoni S., Grossi E., Morales M. A., Muratori F. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *BMC Psychiatry*. 2016; 16: 183. doi: 10.1186/s12888-016-0887-5.
60. Bach Knudsen K. E., Lærke H. N., Hedemann M. S., Nielsen T. S., Ingerslev A. K., Gundelund Nielsen D. S., Theil P. K., Purup S., Hald S., Schioldan A. G., Marco M. L., Gregersen S., Hermansen K. Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation. *Nutrients*. 2018; 10 (10): 1499. doi: 10.3390/nu10101499.
61. Peralta-Marzal L. N., Prince N., Bajic D., Roussin L., Naudon L., Rabot S., Garssen J., Kraneveld A. D., Perez-Pardo P. The Impact of Gut Microbiota-Derived Metabolites in Autism Spectrum Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (18): 10052. doi: 10.3390/ijms221810052.
62. Zheng Z., Zhu T., Qu Y., Mu D. Blood Glutamate Levels in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (7): e0158688. doi: 10.1371/journal.pone.0158688.
63. Baj A., Moro E., Bistoletti M., Orlandi V., Crema F., Giaroni C. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (6): 1482. doi: 10.3390/ijms20061482.
64. El-Ansary A. GABA and Glutamate Imbalance in Autism and Their Reversal as Novel Hypothesis for Effective Treatment Strategy. *Autizm i narušenie razvitiâ (Autism and Developmental Disorders)*. 2020; 18 (3): 46–63. doi: 10.17759/autdd.2020180306.
65. Mazzoli R., Pessione E. The Neuro-endocrinological Role of Microbial Glutamate and GABA Signaling. *Frontiers in Microbiology*. 2016; 7: 1934. doi: 10.3389/fmicb.2016.01934.
66. Miladinovic T., Nashed M. G., Singh G. Overview of Glutamatergic Dysregulation in Central Pathologies. *Biomolecules*. 2015; 5 (4): 3112–3141. doi: 10.3390/biom5043112.
67. Heberling C., Dhurjati P. Novel systems modeling methodology in comparative microbial metabolomics: identifying key enzymes and metabolites implicated in autism spectrum disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015; 16 (4): 8949–8967. doi: 10.3390/ijms16048949.
68. Perna S., Alalwan T. A., Alaali Z., Alnashaba T., Gasparri C., Infantino V., Hammad L., Riva A., Petrangolini G., Allegrini P., Rondanelli M. The Role of Glutamine in the Complex Interaction between Gut Microbiota and Health: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (20): 5232. doi: 10.3390/ijms20205232.
69. Mittal R., Debs L. H., Patel A. P., Nguyen D., Patel K., O'Connor G., Grati M., Mittal J., Yan D., Eshraghi A. A., Deo S. K., Daunert S., Liu X. Z. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *Journal of Cellular Physiology*. 2017; 232 (9): 2359–2372. doi: 10.1002/jcp.25518.
70. Koopman N., Katsavelis D., Hove A. S. T., Brul S., Jonge W. J., Seppen J. The Multifaceted Role of Serotonin in Intestinal Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (17): 9487. doi: 10.3390/ijms22179487.
71. Savino R., Carotenuto M., Polito A. N., Di Noia S., Albenzio M., Scarinci A., Ambrosi A., Sessa F., Tartaglia N., Messina G. Analyzing the Potential Biological Determinants of Autism Spectrum Disorder: From Neuroinflammation to the Kynurenine Pathway. *Brain Sciences*. 2020; 10 (9): 631. doi: 10.3390/brainsci10090631.
72. Ceppa F., Mancini A., Tuohy K. Current evidence linking diet to gut microbiota and brain development and function. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2019; 70 (1): 1–19. doi: 10.1080/09637486.2018.1462309.
73. Blagonravova A. S., Zhilyaeva T. V., Kvashnina D. V. Dysbiosis of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: new horizons in search for pathogenetic approaches to therapy. Part 2. Gut–brain axis in pathogenesis of autism spectrum disorders. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021; 98 (2): 221–230. doi: 10.36233/0372-9311-83 (In Russ.).
74. Scriven M., Dinan T. G., Cryan J. F., Wall M. Neuropsychiatric Disorders: Influence of Gut Microbe to Brain Signalling. *Diseases*. 2018; 6 (3): 78. doi: 10.3390/diseases6030078.

75. Marietta E., Horwath I., Taneja V. Microbiome, Immunomodulation, and the Neuronal System. *Neurotherapeutics*. 2018; 15 (1): 23–30. doi: 10.1007/s13311-017-0601-4.
76. Muller C. L., Anacker A. M. J., Veenstra-VanderWeele J. The serotonin system in autism spectrum disorder: From biomarker to animal models. *Neuroscience*. 2016; 321: 24–41. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.11.010.
77. Fond G., Boukouaci W., Chevalier G., Regnault A., Eberl G., Hamdani N., Dickerson F., Macgregor A., Boyer L., Dargel A., Oliveira J., Tamouza R., Leboyer M. The “psychomicrobiotic”: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathologie-biologie (Paris) = Pathologists-biologists (Paris)*. 2015; 63 (1): 35–42. doi: 10.1016/j.patbio.2014.10.003.
78. Mangiola F., Ianiro G., Franceschi F., Fagioli S., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22 (1): 361–368. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.361.
79. Rhee S. H. Lipopolysaccharide: basic biochemistry, intracellular signaling, and physiological impacts in the gut. *Intestinal Research*. 2014; 12 (2): 90–95. doi:10.5217/ir.2014.12.2.90.

Информация об авторах

Э. О. Григорьянц, старший преподаватель кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0003-4712-3043, e-mail: lina.grigi@gmail.com;

Ю. В. Червинец, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0001-9209-7839, e-mail: julia_chervinets@mail.ru;

В. М. Червинец, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0001-5304-1963, e-mail: chervinets@mail.ru;

Е. С. Румянцева, ординатор кафедры поликлинической педиатрии и неонатологии, Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0002-3870-5765, e-mail: rum.els@yandex.ru.

Information about the authors

E. O. Grigoryants, Assistant of the Department microbiology, virology with course of immunology, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0003-4712-3043, e-mail: lina.grigi@gmail.com;

Yu. V. Chervinets, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department microbiology, virology with course of immunology, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0001-9209-7839, e-mail: julia_chervinets@mail.ru;

V. M. Chervinets, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department microbiology, virology with course of immunology, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0001-5304-1963, e-mail: chervinets@mail.ru;

E. S. Rumyantseva, Resident of the Department polyclinic pediatrics and neonatology, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0002-3870-5765, e-mail: rum.els@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 08.11.2023; одобрена после рецензирования 09.09.2024; принята к публикации 27.09.2024.

The article was submitted 08.11.2023; approved after reviewing 09.09.2024; accepted for publication 27.09.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 571.27-577.175.14-577.161.22.618.2-611.018.53-053.3

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-31-37>

3.2.7. Аллергология и иммунология
(медицинские науки)

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

УРОВЕНЬ IL-4, IL-8, IL-10 В ПУПОВИННОЙ КРОВИ ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ДОТАЦИИ ВИТАМИНА D₃ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Элеонора Борисовна Белан, Татьяна Евгеньевна Заячникова,
Анна Игоревна Садчикова, Андрей Валерьевич Стрыгин

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучить взаимосвязь уровня витамина D₃ и интерлейкинов (IL) -4, -8, -10 в пуповинной крови с медикаментозной дотацией витамина D₃ во время беременности. Изучен уровень IL-4, -8, -10 и витамина D₃ в пуповинной крови у 119 новорожденных. Данные проанализированы в зависимости от дозы витамина D₃, принимаемой во время беременности. Показано, что отказ от приема витамина D₃ во время беременности ассоциируется с его более низкой концентрацией в пуповинной крови. При этом отмечено достоверное дозозависимое снижение уровня противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10) и увеличение уровня провоспалительного IL-8. IL-10 является ключевым цитокином, ответственным за поддержание иммунологической толерантности.

Ключевые слова: витамин D₃, беременность, пуповинная кровь, интерлейкин-4, интерлейкин-8, интерлейкин-10, новорожденные

Для цитирования: Белан Э. Б., Заячникова Т. Е., Садчикова А. И., Стрыгин А. С. Уровень IL-4, IL-8, IL-10 в пуповинной крови доношенных детей в зависимости от медикаментозной дотации Витамина D₃ во время беременности // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 4, С. 31–37. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-31-37>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

THE LEVEL OF IL-4, -8, -10 IN CORD BLOOD OF FULL-TERM NEWBORNS IN DEPENDENCE OF VITAMIN D₃ SUPPLEMENTATION DURING PREGNANCY

Eleonora B. Belan, Tat'yana E. Zayachnikova, Anna I. Sadchikova, Andrey V. Strygin

Volgograd state medical university, Volgograd, Russia

Abstract. The aim – to study the interrelation of cord blood level of vitamin D₃ and interleukins (IL) -4, -8, -10 with the dose of vitamin D₃ supplementation during pregnancy. The cord blood level of IL-4, -8, -10 and vitamin D₃ have been studied in 119 newborns. Data have been analysis separately in dependence on taking of vitamin D₃-containing drugs during pregnancy (group I – did not receive vitamin D₃, group II-1 received ≤400–500 UE/ml irregularly, II-2 and II-3 had 400–500 UE/ml and 800–120 UE/ml daily during pregnancy respectively). It has been shown refusal of vitamin D₃ is associated with less it's cord blood level and concentration of anti-inflammatory cytokines than in group II while proinflammatory IL-8 was significantly higher. It has been shown that refusal of vitamin D₃ during pregnancy is associated the decrease of cord blood of it and proinflammatory cytokines. At the same time, there were higher dose-dependent increase of concentration of anti-inflammatory IL-4 and IL-10 in group II. The last is the key cytokine associated with immune tolerance requiring for maintenance of pregnancy, but activation of proinflammatory mechanisms may lead to pregnancy interruption.

Key words: vitamin D₃, pregnancy, cord blood, cytokines, interleukin -4, interleukin-8, interleukin -10, children

For citation: Belan E. B., Zayachnikova T. E., Sadchikova A. I., Strygin A. V. The level of IL-4, -8, -10 in cord blood of full-term newborns in dependence of Vitamin D₃ supplementation during pregnancy. Astrakhan Medical Journal 2024. 19 (4): 31–37. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-31-37> (In Russ.).

Введение. Поддержание физиологического уровня витамина D3 во время беременности является важным фактором, способствующим нормальному развитию будущего ребенка и снижающим его заболеваемость впоследствии. В настоящее время показана связь между низкой обеспеченностью 25(OH)D3 и рядом заболеваний и патологических состояний ребенка в будущем, включая неблагоприятный исход родов, детские инфекции и развитие атопии [1]. Напротив, пренатальная саплементация витамина D3 ассоциируется со снижением риска бронхообструктивных эпизодов [1]. До сих пор не определен необходимый уровень поддержания концентрации витамина D3 во время беременности, в то же время имеются данные о нежелательных последствиях приема его высоких доз [1].

Многие биологические эффекты витамина D3 опосредуются его прямым и косвенным воздействием на иммунную систему, при этом одним из основных эффектов является сдвиг фенотипа Th-зависимого ответа в сторону Treg- и Th2-фенотипа [2]. Следует иметь в виду, что при беременности перестройка активности иммунной системы в значительной степени направлена на формирование и поддержание иммунологической толерантности [3–6], а иммунная система новорожденного имеет выраженные возрастные особенности [7], поэтому данные, полученные для женщин вне состояния беременности, не могут быть экстраполированы на эти категории пациентов.

В систематический обзор 2020 г., посвященный изучению влияния саплементации витамина D3 во время беременности на состояние здоровья женщины и плода, было включено небольшое количество исследований, большинство из которых различались по дизайну и уровню доказательности [8]. Кроме того, в доступной литературе крайне недостаточно данных о дозозависимых эффектах витамина D3-содержащих профилактических комплексов, что определило актуальность настоящего исследования.

Цель – изучить взаимосвязь медикаментозной дотации витамина D3 во время беременности и его уровня и концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в пуповинной крови.

Материалы и методы. В ходе простого сравнительного исследования изучена концентрация 25(OH)D3, интерлейкинов -4, -8 и -10 (IL-4, IL-8, IL-10) в пуповинной крови 119 детей, родившихся на сроках гестации от 37 до 40 недель в родильном доме ГУЗ «Клиническая больница № 5» г. Волгограда в период с февраля 2019 по декабрь 2020 г. Исследование проводили с разрешения Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России и при получении информированного согласия матери новорожденного. Средний возраст женщин составил $28,9 \pm 5,1$ лет.

Данные анализировали дифференцированно в зависимости от приема беременными препаратов, содержащих витамин D3:

- группа I ($n = 37$) – дети матерей, не получавших препараты витамина D;
- группа II ($n = 82$) – дети матерей, получавших витамин D3.

В структуре группы II выделены 3 подгруппы в зависимости от получаемой дозы:

- II-1 ($n = 42$) – нерегулярный прием в дозе ≤ 400 –500 МЕ/сут.;
- II-2 ($n = 23$) – 400–500 МЕ/сут в течение всей беременности;
- II-3 ($n = 17$) – регулярный прием 800–1200 МЕ/сут. на протяжении всей беременности.

Биохимический контроль уровня 25(OH)D3 во время беременности не проводили.

Таблица 1. Уровень витамина D3 в пуповинной крови в зависимости от получения препаратов витамина D3 во время беременности

Table 1. The cord blood level of vitamin D3 in dependence on D3-containing drugs intake during pregnancy

Группа	Концентрация витамина D3, нг/мл	<i>p</i>
I	20,2 + 13,62	II vs I 0,011 I vs. II-3 0,000013
II	31,3 + 13,86	II vs I 0,011
II-1	23,0 + 11,26	II-1 vs. II-2 0,031 II-1 vs. II-3 < 0,00001
II-2	31,3 + 9,00	II-2 vs. II-1 0,031 II-2 vs. II-3 < 0,0001
II-3	49,7 + 7,24	II-3 vs. II < 0,0001 II-3 vs. II-1 < 0,001 II-3 vs. II-2 < 0,0001 vs. II < 0,0001

Результаты и их обсуждение. В целом уровень 25(OH)D3 в пуповинной крови составил 20,2 + 13,62 нг/мл, если женщина во время беременности не принимала препаратов, содержащих витамин D3.

Достоверно более высокую концентрацию (31,3 + 13,86 нг/мл vs 20,2 + 13,62 нг/мл, $p=0,011$) имели дети, матери которых во время беременности принимали витамин D3, однако это не касалось эпизодического приема низких доз (группа II-1; табл. 1).

Регулярный приём препаратов с содержанием витамина D3 ≥ 400 ЕД (группы II-2 и II-3) сопровождался достижением физиологического уровня в 72,7 % случаев, при этом увеличение дозы принимаемого препарата ассоциировалось с его достоверно более высокой обеспеченностью плода (табл. 1). Так, уровень 25(OH)D3 был достоверно выше в группе II-2 относительно II-1, но ниже по сравнению с II-3.

Согласно Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [9], физиологическим уровнем 25(OH)D3 считается его концентрация в сыворотке крови > 30 ЕД/мл. Известно, что уровень < 10 ЕД/мл ассоциируется с серьезными осложнениями. Так, в исследовании M. Treiber показано, что концентрация < 10 ЕД/мл (25 нмоль/л), которая имела место у 18 % новорожденных (в настоящем исследовании – в 18,49 % случаев (22/119), соответственно 13 и 9 в I и II-1 группах), в 3,6 раза увеличивает риск преждевременных родов и неонатального респираторного дистресс-синдрома, в 3,9 раза – число госпитализаций по поводу ОРВИ и в 5,2 раза – по поводу острого гастроэнтероколита [10, 11].

Таблица 2. Уровни IL-4, IL-8 и IL-10 в пуповинной крови в зависимости от дозы препаратов витамина D3, получаемых во время беременности

Table 2. The cord blood level of IL-4, -8 and -10 independence on dose of D3-containing drugs intake during pregnancy

Показатель, пг/мл	Группы				<i>p</i>
	Группа I	Группа II	Группа II-1	Группа II-(2+3)	
IL-8	123,5 [75,3–240]	16,45 [13,7–26,6]	19,1 [10,5–73]	13,8 [13,7–26,5]	I vs II, $p = 0,027$ I vs II-1, $p = 0,077$ I vs II-(2+3), $p = 0,034$
IL-4	9,1 [7,2–13,6]	6,7 [4,2–14,5]	14,4 [5,1–22,3]	6,6 [4,2–7,8]	I vs II-(2+3), $p = 0,018$
IL-10	5,05 [3,9–7,5]	5,65 [3,6–6,5]	10 [9,4–12,6]	12,1 [12,0–13,1]	I vs II, $p = 0,033575$ I vs II-(2+3), $p = 0,004394$ II vs II-1, $p = 0,048226$ II vs II-(2+3), $p = 0,010047$

IL-8 относится к провоспалительным факторам и синтезируется преимущественно моноцитарно-макрофагальными, реже эндотелиальными клетками. Он является хемоаттрактантом для нейтрофилов, но может выступать в качестве индуктора макрофагов и Т-лимфоцитов, блокировать апоптогенное действие фактора некроза опухолей-альфа, усиливать репаративные процессы, стимулируя пролиферацию стромальных клеток [12].

Травма, в том числе родовая и операционная, является мощным индуктором синтеза IL-8. При этом известно, что синтез IL-8 в миометрии выше при срочном родоразрешении по сравнению с досрочным; простагландин E2 усиливает его синтез, а прогестерон и дексаметазон подавляют [13].

В наших исследованиях, проводившихся ранее в тех же условиях, что и настоящее, уровень IL-8 в крови взрослых пациентов обоего пола, не имевших признаков воспалительных заболеваний, не получавших иммуноотропных препаратов и вакцин в течение 3 месяцев до исследования, составил Ме 6,3 [Q1–Q3 4,10; 8,40] пг/мл, у женщин детородного возраста – Ме 7,1 [Q1–Q3 4, 3–13, 1] [5], а в крови женщин с доношенной беременностью перед абдоминальным родоразрешением по невоспалительным причинам составил Ме 4,16 [Q1–Q3 2,77–5,56] пг/мл [4].

В данном исследовании уровень IL-8 был достоверно выше у новорожденных, матери которых не принимали препараты, содержащие витамин D, при этом медианное значение превышало в 6,5 раз таковое в группе II-1 и в 9 раз – в группе II-(2+3). При этом концентрация IL-8 была также ниже

($p = 0,027$) при уровне витамина D > 35 ЕД/мл по сравнению с новорожденными с более низкими значениями (табл. 2). Вероятно, это свидетельствует о существенно меньшей выраженности воспалительной реакции во время родов у женщин, принимавших во время беременности профилактические комплексы, содержащие витамин D3 в дозе > 500 ЕД/сут., и, соответственно, меньшей продукции провоспалительных цитокинов. Меньшие дозы и/или нерегулярный прием не позволяют достичь значимого противовоспалительного эффекта.

При анализе продукции IL-4 достоверные различия между группами отсутствовали. Вместе с тем, несмотря на их отсутствие между группами II-1 и I, а также и II-(2+3), оказалось, что уровень цитокина у детей матерей, принимавших препараты с содержанием витамина D3 > 500 ЕД/мл, был ниже, чем при отсутствии саплементации ($p = 0,018$), и регистрировался ниже медианного значения в группе I ($p = 0,018$). Кроме того, в группе детей с концентрацией 25(OH)D3 > 30 ЕД/мл уровень IL-4 был достоверно ниже, чем в тех случаях, когда физиологические значения не достигались (Me 5,5 [Q1–Q3 4,2–7,2] пг/мл vs Me 9,1 [Q1–Q3 5,1–14,5] пг/мл, $p = 0,034$).

Как показало исследование, полученный эффект был присущ только тем детям, матери которых получали витамин D3 в дозе > 500 ЕД/сут. на регулярной основе (группы II-2 и II-3).

Учитывая тот факт, что механизм действия витамина D3 ассоциируется с противовоспалительной активностью, в том числе, со снижением синтеза провоспалительных цитокинов, что, в частности, подтверждается на примере IL-8, парадоксальным выглядит снижение продукции противовоспалительного IL-4. Имеются данные о том, что неонатальный IL-4 может выступать и в качестве провоспалительного цитокина, вызывая повреждение фетальных тканей [14], а включение витамина D в профилактический комплекс беременных ассоциируется со снижением экспрессии мРНК Th2-ассоциированных молекул [15]. В этой связи обращает внимание, что 80 % (32/40) значений уровня IL-4 в группе II-(2+3) были ниже медианного показателя в группе II-1 ($p = 0,0042$).

Одной из важных форм перестройки активности иммунной системы во время беременности является обеспечение взаимной толерантности матери и плода, важную роль, в обеспечении которой играют Treg-лимфоциты. Известно, что активная форма витамина D (1,25(OH)2D3) активирует рецептор для него (vitamin D receptor (VDR)), который принадлежит к суперсемейству ядерных рецепторов, распознаётся как ключевой регулятор кальциевого гомеостаза и зависимой от него пролиферации и дифференцировки клеток иммунной системы. При этом связывание с рецептором витамина D ведет к стимуляции Treg-лимфоцитов, играющих ключевую роль в поддержании периферической иммунологической толерантности [16] – одного из важнейших механизмов вынашивания плода как генетически чужеродного организма.

В настоящем исследовании получены данные нарастании продукции IL-10, при этом достоверное повышение его концентрации наблюдается только у детей, матери которых принимали витамин D на регулярной основе (группы II-2 и II-3).

Закключение. Употребление препаратов витамина D3 во время беременности ассоциируется с более низким дозозависимым содержанием провоспалительных цитокинов (IL-8) в пуповинной крови доношенных новорожденных, при этом увеличивается синтез IL-10, с которым связана индукция и поддержание иммунологической толерантности, являющейся важным условием вынашивания плода.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of information. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMUE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMUE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Akhtar E., Mily A., Haq A., Al-Mahmud A., El-Arifeen S., Hel Baqui A., Daniel E. Prenatal highdose vitamin D3 supplementation has balanced effects on cord blood Th1 and Th2 responses // *Nutrition Journal*. 2016. Vol. 15. P. 75.
2. Bishop E. L., Ismailova A., Dimeloe S., Hewison M., and White J. H. Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory // *JBMR Plus (WOA)*. 2021. Vol. 5, no. 1. doi: 10.1002/jbm4.10405.
3. Тиберькова Е. В., Белан Э. Б., Желтова А. А., Садчикова Т. Л. Роль иммунологической толерантности в поддержании гомеостаза // *Астраханский медицинский журнал*. 2022. Т. 17, № 4. С. 31–40.
4. Ираклионova Н. С., Белан Э. Б. Некоторые особенности общегематологических показателей и продукции цитокинов, регулирующих воспаление, при аллергическом рините // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18, № 3. С. 35–43.
5. Неклюдова А. В., Белан Э. Б., Андреева М. В., Копань С. В. Особенности продукции интерлейкинов-4, -8, -10 и -18 при нормально протекающей беременности в третьем триместре // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2023. Т. 20, № 2. С. 74–77.
6. Abu-Raya B., Michalski C., Sadarangani M., Lavoie P. M. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy // *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 575197. doi: 10.3389/fimmu.2020.575197.
7. Singh A., Kaur H., Gupta G., Naranje K., Verma A., Roy A., Gautam A., Pandey A., Gupta A., Jaiswal R., Bajpai S., Dwivedi M., Bithare A. Enhancement of Immunity and Health in Neonates and Infants // *Journal of Neonatology*. 2021. Vol. 35 (3). P. 138–154.
8. Gallo S., McDermid J. M., Al-Nimr R. I., Hakeem R., Moreschi J. M., Pari-Keener M., Stahnke B., Papoutsakis C., Handu D., Cheng F. W. Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis // *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2020. Vol. 120 (5). P. 898–924.
9. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции: национальная программа. Москва: ПедиатрЪ, 2018. 96 с.
10. Treiber M., Mujezinovic F., BalonPecovnik B., Gorenjak M., Maver U., and Dovnik A. Association between umbilical cord vitamin D levels and adverse neonatal outcomes // *Journal of International Medical Research*. 2020. Vol. 48 (10). P. 1–11.
11. Башкина О. А. Клинико-иммунологический мониторинг и цитокиноterapia у детей с рецидивированием респираторных заболеваний. Москва, 2006.
12. GuangW. Bi, Nuyt A. M. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis // *Journal of American Medical Association Pediatrics*. 2018. Vol. 172 (7). doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0302.
13. Motamed S., Anari R., Motamed S. and Amani R. BMC Vitamin D and biomarkers of inflammation and oxidative stress among pregnant women: a systematic review of observational studies // *BMC Immunology*. 2023. Vol. 24. P. 41.
14. Wang L., Sha H., He X., Xie Y., Deng J., Chen J., Li G., Yang J. Neonatal IL-4 Over-Exposure is Accompanied by Macrophage Accumulation in Dura Mater After Instant Anti-inflammatory Cytokine Response in CSF // *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2024. Vol. 44, no. 1. P. 18.
15. Krauss-Etschmann S., Harti D., Rzehak P., Heinrich J., Shadid R., Ramirez-Tortosa C., MD, Campoy C., Pardillo S., Schendel D. J., Decsi T., Demmelmair H., Koletzko B. V. Decreased cord blood IL-4, IL-13, and CCR4 and increased TGF- β levels after fish oil supplementation of pregnant women // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008. Vol. 121. P. 464–470.
16. Liberto D. Di., Scazzone C., Rocca G. La., Cipriani P., Pizzo M. Lo., Ruscitti P., Agnello L., Ciaccio M., DieliF., Giacomelli R., Triolo G., Ciccio F., Sireci G., Guggino G. Vitamin D increases the production of IL-10 by regulatory T cells in patients with systemic sclerosis // *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2019. Vol. 37 (Suppl. 119). P. S76–S81.
17. Srichomchey P., Sukprasert S., Khulasittijinda N., Voravud N., Sahakitrungruang C., Lumjiaktase P. Vitamin D₃ supplementation promotes regulatory T-Cells to maintain immune homeostasis after surgery for early stages of colorectal cancer // *In Vivo*. 2023. Vol. 37 (1). P. 286–293.
18. Zittermann A., Dembinski J., Stehle P. Low vitamin D status is associated with low cord blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin-10 // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2004. Vol. 15 (3). P. 242–246. doi: 10.1111/j.1399-3038.2004.00140. x.
19. Заячникова Т. Е., Красильникова А. С., Островский О. В., Веровский В. Е., Шишиморов И. Н., Магницкая О. В. Сравнительный анализ содержания витамина D в пуповинной крови новорожденных разного гестационного возраста в волгоградской области // *Вестник Волгоградского медицинского университета*. 2020. Вып. 1 (73). С. 141–145.

References

1. Akhtar E., Mily A., Haq A., Al-Mahmud A., El-Arifeen S., Hel Baqui A., Daniel E. Prenatal high dose vitamin D3 supplementation has balanced effects on cord blood Th1 and Th2 responses. *Nutrition Journal*. 2016; 15: 75.
2. Bishop E. L., Ismailova A., Dimeloe S., Hewison M., White J. H. Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory. *JBMR Plus (WOA)*. 2021; 5 (1). doi: 10.1002/jbm4.10405.

3. Tibirkova E. V., Belan E. B., Zheltova A. A., Sadchikova T. L. The role of immunological tolerance in maintaining homeostasis. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2022. 17 (4): 31–40. (In Russ.).
4. Iraklionova N. S., Belan E. B. Some features of hematological parameters and production of cytokines regulating inflammation in allergic rhinitis. *Rossiiskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2021; 18 (3): 35–43 (In Russ.).
5. Neklyudova A. V., Belan E. B., Andreeva M. V., Kopan S. V. The features of the production of interleukins-4, -8, -10 and -18 in normal third trimester pregnancy. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2023; 20 (2): 74–77 (In Russ.).
6. Abu-Raya B., Michalski C., Sadarangani M., Lavoie P. M. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11: 575197. doi: 10.3389/fimmu.2020.575197.
7. Singh A., Kaur H., Gupta G., Naranje K., Verma A., Roy A., Gautam A., Pandey A., Gupta A., Jaiswal R., Bajpai S., Dwivedi M., Birthare A. Enhancement of Immunity and Health in Neonates and Infants. *Journal of Neonatology*. 2021; 35 (3). 138–154.
8. Gallo S., McDermid J. M., Al-Nimr R. I., Hakeem R., Moreschi J. M., Pari-Keener M., Stahnke B., Papoutsakis C., Handu D., Cheng F. W. Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2020; 120 (5): 898–924.
9. National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction". Moscow: Pediatrician; 2018: 96 p. (In Russ.).
10. Treiber M., Mujezinovic F., Balon Pecovnik B., Gorenjak M., Maver U. and Dovnik A. Association between umbilical cord vitamin D levels and adverse neonatal outcomes. *Journal of International Medical Research*. 2020; 48 (10): 1–11.
11. Bashkina O. A. Clinical and immunological monitoring and cytokine therapy in children with recurrent respiratory diseases. Moscow; 2006 (In Russ.).
12. GuangW. Bi, Nuyt A. M. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of American Medical Association Pediatrics*. 2018; 172 (7). doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0302.
13. Motamed S., Anari R., Motamed S., Amani R. BMC Vitamin D and biomarkers of inflammation and oxidative stress among pregnant women: a systematic review of observational studies. *BMC Immunology*. 2023; 24 (41).
14. Wang L., Sha H., He X., Xie Y., Deng J., Chen J., Li G., Yang J. Neonatal IL-4 Over-Exposure is Accompanied by Macrophage Accumulation in Dura Mater After Instant Anti-inflammatory Cytokine Response in CSF. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2024; 44 (1): 18.
15. Krauss-Etschmann S., Harti D., Rzehak P., Heinrich J., Shadid R., Ramirez-Tortosa C., MD, Campoy C., Pardillo S., Schendel D. J., Decsi T., Demmelmaier H., Koletzko B. V. Decreased cord blood IL-4, IL-13, and CCR4 and increased TGF- β levels after fish oil supplementation of pregnant women. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008; 121: 464–470.
16. Liberto D. Di., Scazzone C., Rocca G. La., Cipriani P., Pizzo M. Lo., Ruscitti P., Agnello L., Ciaccio M., Dieli F., Giacomelli R., Triolo G., Ciccia F., Sireci G., Guggino G. Vitamin D increases the production of IL-10 by regulatory T cells in patients with systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2019; 37 (Suppl. 119): S76–S81.
17. Srichomchey P., Sukprasert S., Khulasittijinda N., Voravud N., Sahakitrungruang C., Lumjiaktase P. Vitamin D₃ supplementation promotes regulatory T-Cells to maintain immune homeostasis after surgery for early stages of colorectal cancer. *In Vivo*. 2023; 37 (1): 286–293.
18. Zittermann A., Dembinski J., Stehle P. Low vitamin D status is associated with low cord blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin-10. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2004; 15 (3): 242–246. doi: 10.1111/j.1399-3038.2004.00140.x.
19. Zayachnikova T. E., Krasilnikova A. S., Ostrovsky O. V., Verovsky V. E., Shishimorov I. N., Magnitskaya O. V. Comparative analysis of vitamin D levels in the umbilical cord blood in neonates of different gestational age in the Volgograd region. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2020; 1 (73): 141–145 (In Russ.).

Информация об авторах

Э. Б. Белан, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: belan.eleonora@yandex.ru;

Т. Е. Заячкова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ИИМФО, Волгоградский государственный медицинский университет; главный внештатный неонатолог комитета здравоохранения Волгоградской области, Волгоград, Россия, e-mail: guz5deti@mail.ru;

А. И. Садчикова, аспирант кафедры иммунологии и аллергологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: anna.sadchikova@gmail.com;

А. В. Стрыгин, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой фундаментальной медицины и биологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: drumsav@mail.ru.

Information about the authors

E. B. Belan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department immunology and allergology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: belan.eleonora@yandex.ru;

T. E. Zayachnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Department of Pediatrics and Neonatology, INMFO, Volgograd State Medical University; Chief Freelance neonatologist of the Volgograd Region Health Committee, Volgograd, Russia, e-mail: guz5deti@mail.ru;

A. I. Sadchikova, postgraduate student of the Department immunology and allergology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: anna.sadchikova@gmail.com;

A. V. Strygin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental Medicine and Biology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: drumsav@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 19.06.2024; одобрена после рецензирования 30.10.2024; принята к публикации 15.11.2024.

The article was submitted 19.06.2024; approved after reviewing 30.10.2024; accepted for publication 15.11.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 61.611; 611.6; 611.61

3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-38-45>

3D-КОЛИЧЕСТВЕННАЯ АНАТОМИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА И ЧАШЕЧНО-ЛОХАНОЧНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧЕК У ЖЕНЩИН

Ислам Узгенбайевич Вагабов¹, Шамиль Исмаилович Акбаев¹,
Эдгар Сабирович Кафаров¹, Хизир Мухидинович Батаев¹,
Лариса Альбертовна Удочкина², Баговдин Толегенович Куртусунов²,
Олег Константинович Зенин³

¹Чеченский государственный университет имени А.А. Кадырова, Грозный, Россия

²Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

³Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

Аннотация. Использование компьютерных 3D-технологий позволяет получать детальные изображения анатомических структур почек, включая почечные артерии, их ветви, чашечно-лоханочную систему и способствует разработке инновационных алгоритмов, направленных на предоперационное обследование пациентов и планирование хирургических вмешательств. В связи с чем была определена цель – изучить 3D-анатомию ветвей почечной артерии и элементов чашечно-лоханочной системы почек у женщин. На 64 коррозионных препаратах проведена комплексная морфологическая оценка артериальной системы почек и чашечно-лоханочной системы почек женщин (41–80 лет). Детальный анализ структуры вариантов деления почечных артерий почек у женщин в соответствии с возрастными показателями позволяет предположить, что возраст не оказывает на них значительного влияния. Это свидетельствует о высокой стабильности вариантов ветвления почечных артерий у женщин. Полученные результаты стали основой для создания модели артериального кровоснабжения экскреторных отделов почки, позволяющей создавать 3D-программное обеспечение для объемной визуализации чашечно-лоханочной системы почки и артериальных сосудов с использованием элементов дополненной реальности. Таким образом, применение такого подхода позволит хирургам получить более точное представление о топографии сосудов, что минимизирует риск их повреждения во время оперативного вмешательства. Предложенное программное обеспечение, интегрированное с современными диагностическими методами, такими как мультиспиральная компьютерная томография, обладает высоким потенциалом для повышения эффективности и безопасности урологических операций.

Ключевые слова: почка, почечная система, 3D-моделирование, морфологическая оценка

Для цитирования: Вагабов И. У., Акбаев Ш. И., Кафаров Э. С., Батаев Х. М., Удочкина Л. А., Куртусунов Б. Т., Зенин О. К. 3D-количественная анатомия артериального русла и чашечно-лоханочной системы почек у женщин // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 4. С. 38–45. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-38-45>.

OBSERVATION FROM PRACTICE

Original article

3D-QUANTITATIVE ANATOMY OF ARTERIAL BED AND PELVICALYCEAL SYSTEM OF KIDNEYS IN WOMEN

Islam U. Vagabov¹, Shamil' I. Akbaev¹, Edgar S. Kafarov¹, Hizir M. Bataev¹,
Larisa A. Udochkina², Bagovdin T. Kurtusunov², Oleg K. Zenin³

¹A.A. Kadyrov Chechen State University, Grozny, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

³Penza State University, Penza, Russia

Abstract. The use of 3D computer technologies allows obtaining detailed images of the anatomical structures of the kidneys, including the renal arteries, their branches, and the calyx-pelvic system, and contributes to the development of innovative algorithms aimed at preoperative examination of patients and planning surgical interventions. In this connection, the goal was determined: to study the 3D anatomy of the branches of the renal artery and elements of the

renal collecting system in women. A comprehensive morphological assessment of the arterial kidney system and the calyx-pelvic kidney system of women (41–80 years old) was performed on 64 corrosive preparations. A detailed analysis of the structure of the division variants of the renal arteries of the kidneys in women according to age indicators allows us to assume that age does not have a significant effect on the division variants of the renal arteries, which indicates significant stability of their branching variants. The obtained results of the study became the basis for creating a model of arterial blood supply to the excretory sections of the kidney, allowing the creation of 3D software for tridimensional visualization of the pelvicalyceal system and arterial vessels using elements of Virtual, Augmented and Mixed Reality. This use of approach allows surgeons to get a more accurate idea of the topography of blood vessels, which minimizes the risk of damage during surgical intervention. The proposed software, integrated with modern diagnostic methods such as multispiral computed tomography, has high potential for improving the efficiency and safety of urological surgeries.

Key words: kidney, renal system, 3D – modelling, morphological assessment

For citation: Vagabov I. U., Akbaev Sh. I., Kafarov E. S., Bataev Kh. M., Udochkina L. A., Kurtusunov B. T., Zenin O. K. 3D-quantitative anatomy of arterial bed and pelvicalyceal system of kidneys in women. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (4): 38–45. doi: 10.17021/1992-6499-2024-4-38-45 (In Russ.).

Введение. Современная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) позволяет определить топографию почечных артерий, их диаметр, наличие аномалий развития и оценить состояние окружающих тканей [1–4]. В сфере нефрологии МСКТ играет важную роль в диагностике и мониторинге различных патологий почек. Поражение почек при артериальной гипертензии и сахарном диабете, гломерулонефрит, являются серьезной проблемой. Ранняя диагностика и своевременное лечение заболеваний почек способствуют улучшению прогноза и снижению риска развития почечной недостаточности. МСКТ является эффективным методом для выявления патологий почечных артерий, которые могут привести к развитию почечной недостаточности, инфаркту почек и другим серьезным осложнениям.

При проведении билатерального сравнения типов ветвлений почечных артерий было выявлено, что могут быть выделены две группы ветвлений с симметричным и несимметричным делением в соотношении 76,15 и 23,85 % соответственно [5, 6].

По данным ряда авторов, для повышения точности диагностики и разработки оптимального алгоритма ведения пациентов с патологией почек необходима детальная оценка томографических изображений [7, 8]. Томография является важнейшим методом визуализации, позволяющим получить информацию о структуре, состоянии, функции и патологии почек. Особое внимание следует уделить динамическому наблюдению за изменениями в органах после хирургического вмешательства, что позволит своевременно выявлять возможные осложнения и корректировать дальнейшую тактику лечения. Очень перспективным считается внедрение в урологическую практику алгоритма создания виртуальных моделей [8–11]. Виртуальная модель представляет собой «цифровую копию» почек, позволяющую проанализировать изменения в динамике, предсказать возможные изменения в состоянии пациента. Детальный анализ алгоритма создания виртуальных моделей будет способствовать прогнозированию возможных изменений состояния пациентов.

Современные методы лучевого исследования и достижения в области компьютерных 3D-технологий способствуют разработке инновационных алгоритмов, направленных на предоперационное обследование пациентов и планирование хирургических вмешательств. Применение методов лучевого исследования, позволяет получать детальные изображения анатомических структур почек, включая почечные артерии, их ветви, чашечно-лоханочную систему и окружающие ткани; их размеры, форму, структуру паренхимы, наличие патологических изменений, включая кисты, камни, опухоли, а также состояние мочевыводящих путей. Подобные технологии открывают новые возможности для повышения эффективности и точности диагностических и лечебных процедур в нефрологической практике, что имеет важное клиническое значение, так как способствует снижению риска возникновения послеоперационных кровотечений и улучшению результатов хирургического лечения [1, 9, 12–15].

Применение трехмерного моделирования артерий почек и экскреторных секторов почки на поверхности органа достаточно актуально в связи с возрастающей распространенностью мочекаменной болезни. Удаление камней из почечной лоханки и мочеточника является одним из наиболее частых хирургических вмешательств в урологии. Однако хирургические вмешательства на полостной системе почек сопряжены с определенными рисками, в том числе с риском повреждения почечных артерий и венозных сосудов. Трехмерное моделирование позволяет хирургу получить более полное представление о топографии почечных артерий и экскреторных секторов почки, что позволяет планировать и осуществлять хирургическое вмешательство с минимальным риском повреждения сосудов.

Цель – изучить 3D-анатомию ветвей почечной артерии и элементов чашечно-лоханочной системы почек у женщин.

Материалы и методы. Исследование проведено на 64 коррозионных препаратах артерий и чашечно-лоханочной системы почек женщин (41–80 лет). Коррозионные препараты артерий почек и их чашечно-лоханочной системы были приобретены в рамках реализации гранта РФФИ № 18-29-09118 (2018) [16].

Алгоритм исследования заключался в следующем.

1. Проведено исследование коррозионных препаратов артерий почек и чашечно-лоханочной системы, включающее в себя количественный анализ внеорганных ветвей почечной артерии, их варианты деления, особенности хода и расположения в воротах почки. Выполнен трехмерный анализ почечных артерий с учетом их топографо-анатомических взаимоотношений с лоханкой.

2. Осуществлено количественное исследование внутриорганных ветвей почечной артерии по отношению к секторам чашечно-лоханочной системы:

1) количественно-морфологический анализ ветвей почечной артерии в паренхиме почки с двумя секторами;

2) количественно-морфологический анализ ветвей почечной артерии в паренхиме почки с тремя секторами;

3) количественно-морфологический анализ ветвей почечной артерии в паренхиме почки с четырьмя секторами.

3. Вычисления проводили на компьютере с процессором Intel Core2Duo T5250 1,5 ГГц (США) и оперативной памятью 2 Гб. В качестве программного обеспечения использовали пакет Microsoft Excel (365 (2021) 17.10314.31700.0).

Результаты исследования. В результате исследований установлены варианты ветвления главной почечной артерии в зависимости от ее расположения относительно фронтальной, сагиттальной и горизонтальной плоскостей. В зависимости от вариантов ветвления выделяли группы с разными зональными артериями, формирующими специфические артериальные бассейны в почках. Это позволило провести анализ влияния вариаций ветвления почечной артерии на особенности кровоснабжения различных зон почки в разных возрастных группах.

При исследовании установлено, что на 54 коррозионных препаратах из 64 почечная артерия делится на две зональные ветви, что составило 84,37 %, а на десяти препаратах она делилась на три ветви, что составило 15,62 %. При этом относительно возрастов исследование выявило вариант ветвления почечной артерии, из общей группы (64 коррозионных препарата) на две зональные ветви:

- на 27 коррозионных препаратах, что обнаружено в 42,18 % случаев и преимущественно было выявлено в зрелом периоде (41–60 лет);

- на 14 коррозионных препаратах данный вариант ветвления почечной артерии был выявлен в пожилом возрасте (61–74 лет) и составил 21,87 %;

- на 13 коррозионных препаратах, что составило 20,31 % данный вариант деления почечной артерии был выявлен в старческом возрасте (75 и более лет).

Далее, как было сказано выше, деление главной почечной артерии на три зональные ветви было выявлено на десяти коррозионных препаратах из общего числа исследованных образцов. При этом относительно возрастов исследование показало:

- на пяти коррозионных препаратах из общего числа исследованных образцов, что составило 7,81 %, данный вариант деления почечной артерии выявлен в зрелом возрасте;

- на трех коррозионных препаратах данный вариант ветвления почечной артерии выявлен в пожилом возрасте, что составило 4,68 %;

- на двух препаратах была обнаружена эта же модель ветвления почечной артерии, что составило 3,12 % от общего числа исследованных почек и обнаружено в старческом возрасте.

При дальнейшем анализе коррозионных препаратов почек с вариантом деления почечной артерии на две зональные ветви установлено, что на 6 коррозионных препаратах из общего числа образцов выявили вариант деления почечной артерии на верхнюю и нижнюю полюсные зональные ветви, что составило 9,37 % и обнаружено в зрелом возрасте (41–60 лет). На трех препаратах выявлен данный вариант деления почечной артерии в пожилом возрасте, что составило 4,69 %, и в старческом периоде на двух коррозионных препаратах, что составило 3,12 %, соответственно, от общего числа образцов.

При анализе коррозионных препаратов также установлено, что на 43 препаратах почечная артерия делится на вентральную и дорсальную ветви. При этом данный вариант деления почечной артерии

выявлен в зрелом возрасте (41–60 лет) на 21 препарате из общего числа исследованных образцов и составило 32,82 %.

В пожилом возрасте (61–74 лет) аналогичная конфигурация почечной артерии была обнаружена на 11 препаратах, что составляет 17,19 %. Аналогичная закономерность наблюдалась и в старческом возрасте (75 и более лет), где этот вариант деления был выявлен на 11 препаратах, что также составило 17,19 % от общего количества исследованных образцов.

Как было выше сказано, на десяти коррозионных препаратах почечная артерия делилась на три ветви, от общего числа образцов. При этом, относительно возрастных особенностей деления исследование выявило, что ветвление почечной артерии на верхнюю полюсную, вентральную и дорсальную зональные ветви зафиксировано на трех коррозионных препаратах, что составило 4,69 % от общего числа исследованных образцов и выявлено в зрелом (41–60 лет) возрасте. На двух препаратах, такой же вариант деления почечной артерии от общего числа исследованных образцов выявлен в пожилом возрасте, что составило 3,12 %, и на одном препарате из общего числа образцов мы выявили данный вариант деления почечной артерии в старческом возрасте (75 и более лет), что составило 1,56 %.

При следующем варианте деления почечной артерии на три зональные ветви установлено ее ветвление на вентральную, дорсальную и нижнюю полюсную ветви, что было зафиксировано на двух коррозионных препаратах (3,12 % от общего числа исследованных образцов). И, наконец, в зрелом возрасте на двух коррозионных препаратах от их общего числа был обнаружен данный вариант деления почечной артерии на зональные ветви только в старческом возрасте и составило 3,12 %.

В рамках настоящего исследования был проведен трехмерный количественный анализ различных типов ветвления почечных артерий в зависимости от числа экскреторных секторов чашечно-лоханочной системы. Характер ветвления варьировал, при этом наиболее распространенным вариантом (67,18 % случаев) является разделение на вентральную и дорсальную ветви. Реже (17,19 % случаев) встречается ветвление на верхнюю и нижнюю ветви, и в 15,62 % случаев почечная артерия делилась на три зональные ветви.

Далее проведен трехмерный количественно-анатомический анализ 35 правых и 29 левых коррозионных препаратов почек относительно количества экскреторных секторов чашечно-лоханочной системы и вариантов ветвления почечных артерий. Исследование выявило высокую вариабельность ветвления почечной артерии, независимо от количества экскреторных секторов. Так, проведенный трехмерный количественный анализ вариантов деления почечных артерий относительно экскреторных секторов чашечно-лоханочной системы 35 правых почек женщин выявил следующие закономерности:

- на семи правых почках из 35 наиболее часто наблюдалось разделение почечной артерии на вентральную и дорсальную ветви в почках с двумя экскреторными секторами, что встретили в 20,0 % случаев;
- на шести правых почках с двумя секторами из 35 наблюдалось деление почечной артерии на верхнюю полюсную и нижнюю ветви, что составило 17,14 %;
- в одном случае (2,86 %) из 35 препаратов почечная артерия в почках с двумя секторами делилась на три зональные ветви.

Таким образом, разделение на вентральную и дорсальную ветви является наиболее характерным для правых двухсекторных почек у женщин.

Проведенный трехмерный количественный анализ вариантов деления почечных артерий относительно экскреторных секторов чашечно-лоханочной системы 29 левых почек женщин выявил следующие закономерности:

- на семи левых почках из 29 наиболее часто наблюдалось также разделение почечной артерии на вентральную и дорсальную ветви в почках с двумя экскреторными секторами, что встретили в 24,13 % случаев;
- на четырех левых почках с двумя секторами из 29 наблюдалось деление почечной артерии на верхнюю полюсную и нижнюю ветви, что составило 13,79 %;
- в одном случае (3,44 %) из 29 препаратов почечная артерия в почках с двумя секторами делилась на три зональные ветви.

Таким образом, разделение на вентральную и дорсальную ветви является наиболее характерным также для левосторонних двухсекторных почек у женщин.

Исследование десяти трехсекторных почек из общего количества выявило три основных типа ветвления главной почечной артерии:

- на двух правых почках из четырех наиболее часто наблюдалось разделение почечной артерии на верхнюю и нижнюю ветви с тремя экскреторными секторами, что встретили в 50,0 % случаев;

- на одной правой почке с тремя секторами из четырех наблюдалось деление почечной артерии на вентральную и дорсальную ветви, что составило 25,0 %;
- в одном случае (25,0 %) из четырех препаратов почечная артерия в почках с тремя секторами делилась на три зональные ветви.
- на трех левых почках из шести наиболее часто наблюдалось разделение почечной артерии на верхнюю и нижнюю ветви в почках с тремя экскреторными секторами, что встретили в 50,0 % случаев;
- на двух левых почках с тремя секторами из шести наблюдалось деление почечной артерии на вентральную и дорсальную ветви, что составило 33,33 %;
- в одном случае (16,66 %) из шести препаратов почечная артерия в почках с тремя секторами делилась на три зональные ветви.

Таким образом, в трехсекторных почках наиболее распространен вариант деления на верхнюю и нижнюю ветви, тогда как вентрально-дорсальное и тройное ветвления встречаются реже.

Дальнейшее исследование 14 четырехсекторных почек из общего количества выявило три основных типа ветвления главной почечной артерии:

- на двух правых почках из четырех наиболее часто наблюдалось разделение почечной артерии на верхнюю и нижнюю ветви в почках с тремя экскреторными секторами, что встретили в 50,0 % случаев;
- на одной правой почке с тремя секторами из четырех наблюдалось деление почечной артерии на вентральную и дорсальную ветви, что составило 25,0 %;
- в одной случае (25,0 %) из четырех препаратов почечная артерия в почках с тремя секторами делилась на три зональные ветви;
- на трех левых почках из шести наиболее часто наблюдалось разделение почечной артерии на вентральную и дорсальную ветви в почках с тремя экскреторными секторами, что встретили в 50,0 % случаев;
- на одной левой почке с тремя секторами из шести наблюдалось деление почечной артерии на верхнюю полюсную и нижнюю полюсную ветви, что составило 16,66 %;
- в одном случае (16,66 %) из шести препаратов почечная артерия в почках с тремя секторами делилась на три зональные ветви.

Таким образом, в трехсекторных почках наиболее распространен вариант деления на верхнюю и нижнюю ветви, тогда как вентрально-дорсальное и тройное ветвления встречаются реже.

В 14 исследованных четырехсекторных правых почках из 35 преобладает вентрально-дорсальное ветвление (40,0 %), тогда как верхне-нижнее и тройное ветвление наблюдаются гораздо реже (5,71 и 2,85 % соответственно). В семи исследованных четырехсекторных левых почках из 29 преобладает вентрально-дорсальное ветвление (24,13 %), тогда как верхне-нижнее и тройное ветвление наблюдаются гораздо реже (10,34 и 3,44 % соответственно).

Полученные результаты показывают, что характер ветвления почечной артерии, как правило, соответствует количеству экскреторных секторов, что может иметь значение для понимания функциональной организации почки.

Заключение. Проведена комплексная морфологическая оценка коррозионных препаратов артериальной системы почек и чашечно-лоханочной системы. Для осуществления исследования препараты были разделены на три группы соответственно возрасту и количеством экскреторных секторов, демонстрирующих различную структуру ветвления артериальных сосудов почек. Особое внимание уделено детальному трехмерному анализу внутриорганных почечных артерий, включая сосуды второго и третьего порядка, а также элементов чашечно-лоханочной системы соответственно экскреторным секторам почек у женщин.

Детальный анализ структуры вариантов деления почечных артерий почек у женщин в соответствии с возрастными показателями свидетельствует о сопоставимости полученных результатов внутри групп. Это позволяет предположить, что возраст не оказывает влияния на структуру вариантов деления почечных артерий, так как все варианты и типы ветвления почечных артерий являются генетически детерминированными [2, 15]. Полученные результаты свидетельствуют о высокой стабильности структуры ветвления почечных артерий у женщин в течение определенного периода времени, что может быть использовано для дальнейших исследований и клинической практики.

Таким образом, проведенный анализ вариантов деления почечных артерий между коррозионными препаратами правых и левых почек у женщин зрелого, пожилого и старческого возрастов соответственно рассматриваемым возрастным диапазоном не выявил статистически значимых различий. Результаты оказались сопоставимы. Данный факт указывает на относительную стабильность и устойчивость архитектоники почечных артерий на протяжении зрелого, пожилого и старческого периодов онтогенеза у представительниц женского пола.

Полученные результаты исследования артериального кровоснабжения и экскреторных секторов почки послужили основой для разработки алгоритма, позволяющего создавать 3D-программное обеспечение для трехмерной визуализации чашечно-лоханочной системы почки и артериальных сосудов с использованием элементов дополненной реальности. Применение этого метода позволит хирургам получить более точное представление о топографии сосудов, что минимизирует риск их повреждения во время оперативного вмешательства. Данное программное обеспечение, интегрированное с современными диагностическими методами, такими как мультиспиральная компьютерная томография, обладает высоким потенциалом для повышения эффективности и безопасности урологических операций.

Планируемое программное обеспечение, основанное на детальном анализе анатомических особенностей почечной васкуляризации, может стать удобным инструментом для хирургов, предоставляя им возможность планировать операции с большей точностью и минимизировать риски, связанные с повреждением сосудов. Разработка программного обеспечения, включая интеграцию с другими медицинскими технологиями, будет способствовать прогрессу в области урологической хирургии.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Мурушиди М. Ю. Трехмерное анатомическое моделирование почечных артерий при планировании перкутанного доступа к почке. Тюмень, 2023. 24 с.
2. Везирханов А. З. Вариантная и трехмерная (3D) анатомия внутриорганных сосудов почек человека. Грозный, 2024. 24 с.
3. Majos M., Stefańczyk L., Szemraj-Rogucka Z., Elgalal M., De Caro R., Macchi V., Polguy M. Does the type of renal artery anatomic variant determine the diameter of the main vessel supplying a kidney? A study based on CT data with a particular focus on the presence of multiple renal arteries // *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2018. No. 40, iss. 4. P. 381–388.
4. Song W. H., Baik J., Choi E. K. Quantitative analysis of renal arterial variations affecting the eligibility of catheter-based renal denervation using multi-detector computed tomography angiography // *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. P. 19720. doi: 10.1038/s41598-020-76812-w.
5. Pestemalci T., Mavi A., Yildiz Y. Z., Gumusburun E. Bilateral triple renal arteries // *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2009. № 20 (3). P. 468–470.
6. Ivandaev A., Askerova A., Zotikov A. et al. Successful surgical treatment with ex vivo technique in a patient with renal artery aneurysm rupture and bilateral arteriovenous fistula // *Journal of Vascular Surgery Cases and Innovative Techniques*. 2018. Vol. 4, no. 3. P. 232–236.
7. Missbach-Guentner J., Pinkert-Leetsch D., Dullin C. 3D virtual histology of murine kidneys – high resolution visualization of pathological alterations by micro computed tomography // *Scientific Reports*. 2018. No. 8. P. 1407. doi: 10.1038/s41598-018-19773-5.
8. Аляев Ю. Г., Глыбочко П. В. Мочекаменная болезнь. Современный взгляд на проблему. Москва: Медфорум, 2016. 148 с.
9. Колсанов А. В., Иванова В. Д., Гелашвили О. А. и др. Клиническая анатомия почечных артерий по данным компьютерного моделирования // *Морфология*. 2019. № 3. С. 28–32.

10. Кафаров Э. С., Вагабов И. У., Зенин О. К. Вариантная анатомия и трехмерно-количественный анализ источников формирования сегментарных артерий почек // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2020. № 4 (56). С. 64–74.
11. Huang W. C., Elkin E. B., Levey A. S. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors – is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes // *Journal of Urology*. 2009. Vol. 181. P. 55–61.
12. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г., Терновой Н. К., Дзеранов Н. К., Ахвледиани Н. Д., Фиев Д. Н., Хохлачев С. Б., Петровский Н. В., Матюхов И. П., Песегов С. В. Компьютерное моделирование – инновационная методика в диагностике и планировании лечения пациентов с хирургическими заболеваниями почек. URL: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=267856>.
13. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г. 3D-технологии при операциях на почке: от хирургии виртуальной к реальной. URL: <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/31753/>.
14. Аляев Ю. Г., Сирота Е. С., Безруков Е. А., Али С. Х. 3D-технологии в планировании и навигации лапароскопических операций пациентов с конкрементами почек и мочеточника. URL: <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/37890>.
15. Вагабов И. У. Трехмерная (3D) анатомия артериального русла почки и ее сегментов. Уфа, 2022. 24 с.
16. Кафаров Э. С., Зенин О. К. Новая концепция зонального и сегментарного строения почки человека // *Морфологические ведомости*. 2022. № 30 (3). С. 56–65. doi: 10.20340/my-mm.2022.30(3).651.

References

1. Murushidi M. Yu. Trekhmernoe anatomicheskoe modelirovanie pochechnykh arteriy pri planirovanii perkutannogo dostupa k pochke = Three-dimensional anatomical modeling of renal arteries in planning percutaneous access to the kidney. Tyumen; 2023: 24 p.
2. Vezirkhanov A. Z. Variantnaya i trekhmernaya (3D) anatomiya vnutrigannykh sosudov pochk cheloveka = Variant and three-dimensional (3D) anatomy of intraorgan vessels of the human kidneys. Grozny; 2024: 24 p.
3. Majos M., Stefańczyk L., Szemraj-Rogucka Z., Elgalal M., De Caro R., Macchi V., Polguy M. Does the type of renal artery anatomic variant determine the diameter of the main vessel supplying a kidney? A study based on CT data with a particular focus on the presence of multiple renal arteries. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2018; 40 (4): 381–388.
4. Song W. H., Baik J., Choi E. K. Quantitative analysis of renal arterial variations affecting the eligibility of catheter-based renal denervation using multi-detector computed tomography angiography. *Scientific Reports*. 2020; 10: 19720. doi: 10.1038/s41598-020-76812-w.
5. Pestemalci T., Mavi A., Yildiz Y. Z., Gumusburun E. Bilateral triple renal arteries. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2009; 20 (3): 468–470.
6. Ivandaev A., Askerova A., Zotikov A. et al. Successful surgical treatment with ex vivo technique in a patient with renal artery aneurysm rupture and bilateral arteriovenous fistula. *Journal of Vascular Surgery Cases and Innovative Techniques*. 2018; 4 (3): 232–236.
7. Missbach-Guentner J., Pinkert-Leetsch D., Dullin C. 3D virtual histology of murine kidneys – high resolution visualization of pathological alterations by micro computed tomography. *Scientific Reports*. 2018; 8: 1407. doi: 10.1038/s41598-018-19773-5.
8. Alyaev Yu. G., Glybochko P. V. Mochekamennaya bolezni. Sovremennyy vzglyad na problemu = Urolithiasis. A modern view of the problem. Moscow: Medforum; 2016: 148 p.
9. Kolsanov A. V., Ivanova V. D., Gelashvili O. A. et al. Clinical anatomy of the renal arteries according to computer modeling data. *Morfologiya = Morphology*. 2019; 3: 28–32.
10. Kafarov E. S., Vagabov I. U., Zenin O. K. Variant anatomy and three-dimensional quantitative analysis of the sources of formation of segmental renal arteries. *Izvestiya vysshih uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Medicinskie nauki = Bulletin of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences*. 2020; 4 (56): 64–74.
11. Huang W. C., Elkin E. B., Levey A. S. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors – is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes. *Journal of Urology*. 2009; 181: 55–61.
12. Glybochko P. V., Alyaev Yu. G., Ternovoy N. K., Dzeranov N. K., Akhvladiani N. D., Fiev D. N., Khokhlachev S. B., Petrovsky N. V., Matyukhov I. P., Pesegov S. V. Kompyuternoye modelirovaniye – innovatsionnaya metodika v diagnostike i planirovanii lecheniya patsiyentov s khirurgicheskimi zabolevaniyami pochk = Computer modeling is an innovative technique in diagnostics and treatment planning for patients with surgical kidney diseases. URL: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=267856>.
13. Glybochko P. V., Alyaev Yu. G. 3D-tekhnologii pri operatsiyakh na pochke: ot khirurgii virtualnoy k realnoy. URL: <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/31753/>.
14. Alyayev Yu. G., Sirota Ye. S., Bezrukov Ye. A., Ali S. Kh. 3D-tekhnologii v planirovanii i navigatsii laparoskopicheskikh operatsiy patsiyentov s konkrementami pochk i mochetochnika = 3D technologies in planning and navigation of laparoscopic surgeries for patients with kidney and ureteral stones. URL: <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/37890>.
15. Vagabov I. U. Trekhmernaya (3D) anatomiya arterialnogo rusla pochki i ee segmentov = Three-dimensional (3D) anatomy of the arterial bed of the kidney and its segments. Ufa; 2022: 24 p.

16. Kafarov E. S., Zenin O. K. New concept of zonal and segmental structure of the human kidney. *Morfologicheskiye vedomosti = Morphological statements*. 2022. No. 30 (3). P. 56–65. doi: 10.20340/mv-mn.2022.30(3).651.

Информация об авторах

И. У. Вагабов, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чеченский государственный университет имени А. А. Кадырова, Грозный, Россия, e-mail: malsi_85@mail.ru;

Ш. И. Акбаев, аспирант кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чеченский государственный университет имени А. А. Кадырова, Грозный, Россия, e-mail: shamil.akbaev@bk.ru;

Э. С. Кафаров, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чеченский государственный университет имени А. А. Кадырова, Грозный, Россия, e-mail: edgar.kafaroff@yandex.ru;

Х. М. Батаев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Чеченский государственный университет имени А. А. Кадырова, Грозный, Россия, e-mail: hizir62@mail.ru;

Л. А. Удошкина, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анатомии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: udochkin-lk@mail.ru;

Б. Т. Куртусунов, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: багаagma@mail.ru;

О. К. Зенин, доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии, Пензенский государственный университет, Пенза, Россия, e-mail: zen.olegz@gmail.com.

Information about the authors

I. U. Vagabov, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, A. A. Kadyrov Chechen State University, Grozny, Russia, e-mail: malsi_85@mail.ru;

Sh. I. Akbayev, postgraduate student, A. A. Kadyrov Chechen State University, Grozny, Russia, e-mail: shamil.akbaev@bk.ru;

E. S. Kafarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, A. A. Kadyrov Chechen State University, Grozny, Russia, e-mail: edgar.kafaroff@yandex.ru;

H. M. Bataev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, A. A. Kadyrov Chechen State University, Grozny, Russia, e-mail: hizir62@mail.ru;

L. A. Udochkina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: udochkin-lk@mail.ru;

B. T. Kurtusunov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: багаagma@mail.ru;

O. K. Zenin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Penza State University, Penza, Russia, e-mail: zen.olegz@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 19.06.2024; одобрена после рецензирования 13.12.2024; принята к публикации 17.12.2024.

The article was submitted 19.06.2024; approved after reviewing 13.12.2024; accepted for publication 17.12.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 579.61

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-46-59>

ХАРАКТЕР МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ У МОЛОДЫХ ЛИЦ г. АРХАНГЕЛЬСКА

Наталья Николаевна Кукалевская, Татьяна Александровна Бажукова,
Наталья Валерьевна Давидович, Михаил Алексеевич Сабанаев,
Валерия Александровна Хомеча
Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

Аннотация. Изучение биоразнообразия микробиоты толстой кишки у жителей Арктических регионов представляет сегодня особый интерес. Сочетание культуральных и молекулярно-генетических методик позволяет полноценно оценить спектр микробиоты. Цель исследования – оценить характер микробиоты толстой кишки у молодых здоровых жителей г. Архангельска. Исследованы фекалии здоровых жителей г. Архангельска ($n = 43$). Анализ характера микробиоты проводили культуральным методом и полимеразной цепной реакцией (ПЦР) с определением 33 показателей. По данным ПЦР у 100 % обследуемых отмечали дефицит лактобактерий, *Roseburia inulinivorans* – 20,9 %, *Blautia* spp. – 72,1 %, *Agathobacter rectalis* – 37,2 %, *E. coli* – 60,46 %, а также избыток *Fusobacterium nucleatum* – в 16,28 % случаев, *Streptococcus* spp. – 13,95 %, *Acinetobacter* spp. – 6,97 %, условно-патогенных представителей порядка *Enterobacteriales* – в 32,58 %. По результатам культурального метода исследования регистрировали дефицит лактобактерий в 97,67 % случаев, энтерококков – 51,16 %, бактероидов – 27,91 %, типичной (лактоза+) *E. coli* – 72,09 %, бифидобактерий – 13,95 %, а также выявление избытка *Klebsiella* spp. – в 32,58 %, *Staphylococcus aureus* – 4,65 %. Среднее количество лактобактерий, зарегистрированных культуральным методом составило 4,81 lg КОЕ/г, энтерококков – 5,0 lg КОЕ/г, *S. aureus* – 5,12 lg КОЕ/г, *K. Pneumonia* – 4,75 lg КОЕ/г, *K. oxytoca* – 5,62 lg КОЕ/г, *E. coli* – 6,52 lg КОЕ/г, *Bifidobacterium* spp. – 9,0 lg КОЕ/г, *Bacteroides* spp. – 9,0 lg КОЕ/г. Статистически значимые различия в определении микроорганизмов были обнаружены в отношении *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp. ($p < 0,001$). Таким образом, культуральным и молекулярно-генетическими методами исследования нами выявлен дисбаланс микробиоты толстой кишки у здоровых жителей г. Архангельска.

Ключевые слова: культуральный метод, полимеразная цепная реакция, микробиота толстой кишки, северный регион

Для цитирования: Кукалевская Н. Н., Бажукова Т. А., Давидович Н. В., Сабанаев М. А., Хомеча В. А. Характер микробиоты толстой кишки у молодых лиц г. Архангельска // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 4. С. 46–59. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-46-59>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

CHARACTERISTIC OF GUT MICROBIOTA IN YOUNG PEOPLE IN ARKHANGELSK

Natal'ya N. Kukalevskaya, Tatyana A. Bazhukova, Nataliya V. Davidovich,
Mikhail A. Sabanaev, Valeriya A. Khomecha
Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Abstract. The study of the biodiversity of the colon microbiota in residents of the Arctic regions is currently of particular interest. The combination of cultural and molecular genetic methods allows for a comprehensive assessment of the microbiota spectrum. Purpose of the study – to assess the colon microbiota in young, healthy residents of Arkhangelsk. The material for the study was feces from healthy residents ($n = 43$). Analysis of the nature of the microbiota was carried out using cultural methods and PCR with the determination of 33 indicators. Research results. According to PCR data, 100 % of the subjects had a deficiency of lactobacilli; *Roseburia inulinivorans* was present in 20.9 %, *Blautia* spp. in

72.1 %, *Agathobacter rectalis* in 37.2 %, *E. coli* in 60.46 %, and there was an excess of *Fusobacterium nucleatum* in 16.28% of cases, *Streptococcus spp.* in 13.95 %, *Acinetobacter spp.* in 6.97 %, and opportunistic representatives of the order Enterobacteriales in 32.58 %. According to the results of the cultural research method, a deficiency of lactobacilli was recorded in 97.67 % of cases, enterococci in 51.16 %, *Bacteroides* in 27.91 %, typical (lactose +) *E. coli* in 72.09 %, bifidobacteria in 13.95 %, as well as detection of an excess of *Klebsiella spp.* in 32.58 % and *Staphylococcus aureus* in 4.65 %. The average amount of lactobacilli by the cultural method was 4.81 lg CFU/g, *Enterococci* 5.0 lg CFU/g, *S. aureus* 5.12 lg CFU/g, *K. pneumoniae* 4.75 lg CFU/g, *K. oxytoca* 5.62 lg CFU/g, *E. coli* 6.52 lg CFU/g, *Bifidobacterium spp.* 9.0 lg CFU/g, and *Bacteroides spp.* 9.0 lg CFU/g. Statistically significant differences in the identification of microorganisms were found for *Lactobacillus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, and *Bacteroides spp.* ($p < 0.001$). An imbalance of the colon microbiota in healthy residents of Arkhangelsk was revealed through cultural and molecular genetic research methods.

Key words: cultural method, molecular genetic method, colon microbiota, northern region

For citation: Kukalevskaya N. N., Bazhukova T. A., Davidovich N. V., Sabanaev M. A., Khomecha V. A. Characteristic of gut microbiota in young people in Arkhangelsk. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (4): 46–59. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-46-59> (In Russ.).

Введение. Микроорганизмы заселяют основные биотопы организма человека. Наиболее изучаемым из них является толстая кишка, которая содержит до 10^{14} микробных клеток, предположительно около 2 кг составляет общий вес бактерий в организме человека [1]. Приблизительно тысячу видов бактерий, которые по большей части являются анаэробами, можно обнаружить в кишечнике. Кроме того, таксономический состав микробного сообщества данного биотопа различен у здоровых людей. При этом на протяжении всей жизни человека микробиота здоровых людей остается относительно стабильной. Имеется ряд факторов, способных оказывать воздействие на ее состав, – способ рождения, генетические особенности человека, возраст, регион проживания, прием антимикробных и пробиотических препаратов, стресс и характер питания [2].

Хорошо изучены возрастные особенности микробиоты [3], влияния антимикробных препаратов и состав микробиоты на фоне приема пробиотиков [4]. Имеются данные о том, как может меняться микробиота толстой кишки при различных диетах (западной, веганской, вегетарианской) [5], отдельных продуктов питания [6]. Географические особенности микробиома описаны во многих работах, однако большая их часть сфокусирована на жителях азиатских стран, Европы и США [7]. Мало информации представлено относительно микробиоты толстой кишки у здоровых жителей России, в свою очередь, еще меньше трудов, затрагивающих Арктическую зону.

Арктическая зона Российской Федерации характеризуется суровыми природно-климатическими условиями, повышенной электромагнитной активностью, фотопериодизмом, несбалансированным питанием и особым составом питьевой воды. В Арктике широко распространены стрессорные факторы – токсиканты, экстремальные условия окружающей среды, изменения питания и физической активности. Всё это приводит к изменению состава, функции и метаболической активности микробиоты толстой кишки [8, 9]. С учетом вышесказанного исследование особенностей функционирования организма человека в районах Крайнего Севера является актуальным.

Цель – оценить характер микробиоты толстой кишки у здоровых жителей г. Архангельска с использованием двух методов: бактериологического и молекулярно-генетического (полимеразная цепная реакция, полимеразная цепная реакция (ПЦР)).

Материалы и методы исследования. Материалом для проведения анализа послужили фекалии. Изучение кишечной микробиоты проводили у 43 здоровых лиц (14 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 18 до 45 лет (молодой возраст по классификации Всемирной организации здравоохранения). В выборку вошли студенты и сотрудники ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Минздрава России. Дизайн исследования – поперечное. Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 и 2004 гг.), при наличии письменного добровольного информированного согласия всех участников исследования и с учетом специально разработанных критериев. Критериями исключения стали: употребление антимикробных или пробиотических препаратов в течение трех месяцев до момента забора биоматериала, отклонение индекса массы тела от нормы, наличие аутоиммунных, аллергических, эндокринных, воспалительных или инфекционных заболеваний, злокачественных новообразований. Работа одобрена этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол № 07/09-22 от 28.09.2022).

Согласно отраслевому стандарту [10] и приказу № 298н «Об утверждении Порядка диагностики состояния микробиоты, осуществления мер по сохранению или восстановлению нормальной микробиоты человека» для оценки состава микробиоты были проведены культуральный и молекулярно-генетический методы исследования, позволяющие установить ее качественный и количественный составы. Перед проведением исследования все участники были проинформированы о правилах подготовки к бактериологическому исследованию. Нарушение преаналитического этапа культурального метода исследования являлось критерием исключения участника из исследования. Время доставки материала в лабораторию составляло не более 2 ч.

После получения материала его сразу же сеяли на соответствующие питательные среды для анализа культивируемых микроорганизмов. Анализ биоразнообразия просветной микробиоты толстой кишки проводили в соответствии с отраслевым стандартом и информационным письмом «Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника» [11]. Образец фекалий (0,5 г) разводили 4,5 мл стерильным физиологическим раствором, отбирая 0,5 мл содержимого пробирки стерильной пипеткой для приготовления разведений до 10^{-9} . Посев на соответствующие плотные питательные среды (табл. 1) осуществляли бактериологической петлей диаметром 3 мм (0,03 мл). В другие среды (агар Шадлера, бифидум-среда, железосодержащий сульфитный агар) после расплавления и охлаждения до 40° С добавляли по 1,0 мл соответствующего разведения (табл. 1) с помощью стерильной пипетки. В течение 48–72 ч осуществляли инкубирование посевов в термостате при 37° С, при этом чашки с питательной средой для культивирования лактобактерий были помещены в атмосферу 5 % CO₂ на 48 ч. Результаты культурального исследования микробиоты выражали в lg КОЕ/г.

Идентификацию микроорганизмов осуществляли по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам.

Морфологические особенности изучали после окраски по методу Грама, просматривая мазки с помощью светового микроскопа с объективом 100× (1,25 oil). По характеру роста на питательных средах проводили оценку культуральных свойств микроорганизмов. С помощью бульонной основы с феноловым красным (Conda «Pronadisa», Испания) и дисков для определения ферментации углеводов (Himedia, Индия) оценивали биохимическую активность согласно справочнику [12]. Для изучения ферментативной активности представителей *Enterobacteriales* были использованы: агар Клиглера для определения глюкозы и лактозы, сероводорода, Sim среда (Conda «Pronadisa», Испания) – сульфиды, индола и подвижности, цитратный агар Симмонса (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск) – анаболизм цитратов. Кроме того, для видового определения энтеробактерий использовали СИБ (набор реагентов № 2 «Микроген», Россия). Идентификацию грибов рода *Candida* осуществляли по способности ферментировать глюкозу, лактозу, сахарозу, мальтозу, трегалозу.

Таблица 1. Посев разведений фекалий на питательные среды

Table 1. Sowing feces for nutrient media

Питательная среда (производитель)	Микроорганизмы	Разведения				
		10 ⁻¹	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	10 ⁻⁹
MRS среда (Conda «Pronadisa», Испания)	Лактобактерии (лактобациллы)	+	+	+		
Агар с фенилаланином (Conda «Pronadisa», Испания)	Протей	+				
Агар Шадлера (Conda «Pronadisa», Испания)	Бактероиды				+	+
Бифидум-среда (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск)	Бифидобактерии				+	+
Железосодержащий сульфитный агар (Himedia, Индия)	Клостридии			+	+	
Кровяной агар (5 %) (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск)	Гемолитические микроорганизмы		+	+	+	
Маннит-солевой агар (Conda «Pronadisa», Испания)	Золотистый стафилококк	+	+			
Сабуро декстрозный агар (Conda «Pronadisa», Испания)	Дрожжеподобные грибы	+	+			
Среда Эндо (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск)	Энтеробактерии		+	+	+	
Энтерококк-агар (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск)	Энтерококки		+	+	+	

Также было проведено молекулярно-генетическое исследование. Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из фекалий проводили по инструкции с помощью комплекта реагентов («ДНК-сорб-В», AmpliSens, Россия). Длительность хранения очищенных проб ДНК в замороженном виде при минус 20° С не превышала более 1 месяца.

На амплификаторе «ДТлайт-48» (ООО «ДНК-технология», Россия) проводилась ПЦР в режиме реального времени с использованием набора реагентов «Колонолор-16 премиум» (ООО «АльфаЛаб», Россия). Набор позволяет выявить общую бактериальную массу, соотношение *B. fragilis* / *F. prausnitzii* и 31 представителя микроорганизмов из семи типов: *Acinetobacter* spp., *Agathobacter rectalis*, *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides* spp., *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bifidobacterium* spp., *Blautia* spp., *Candida* spp., *Citrobacter* spp., *Clostridioides difficile*, *Clostridium perfringens*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Escherichia coli enteropathogenic*, *Escherichia coli*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Fusobacterium nucleatum*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumonia*, *Lactobacillus* spp., *Methanobrevibacter smithii*, *Methanospiraeta stadmanae*, *Parvimonas micra*, *Prevotella* spp., *Proteus vulgaris* / *mirabilis*, *Roseburia inulinivorans*, *Ruminococcus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. Количественное содержание микроорганизмов выражали в lg КОЕ/г.

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с помощью пакета программ для статистической обработки данных STATA v.14 (College Station, TX: StataCorp LP., USA). Категориальные переменные представлены в виде долей (в %), количественные – с помощью медианы и квартилей (Q1, Q3). С помощью критерия Шапиро – Уилка оценивали нормальность распределения выборки. Для анализа различий между группами был использован критерий Вилкоксона, для оценки корреляции – критерий Спирмена. Силу связи определяли по значению коэффициента корреляции: сильная – от 0,7 до 0,99; средняя – от 0,3 до 0,69, слабая – от 0,01 до 0,29 [13]. Критический уровень статистической значимости составил $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Частота встречаемости изучаемых представителей толстой кишки у 43 обследуемых методом ПЦР представлена в таблице 2. Данные сравнивали с референсными значениями, предложенными производителем набора реагентов («Колонолор-16 премиум», ООО «АльфаЛаб», Россия).

Среди 31 представителя микробиоты, определяемого с использованием набора «Колонолор-16. Премиум», 11 относились к типу *Bacillota* (ранее *Firmicutes*), 10 – *Pseudomonadota* (ранее *Proteobacteria*), 3 – *Bacteroidota* (ранее *Bacteroidetes*), по 1 представителю типов *Fusobacteriota* (ранее *Fusobacteria*), *Verrucomicrobiota* (*Verrucomicrobia*) и *Actinomycetota* (*Actinobacteria*). Тип *Euryarchaeota* представлен двумя видами. *Mycobiota* включала определение типа *Ascomycota* – *Candida* spp.

Некоторые представители были в пределах референсных значений: *Enterococcus* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus* spp., *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, *Methanobrevibacter smithii*.

Не было обнаружено патогенных представителей *Escherichia coli enteropathogenic*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., также не выявлены *Clostridium perfringens*, *Proteus vulgaris* / *mirabilis*, *Parvimonas micra* и грибы рода *Candida*.

Таблица 2. Частота дисбиотических проявлений при анализе представителей микробиоты толстой кишки у жителей г. Архангельска (%) по данным ПЦР

Table 2. The frequency dysbiotic manifestations during analysis of representatives of the colon microbiota in residents of Arkhangelsk (%) according to PCR data

Класс	Порядок	Семейство	Род / вид	Дисбиотические проявления	
				дефицит	избыток
Тип <i>Bacillota</i> (ранее <i>Firmicutes</i>)					
<i>Bacilli</i>	<i>Lactobacillales</i>	<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Lactobacillus spp.</i>	100	
		<i>Streptococcaceae</i>	<i>Streptococcus spp.</i>		13,95
	<i>Bacillales</i>	<i>Staphylococcaceae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>		4,65
<i>Clostridia</i>	<i>Eubacteriales</i>	<i>Clostridiaceae</i>	<i>Clostridioides difficile</i>		2,33
		<i>Lachnospiraceae</i>	<i>Roseburia inulinivorans</i>	20,93	11,63
			<i>Blautia spp.</i>	72,1	
			<i>Agathobacter rectalis (Eubacterium rectale)</i>	37,2	

Продолжение табл. 2

Класс	Порядок	Семейство	Род / вид	Дисбиотические проявления	
				дефицит	избыток
Тип <i>Bacteroidota</i> (ранее <i>Bacteroidetes</i>)					
<i>Bacteroidia</i>	<i>Bacteroidales</i>	<i>Bacteroidaceae</i>	<i>Bacteroides spp.</i>		4,66
		<i>Prevotellaceae</i>	<i>Prevotella spp.</i>		6,97
Тип <i>Pseudomonadota</i> (ранее <i>Proteobacteria</i>)					
<i>Gammaproteobacteria</i>	<i>Enterobacteriales</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Citrobacter spp.</i>		2,33
			<i>Enterobacter spp.</i>		23,26
			<i>Klebsiella pneumoniae</i>		4,66
			<i>Klebsiella oxytoca</i>		2,33
			<i>Escherichia coli</i>	60,46	
	<i>Moraxellales</i>	<i>Moraxellaceae</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>		6,97
Тип <i>Actinomycetota</i> (<i>Actinobacteria</i>)					
<i>Actinomycetes</i>	<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i>	<i>Bifidobacterium spp.</i>	81,4	
Тип <i>Fusobacteriota</i> (ранее <i>Fusobacteria</i>)					
<i>Fusobacterii</i>	<i>Fusobacteriales</i>	<i>Fusobacteriaceae</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>		16,28
Тип <i>Euryarchaeota</i>					
<i>Methanobacteria</i>	<i>Methanobacteriales</i>	<i>Methanobacteriaceae</i>	<i>Methanosphaera stadtmanae</i>		4,65

При анализе частоты выделения представителей порядка *Lactobacillales* был обнаружен значительный дефицит лактобактерий: у всех обследуемых (100 %) ниже референсных значений (< 5 lg КОЕ/г). *Streptococcus spp.* регистрировали в пределах референсных значений в 86,05 % случаев, у 13,95 % – обнаружены в избытке (> 8 lg КОЕ/г). В 4,65 % случаев *S. aureus* выделяли выше референсных значений (> 4 lg КОЕ/г).

Внутри класса *Clostridia* был отмечен дефицит представителей порядка *Eubacteriales* за счет семейства *Lachnospiraceae* (*Blautia spp.* – 72,1 %, *Roseburia inulinivorans* – 20,93 %, *Agathobacter rectalis* – 37,2 %). В 2,33 % случаев регистрировали избыток *Clostridioides difficile* (5 lg КОЕ/г). Представители порядка *Tissierellales* (*Parvimonas micra*) у всех обследуемых были в норме (не обнаружены).

Представители типа *Bacteroidota* (ранее *Bacteroidetes*) – *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides spp.* и *Prevotella spp.* были в пределах референсных значений. Небольшой избыток *Bacteroides spp.* (> 12 lg КОЕ/г) и *Prevotella spp.* (> 11 lg КОЕ/г) регистрировали в 4,66 и 6,97 % случаев соответственно.

Среди типа *Pseudomonadota* (ранее *Proteobacteria*) был обнаружен резкий дефицит *Escherichia coli* у 60,46 % обследуемых (< 6 lg КОЕ/г), энтеропатогенные представители *E. coli* отсутствовали. Выявлены условно-патогенные представители порядка *Enterobacteriales* в 32,58% случаев выше референсных значений (> 4 lg КОЕ/г), в том числе: *Enterobacter spp.* – 23,26 %, *Klebsiella pneumoniae* – 4,66 %, *Klebsiella oxytoca* – 2,33 %, *Citrobacter spp.* – 2,33 %. Неферментирующие грамотрицательные бактерии *Acinetobacter spp.* выше нормы обнаружены в 6,98 % случаев (> 6 lg КОЕ/г).

Дефицит бифидобактерий был выявлен в 81,4 % случаев (< 9 lg КОЕ/г). Повышенные уровни *Fusobacterium nucleatum* установлены у 16,28 % обследуемых. В 4,65 % случаев численность представителей типа *Euryarchaeota* была выше нормы (> 6 lg КОЕ/г) за счет *Methanosphaera stadtmanae*, при этом другой представитель данного типа – *Methanobrevibacter smithii*, был в пределах нормы у всех обследуемых. Аналогично численность грибов рода *Candida* не превышала нормы (< 4 lg КОЕ/г) у всех участников исследования.

При изучении микробиоты толстой кишки при использовании культурального метода (табл. 3) регистрировали резкий дефицит *Lactobacillus spp.* в 97,67 %, в том числе в 41,86 % < 1 lg КОЕ/г, в 13,95 % < 5 lg КОЕ/г. Значительный дефицит *Enterococcus spp.* менее 5 lg КОЕ/г регистрировали в 51,16% случаев. Обнаружение *S. aureus* отмечали у 11,63 % обследуемых, в том числе у 4,65 % в количестве > 4 lg КОЕ/г. Представители *Clostridium spp.* обнаружены у 81,4% лиц, в том числе > 5 lg КОЕ/г в 18,6 % случаев. Дефицит *Bacteroides spp.* регистрировали в 27,91 % случаев (< 9 lg КОЕ/г).

Таблица 3. Частота дисбиотических проявлений при анализе культивируемых представителей микробиоты толстой кишки у жителей г. Архангельска (%)
Table 3. Detection dysbiotic manifestations during analysis of cultivated representatives of the colon microbiota in residents of Arkhangelsk (%)

Класс	Порядок	Семейство	Микроорганизм	Дисбиотические проявления	
				дефицит	избыток
Тип <i>Bacillota</i> (ранее <i>Firmicutes</i>)					
<i>Bacilli</i>	<i>Lactobacillales</i>	<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Lactobacillus spp.</i>	97,67	
		<i>Enterococcaceae</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	51,16	
	<i>Bacillales</i>	<i>Staphylococcaceae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>		4,65
<i>Clostridia</i>	<i>Eubacteriales</i>	<i>Clostridiaceae</i>	<i>Clostridium spp.</i>		18,6
Тип <i>Bacteroidota</i> (ранее <i>Bacteroidetes</i>)					
<i>Bacteroidia</i>	<i>Bacteroidales</i>	<i>Bacteroidaceae</i>	<i>Bacteroides spp.</i>	27,91	
Тип <i>Pseudomonadota</i> (ранее <i>Proteobacteria</i>)					
<i>Gammaproteo bacteria</i>	<i>Enterobacteriales</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Klebsiella spp.</i>		18,6
			<i>Escherichia coli</i> (типичная, лактоза +)	72,09	
Тип <i>Actinomycetota</i> (<i>Actinobacteria</i>)					
<i>Actinomycetes</i>	<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i>	<i>Bifidobacterium spp.</i>	13,95	

Анализ типа *Pseudomonadota* выявил дефицит функционально значимых (лактоза+) *E. coli* в 72,09 % случаев ($< 7 \lg \text{КОЕ/г}$). В 18,6 % наблюдений выделяли условно-патогенных представителей семейства *Enterobacteriaceae* – *Klebsiella spp.* в численности более $4 \lg \text{КОЕ/г}$; *K. pneumoniae* – 13,95 % и *K. oxytoca* – 4,65 %. Представители семейства *Morganellaceae* не выявлены. Грибы рода *Candida* (*C. tropicalis*) выделены у 2,33 % обследуемых в количестве $3,29 \lg \text{КОЕ/г}$.

Численность культивируемых представителей микробиоты толстой кишки, обнаруженная культуральным и молекулярно-генетическим методом, представлена в таблице 4. Это сравнение проводилось для оценки комплексного применения данных методов при диагностике микробиоты толстого кишечника. Сравнение количественных данных проводилось с помощью непараметрического Критерия Вилкоксона, при котором для каждой группы микроорганизмов, выявленных двумя методами,числялся уровень статистической значимости.

Среди порядка *Lactobacillales* были выявлены статистически значимые различия содержания *Lactobacillus spp.* ($p < 0,001$) и *Enterococcus spp.* ($p < 0,001$) в зависимости от метода выделения. *Streptococcus spp.* регистрировали только ПЦР в средней численности $6,6 \lg \text{КОЕ/г}$. Количество *S. aureus* обнаружено в равных соотношениях $5,3$ и $5,12 \lg \text{КОЕ/г}$ ПЦР и культуральным методом соответственно. Однако *Bacteroides spp.* выявляли в большей численности при ПЦР-исследовании – $11,48 \lg \text{КОЕ/г}$, так как культуральным методом могли выявить содержание бактерии не более чем 10^9КОЕ/г (производили посев разведения 10^{-9}). Среднее содержание *Clostridium spp.*, обнаруженное бактериологическим методом, составило $5 \lg \text{КОЕ/г}$, а ПЦР – менее $5 \lg \text{КОЕ/г}$.

Внутри типа *Pseudomonadota* значимых количественных различий не было обнаружено. Численность *K. pneumoniae* колебалась от $4,52$ до $6 \lg \text{КОЕ/г}$, *K. oxytoca* – от $4,9$ до $5,82 \lg \text{КОЕ/г}$. Типичная *E. coli* культуральным методом была выявлена на порядок выше, чем при ПЦР.

При анализе представителей типа *Actinomycetota* (*Bifidobacterium spp.*) были обнаружены статистически значимые различия в их содержании, при этом культуральным методом численность была выше на $1 \lg \text{КОЕ/г}$ ($p < 0,001$) по сравнению с ПЦР. Молекулярно-генетическим методом грибы рода *Candida* регистрировали менее $3 \lg \text{КОЕ/г}$, когда при посеве на питательную среду смогли идентифицировать данный микроорганизм в количестве $3,29 \lg \text{КОЕ/г}$ в 2,33 % случаев.

В итоге, сравнительный анализ численности культивируемых представителей микробиоты толстой кишки в зависимости от метода исследования подтвердил, что возможно комплексное использование этих двух методов. Так, не было обнаружено значимых различий в количестве между условно-патогенными энтеробактериями, функциональной *E. coli*, *Staphylococcus aureus*.

Таблица 4. Сравнительный анализ культивируемых представителей микробиоты толстой кишки в зависимости от метода исследования (lg КОЕ/г)

Table 4. Comparative analysis of the cultivated representatives of the colon microbiota, depending on the research method (lg CFU/g)

Класс	Порядок	Семейство	Микроорганизм	ПЦР	Бактериологический метод
Тип <i>Bacillota</i> (ранее <i>Firmicutes</i>)					
<i>Bacilli</i>	<i>Lactobacillales</i>	<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Lactobacillus spp.</i>	<5,0 *	4,81 (< 1; 5,84)*
		<i>Streptococcaceae</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	6,6 (6,3; 7,41)	0
		<i>Enterococcaceae</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	5*	5,0 (< 3; 5,7)*
	<i>Bacillales</i>	<i>Staphylococcaceae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	5,3 (5,0; 5,6)	5,12 (4,51; 5,42)
<i>Clostridia</i>	<i>Eubacteriales</i>	<i>Clostridiaceae</i>	<i>Clostridium spp.</i>	—	5,0
			<i>Clostridioides difficile</i>	5,0	—
			<i>Clostridium perfringens</i>	0	
Тип <i>Bacteroidota</i> (ранее <i>Bacteroidetes</i>)					
<i>Bacteroidia</i>	<i>Bacteroidales</i>	<i>Bacteroidaceae</i>	<i>Bacteroides spp.</i>	11,48 (10,69; 11,84)*	9,0 (7,0; 9,0)*
Тип <i>Pseudomonadota</i> (ранее <i>Proteobacteria</i>)					
<i>Gammaproteobacteria</i>	<i>Enterobacteriales</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Citrobacter spp.</i>	5,0	
			<i>Enterobacter spp.</i>	5,57 (5,0; 6,3)	
			<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5,80 (5,6; 6,0)	4,75 (4,52; 4,99)
			<i>Klebsiella oxytoca</i>	4,9	5,62 (4,52; 5,82)
			<i>Escherichia coli</i>	5,48 (5,0; 6,48)	6,52 (5,21; 7,47)
			<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	0	
			<i>Salmonella spp.</i>	0	
			<i>Shigella spp.</i>	0	
			<i>Morganellaceae</i>	<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i>	0
Тип <i>Actinomycetota</i> (<i>Actinobacteria</i>)					
<i>Actinomycetes</i>	<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i>	<i>Bifidobacterium spp.</i>	7,93 (7,3; 8,98)*	9,0*
Тип <i>Ascomycota</i>					
<i>Saccharomycetes</i>	<i>Saccharomycetales</i>	<i>Debaryomycetaceae</i>	<i>Candida spp.</i>	0	3,29

Примечание: * – уровень значимости $p < 0,05$

Note: * – The level of significance $p < 0,05$

Результаты корреляционного анализа (рис. 1) выявили наличие статистически значимых прямых связей средней степени силы при культуральном исследовании между *Bifidobacterium spp.* и *Bacteroides spp.* ($p = 0,027$), *Enterococcus spp.* и *S. aureus* ($p = 0,025$), *Enterococcus spp.* и *Klebsiella spp.* ($p = 0,044$), *S. aureus* и *Klebsiella spp.* ($p = 0,003$).

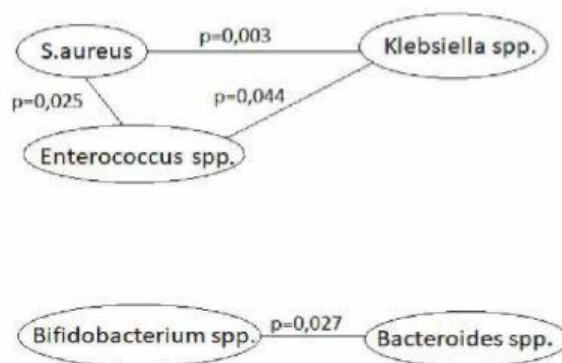


Рисунок 1. Корреляционный анализ между микроорганизмами по данным бактериологического исследования

Figure 1. Correlation analysis among microorganisms according to bacteriological research

При анализе результатов молекулярно-генетического метода исследования были обнаружены статистически значимые прямые и обратные связи средней степени силы (рис. 2). Величина коэффициента корреляции (r) колебалась от 0,31 до 0,55. Была обнаружена достоверная прямая корреляция между *Akkermansia muciniphila* и *Bifidobacterium spp.* ($p = 0,001$), *A. muciniphila* и *Metanobrevibacter smithii* ($p = 0,004$). *Bifidobacterium spp.* достоверно коррелирует с *Lactobacillus spp.* ($p = 0,012$), со *Streptococcus spp.* ($p = 0,012$), *Faecalibacterium prausnitzii* ($p = 0,001$) и *M. smithii* ($p = 0,018$).

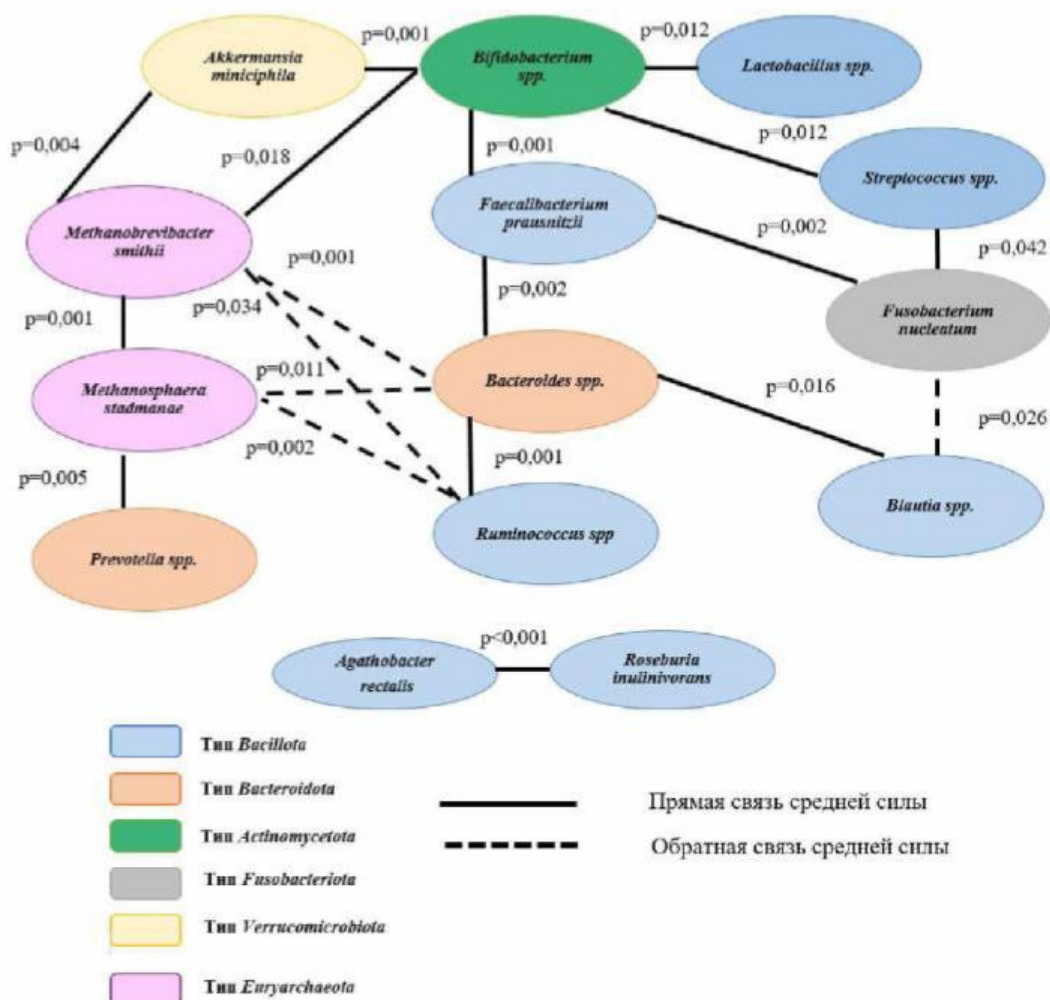


Рисунок 2. Корреляционный анализ между микроорганизмами по данным ПЦР-исследования

Figure 2. Correlation analysis among microorganisms according to PCR research

Обнаружена прямая связь между *Streptococcus spp.* и *Fusobacterium nucleatum* ($p = 0,042$). *F. nucleatum* имеет прямую корреляцию с *F. prausnitzii* ($p = 0,002$) и обратную связь с *Blautia spp.* ($p = 0,026$). *Blautia spp.*, в свою очередь, достоверно коррелирует с *Bacteriodes spp.* ($p = 0,016$). *Bacteriodes spp.* коррелирует с *F. prausnitzii* ($p = 0,002$), *Ruminococcus spp.* ($p = 0,001$) и имеет обратную связь с *M. smithii* ($p = 0,001$), *M. stadmanae* ($p = 0,011$). В свою очередь, *M. smithii* достоверно прямо коррелирует с *M. stadmanae* ($p = 0,001$) и обратно коррелирует с *Ruminococcus spp.* ($p = 0,034$). Указанные корреляционные связи свидетельствуют об антагонистическом взаимодействии между представителями *Bacillota* (*Ruminococcus spp.*) и *Euryarchaeota* (*M. stadmanae*, *M. smithii*), *Bacteroidota* (*Bacteriodes spp.*) и *Euryarchaeota* (*M. stadmanae*, *M. Smithii*), что подтверждается обратными связями.

Обратная корреляция была обнаружена между *M. stadmanae* и *Ruminococcus spp.* ($p = 0,002$), а между *M. stadmanae* и *Prevotella spp.* наблюдается достоверная прямая связь ($p = 0,005$). *Agathobacter rectalis* (*Eubacterium rectale*) имеет достоверную прямую корреляцию с *Roseburia inulinivorans* ($p = 0,001$).

Достоверные прямые связи между базовыми представителями свидетельствуют о взаимовыгодном влиянии между основными участниками ядра микробиоты. Базовыми доминирующими типами являются *Bacillota* и *Bacteroidota*, среди представителей которых преобладают прямые корреляции, тогда как тип *Euryarchaeota* дает больше обратных связей с отдельными представителями типа *Bacillota* (*Ruminococcus spp.*) и *Bacteroidota* (*Bacteriodes spp.*).

Комплексное изучение микробиоты жителей г. Архангельска выявило дефицит облигатных представителей микробиоты толстой кишки: *Lactobacillus spp.*, *E. coli*. и *Bifidobacterium spp.* Функциональная *E. coli* (лактоза+) является продуцентом сукцината, а лактобактерии и бифидобактерии – лактата и ацетата. *Faecalibacterium prausnitzii*, используя эти метаболиты, синтезируют бутират, основной источник энергии для нормальных эпителиальных клеток толстой кишки [14]. Бутират снижает образование провоспалительных цитокинов: интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 12 (ИЛ-12), также способствует хорошей барьерной функции, поддерживая гомеостаз слизистой толстой кишки [15]. *F. Prausnitzii* обеспечивает достаточный уровень содержания *Bacteriodes* и *Fusobacterium nucleatum*, которая в свою очередь обеспечивает обратную связь с *Blautia* и формирует ее дефицит в 72,1 % случаев.

Дисбиоз, связанный с низким синтезом лактата и ацетата за счет дефицита базовых продуцентов, формируется у обследуемых вследствие недостаточного количества *Roseburia inulinivorans* (20,93 %) – продуцента масляной кислоты, которая стимулирует моторику толстой кишки, поддержание иммунитета и обладает противовоспалительными свойствами [16].

Снижение основных бактерий биопленки – бифидобактерий и лактобактерий, дестабилизирует микробиоценоз. Это ухудшает барьерную функцию, повышая проницаемость кишечной стенки для условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* [17], которые обнаружены в 32,58 % случаев.

Симбиотические взаимодействия обеспечивают *Bacteriodes*. Как базовый представитель микробиоты толстой кишки он регулирует иммунную систему, поддерживает целостность кишечного барьера и усвоение неперевариваемых углеводов. *Bacteriodes spp.* также относятся к продуцентам бутирата, что обеспечивает иммунный гомеостаз хозяина как локально, так и системно, способствуя преимущественной дифференцировке противовоспалительных клеток Treg / Th2, подавляя синтез провоспалительных клеток Th1 / Th17, тем самым уменьшая воспаление в толстой кишке [18].

Численность *Bacteriodes spp.* в кишечнике увеличивается при преобладании в рационе белка и животного жира, тогда как диета с высоким содержанием углеводов связана с ростом численности *Prevotella* [19]. Исследования показали, что люди, предпочитающие употреблять в свой рацион растительную пищу, имеют высокую численность *Prevotella spp.* [20] и меньшую *Agathobacter rectalis* (*E. rectale*), которая является продуцентом бутирата [21].

Fusobacterium nucleatum оказывает как благоприятное, так и токсическое воздействие на клетки хозяина. Данный микроорганизм производит значительные количества как бутирата, так и сероводорода, первый из которых является признанным источником энергии для колоноцитов с известными противовоспалительными эффектами, а второй как высокотоксичный конечный продукт метаболизма цистеина, который ингибирует эффект использования бутирата колоноцитами [22]. Избыточное количество *F. nucleatum*, обнаруженное в 16,28% случаев, коррелирует с избытком *Streptococcus spp.* (прямая связь, $p = 0,042$) и дефицитом *Blautia spp.* (обратная связь, $p = 0,026$).

Употребление большого количества белка отражается на составе микробиоты у здоровых людей. При анализе микробиоты у спортсменов было установлено, что потребление протеинового порошка связано с уменьшением количества *Lachnospiraceae* (*Roseburia*, *Blautia*, *Coprococcus*),

Lactobacillales, *Bacilli* и *Bifidobacterium longum*, а также с более высоким содержанием *Bacteroidota* (ранее *Bacteroidetes*) и меньшим количеством *Bacillota* (ранее *Firmicutes*) по сравнению с плацебо [23].

Имеются данные о взаимодействии метаногенных бактерий с другими представителями микробиоты толстой кишки. *B. thetaiotaomicron* стимулирует метаногенез *M. smithii*, и последняя усиливает ферментацию пищевых фруктанов *B. thetaiotaomicron* [24]. *Methanosphaera stadtmanae* – другой кишечный метаноген у человека, который получает энергию для роста, используя водород для восстановления метанола до метана. Для роста ему требуются ацетат, двуокись углерода, изолейцин, аммоний и тиамин [25]. Однако обратные корреляции *Bacteroides spp.* с *M. smithii* ($p = 0,001$) и *M. stadtmanae* ($p = 0,011$) и выявленный избыток *Bacteroides spp.* (4,66 %) способствуют снижению метанопродуцирующих бактерий.

Ацинетобактерии как типичные условно-патогенные микроорганизмы вызывают воспаление преимущественно на фоне иммуносупрессии. Они активно транслоцируются через эпителиальные барьеры, вызывая разрушение клеток и межклеточного вещества [26]. У здоровых лиц г. Архангельска на фоне дефицита базовых представителей отмечали избыток *Acinetobacter spp.* в 6,97 % случаев.

Akkermansia muciniphila, участвуя в расщеплении слизи, придает положительный побочный эффект: клетки кишечника стимулируют к продукции слизи, что поддерживает «здоровый» кишечник. Разложившаяся слизь служит источником энергии для *F. prausnitzii*, продуцирующим масляную кислоту. Существуют также географические различия: у европейцев отмечена более высокая численность *A. muciniphila* по сравнению с китайцами [27].

Дефицит представителей микробиоты является актуальным вопросом изучения у жителей северных регионов. Существует несколько возможных причин низкой численности бактерий рода *Blautia*, что требует дополнительного исследования. Данный представитель микробиоты толстой кишки продуцирует ацетат, лактат и сукцинат. Характер питания влияет на частоту ее распространения, однако недостаточно данных, раскрывающих влияние тех или иных продуктов питания. Так, численность бактерий рода *Blautia* снижалась после восьми недель низкокалорийной диеты [28].

Исследования показывают, что состав микробиоты толстой кишки может отличаться в зависимости от географического положения или этнической принадлежности.

Сравнение микробиоты толстой кишки в разных частях света показало, что у жителей США преобладают *Firmicutes*, у населения Японии – *Actinobacteria*, *Bifidobacterium* и *Clostridium*, у корейцев – *Bacteroides*, *Prevotella* и *Faecalibacterium*, у жителей Китая – бактериоиды [29]. В некоторых странах, таких как Малави, Венесуэла и Перу, доминирует род *Prevotella*. Также среди европейских стран было показано доминирование: *Eubacterium* в России, *Clostridium* в Швеции и *Blautia* в Австрии [30].

В популяциях Америки и Ямайки доминировал род *Bacteroides*, в то время как в популяции индейцев преобладал род *Prevotella* [31]. В кишечном микробиоме здоровых людей из Нидерландов доминировали представители семейства *Lachnospiraceae*, включая *Ruminococcus* и *Roseburia* [32]. Некоторые исследователи объясняют недостаток бактерий рода *Blautia* географическими особенностями, характерными для жителей отдельных регионов, например, Китая [33], что подтверждается представленным пилотным исследованием – дефицит *Blautia spp.* у жителей г. Архангельска 72,1 %.

Имеются результаты исследования, проведенного на небольшой выборке здоровых людей (Москва), где оценивали характер микроорганизмов при использовании набора реагентов «Колонифлор-16», но с меньшим числом показателей (8) [34]. Все определяемые микроорганизмы у жителей столицы были выше по сравнению с жителями г. Архангельска. Например, численность *Lactobacillus spp.* составила 9,2 lg КОЕ/г, *Bifidobacterium spp.* – 11,2 lg КОЕ/г, *E. coli* – 9,7 lg КОЕ/г. В представленном исследовании выявлен дефицит *Lactobacillus spp.* (< 7 lg КОЕ/г) в 100% случаев, *Bifidobacterium spp.* (< 9 lg КОЕ/г) – 81,4 %, *E. coli* (< 6 lg КОЕ/г) – 60,46 %.

Общепринято, что люди, проживающие в северных регионах, согласно «правилу Бергмана», имеют большую массу тела по сравнению с популяциями, проживающими в южных широтах. Увеличение извлечения энергии и накопления жира может быть более важным для людей в холодных регионах по сравнению с жителями теплых регионов в качестве экологической адаптации к климату. Исследователи обнаружили положительную корреляцию между *Bacillota* (*Firmicutes*) и северными широтами и отрицательную корреляцию в отношении *Bacteroidota*. У лиц младше 60 лет все значимые корреляции во всех возрастных группах были в направлениях, ожидаемых правилом Бергмана [35]. Однако в представленном исследовании при оценке соотношения были получены значения *Bacteroides spp.* / *Faecalibacterium prausnitzii* от 1 до 333, что говорит о превалировании типа *Bacteroidota* за счет *B. fragilis*.

В доступной литературе недостаточно работ по изучению микробиоты у здоровых лиц разных географических регионов, особенно в северных широтах Арктической зоны, что является актуальным для продолжения данного исследования.

Необходимость расширения исследований характера микробиоты человека, проживающего в различных географических регионах, может быть обусловлена влиянием особенностей рациона питания и местоположения на развитие и формирование архитектуры микробиома человека.

Заключение. Анализ биоразнообразия микробиоты с использованием двух методов (полимеразной цепной реакции и культурального) позволяет оценить ее характер, изучить функциональные свойства культивируемых представителей, а также предоставляет возможность отбирать облигатные культуры для изучения их физиологических характеристик и использовать в качестве пробиотических культур в условиях Арктической зоны Российской Федерации.

В ходе представленного исследования были выявлены особенности микробиоты у жителей г. Архангельска. У всех обследуемых отмечался дисбиоз за счет снижения лактобактерий, дефицита типичной *Escherichia coli*, бифидобактерий, энтерококков, *Roseburia inulinivorans*, *Blautia spp.*, *Agathobacter rectalis* (*Eubacterium rectale*), а также избытка *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, условно-патогенных представителей порядка *Enterobacteriales*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest related to the publication of this article.

Вклад авторов. Кукалевская Наталья Николаевна – руководство исследованием, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Бажукова Татьяна Александровна – дизайн исследования, рецензирование; Давидович Наталия Валерьевна – редактирование, интерпретация результатов; Сабанаев Михаил Алексеевич – сбор материала и анализ данных; Хомеча Валерия Александровна – сбор материала и анализ данных

Authors' contribution. Kukalevskaya Natalya Nikolaevna – research management, approval of the final version of the article for publication; Bazhukova Tatyana Aleksandrovna – study design, review; Davidovich Natalia Valerievna – editing, interpretation of results; Sabanaev Mikhail Alekseevich – material collection and data analysis; Khomecha Valeria Aleksandrovna – material collection and data analysis

Источник финансирования. Работа поддержана грантом в рамках конкурса на лучшие проекты молодых ученых по приоритетным направлениям научного и инновационного развития ФГБОУ ВО СГМУ в 2022 году.

Source of funding. The work was supported by a grant as part of a competition for the best projects of young scientists in priority areas of scientific and innovative development of the FSBEI HE NSMU in 2022.

Список источников

1. Beam A., Clinger E., Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota // *Nutrients*. 2021. Vol. 13 (8). P. 2795. doi: 10.3390/nu13082795.
2. Сафина Д. Д., Абдулхаков С. Р., Амиров Н. Б. Микробиота кишечника и ее значение для здоровья человека // *Вестник современной клинической медицины*. 2021. Т. 14, вып. 5. С. 81–94. doi: 10.20969/VSKM.2021.14(5).81-94.
3. Ling Z., Liu X., Cheng Y., Yan X., Wu S. Gut microbiota and aging // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2022. Vol. 62 (13). P. 3509–3534. doi: 10.1080/10408398.2020.1867054.
4. Lange K., Buerger M., Stallmach A., Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota // *Digestive Disease*. 2016;34(3):260-268. doi: 10.1159/000443360.
5. Campaniello D., Corbo M. R., Sinigaglia M. et al. How Diet and Physical Activity Modulate Gut Microbiota: Evidence, and Perspectives // *Nutrients*. 2022. Vol. 14 (12). P. 2456. doi: 10.3390/nu14122456.
6. van der Merwe M. Gut microbiome changes induced by a diet rich in fruits and vegetables // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2021. Vol. 72 (5). P. 665–669. doi: 10.1080/09637486.2020.1852537.
7. Rahayu E. S., Utami T., Mariyatun M. et al. Gut microbiota profile in healthy Indonesians // *World Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 25 (12). P. 1478–1491. doi: 10.3748/wjg.v25.i12.1478.
8. Шантырь И. И., Родионов Г. Г., Санников М. В., Светкина Е. В., Колобова Е. А. Оценка микробиоты кишечника у оперативного состава МЧС России, работающего в Арктической зоне России // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2022. Т. 2. С. 72–81. doi: 10.25016/2541-7487-2022-0-2-72-81.
9. Саликова С. П., Власов А. А., Гриневич В. Б. Адаптация человека к условиям Крайнего Севера: фокус на коррекцию микробно-тканевого комплекса желудочно-кишечного тракта // *Экология человека*. 2021. Т. 28, № 2. С. 4–12. doi: 10.33396/1728-0869-2021-2-4-12.
10. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника: отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200119089>.

11. Иванов В. П., Бойцов А. Г., Коваленко А. Д., Ластовка О. Н., Нилова Е. Л. Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника. Санкт-Петербург: Центр Госсанэпиднадзора, 2002. 31 с.
12. Определитель бактерий Берджи / пер. с англ. Г. А. Заварзина; под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Д. Стейли, С. Уильямс. Москва: Мир, 1997. 1232 с.
13. Унгуряну Т. Н., Гржибовский А. М. Корреляционный анализ с использованием пакета статистических программ STATA // Экология человека. 2014. Т. 21, № 9. С. 60–64. doi: 10.17816/humeco17210.
14. Recharla N., Geesala R., Shi X. Z. Gut Microbial Metabolite Butyrate and Its Therapeutic Role in Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review // *Nutrients*. 2023. Vol. 15 (10). P. 2275. doi: 10.3390/nu15102275.
15. Bertani L., Ribaldone D. G., Bellini M., Mumolo M. G., Costa F. Inflammatory Bowel Diseases: Is There a Role for Nutritional Suggestions? // *Nutrients*. 2021. Vol. 13 (4). P. 1387. doi:10.3390/nu13041387.
16. Tamanai-Shacoori Z., Smida I., Bousarghin L. et al. Roseburia spp.: a marker of health? // *Future Microbiology*. 2017. Vol. 12. P. 157–170. doi: 10.2217/fmb-2016-0130.
17. Шейбак В. М., Николаева И. В., Павлюковец А. Ю. Микробиоценоз толстого кишечника и содержание свободных аминокислот в микробно-тканевом комплексе крыс // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2014. № 3. С. 50–58.
18. Li K., Hao Z., Du J., Gao Y., Yang S., Zhou Y. Bacteroides thetaiotaomicron relieves colon inflammation by activating aryl hydrocarbon receptor and modulating CD4+T cell homeostasis // *International Collaboration*. 2021. Vol. 90. P. 107183. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107183.
19. König R. S., Albrich W. C., Kahlert C. R. et al. The Gut Microbiome in Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS) [published correction appears in *Front Immunol*. 2022 Mar 30; 13:878196] // *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 12. P. 628741. doi: 10.3389/fimmu.2021.628741.
20. Lv M., Zhang J., Deng J. et al. Analysis of the relationship between the gut microbiota enterotypes and colorectal adenoma // *Frontiers in Microbiology*. 2023. Vol. 14. P. 1097892. doi: 10.3389/fmicb.2023.1097892.
21. Tap J., Störsrud S., Le Névé B. et al. Diet and gut microbiome interactions of relevance for symptoms in irritable bowel syndrome // *Microbiome*. 2021. Vol. 9 (1). P. 74. doi: 10.1186/s40168-021-01018-9.
22. Allen-Vercoe E., Strauss J., Chadee K. Fusobacterium nucleatum: an emerging gut pathogen? // *Gut Microbes*. 2011. Vol. 2 (5). P. 294–298. doi: 10.4161/gmic.2.5.18603.
23. Hughes R. L., Holscher H. D. Fueling Gut Microbes: A Review of the Interaction between Diet, Exercise, and the Gut Microbiota in Athletes // *Advances in Nutrition*. 2021. Vol. 12 (6). P. 2190–2215. doi: 10.1093/advances/nmab077.
24. Kim W., Whitman W. B. Methanogens // *Encyclopedia of Food Microbiology*. Elsevier, 2014. P. 602–606. doi: 10.1016/B978-0-12-385112-3.00003-2.
25. Miller T. L., Wolin M. J. Methanosphaera stadtmaniae gen. nov., sp. nov.: a species that forms methane by reducing methanol with hydrogen // *Archives of Microbiology*. 1985. Vol. 141 (2). P. 116–122. doi: 10.1007/BF00423270.
26. Чеботарь И. В., Лазарева А. В., Масалов Я. К., Михайлович В. М., Маянский Н. А. Acinetobacter: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. Т. 69, № 9–10. С. 39–50. doi: 10.15690/vramn.v69i9-10.1130.
27. Derrien M., Vaughan E. E., Plugge C. M., de Vos W. M. Akkermansia muciniphila gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2004. Vol. 54, part 5. P. 1469–1476. doi: 10.1099/ijs.0.02873-0.
28. Jian C., Silvestre M. P., Middleton D. et al. Gut microbiota predicts body fat change following a low-energy diet: a preview intervention study // *Genome Medicine*. 2022. Vol. 14 (1). P. 54. doi: 10.1186/s13073-022-01053-7.
29. Nam Y. D., Jung M. J., Roh S. W., Kim M. S., Bae J. W. Comparative analysis of Korean human gut microbiota by barcoded pyrosequencing // *PLoS One*. 2011. Vol. 6 (7). P. e22109. doi: 10.1371/journal.pone.0022109.
30. Nishijima S., Suda W., Oshima K. et al. The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness // *DNA Research*. 2016. Vol. 23 (2). P. 125–133. doi: 10.1093/dnares/dsw002.
31. Kao C. C., Hsu J. W., Dwarkanath P. et al. Indian women of childbearing age do not metabolically conserve arginine as do American and Jamaican women // *Journal of Nutrition*. 2015. Vol. 145 (5). P. 884–892. doi: 10.3945/jn.114.208231.
32. Bonder M. J., Tigchelaar E. F., Cai X. et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome // *Genome Medicine*. 2016. Vol. 8 (1). P. 45. doi: 10.1186/s13073-016-0295-y.
33. Zhang J., Guo Z., Xue Z. et al. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities // *International Society for Microbial Ecology Journal*. 2015. Vol. 9 (9). P. 1979–1990. doi: 10.1038/ismej.2015.11.
34. Маркова Ю. М., Полянина А. С., Минаева Л. П., Шевелева С. А. Апробация нового способа подготовки образцов для детекции популяций кишечной микробиоты методом полимерной цепной реакции // Вопросы питания. 2018. № 5. С. 34–35. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10117.
35. Suzuki T. A., Worobey M. Geographical variation of human gut microbial composition // *Biology Letters*. 2014. Vol. 10 (2). P. 20131037. doi: 10.1098/rsbl.2013.1037.

References

1. Beam A., Clinger E., Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021; 13 (8): 2795. doi: 10.3390/nu13082795.
2. Safina D. D., Abdulkhakov S. R., Amirov N. B. Gut microbiota and its importance for human health. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021; 14 (5): 81–94. doi: 10.20969/VSKM.2021.14(5).81-94 (In Russ.).
3. Ling Z., Liu X., Cheng Y., Yan X., Wu S. Gut microbiota and aging. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2022; 62 (13): 3509–3534. doi: 10.1080/10408398.2020.1867054.
4. Lange K., Buerger M., Stallmach A., Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Digestive Disease*. 2016; 34 (3): 260–268. doi: 10.1159/000443360.
5. Campaniello D., Corbo M. R., Sinigaglia M. et al. How Diet and Physical Activity Modulate Gut Microbiota: Evidence, and Perspectives. *Nutrients*. 2022; 14 (12): 2456. doi: 10.3390/nu14122456.
6. van der Merwe M. Gut microbiome changes induced by a diet rich in fruits and vegetables. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 2021; 72 (5): 665–669. doi: 10.1080/09637486.2020.1852537.
7. Rahayu E. S., Utami T., Mariyatun M. et al. Gut microbiota profile in healthy Indonesians. *World Journal of Gastroenterology*. 2019; 25 (12): 1478–1491. doi: 10.3748/wjg.v25.i12.1478.
8. Shantyr I. I., Rodionov G. G., Sannikov M. V., Svetkina E. V., Kolobova E. A. Evaluation of the intestinal microbiota in operational staff of the Russian EMERCOM working in the Arctic zone of Russia. *Mediko-biologicheskiye i sotsialno-psikhologicheskiye problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh = Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2022; 2: 72–81. doi: 10.25016/2541-7487-2022-0-2-72-81 (In Russ.).
9. Salikova S. P., Vlasov A. A., Grinevich V. B. Human adaptation to the conditions of the far north: emphasis on the correction of the microbial-tissue complex of the gastrointestinal tract. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2021; 28 (2): 4–12. doi: 10.33396/1728-0869-2021-2-4-12 (In Russ.).
10. Protokol vedeniya bolnykh. Disbakterioz kishechnika: otraslevoy standart OST 91500.11.0004-2003 = Protocol for patient management. Intestinal dysbacteriosis: industry standard OST 91500.11.0004-2003. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200119089> (In Russ.).
11. Ivanov V. P., Boytsov A. G., Kovalenko A. D., Lastovka O. N., Nilova E. L. Sovershenstvovaniye metodov diagnostiki disbakterioza tolstogo kishechnika = Improving methods for diagnosing dysbacteriosis of the large intestine. St. Petersburg: State Sanitary and Epidemiological Surveillance Center; 2002: 31 p. (In Russ.).
12. Opredelitel bakteriy Berdzhii = Determinant of bacteria Bergey. Ed. by J. Hoult, N. Krieg, P. Sneath, D. Staley, S. Williams. Moscow: Mir; 1997: 1232 p. (In Russ.).
13. Unguryanu T. N., Gribovski A. M. Correlation analysis using stata. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2014; 21 (9): 60–64. doi: 10.17816/humeco17210 (In Russ.).
14. Recharla N., Geesala R., Shi X. Z. Gut Microbial Metabolite Butyrate and Its Therapeutic Role in Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. *Nutrients*. 2023; 15 (10): 2275. doi: 10.3390/nu15102275.
15. Bertani L., Ribaldone D. G., Bellini M., Mumolo M. G., Costa F. Inflammatory Bowel Diseases: Is There a Role for Nutritional Suggestions? *Nutrients*. 2021; 13 (4): 1387. doi: 10.3390/nu13041387.
16. Tamanai-Shacoori Z., Smida I., Bousarghin L. et al. Roseburia spp.: a marker of health? *Future Microbiology*. 2017; 12: 157–170. doi: 10.2217/fmb-2016-0130.
17. Sheybak V. M., Nikolaeva I. V., Pavlyukovets A. Yu. Microbiocenosis of the large intestine and the content of free amino acids in the microbial-tissue complex of rats. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2014; 3: 50–58 (In Russ.).
18. Li K., Hao Z., Du J., Gao Y., Yang S., Zhou Y. Bacteroides thetaiotaomicron relieves colon inflammation by activating aryl hydrocarbon receptor and modulating CD4⁺T cell homeostasis. *International Collaboration*. 2021; 90: 107183. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107183.
19. König R. S., Albrich W. C., Kahlert C. R. et al. The Gut Microbiome in Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS) [published correction appears in *Front Immunol*. 2022 Mar 30; 13:878196]. *Frontiers in Immunology*. 2022; 12: 628741. doi: 10.3389/fimmu.2021.628741.
20. Lv M., Zhang J., Deng J. et al. Analysis of the relationship between the gut microbiota enterotypes and colorectal adenoma. *Front in Microbiology*. 2023; 14: 1097892. doi: 10.3389/fmicb.2023.1097892.
21. Tap J., Störsrud S., Le Névé B. et al. Diet and gut microbiome interactions of relevance for symptoms in irritable bowel syndrome. *Microbiome*. 2021; 9 (1): 74. doi: 10.1186/s40168-021-01018-9.
22. Allen-Vercoe E., Strauss J., Chadee K. *Fusobacterium nucleatum*: an emerging gut pathogen? *Gut Microbes*. 2011; 2 (5): 294–298. doi: 10.4161/gmic.2.5.18603.
23. Hughes R. L., Holscher H. D. Fueling Gut Microbes: A Review of the Interaction between Diet, Exercise, and the Gut Microbiota in Athletes. *Advances in Nutrition*. 2021; 12 (6): 2190–2215. doi: 10.1093/advances/nmab077.
24. Kim W., Whitman W. B. Methanogens. *Encyclopedia of Food Microbiology*. Elsevier; 2014: 602–606. doi: 10.1016/B978-0-12-385112-3.00003-2.
25. Miller T. L., Wolin M. J. *Methanospira stadtmanii* gen. nov., sp. nov.: a species that forms methane by reducing methanol with hydrogen. *Archives of Microbiology*. 1985; 141 (2): 116–122. doi: 10.1007/BF00423270.

26. Chebotar I. V., Lazareva A. V., Masalov Y. K., Mikhailovich V. M., Mayanskii N. A. Acinetobacter: microbiological, pathogenetic and resistant properties. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian academy of medical sciences. 2014; 69 (9–10): 39–50. doi: 10.15690/vramn.v69i9-10.1130 (In Russ.).
27. Derrien M., Vaughan E. E., Plugge C. M., de Vos W. M. Akkermansia muciniphila gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 2004; 54 (5): 1469–1476. doi: 10.1099/ijs.0.02873-0.
28. Jian C., Silvestre M. P., Middleton D. et al. Gut microbiota predicts body fat change following a low-energy diet: a PREVIEW intervention study. Genome Medicine. 2022; 14 (1): 54. doi: 10.1186/s13073-022-01053-7.
29. Nam Y. D., Jung M. J., Roh S. W., Kim M. S., Bae J. W. Comparative analysis of Korean human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. PLoS One. 2011; 6 (7): e22109. doi: 10.1371/journal.pone.0022109.
30. Nishijima S., Suda W., Oshima K. et al. The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. DNA Research. 2016; 23 (2): 125–133. doi: 10.1093/dnares/dsw002.
31. Kao C. C., Hsu J. W., Dwarkanath P. et al. Indian women of childbearing age do not metabolically conserve arginine as do American and Jamaican women. Journal of Nutrition. 2015; 145 (5): 884–892. doi: 10.3945/jn.114.208231.
32. Bonder M. J., Tigchelaar E. F., Cai X. et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. Genome Medicine. 2016; 8 (1): 45. doi: 10.1186/s13073-016-0295-y.
33. Zhang J., Guo Z., Xue Z. et al. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities. International Society for Microbial Ecology Journal. 2015; 9 (9): 1979–1990. doi: 10.1038/ismej.2015.11.
34. Markova Yu. M., Polyanina A. S., Minaeva L. P., Sheveleva S. A. Approbation of a new method for preparing samples for detection of intestinal microbiota populations using the polymer chain reaction method. Voprosy pitaniya = Nutrition Issues. 2018; 5: 34–35. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10117 (In Russ.).
35. Suzuki T. A., Worobey M. Geographical variation of human gut microbial composition. Biology Letters. 2014; 10 (2): 20131037. doi: 10.1098/rsbl.2013.1037.

Информация об авторах

Н. Н. Кукалевская, ассистент кафедры клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия, ORCID: 0000-0003-3371-1485, e-mail: n.kukalevskaya@yandex.ru;

Т. А. Бажукова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия, ORCID: 0000-0002-7890-2341, e-mail: tbazhukova@yandex.ru;

Н. В. Давидович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия, ORCID: 0000-0002-6414-9870, e-mail: nvdauidovich@gmail.com;

М. А. Сабанаев, студент, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия, ORCID: 0000-0001-5642-3019, e-mail: mix.sabanaeff@gmail.com;

В. А. Хомеча, студент, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия, ORCID: 0009-0002-3632-9273, e-mail: lera.homecha@yandex.ru.

Information about the authors

N. N. Kukalevskaya, Assistant of the Department, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3371-1485, e-mail: n.kukalevskaya@yandex.ru;

T. A. Bazhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian, ORCID: 0000-0002-7890-2341, e-mail: tbazhukova@yandex.ru;

N. V. Davidovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian, ORCID: 0000-0002-6414-9870, e-mail: nvdauidovich@gmail.com;

M. A. Sabanaev, student, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian, ORCID: 0000-0001-5642-3019, e-mail: mix.sabanaeff@gmail.com;

V. A. Khomecha, student, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian, ORCID: 0009-0002-3632-9273, e-mail: lera.homecha@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 28.12.2023; одобрена после рецензирования 18.10.2024; принята к публикации 31.10.2024.

The article was submitted 28.12.2023; approved after reviewing 18.10.2024; accepted for publication 31.10.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 613.955:159.922.27

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-60-68>

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ У ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНО ОДАРЕННЫХ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Ирина Борисовна Ершова², Александр Анатольевич Лебеденко¹,
Артем Михайлович Левчин¹, Ирина Анатольевна Лохматова²,
Алена Геннадиевна Роговцова²

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки, Луганск, Россия

Аннотация. Поступление ребенка в школу сопровождается изменением его образа жизни и повышением нагрузок. В этот период особенно важно своевременно оценить и укрепить здоровье школьника. В современной литературе широко освещены вопросы заболеваемости, резистентности, адаптационных процессов в зависимости от физической подготовленности детей, проблемы же, связанные с разным уровнем когнитивных возможностей, остаются неосвещенными. Цель исследования – определить особенности групп здоровья, заболеваемости и школьной адаптации детей младших классов в зависимости от интеллектуальной одаренности. В исследование вошло 573 ребенка 1–4 классов в г. Ростова-на-Дону. После определения коэффициентов IQ (тест Д. Векслера, шкала интеллекта Стэнфорд-Бине, тест креативности Е. Торренса) дети были разделены на две группы. В основную группу вошло 82 младших школьника с высоким когнитивным развитием. В контрольную группу вошел 491 ребенок со средним когнитивным развитием. Для определения групп здоровья и заболеваемости проведен анализ индивидуальных медицинских карт (форма № 026/у). Для оценки поведения детей, их психологических проблем использовался стандартизованный опросник Р. Гудмана «Сильные стороны и трудности». Установлено, что у детей основной группы уже со 2-го класса в два раза реже встречается 1-я группа здоровья и в 1,2 раза чаще – 2-ая группа здоровья с 3-го класса. При сниженной физической активности более часто наблюдались болезни органов дыхания, пищеварения, опорно-двигательного аппарата, снижение остроты зрения, а с 4-го класса – болезней нервной системы, психических расстройств. В основной группе детей отмечается большая частота проблем и трудностей в сферах отношений со сверстниками, поведения, эмоций, активности, что обуславливает более высокую общую оценку проблем (в 1,6–2 раза). Полученные результаты требуют разработки и проведения оздоровительных мероприятий у интеллектуально одаренных детей.

Ключевые слова: здоровье, заболеваемость, дети, школьники, когнитивные функции

Для цитирования: Ершова И. Б., Лебеденко А. А., Левчин А. М., Лохматова И. А., Роговцова А. Г. Состояние здоровья у интеллектуально одаренных детей младшего школьного возраста // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 4. С. 60–68. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-60-68>.

OBSERVATION FROM PRACTICE

Original article

THE STATE OF HEALTH OF INTELLECTUALLY GIFTED CHILDREN OF PRIMARY SCHOOL AGE

Artem M. Levchin¹, Aleksandr A. Lebedenko¹, Irina B. Ershova²,
Irina A. Lohmatova², Alyona G. Rogovtsova²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

Abstract. The admission of a child to school is accompanied by a change in his lifestyle and an increase in workload. During this period, it is especially important to assess and strengthen the health of the student in a timely manner. In modern literature, the issues of morbidity, resistance, adaptation processes depending on the physical fitness

of children are widely covered, while the problems associated with different levels of cognitive capabilities remain in the shadows. The aim of the study was to study the frequency of registration of health groups, morbidity, success and difficulties of younger schoolchildren depending on intellectual giftedness. The study included 573 children of grades 1–4 in Rostov-on-Don. After determining the IQ coefficients (D. Wexler test, Stanford-Binet intelligence scale, E. Torrens creativity test), the children were divided into 2 groups. The main group included 82 primary school students with high cognitive development. The control group included 491 children with average cognitive development. To determine the groups of health and morbidity, an analysis of individual medical records (form No. 026/y) was carried out. R. Goodman's standardized questionnaire "Strengths and Difficulties" was used to assess the behavior of children and their psychological problems. It was found that children of the main group already from the 2nd grade are 2 times less likely to have the 1st health group and 1.2 times more likely to have the 2nd health group from the 3rd grade. With reduced physical activity, diseases of the respiratory system, digestion, musculoskeletal system, decreased visual acuity were more often observed, and from the 4th grade – diseases of the nervous system, mental disorders. In the main group of children, there is a high frequency of issues and difficulties in the areas of peer relations, behavior, emotions, activity, which causes a higher overall assessment of problems (1.6–2 times). The results obtained require the development and implementation of recreational activities for intellectually gifted children.

Key words: health, morbidity, children, schoolchildren, cognitive functions

For citation: Levchin A. M., Lebedenko A. A., Ershova I. B., Lohmatova I. A., Rogovtsova A. G. The state of health of intellectually gifted children of primary school age. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (4): 60–68. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-60-68> (In Russ.).

Введение. Начало школьного образования – особый период жизни ребенка, который сопровождается повышением нагрузок на его организм, а значит, требует соответствующей подготовленности. Новый образ жизни диктует необходимость перестройки, что не у всех детей проходит бесследно для организма. В то же время резистентность к заболеваниям, физическая и психическая работоспособность создают базис, обеспечивающий безболезненную адаптацию к новым условиям функционирования, что дает возможность максимально полно овладеть знаниями и навыками, предусмотренными учебными программами, что нашло отражение в современных публикациях [1–4].

Школьные нагрузки классически направлены на здоровых детей с высокой физической и психической подготовкой. На практике контингент первоклассников разнообразен во всех отношениях, в том числе, и в отношении нервно-психических процессов. Работ, посвященных изучению здоровья младших школьников с позиций разного уровня когнитивных способностей крайне мало [5, 6].

Цель исследования – определить особенности групп здоровья, заболеваемости и школьной адаптации детей младших классов в зависимости от интеллектуальной одаренности.

Материалы и методы. Проведено нерандомизированное контролируемое исследование. В исследование вошло 573 ребенка 1–4 классов средних общеобразовательных школ № 9, 67, 75, 83, 110 г. Ростова-на-Дону. В соответствии с целью исследования, обследуемые дети после определения коэффициентов IQ при помощи теста Д. Векслера [7], уровня интеллектуального развития с помощью шкалы интеллекта по методике Стэнфорд-Бине [8], а также креативности с использованием теста Е. Торренса [9] были разделены на 2 группы в зависимости от уровня когнитивного развития. В I (основную) группу вошло 82 младших школьника с высоким когнитивным развитием. Во II (контрольную) группу вошел 491 ребенок со средним уровнем когнитивного развития.

Критерии соответствия. Критерии включения детей в I (основную) группу:

1. Наличие письменного информированного согласия родителей на участие в исследовании.
2. Возраст младших школьников от 7 до 11 лет.
3. Высокий уровень когнитивного развития.

Критерии включения детей во II (контрольную) группу:

1. Наличие письменного информированного согласия родителей на участие в исследовании.
2. Возраст младших школьников от 7 до 11 лет.
3. Средний уровень когнитивного развития.

Критерии исключения детей из исследования:

1. Отказ родителей от участия в исследовании.
2. Возраст младше 7 лет и старше 11 лет.

Описание критериев соответствия. Высокое когнитивное развитие подтверждалось набором в тесте Д. Векслера и по шкале интеллекта Стэнфорд-Бине 120 и более баллов, в тесте Е. Торренса 66 и более баллов.

Средний уровень когнитивного развития устанавливался при наборе в тесте Д. Векслера и по шкале интеллекта Стэнфорд-Бине менее 120, в тесте Е. Торренса – менее 66.

Для определения групп здоровья и заболеваемости нами проведен анализ индивидуальных медицинских карт детей (форма № 026/у).

Группы здоровья устанавливались в процессе исследования на основе учета особенностей онтогенеза, морфологических отклонений, уровня физического развития и степени его гармоничности, нервно-психического развития ребенка, резистентности организма. Так, согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 декабря 2003 г. N 621 «О комплексной оценке состояния здоровья детей», в зависимости от состояния здоровья дети могут быть отнесены к следующим группам:

- к I группе здоровья относятся здоровые дети, имеющие нормальное физическое и психическое развитие, не имеющие анатомических дефектов, функциональных и морфофункциональных отклонений;

- ко II группе здоровья относятся дети, у которых отсутствуют хронические заболевания, но имеются некоторые функциональные и морфофункциональные нарушения, реконвалесценты, особенно перенесшие тяжелые и средней тяжести инфекционные заболевания; дети с общей задержкой физического развития без эндокринной патологии (низкий рост, отставание по уровню биологического развития), дети с дефицитом массы тела или избыточной массой тела, дети часто и / или длительно болеющие острыми респираторными заболеваниями; дети с физическими недостатками, последствиями травм или операций при сохранности соответствующих функций;

- к III группе здоровья относятся дети, страдающие хроническими заболеваниями в стадии клинической ремиссии, с редкими обострениями, с сохраненными или компенсированными функциональными возможностями, при отсутствии осложнений основного заболевания; дети с физическими недостатками, последствиями травм и операций при условии компенсации соответствующих функций, степень компенсации не должна ограничивать возможность обучения или труда ребенка, в том числе подросткового возраста;

- к IV группе здоровья относятся дети, страдающие хроническими заболеваниями в активной стадии и стадии нестойкой клинической ремиссии с частыми обострениями, с сохраненными или компенсированными функциональными возможностями или неполной компенсацией функциональных возможностей; с хроническими заболеваниями в стадии ремиссии, но с ограниченными функциональными возможностями, возможны осложнения основного заболевания, основное заболевание требует поддерживающей терапии; дети с физическими недостатками, последствиями травм и операций с неполной компенсацией соответствующих функций, что, в определенной мере, ограничивает возможность обучения или труда ребенка;

- к V группе здоровья относятся дети, страдающие тяжелыми хроническими заболеваниями, с редкими клиническими ремиссиями, с частыми обострениями, непрерывно рецидивирующим течением, с выраженной декомпенсацией функциональных возможностей организма, наличием осложнений основного заболевания, требующими постоянной терапии; дети-инвалиды; дети с физическими недостатками, последствиями травм и операций с выраженным нарушением компенсации соответствующих функций и значительным ограничением возможности обучения или труда.

Для оценки поведения детей, их психологических проблем и формирования школьной и социальной адаптации / дезадаптации использовался стандартизованный опросник для родителей и учителей «Сильные стороны и трудности» (CCT) [10]. Опросник CCT разработан профессором Лондонского института психиатрии Р. Гудманом. В настоящее время широко используется в мировой практике и получил рекомендации ВОЗ для скрининговых исследований детского населения с целью выявления поведенческих отклонений, которые не только создают трудности социализации ребенка в коллективе, но и приводят к сложностям взаимоотношений в семье [11]. Опросник включает пять шкал: эмоциональные проблемы, проблемы с поведением, гиперактивность / невнимательность, проблемы взаимоотношений со сверстниками, просоциальное поведение и общую оценку проблем.

Статистические методы. Обработку полученных данных проводили на ПК с использованием программы MS Office 2019, статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США). Анализ изменений показателей между группами проводился с помощью определения критерия χ^2 -квадрат Пирсона. Анализ количественных переменных – с использованием критерия Манна – Уитни с поправкой Йейтса на непрерывность. При сравнении средних величин для количественных данных производили расчет статистической значимости различий (p). За достоверные принимали отличия при $p < 0,05$.

Результаты. В результате нашего исследования, нами была установлена частота регистрации групп здоровья у детей с высоким и средним когнитивным развитием. Обращала на себя внимание

статистически значимая разница встречаемости I группы здоровья у младших школьников разного интеллектуального уровня. Она наблюдалась у детей I группы в 2,25 раза реже (табл. 1).

Таблица 1. Особенности регистрации разных групп здоровья у обследованных детей начальных классов, *n* (%)

Table 1. Features of registration of different health groups in the examined primary school children, *n* (%)

Группы здоровья	I группа	II группа
1	8 (9,76) ***	108 (22,00)
2	56 (68,29)	297 (60,49)
3	15 (18,29)	72 (14,66)
4	3 (3,66)	14 (2,85)
5	–	–

Примечание: *** $p < 0,001$ – статистически значимая разница с показателями детей II группы, (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)

Note: *** $p < 0.001$ – statistically significant difference with the indicators of children in group II (Student's t-test with Bonferroni correction for multiple comparisons)

Более детальный анализ с учетом класса обучения детей выявило, что первоклассники обеих групп не имели разницы в частоте регистрации I-ой группы здоровья (табл. 2). Уже во 2-ом классе I группа здоровья встречалась в два раза реже. В дальнейшем разница нарастала и составила в 3-м классе 2,4 раза, а в 4-м – 2,6 раза. Вторая группа здоровья, наоборот, регистрировалась в 1,22 раза чаще у детей I группы на протяжении обучения в 3-м и 4-м классах.

Таблица 2. Группы здоровья в зависимости от года обучения у обследованных детей, *n* (%)

Table 2. Health groups depending on the year of study of the examined children, *n* (%)

Группы здоровья	Группы	1 класс	2 класс	3 класс	4 класс
1	I	8 (9,76)	10 (12,20)**	8 (9,76)**	6 (7,32)*
	II	98 (19,96)	125 (25,46)	113 (23,01)	94 (19,10)
2	I	58 (70,73)	54 (65,85)	57 (69,51)*	56 (68,29)*
	II	337 (68,64)	298 (60,69)	279 (56,82)	275 (56,00)
3	I	14 (17,07)	15 (18,29)	14 (17,07)	18 (21,95)
	II	51 (10,39)	58 (11,81)	76 (15,48)	104 (21,01)
4	I	2 (2,44)	3 (3,66)	3 (3,66)	2 (2,44)
	II	5 (1,02)	10 (2,04)	23 (4,68)	19 (3,87)

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – статистически значимая разница с показателями детей II группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)

Note: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ – statistically significant difference with the indicators of children in group II (Student's t-test with Bonferroni correction for multiple comparisons)

Результаты дальнейшего исследования показали, что наиболее часто у школьников начальных классов I группы наблюдались болезни органов дыхания. Они регистрировались у 52,44 % детей I группы, что в 1,4 раза чаще, чем у младших школьников II группы (табл. 3).

Таблица 3. Особенности регистрации разных классов болезней у обследованных детей, *n* (%)

Table 3. Features of registration of different classes of diseases in the examined children, *n* (%)

Класс болезней	I группа	II группа
Болезни органов дыхания	43 (52,44)*	185 (37,68)
Болезни глаза и его придаточного аппарата	22 (26,83)**	67 (13,65)
Болезни опорно-двигательного аппарата	19 (23,17)*	67 (13,65)
Болезни органов пищеварения	11 (13,41)*	29 (5,9)
Психические расстройства и расстройства поведения	8 (9,76)	21 (4,28)
Болезни нервной системы	7 (8,54)	25 (4,68)
Болезни системы кровообращения	6 (7,32)	25 (5,09)
Болезни кожи и подкожной клетчатки	6 (7,32)	34 (6,92)
Болезни мочеполовой системы	2 (2,44)	13 (2,65)

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – статистически значимая разница с показателями детей II группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)

Note: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ – statistically difference with the indicators of children in group II (Student's t-test with Bonferroni correction for multiple comparisons)

Второе ранговое место заняли болезни глаза и его придаточного аппарата, которых выявлено в два раза больше в 1-й группе, по сравнению со 2-й группой (у 26,83 и 13,65 % соответственно).

На третьем ранговом месте у обследованных детей оказались болезни опорно-двигательного аппарата, проявления которых установлены у 23,17 % интеллектуально одаренных школьников. Эти показатели были на 9–10 % выше, нежели у детей группы контроля.

Мы наблюдали также более высокие показатели болезней органов пищеварения у детей I группы, где частота регистрации последних составила 13,41 %. Во II группе данная патология наблюдалась только у 5,9 %, что более чем в два раза реже.

Дальнейший анализ частоты наличия болезней в зависимости от года обучения показал следующее. Регистрация болезней органов дыхания у интеллектуально одаренных младших школьников была выше в 1-м, 3-м и 4-м классах в среднем в 1,3–1,5 раза (табл. 4). При этом максимальная их частота наблюдалась в 1-м классе. Более высокую регистрацию респираторных заболеваний в этот период мы объясняем сменой микробного пейзажа в новом коллективе, основу которого составляют одноклассники.

Таблица 4. Особенности регистрации разных классов болезней у детей младших классов в зависимости от года обучения, n (%)

Table 4. Features of registration of different classes of diseases in primary school children, depending on the year of study, n (%)

Класс болезней	Группы	1 класс	2 класс	3 класс	4 класс
Болезни органов дыхания	I	61 (74,39)**	26 (31,71)	33 (40,24)*	44 (53,66)*
	II	272 (55,40)	136 (27,70)	132 (26,89)	196 (39,92)
Болезни глаза (глаз)	I	10 (12,20)	16 (19,51)*	26 (31,71)***	36 (43,90)***
	II	44 (8,96)	54 (11,0)	69 (14,05)	103 (20,98)
Болезни опорно-двигательного аппарата	I	15 (18,29)	10 (12,20)	16 (19,51)	28 (34,15)**
	II	71 (14,46)	48 (9,78)	70 (14,26)	88 (17,92)
Болезни органов пищеварения	I	9 (10,98)	7 (8,54)	8 (9,76)	17 (20,73)***
	II	26 (5,30)	20 (4,07)	29 (5,90)	41 (8,35)
Психические расстройства и расстройства поведения	I	3 (3,66)	2 (2,44)	7 (8,54)**	13 (15,85)***
	II	12 (2,44)	9 (1,83)	11 (2,24)	18 (3,67)
Болезни нервной системы	I	2 (2,44)	3 (3,66)	6 (7,32) *	9 (10,98)**
	II	8 (1,63)	13 (2,65)	10 (2,03)	17 (3,46)
Болезни системы кровообращения	I	5 (6,10)	4 (4,88)	6 (7,32)	8 (9,76)
	II	21 (4,28)	19 (3,87)	31 (6,31)	29 (5,90)
Болезни кожи и подкожной клетчатки	I	4 (4,88)	6 (7,32)	5 (6,10)	7 (8,54)
	II	25 (5,09)	35 (7,13)	29 (5,91)	43 (8,76)
Болезни мочеполовой системы	I	2 (2,44)	1 (1,22)	1 (1,22)	3 (3,66)
	II	10 (2,04)	13 (2,65)	12 (2,44)	14 (2,85)

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – статистически значимая разница с показателями детей II группы (t -критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)

Note: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ – statistically significant difference with the indicators of children in group II (Student's t -test with Bonferroni correction for multiple comparisons)

Болезни глаз, наоборот, начинали превалировать над частотой встречаемости во II группе со 2-го класса, с максимальной выявляемостью в конце обучения в начальных классах (в 4-м классе).

Болезни опорно-двигательного аппарата у детей I группы превалировали над их регистрацией у младших школьников II группы только к 4-му классу, когда составили 34,15 %, что в 1,9 раз чаще. Аналогичная динамика показателей наблюдалась и в отношении болезней органов пищеварения. Показатель нарушений со стороны пищеварительной системы регистрировался у детей в 4-м классе в 2,5 раза выше.

При исследовании было также установлено повышение частоты психических расстройств и расстройств поведения у детей I группы в 3-м и 4-м классах. Их уровень составил в эти периоды обучения 8,54 и 15,85 % соответственно, в то время как во II группе – 2,24 и 3,67 %. Параллельно с ними росло число болезней нервной системы, количество которых в 3-м классе достигло 7,32 %, а в 4-м – 10,98 %. Это более чем в три раза выше по сравнению со II группой (табл. 4).

Дальнейшее наше исследование было направлено на определение особенностей имеющих трудностей в различных сферах жизни детей с высоким когнитивным развитием в сравнении со сверстниками. Исследование показало, что как родители, так и учителя отмечают более высокую активность

детей I группы в начальных классах, не выходящую за пределы нормативных показателей (до 5 баллов; рис. 1). Более высокими оказались баллы, отражающие проблемы поведения (норма до 4 баллов) и эмоциональные проблемы (до 5 баллов). Трудности же отношений со сверстниками вышли за границы нормы (до 3 баллов) и приближались к уровню пограничного состояния (4–5 баллов).

Нами были установлены прямые корреляционные взаимосвязи средней силы, статистически значимые между показателями гиперактивности и частотой регистрации болезней нервной системы ($r = 0,512$; $p = 0,011$), а также между значением проблем поведения и уровнем психических расстройств и поведения ($r = 0,528$; $p = 0,010$).

Было установлено, что для младших школьников высокого когнитивного развития характерна менее выраженная просоциальная активность как по данным анкетирования учителей, так и родителей.

В результате общая оценка проблем у интеллектуально одаренных детей статистически значимо была выше по сравнению с их сверстниками группы контроля.

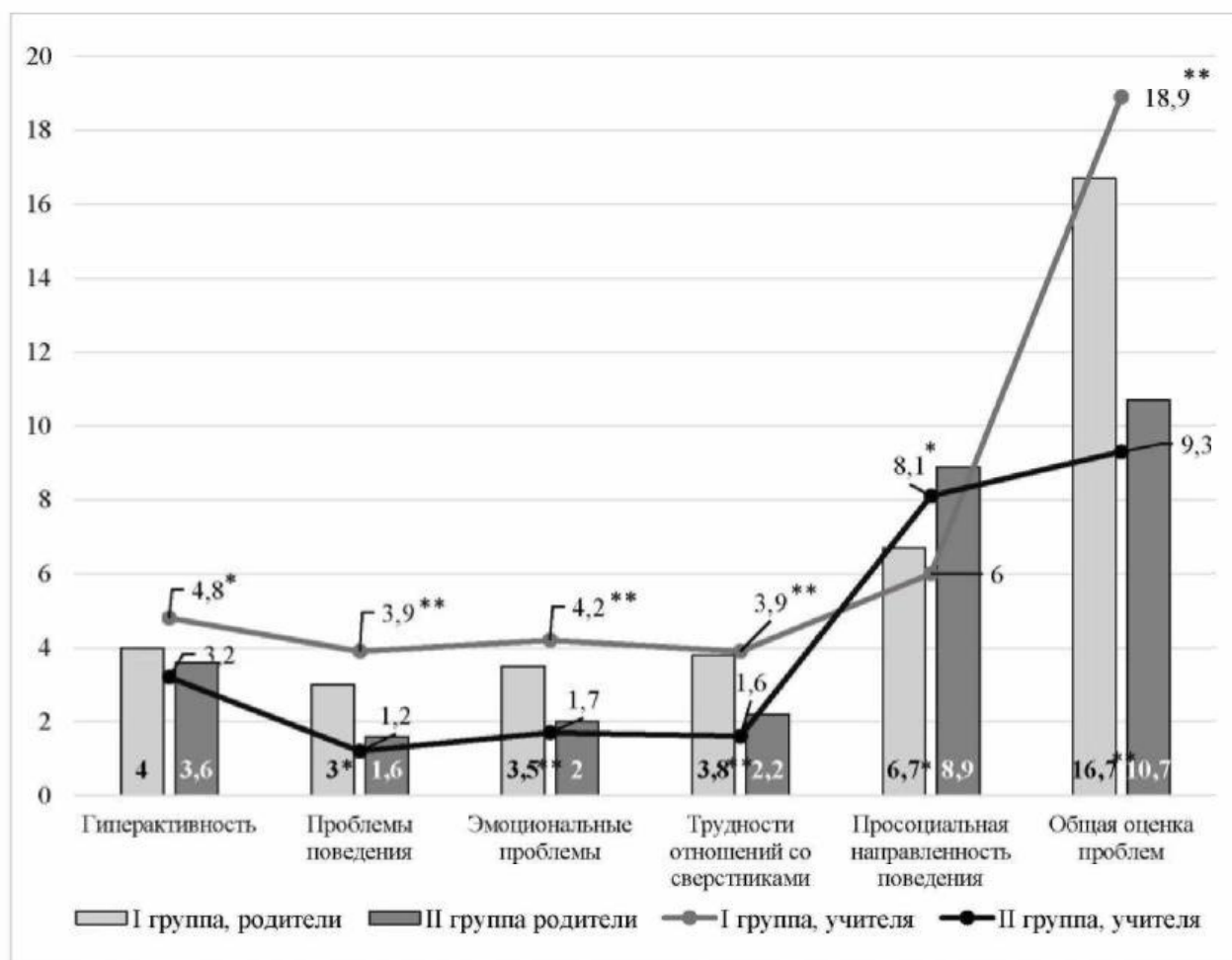


Рисунок 1. Сравнение показателей по шкалам опросника «Сильные стороны и трудности» у интеллектуально одаренных детей и их сверстников контрольной группы по данным анкетирования родителей, в баллах

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ достоверно статистически значимая разница со II группой (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)

Figure 1. Comparison of indicators according to the scales of the questionnaire “Strengths and difficulties” in intellectually gifted children and their peers of the control group according to the survey of parents, in points

Note: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ statistically significant difference with group II (Student's t-test with Bonferroni correction for multiple comparisons)

Обсуждение. Анализ полученных результатов позволил нам заключить, что наблюдаемое нами снижение частоты регистрации I группы здоровья происходило за счет равномерного перераспределения детей по остальным группам здоровья (2-ой, 3-ей и 4-ой). При этом статистически достоверно значимое превалирование во 2-ой группе здоровья детей с высокими когнитивными способностями в 3-м и 4-м классах было обусловлено в основном за счет рекуррентных респираторных заболеваний.

Нужно подчеркнуть, что частая респираторная заболеваемость у данной группы учеников начальных классов была детерминирована временным ослаблением защитных систем организма, которое не сопровождалось органическими нарушениями и не имело наследственной патологической обусловленности. На наш взгляд, снижение резистентности организма у интеллектуально одаренных младших школьников происходило в результате сложившегося образа жизни, при котором значительную часть свободного времени они проводили, занимаясь интеллектуальным трудом, т. е. тем, что у них лучше всего получается, в ущерб физической активности. При анкетировании учителей и родителей было выяснено, что дети основной группы занимались физическими упражнениями преимущественно или только на уроках физ. культуры. В то время как 66,4 % детей контрольной группы посещали спортивные секции, 89,0 % после школы проводили не менее двух часов на свежем воздухе. По нашему мнению, именно преобладание физических/ умственных нагрузок у интеллектуально одаренных школьников предрасполагал к снижению устойчивости организма к рекуррентным заболеваниям респираторного тракта. По данным анкетирования 78,0 % детей этой группы после школы занимались в кружках аналитической направленности («Проективная деятельность», «Занимательная математика», «Эрудит», «Природа и мы» и т.д.), находились на улице после школы менее двух часов, проводили время за чтением и у компьютера более двух – трех часов по окончании занятий. Последнее способствовало также повышению частоты функциональных нарушений и болезней зрительного анализатора, сопровождающихся снижением остроты зрения. Эти отклонения мы наблюдали уже со 2-го класса.

Вторая группа здоровья была обусловлена также частотой болезнью опорно-двигательного аппарата, большая часть которых (65,85 %) составили нарушения осанки при отсутствии рентгенологических признаков других изменений позвоночника. Неравномерное распределение нагрузки на тело при длительном сидении способствуют формированию этой патологии. Джесс Банкрофт в книге «Осанка школьника» писал: «Сидячая природа занятий первый и постоянный враг осанки» [12]. Необходимо заметить, что младший школьный возраст — это крайне значимый период для становления осанки, нарушение которого может обусловить более тяжелые состояния, приводящие впоследствии к деформации позвоночника.

К 4-му классу обучения в начальной школе наблюдалось повышение частоты регистрации болезней органов пищеварения, которые в преобладающем большинстве случаев были представлены функциональными расстройствами системы пищеварения. Учитывая положение IV Римского консенсуса по диагностике и лечению функциональных желудочно-кишечных расстройств как расстройств взаимодействия «мозг – кишка», т. е. взаимодействия психосоциальных факторов и физиологии пищеварительного канала через ось «мозг – кишечник» [13]. Мы проанализировали в дальнейшем не только частоту регистрации психических расстройств, расстройств поведения, болезней нервной системы, но и оценку психологических свойств, формирование пограничных психических расстройств у детей по шкалам опросника «Сильные стороны и трудности».

Среди психических расстройств, расстройств поведения и болезней нервной системы, численность которых возросла в 3–4 классах мы наблюдали: соматоформную дисфункцию вегетативной нервной системы, расстройства сна, эмоциональные расстройства, начинающиеся в детском возрасте, синдромы головной боли и др. Перечисленные дисфункции и синдромы, безусловно, повлияли на формирование проблем поведения у обследованных детей по пяти шкалам выше указанного стандартизованного опросника.

Более высокая скорость решения интеллектуальных задач у детей младших классов с высокими когнитивными способностями обуславливают их желание быстрее ответить, продемонстрировать свои способности, затруднение оставаться спокойными, что расценивалось учителями как гиперактивность. Это находит отражение в поведении детей, которое проявляется раздражением и порой несогласием с подчинением. Нетривиальность поведения нередко приводила к сложностям в формировании и поддержании дружеских взаимоотношений со сверстниками. Эти и другие проблемы обуславливали эмоциональные нарушения, что сопровождалось беспокойством, озабоченностью, нервозностью и тревогой. Концентрация внимания на собственных тревогах влекла к снижению сопереживания, взаимопомощи, готовности делиться, что отражалось в снижении «просоциальной направленности поведения». Все вышеперечисленные психологические сложности способствовали повышению «Общей оценки трудностей» по данным анкетирования как родителей, так и учителей.

Проведенные исследования позволили сделать нам следующие выводы:

1. У младших школьников с высоким когнитивным развитием статистически достоверно значимо реже встречается 1-я группа здоровья со 2-го класса обучения в школе при более частой регистрации 2-ой группы здоровья с 3-го класса обучения.
2. У интеллектуально одаренных детей на фоне сниженной физической активности и малоподвижного образа жизни более часто наблюдались болезни органов дыхания, опорно-двигательного аппарата, снижение остроты зрения, функциональных нарушений органов пищеварения, а с 4-го класса – болезни нервной системы, психических расстройств и поведения.
3. По оценкам родителей и учителей, у детей с высокими показателями IQ отмечается большая частота проблем и трудностей в сферах отношений со сверстниками, поведения, эмоций, активности, что обуславливает более высокую общую оценку проблем (в 1,6–2 раза).
4. Полученные результаты требуют разработки и проведения оздоровительных мероприятий в исследуемой категории детей, что будет отражено в дальнейших наших публикациях.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Кадохова Л. А. Анализ состояния здоровья школьников // Молодой ученый. 2019. № 3 (241). С. 88–89.
2. Зверь Н. Л., Кошелев А. Н. Состояние здоровья первоклассников и профилактика его нарушений // Концепт. 2017. Т. 34. С. 127–132.
3. Воронкина М. А. Специфика дезадаптации в младшем школьном возрасте // Вестник Таганрогского института имени А. П. Чехова. 2016. Т. 1. С. 176–180.
4. Видонова О. В., Видонова А. С. Проблемы адаптации детей младшего школьного возраста к умственным и физическим нагрузкам // Развитие современного образования: теория, методика и практика / редкол.: О. Н. Широков [и др.]. Чебоксары: Интерактив плюс, 2015. С. 166–167.
5. Ермаков С. С. Личностные трудности интеллектуально одаренных детей в средней школе (обзор современных зарубежных работ) // Современная зарубежная психология. 2016. Т. 56 № 3. С. 41–49. doi: 10.17759/jmfp.2016050305.
6. Лучникова А. А., Никитина Е. А. Об особенностях интеллектуального развития младших школьников // Crede experto: транспорт, общество, образование, язык. 2016. № 2. С. 218–224.
7. Филимоненко Ю. И., Тимофеев В. В. Руководство к методике исследования интеллекта у детей Д. Векслера. Санкт-Петербург: Иматон, 1993. С. 57.
8. Bain S. K., Allin J. D. Book review: Stanford-Binet intelligence scales. 50th ed. // Journal of Psychoeducational Assessment. 2005. Vol. 23. С. 87–95.
9. Туник Е. Лучшие тесты на креативность. Диагностика творческого мышления. Санкт-Петербург: Питер, 2013. 163 с.
10. Goodman R., Slobodskaya H. R., Knyazev G. G. Russian child mental health: a cross-sectional study of prevalence and risk factors // European Child and Adolescent Psychiatry. 2005. Vol. 14. P. 28–33.
11. Разработка общего инструментария для опросов о состоянии здоровья / под ред. А. Nosikov, С. Gudex; Всемирная организация здравоохранения. Москва: Права человека, 2005. 193 с.
12. Груманцева Н. В., Герасимович Р. С. Пути совершенствования физкультурно-оздоровительной работы с учащимися в режиме учебного дня // Перспективы развития науки и образования / под общ. ред. А. В. Туголукова. Москва: ИП Туголуков Александр Валерьевич, 2016. С. 135–138.
13. Дмитриева В. А., Одинцова В. В. Энтеральная нервная система и психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта // Медицинский альманах. 2011. Т. 1 (14). С. 166–169.

References

1. Kadokhova L. A. Analysis of the health status of schoolchildren. *Molodoy uchenyy = Young scientist*. 2019; 3 (241): 88–89 (In Russ.).
2. Zver N. L., Koshelev A. N. The state of health of first-graders and prevention of its violations. *Kontsept = Concept*. 2017; 34: 127–132 (In Russ.).
3. Voronkina M. A. The specifics of maladaptation in primary school age. *Vestnik Taganrofskogo instituta imeni A. P. Chekhova = Bulletin of the Taganrog Institute named after A. P. Chekhov*. 2016; 1: 176–180 (In Russ.).
4. Vidonova O. V., Vidonova A. S. Problemy adaptatsii detei mladshogo shkol'nogo vozrasta k umstvennym i fizicheskim nagruzkam. *Razvitie sovremennogo obrazovaniya: teoriya, metodika i praktika = Development of modern education: theory, methodology and practice*. Ed. by O.N. Shirokov [et al.]. Cheboksary: Interaktiv plus; 2015: 166–167 (In Russ.).
5. Ermakov C. C. Personal difficulties of intellectually gifted children in high school (review of modern foreign works). *Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya = Modern Foreign Psychology*. 2016; 5 (3): 41–49 (In Russ.).
6. Luchnikova A. A., Nikitina E. A. Ob osobennostyakh intellektual'nogo razvitiya mladshikh shkol'nikov. *Crede experto: transport, obshchestvo, obrazovanie, yazyk = Crede experto: transport, society, education, language*. 2016; 2: 218–224 (In Russ.).
7. Filimonenko Yu. I., Timofeev V. A. Rukovodstvo k metodike issledovaniya intellekta u detey D. Vekslera = Guide to D. Wechsler's Intelligence Study in Children. St. Petersburg: Imaton; 1993: 57 (in Russ.).
8. Bain S. K., Allin J. D. Book review: Stanford-Binet intelligence scales. 50th ed. *Journal of Psychoeducational Assessment*. 2005; 23: 87–95.
9. Tunik E. Luchshie testy na kreativnost. *Diagnostika tvorcheskogo myshleniya = The best tests for creativity. Diagnosis of creative thinking*. St. Petersburg: Piter. 2013: 163 (In Russ.).
10. Goodman R., Slobodskaya H. R., Knyazev G. G. Russian child mental health: a cross-sectional study of prevalence and risk factors. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2005; 14: 28–33.
11. Razrabotka obshchego instrumentariya dlya oprosov o sostoyanii zdorov'ya = Development of a common toolkit for health surveys. Ed. by A. Nosikov, C. Gudex. Moscow: Prava cheloveka; 2005: 193 p. (In Russ.).
12. Grumantseva N. V., Gerasimovich R. S. Ways of improving physical culture and wellness work with students in the school day mode. *Perspektivy razvitiya nauki i obrazovaniya = Prospects for the development of science and education*. Ed. by A. V. Tugolukov. Moscow: IP Tugolukov Aleksandr Valerevich; 2016: 135–138 (in Russ.).
13. Dmitrieva V. A., Odintsova V. V. Enteral nervous system and psychosomatic aspects of diseases of the gastrointestinal tract. *Meditsinskiy almanakh = Medical almanac*. 2011; 1 (14): 166–169 (In Russ.).

Информация об авторах

И. Б. Ершова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекций, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Луганская Народная Республика, e-mail: irina-ershova@mail.ru;

А. А. Лебеденко, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: Lebedenko_AA@rostgmu.ru;

А. М. Левчин, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: temalg@mail.ru;

И. А. Лохматова, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии и детских инфекций, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Луганская Народная Республика, e-mail: irina-lohmatova@mail.ru;

А. Г. Роговцова, ассистент кафедры педиатрии и детских инфекций, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Луганская Народная Республика, e-mail: alena.stetsenko.2020@mail.ru.

Information about the authors

I. B. Yershova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Luhansk People's Republic, e-mail: irina-ershova@mail.ru;

A. A. Lebedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: Lebedenko_AA@rostgmu.ru;

A. M. Levchin, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: temalg@mail.ru;

I. A. Lokhmatoval, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department, Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Luhansk People's Republic, e-mail: irina-lohmatova@mail.ru;

A. G. Rogovtsoval, Assistant of the Department, St. Luke Luhansk State Medical University, Lugansk, Luhansk People's Republic, e-mail: alena.stetsenko.2020@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 03.10.2023; одобрена после рецензирования 13.06.2024; принята к публикации 28.06.2024.

The article was submitted 03.10.2023; approved after reviewing 13.06.2024; accepted for publication 28.06.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья
УДК 616-089.844

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-69-77>

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГЕНЕРАЦИИ ДИГЕСТИВНОГО АНАСТОМОЗА ПРИ ЕЁ СТИМУЛЯЦИИ АУТОПЛАЗМОЙ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Сергей Викторович Поройский¹, Егор Андреевич Морозов²,
Анна Владимировна Поройская², Анастасия Владимировна Морозова²

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Вопросы стимуляции регенерации и предупреждения несостоятельности кишечных анастомозов до настоящего времени остаются актуальными в абдоминальной хирургии. Несостоятельность швов кишечных анастомозов наиболее часто отмечается в раннем послеоперационном периоде и может приводить к возникновению гнойно-септических процессов в брюшной полости, летальность при которых достигает 70 %. Цель – осуществить сравнительную макро- и микроскопическую морфологическую оценку зоны кишечного анастомоза в динамике его заживления в раннем и позднем послеоперационных периодах при местном инъекционном применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и без ее использования в эксперименте. Эксперимент выполнен на 30 половозрелых лабораторных кроликах. Всем животным выполняли наложение дигестивного тонкокишечного анастомоза «конец в конец» (контрольный анастомоз) однорядным кишечным швом на расстоянии 15 см проксимальнее от илеоцекального угла. Отступив проксимальнее на 30 см от наложенного контрольного анастомоза, выполняли энтеротомию, инъекционное введение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в мышечный слой кишечной стенки с последующим формированием кишечного анастомоза. Сравнительную морфологическую оценку состояния зон кишечных анастомозов проводили в группах по 10 животных на 3, 7 и 14 сутки исследования. Под наркозом выполняли релапаротомию, макроскопическую оценку зоны анастомозов, ревизию брюшной полости, забор биопсийного материала (стенка кишки в месте анастомоза). Макроскопически оценивали состояние зоны анастомоза, адгезиогенез и степень стенозирования области кишечного анастомоза. Микроскопически исследовали признаки регенераторного процесса. Макроскопическое исследование показало достоверное снижение степени стенозирования кишечного анастомоза, а также отсутствие признаков повышения уровня спайкообразования при применении аутоплазмы. При использовании тромбоцитарной аутоплазмы микроскопическое исследование выявило ускорение динамики репарации, ангиогенеза, клеточных коопераций, организации соединительной ткани, а также сокращение длительности воспалительной фазы. Таким образом, применение интраоперационного инъекционного способа введения аутоплазмы способствует ускорению морфологических признаков регенерации кишечного анастомоза, неоангиогенеза и уменьшению периода проявления признаков воспалительного ответа в зоне кишечного анастомоза, демонстрируя потенциал использования данного способа для снижения частоты возможных осложнений, связанных с его несостоятельностью.

Ключевые слова: кишечный анастомоз, регенерация, факторы роста, неоангиогенез, обогащенная тромбоцитами аутоплазма

Для цитирования: Поройский С. В., Морозов Е. А., Поройская А. В., Морозова А. В. Сравнительная морфологическая характеристика регенерации дигестивного анастомоза при её стимуляции аутоплазмой (экспериментальное исследование) // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 4. С. 69–77. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-69-77>.

COMPARATIVE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DIGESTIVE ANASTOMOSIS REGENERATION UPON STIMULATION BY AUTOPLASMA (EXPERIMENTAL STUDY)

Sergey V. Poroyskiy¹, Egor A. Morozov²,
Anna V. Poroyskaya², Anastasiya V. Morozova²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The issues of stimulation of regeneration and prevention of intestinal anastomosis failure are still relevant in abdominal surgery. Suture failure of intestinal anastomoses is most often observed in the early postoperative period and can lead to purulent-septic processes in the abdominal cavity, the lethality of which reaches 70 %. The aim of this study was to obtain new data for the results of a comparative macro- and microscopic morphological assessment of the intestinal anastomosis zone in the early and late postoperative period with local injection of platelet-rich autoplasm and without the use of autoplasm. The experiment was performed on 30 sexually mature laboratory rabbits. All animals underwent the imposition of a small-intestinal digestive anastomosis "end to end" (control anastomosis) with a single-layer intestinal suture at a distance of 15 cm proximal to the ileocecal angle. Having retreated 30 cm proximally from the imposed control anastomosis, enterotomy was performed, followed by injection of platelet-rich autoplasm into the muscular layer of the intestinal wall, with subsequent formation of an intestinal anastomosis. On days 3, 7, 14, relaparotomy, macroscopic assessment of the anastomosis zone, revision of the abdominal cavity, and collection of biopsy material (intestinal wall at the anastomosis site) were performed under general anesthesia. The state of the anastomosis zone, adhesion genesis, and the degree of stenosis of the intestinal anastomosis area were assessed macroscopically. Signs of the regenerative process were examined microscopically. Macroscopic examination showed a significant decrease in the degree of stenosis in the intestinal anastomosis, as well as the absence of signs of an increase in the level of adhesion formation when using autoplasm. Microscopic examination revealed an acceleration of the reparation dynamics, angiogenesis, cellular cooperation, organization of connective tissue, as well as a reduction in the duration of the inflammatory phase in the experimental group (use of platelet autoplasm). The use of intraoperative injection method of autoplasm administration contributes to the acceleration of morphological signs of intestinal anastomosis regeneration, neoangiogenesis and reduction of the period of manifestation of signs of inflammatory response in the zone of intestinal anastomosis, demonstrating the potential of using this method to reduce the incidence of possible complications associated with its failure.

Key words: intestinal anastomosis, regeneration, intestinal anastomosis failure, growth factors, neoangiogenesis, platelet-rich autoplasm

For citation: Poroyskiy S. V., Morozov E. A., Poroyskaya A. V., Morozova A. V. Comparative morphological characteristics of digestive anastomosis regeneration upon stimulation by autoplasm (experimental study) // Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (4): 69–77. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-69-77> (In Russ.).

Введение. Проблема несостоятельности кишечного шва возникла с первыми попытками ушивания кишечных ран и остается актуальной проблемой абдоминальной хирургии до настоящего времени [1]. Несостоятельность швов кишечных анастомозов наиболее часто отмечается в раннем послеоперационном периоде и может приводить к возникновению гнойно-септических процессов в брюшной полости, летальность при которых достигает 70 % [2]. Заживление кишечного анастомоза представляет собой сложный многофакторный процесс, протекающий со сменой фаз воспаления, пролиферации, созревания соединительной ткани, длительность и выраженность которых зависит от целого ряда системных и местных условий, определяющих вероятность развития несостоятельности [3]. Системные факторы включают в себя возраст пациента, состояние его питания, сопутствующие заболевания, применение химиолучевой терапии, тогда как местные факторы содержат нарушение кровоснабжения в месте анастомоза и хирургическую технику [4, 5].

В клинической и экспериментальной хирургии описаны исследования, направленные на поиск новых способов профилактики несостоятельности дигестивных анастомозов, направленных на устранение технических проблем формирования дигестивных анастомозов, улучшение их физической состоятельности и биологической герметичности, а также методик, используемых для стимуляции процессов регенерации в зоне кишечных анастомозов [6].

Использование в медицине аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (АОТ), способствовало появлению новых способов лечения целого ряда патологий, обеспечивая способность влияния на процесс

воспаления, репарации за счет присутствия факторов роста и секреторных белков, а также процесс заживления на клеточном уровне. При этом АОТ является доступным и безопасным источником аутогенных факторов роста, действующих на процесс регенерации благодаря наличию в α -гранулах тромбоцитов биологически активных белков (фибрин, фибронектин и витронектин), цитокинов, хемокинов, мембранных гликопротеидов, управляющих процессом воспаления, клеточными кооперациями и участвующих в заживлении ран [7].

Данные свойства АОТ определяет спектр направлений ее применения в разработке новых способов управления регенерацией тканей и в частности процессом заживления кишечных анастомозов.

Цель – дать сравнительную макро- и микроскопическую морфологическую оценку динамике заживления кишечного анастомоза в раннем и позднем послеоперационном периоде при местном инъекционном применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и без ее использования в эксперименте.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполняли на 30 кроликах-самцах породы «Советская шиншилла» с массой 2,0–2,5 кг. Перед включением в эксперимент всех животных подвергали карантину в течение 21 дня, они ежедневно осматривались ветеринарным врачом для оценки соматического статуса. Кроликов содержали в индивидуальных клетках со свободным доступом к воде и гранулированному корму. Для исключения влияния на конечный результат эксперимента дополнительных факторов, связанных с индивидуальными физиологическими особенностями, и с целью стандартизации условий течения процесса регенерации кишечного анастомоза исследование осуществляли в пределах одного организма. Все оперативные вмешательства выполнялись одним хирургом. Экспериментальное исследование проведено с учетом правил лабораторной практики, стандартизации методик исследования и одобрены этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО ВолГМУ) Минздрава России (протокол № 2022/141 от 17.06.2022 г.).

В асептических условиях и под общей внутривенной анестезией («Золетил 100» в дозировке 0,5 мг/кг) выполняли срединную лапаротомию стандартных размеров (5 см). После выведения в рану и мобилизации тонкой кишки проводили энтеротомию с наложением однорядного тонкокишечного анастомоза «конец в конец» (контроль) на расстоянии 15 см проксимальнее от илеоцекального угла. Затем, отступив на 30 см проксимальнее от контрольного анастомоза, выполняли вторую энтеротомию (сравнение), техническим этапом которой являлось введение АОТ в мышечный слой раневого края стенки кишки с использованием инъекционной иглы размером 32G и инсулинового шприца (1 мл) [8, 9]. Все анастомозы выполняли однорядным узловым серозно-мышечно-подслизистым швом с использованием атравматического шовного материала «VICRYL 4-0» (Ethicon, USA).

Сравнительную морфологическую оценку состояния зон кишечных анастомозов проводили в группах по 10 животных на 3, 7, 14 сутки исследования. В указанные контрольные сроки кроликам под внутривенным наркозом выполняли релапаротомию, ревизию брюшной полости, оценивая степень стенозирования просвета кишечного анастомоза с использованием формулы расчета индекса стенозирования кишечного анастомоза [10], измеряя диаметр кишки в зоне анастомоза и на 2 см проксимальнее и дистальнее анастомоза.

Оценку послеоперационного адгезиогенеза в области анастомоза осуществляли с использованием балльной шкалы Van der Ham et al., где 0 – нет адгезии, 1 – минимальные спайки, в основном между анастомозом и сальником, 2 – умеренное сращение между сальником и анастомозом или между кишечником и анастомозом, 3 – тяжелые и протяженные спайки с возможным образованием абсцессов [11]. При макроскопии после определения морфологического типа каждой обнаруженной спайки рассчитывали уровень спаечного процесса (УСП) в зоне кишечного анастомоза. Для оценки УСП в зоне кишечного анастомоза в каждой группе определяли усредненные постоянные величины: для тяжевых, нитевидных и паутинных спаек – длина, площадь сечения каждого вида; для пленчатых и плоскостных – длина, толщина и площадь спаек.

Расчет производили с помощью разработанной ранее формулы оценки УСП, позволяющей его выразить в абсолютных величинах:

$$V_{\text{спаяк}}(\text{УСП}) = \sum l_{\text{тяж.}} \pi (d_{\text{тяж.}} / 2)^2 + \sum l_{\text{нитев.}} \pi (d_{\text{нитев.}} / 2)^2 + \sum l_{\text{паут.}} \pi (d_{\text{паут.}} / 2)^2 + \\ + \sum S_{\text{пленч.}} h_{\text{пленч.}} + \sum S_{\text{плоск.}} h_{\text{плоск.}},$$

Где, V – объем, см³,

l – длина спайки, см;

d – диаметр поперечного сечения спайки, см;

S – площадь спайки, см²;

h – толщина спайки, см.

Данный способ обеспечивает достоверность результатов и прост в исполнении [12].

После завершения макроскопической оценки осуществляли забор биопсийного материала – зоны наложенных анастомозов (контроль и сравнение). Материал фиксировали в 10 % формалине, осуществляли стандартную проводку материала в спиртах восходящей концентрации, заливку в парафиновые блоки и изготовление серийных срезов, депарафинизацию, окраску гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону. Микроскопическое исследование препаратов выполнял патологоанатом, не имеющий сведений о принадлежности гистологических препаратов к группам исследования. После забора биопсийного материала осуществляли эвтаназию находящихся под наркозом экспериментальных животных с помощью передозировки анестетиком [13, 14]. Обработку и анализ полученных данных производили в программе Microsoft Office 2021 (USA) с надстройкой анализа данных (Analyze data). Количественные показатели были выражены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая выборки, а m – стандартное отклонение, достоверность оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни, уровень значимости изменений относительно контрольной группы считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Все животные дожили до конца экспериментального исследования. Клинических признаков послеоперационных осложнений не отмечалось. Стул у всех обследованных кроликов наблюдался с конца первых суток.

При макроскопической оценке на 3, 7 и 14 сутки экспериментального исследования признаков перитонита и несостоятельности кишечных анастомозов, а также наличия абсцессов в области кишечного анастомоза не наблюдалось.

На третьи сутки эксперимента в 10 % случаев в зоне анастомозов с применением АОТ и у 20 % контрольных анастомозов наблюдались признаки отека и отложения фибрина.

При оценке спаечного процесса по шкале Van der Ham были получены значения, отраженные в таблице 1.

Таблица 1. Оценка спаечного процесса в динамике 14 дней (шкала Van der Ham)

Table 1. Assessment of the adhesion process over 14 days (Van der Ham)

Период исследования, сут.	Анастомоз с применением АОТ, балл	Контрольный анастомоз, балл
3	$1,2 \pm 0,45$	$1,33 \pm 0,51$
7	$1,5 \pm 0,55$	$1,42 \pm 0,53$
14	$1,4 \pm 0,54$	$1,6 \pm 0,89$

Показатели оценки спаечного процесса на 3, 7, 14 сутки продемонстрировали отсутствие достоверного различия баллов адгезиогенеза в группе с применением АОТ по сравнению с контролем ($p > 0,05$), что говорит об отсутствии признаков увеличения количества образовавшихся сращений в зоне кишечного анастомоза.

При сравнительной оценке уровня спаечного процесса (см^3) в зоне кишечного анастомоза на 3, 7 и 14 сутки эксперимента получены значения, представленные в таблице 2. При анализе данных была выявлена тенденция к нарастанию УСП в зоне изучаемых анастомозов к 14 суткам эксперимента, однако в зоне анастомоза с применением АОТ на 7 и 14 сутки исследования УСП был достоверно ниже.

Таблица 2. Уровень спаечного процесса в динамике 14 дней

Table 2. The level of the adhesion process over 14 days

Период исследования, сут.	УСП анастомоз с применением АОТ, см^3	УСП контрольный анастомоз, см^3	Значимость различий
3	$0,346 \pm 0,049$	$0,435 \pm 0,094$	$U = 12^*, p = 0,646$
7	$0,414 \pm 0,01$	$0,558 \pm 0,011$	$U = 5,5^*, p < 0,05$
14	$0,621 \pm 0,17$	$0,784 \pm 0,22$	$U = 2^*, p < 0,05$

Примечание: *U-критерий Манна – Уитни

Note: *Mann – Whitney U-test

При оценке стенозирования кишечного анастомоза выявлено его максимальное значение на третьи сутки в обеих группах. В последующий период в обеих группах отмечалось снижение индекса к 14 суткам, с достоверно меньшими его значениями в группе с применением АОТ (табл. 3).

Таблица 3. Индекс стенозирования анастомоза в динамике 14 дней
Table 3. The anastomosis stenosis index over 14 days

Период исследования, сут.	Анастомоз с применением АОТ	Контрольный анастомоз	Значимость различий
3	$14,75 \pm 6,96$	$28,4 \pm 7,4$	$U = 9^*, p < 0,01$
7	$10,05 \pm 4,08$	$16,91 \pm 5,84$	$U = 21,5^*, p = 0,017$
14	$9,77 \pm 3,24$	$13,41 \pm 3,63$	$U = 25,5^*, p = 0,035$

Примечание: *U-критерий Манна-Уитни по отношению к контрольной группе

Note: *Mann-Whitney U-test, relative to the control group

Микроскопическая (гистологическая) оценка динамики регенерации кишечного анастомоза без и с использованием АОТ на 3, 7 и 14 сутки по сравнению с гистологической картиной интактного кишечника экспериментального животного показала результаты, отраженные на рис. 1, 2.

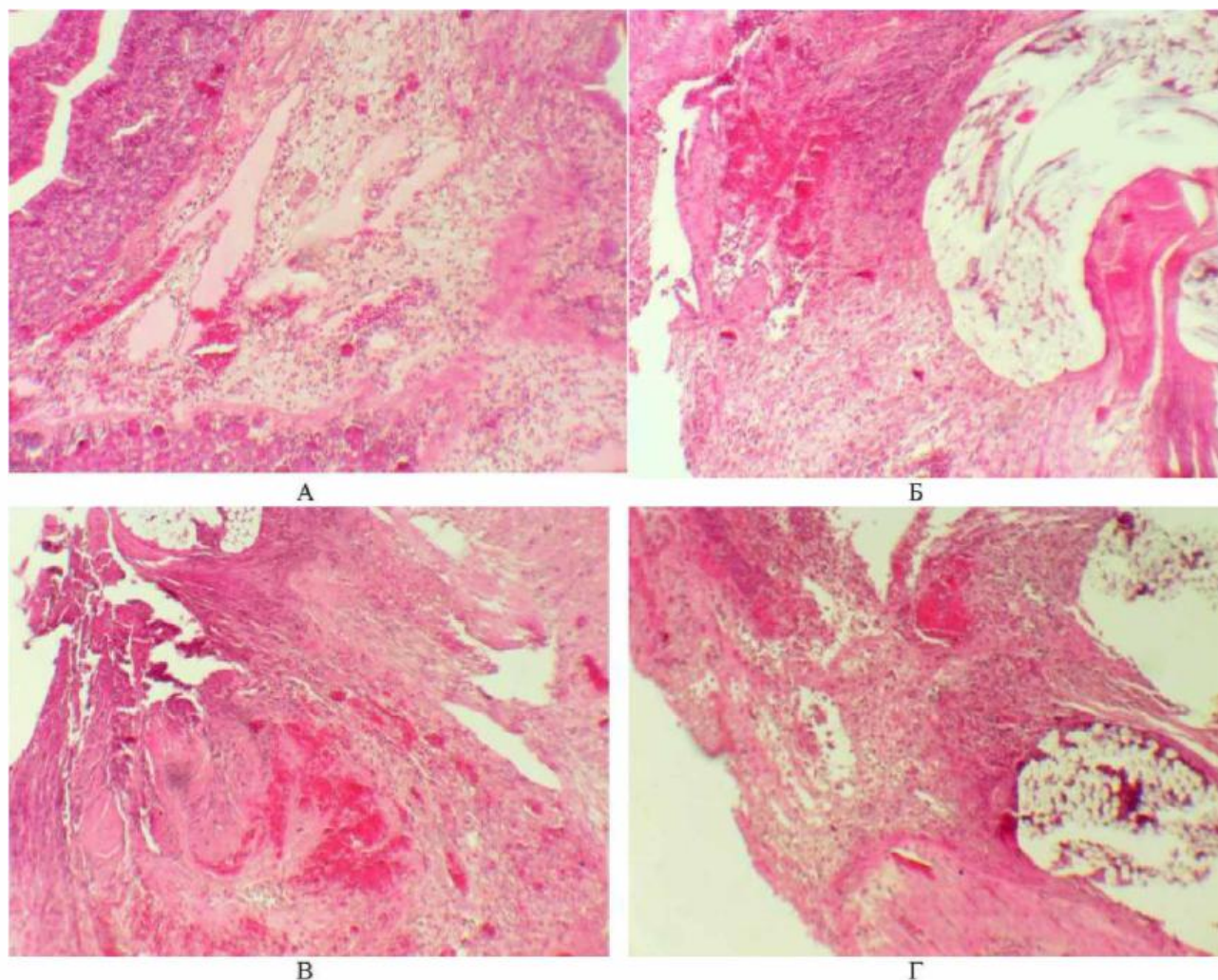


Рисунок 1. Зона анастомоза тонкого кишечника, группа без применения аутоплазмы (3 сутки):
А, Б – воспалительная лимфогистиоцитарная инфильтрация, полнокровие и единичные тромбозы сосудов.
Зона анастомоза тонкого кишечника, группа с интраоперационной инъекцией аутоплазмы (3 сутки):
В, Г – выраженный отек, умеренная лейкоцитарная инфильтрация, полнокровие сосудов, признаки кровоизлияний. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 40$

Figure 1. Small intestinal anastomosis zone, group without autoplasm (day 3):
А, Б – inflammatory lymphohistiocytic infiltration, fullness and isolated vascular thromboses.
Small intestinal anastomosis zone, group with intraoperative autoplasm injection (day 3):
В, Г – severe edema, moderate leukocyte infiltration, vascular fullness, signs of hemorrhage.
Hematoxylin and eosin staining. Zoom $\times 40$

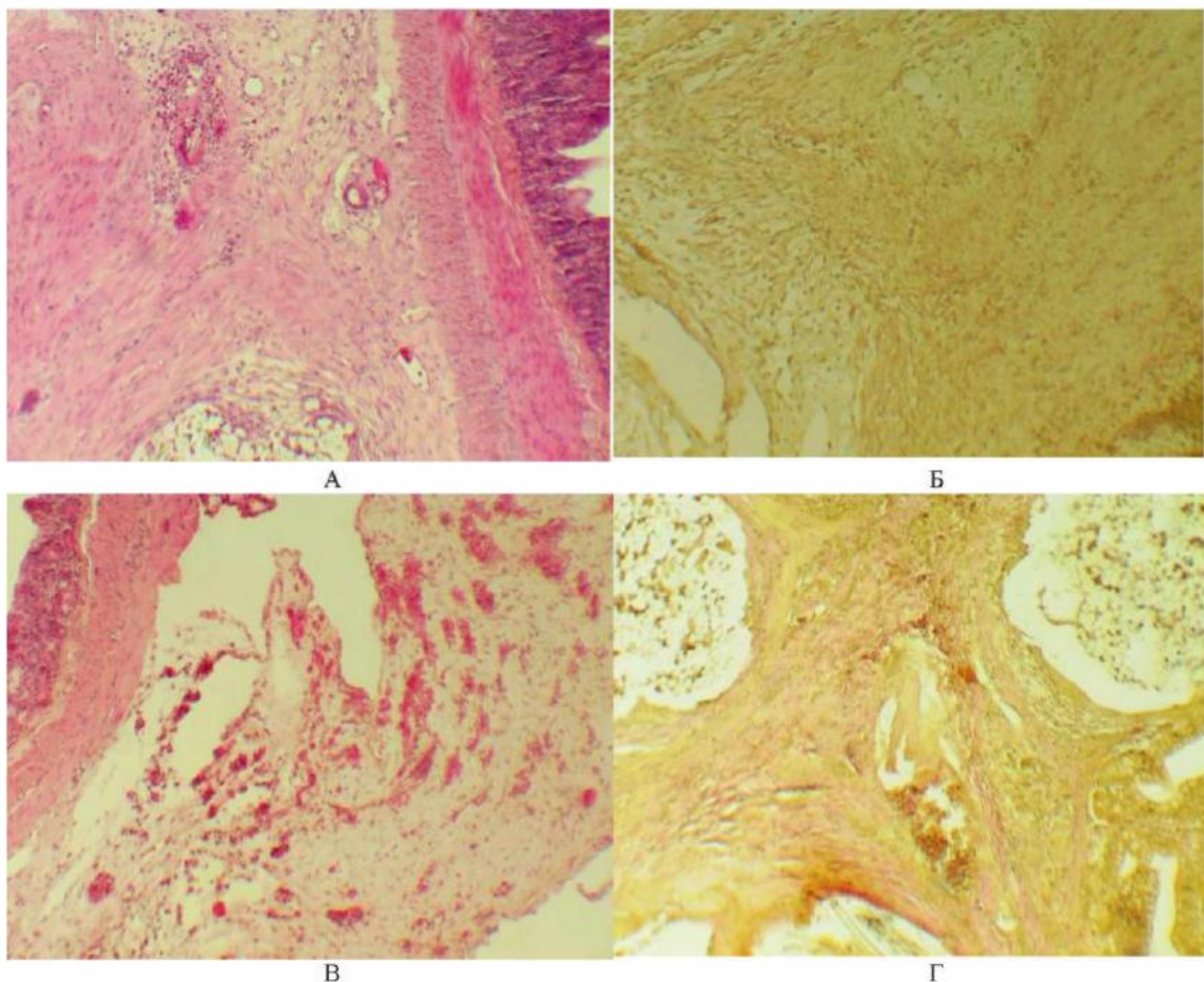


Рисунок 2. Зона анастомоза тонкого кишечника, группа без применения аутоплазмы (14 сутки):

А, Б – нечеткие очертания грануляционной ткани, признаки новообразования сосудов, распространенная воспалительная смешанная инфильтрация, представленная макрофагами, примесью эозинофилов, признаки геморрагий

Зона анастомоза тонкого кишечника, группа с интраоперационной инъекцией аутоплазмы (14 сутки):

В, Г – признаки выраженного формирования грануляционной ткани с обилием фибробластов и сетью новообразованных кровеносных сосудов, участки с рыхлыми коллагеновыми волокнами, признаки слабо выраженной воспалительной смешанной инфильтрации, представленной макрофагами и лимфоцитами

Окраска гематоксилин-эозином (А, Б), окраска по Ван-Гизону (В, Г). Ув. ×40

Figure 2. Small intestinal anastomosis zone, group without autoplasm (day 14):

А, Б – unclear outlines of granulation tissue, signs of vascular neoplasm, widespread inflammatory mixed infiltration represented by macrophages, admixture of eosinophils, signs of hemorrhages

Small intestinal anastomosis zone, group with intraoperative injection of autoplasm (day 14):

В, Г – signs of pronounced formation of granulation tissue with an abundance of fibroblasts and a network of newly formed blood vessels, areas with loose collagen fibers, signs of mild inflammatory mixed infiltration represented by macrophages and lymphocytes

Hematoxylin and eosin staining (А, Б). Van Gieson staining (В, Г). Zoom ×40

На третьи сутки исследования в обеих группах в зоне анастомоза отмечается выраженный отек (+++), однако в группе без применения АОТ отмечается отечность в слизистой и подслизистой оболочках, примыкающих к зоне анастомоза, а также очаговая десквамация поверхностного эпителия. В группе без применения АОТ признаки выраженной воспалительной лимфогистиоцитарной инфильтрации (+++), представленной лейкоцитами (+++) с примесью лимфоцитов (++), по сравнению с экспериментальной группой, где в слизистой и подслизистом слоях в области анастомоза отмечалась

умеренная воспалительная инфильтрация (++) , представленная лейкоцитами (+++) с примесью лимфоцитов (+) и эозинофилов (+), а слизистая кишечника была густо наполнена ворсинками, кроме того отмечалось увеличение количества бокаловидных клеток.

На седьмые сутки в группе без применения АОТ сохраняется выраженный отек (+++) с распространением на все слои кишечной стенки, с выраженной (+++) смешанно-клеточной инфильтрацией, состоящей из полиморфно-клеточных лейкоцитов (+++), моноцитов, эозинофилов (+++), плазмочитов и фибробластов (+) по сравнению с группой с применением АОТ, где отмечалась умеренно-выраженная воспалительная реакция в зоне анастомоза (++) , которая характеризовалась преобладанием мононуклеарных элементов над полиморфноядерными лейкоцитами, а также увеличением числа в смешанном клеточном составе макрофагов, лимфоцитов и эозинофилов.

На 14 сутки исследования в контрольной группе сохранялась воспалительная смешанная инфильтрация (++) , представленная макрофагами и примесью эозинофилов, с сохранением в 60 % препаратов признаков геморрагий по сравнению с экспериментальной группой, где в 40 % микропрепаратов отмечались признаки слабо выраженной воспалительной смешанной инфильтрации (+), включающей макрофаги и лимфоциты в зоне анастомоза.

В контрольной группе (без применения АОТ) на третьи сутки отмечали признаки нарушения кровообращения в виде полнокровия сосудов (+++) и единичных тромбозов (+). Наблюдались обширные и очаговые кровоизлияния, затрагивающие не только зону анастомоза, но и подслизистый, мышечный и серозный слои, местами с нитями фибрина. В подслизистом слое выявляли солитарные фолликулы с гиперплазией. К седьмым суткам сохранялись морфологические признаки нарушения микроциркуляции в виде очаговых кровоизлияний, стаза и тромбоза сосудов, однако на 14 сутки исследования в зоне анастомоза обнаруживали нечеткие очертания грануляционной ткани (+) с признаками новообразования сосудов (+).

При сравнительном морфологическом анализе в экспериментальной группе (с применением АОТ) на третьи сутки отмечали умеренно выраженные признаки расстройства кровообращения (++) в виде полнокровия, а также единичные кровоизлияния, однако к седьмым суткам, по сравнению с контрольной группой, по периметру кишечного анастомоза прослеживалась линия новообразованной грануляционной ткани (++) с большим количеством молодых, вновь образованных кровеносных сосудов (++) , что свидетельствует о явном ускорении процессов неоангиогенеза. При оценке препаратов на 14 сутки обнаруживали выраженные признаки формирования грануляционной ткани (+++) с признаками новообразования сосудов (+++), зона анастомоза была четко очерчена грануляционной тканью с обилием фибробластов и сетью новообразованных кровеносных сосудов, а со стороны серозной оболочки во всех препаратах обнаруживали участки с рыхлыми коллагеновыми волокнами, с положительной реакцией при окраске по Ван-Гизону, свидетельствующие о более быстром развитии процесса репарации ткани в зоне кишечного анастомоза.

Закключение. Полученные экспериментальные данные характеризуют отсутствие признаков усиления адгезиогенеза при использовании стимуляции заживления анастомоза интраоперационной инъекцией аутоплазмы, снижение уровня спаечного процесса, что можно связать со способностью аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, уменьшать выраженность воспалительного ответа и стимулировать неоангиогенез. Оценка стенозирования зоны кишечного анастомоза при применении аутоплазмы показала достоверное снижение индекса стенозирования анастомоза. Выявлена способность интраоперационного применения аутоплазмы обеспечивать ускорение процесса тканевой дифференцировки, стимуляцию неоангиогенеза, уменьшение периода проявления признаков воспалительного ответа в зоне кишечного анастомоза, что демонстрирует потенциал использования данного способа для повышения эффективности регенерации кишечного анастомоза.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Буянов В. М., Егиев В. Н., Удотов О. А. Хирургический шов. Москва: Рапид-принт, 1993. 102 с.
2. Leichtle S. W., Mouawad N. J., Welch K. B. et al. Risk factors for anastomotic leakage after colectomy // *Diseases of the Colon & Rectum*. 2012. Vol. 55, no. 5. P. 569–575.
3. Nordentoft T., Sørensen M. Leakage of colon anastomoses: development of an experimental model in pigs // *European Surgical Research*. 2007. Vol. 39, no. 1. P. 14–16.
4. Половинкин В. В., Проханов В. А., Завражнов А. А., Волков А. В., Халафян А. А. Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза после операций по поводу рака прямой кишки // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013. № 7. С. 106–112.
5. Поройский С. В., Морозов Е. А. Исследование особенностей микроциркуляции зоны дигестивного анастомоза в раннем и позднем послеоперационном периоде как предиктора его несостоятельности // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022. Т. 19, № 2. С. 105–110. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-105-110.
6. Агаев Э. К., Исмаиловой З. Э., Мамедов Т. Э. Профилактика несостоятельности швов кишечных анастомозов // *Новости хирургии*. 2022. Т. 30, № 1. С. 86–94. doi: 10.18484/2305-0047.2022.1.86.
7. Ачкасов Е. Е. и др. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике // *Биомедицина*. 2013. № 4. С. 46–59.
8. Пат. № 2801037 С1 РФ, МПК А61В 17/11, А61К 35/16, А61Р 43/00. Способ стимуляции регенерации кишечных анастомозов с использованием аутогенных факторов роста / Поройский С. В., Морозов Е. А., Поройская А. В.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ВолГМУ МЗ РФ. Заявл. 26.05.2022; опублик. 01.08.2023. № 2022114256.
9. Заявка на изобретение № 2023119155 РФ, МПК А61В 17/122. Устройство для интраоперационной фиксации стенки кишечника при инъекции препаратов в мышечный слой / Поройский С. В., Морозов Е. А., Морозова А. В., Поройская Н. С., Рыбин А. А.; Заявитель ФГБОУ ВО ВолГМУ МЗ РФ. Заявл. 14.03.2023; опублик. 16.09.2024. № 2023119155; Бюл. № 26.
10. Irvin T. T., Edwards J. P. Comparison of single-layer inverting, two-layer inverting, and everting anastomoses in the rabbit colon // *Journal of British Surgery*. 1973. Vol. 60b no. 6. P. 453–457.
11. Van der Ham A. C. et al. Effect of fibrin sealant on the healing colonic anastomosis in the rat // *Journal of British Surgery*. 1991. Vol. 78, no. 1. P. 49–53.
12. Пат. № 2202279 С2 РФ. Способ оценки спаечного процесса / Воробьев А. А., Баринаева Е. А., Барин А. С., Писарев В. Б., Москвичев С. М., Желтобрюхов В. Ф.; Заявитель и патентообладатель ВолГТУ. Заявл. 23.05.2001; опублик. 20.04.2003. № 2001114161/14.
13. Миронов А., Бунатян Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Москва: Гриф и К. 2012. Ч. 1. С. 944.
14. Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. URL: https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_rus.pdf.

References

1. Buyanov V. M., Egiev V. N., Udotov O. A. *Khirurgicheskiy shov* = Surgical suture. Moscow: Rapid-print; 1993: 102 p. (In Russ.)
2. Leichtle S. W., Mouawad N. J., Welch K. B. et al. Risk factors for anastomotic leakage after colectomy. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2012; 55 (5): 569–575.
3. Nordentoft T., Sørensen M. Leakage of colon anastomoses: development of an experimental model in pigs. *European Surgical Research*. 2007; 39 (1): 14–16.
4. Polovinkin V. V., Prohanov V. A., Zavrazhnov A. A., Volkov A. V., Khalafyan A. A. Risk factors for the development of colorectal anastomotic failure after surgery for rectal cancer. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* = *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013; 7: 106–112 (In Russ.).
5. Poroisky S. V., Morozov E. A. Investigation of microcirculation peculiarities in the zone of digestive anastomosis during early and delayed postoperative period as a predictor of its insufficiency. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* = *Journal of Volgograd State Medical University*. 2022; 19 (2): 105–110. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-105-110 (In Russ.).
6. Aghayev E. K., Ismayilova Z. E., Mamedov T. E. Prevention of Suture Insufficiency in Intestinal Anastomoses. *Novosti khirurgii* = *Surgical News*. 2022; 30 (1): 86–94. doi: 10.18484/2305-0047.2022.1.86 (In Russ.).
7. Achkasov E. E., Bezuglov E. N., Ulyanov E. N., Ulyanov A. A., Kurshev V. V., Repetyuk A. D. Application platelet-rich plasma in clinical practice. *Biomeditsina* = *Journal Biomed*. 2013; 1 (4): 46–59 (In Russ.).
8. Poroisky S. V., Morozov E. A., Poroiskaya A. V. Patent No. 2801037 C1 RF, IPC A61B 17/11, A61K 35/16, A61P 43/00. Method for stimulating regeneration of intestinal anastomoses using autogenous growth factors. Appl. 26.05.2022; publ. 01.08.2023. No. 2022114256 (In Russ.).
9. Poroisky S. V., Morozov E. A., Morozova A. V., Poroiskaya N. S., Rybin A. A. Invention application No. 2023119155 RF, IPC A61B 17/122. Device for intraoperative fixation of the intestinal wall during injection of drugs into the muscular layer. Appl. 14.03.2023; publ. 16.09.2024. No. 2023119155; Bulletin No. 26 (In Russ.).

10. Irvin T. T., Edwards J. P. Comparison of single-layer inverting, two-layer inverting, and everting anastomoses in the rabbit colon. *Journal of British Surgery*. 1973; 60 (6): 453–457.
11. Van der Ham A. C. et al. Effect of fibrin sealant on the healing colonic anastomosis in the rat. *Journal of British Surgery*. 1991; 78 (1): 49–53.
12. Vorobev A. A., Barinova E. A., Barinov A. S., Pisarev V. B., Moskvichev S. M., Zheltobryukhov V. F. Patent No. 2202279 C2 RF. Method for assessing the adhesive process. Appl. 23.05.2001; publ. 20.04.2003. No. 2001114161/14 (In Russ.).
13. Mironov A. N., Bunyatyan N. D. et al. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Moscow: Vulture and K; 2012: part 1; 944 p. (in Russ.).
14. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and Council of the European Union of 22 Sept 2010 on animal protection, used in the scientific purposes. URL: https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_rus.pdf (In Russ.).

Информация об авторах

С. В. Поройский, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой экстремальной медицины и безопасности жизнедеятельности, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-6990-6482, e-mail: poroyskiy@mail.ru;

Е. А. Морозов, ассистент кафедры урологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0001-9495-3424, e-mail: egor050795@rambler.ru;

А. В. Поройская, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: poroiskaja@rambler.ru;

А. В. Морозова, ветеринарный врач, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: a.morozova@vet-service.ru.

Information about the authors

S. V. Poroyskiy, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-6990-6482, e-mail: poroyskiy@mail.ru;

E. A. Morozov, Assistant of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0001-9495-3424, e-mail: egor050795@rambler.ru;

A. V. Poroyskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: poroiskaja@rambler.ru;

A. V. Morozova, Veterinarian, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation, e-mail: a.morozova@vet-service.ru.

Статья поступила в редакцию 11.11.2024; одобрена после рецензирования 13.11.2024; принята к публикации 29.11.2024.

The article was submitted 11.11.2024; approved after reviewing 13.11.2024; accepted for publication 29.11.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-018.2-007.17-097.1/.3-053.6-055.2

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-78-84>

3.1.4. Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

3.2.7. Аллергология и иммунология
(медицинские науки)

СЫВОРОТОЧНЫЕ УРОВНИ ОТДЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

Наталья Анатольевна Резниченко¹, Елена Викторовна Золото²,
Эдуард Апетнакович Майлян², Денис Александрович Лесниченко²,
Александр Сергеевич Прилуцкий², Андрей Эдуардович Багрий²,
Ольга Арнольдовна Трунова², Илона Гурамовна Немсадзе²

¹Медицинская академия имени С. И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия

²Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия

Аннотация. Проблема дисплазии соединительной ткани обусловлена широким распространением среди населения, прогрессирующим характером течения заболевания, вовлечением в поражение различных органов и систем, достаточно высокой инвалидизацией пациентов и снижением трудоспособности. Цель – изучить сывороточное содержание отдельных про- и противовоспалительных цитокинов у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и нарушением менструального цикла. Обследовано 245 девочек-подростков в возрасте от 11 до 17 лет ($14,0 \pm 0,15$ лет). Среди них 176 пациенток, отнесенных к основной группе, характеризовались нарушением менструального цикла и наличием недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Контрольная группа была представлена условно здоровыми лицами женского пола аналогичного возраста в количестве 69 человек. В образцах сыворотки крови при помощи коммерческих иммуноферментных тест-систем определяли содержание интерлейкинов –ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, фактора некроза опухоли- α . Установлено, что при недифференцированной дисплазии соединительной ткани с нарушением менструального цикла у девочек-подростков концентрация в сыворотке крови провоспалительного ИЛ-6 увеличена по сравнению с группой контроля ($p = 0,002$), в то же время изменений в содержании ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и фактора некроза опухоли- α не выявлено ($p > 0,05$). Полученные данные характеризуют особенности цитокинового статуса при нарушениях менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков и могут быть использованы для разработки эффективных индивидуализированных схем диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, девочки-подростки, цитокины

Для цитирования: Резниченко Н. А., Золото Е. В., Майлян Э. А., Лесниченко Д. А., Прилуцкий А. С., Багрий А. Э., Трунова О. А., Немсадзе И. Г. Сывороточные уровни отдельных цитокинов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 4. С. 78–84. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-78-84>.

SERUM LEVELS OF SEVERAL CYTOKINES IN UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN ADOLESCENT GIRLS

Natal'ya A. Reznichenko¹, Elena V. Zoloto², Eduard A. Maylyan²,
Denis A. Lesnichenko², Aleksandr S. Prilutskiy², Andrey E. Bagriy²,
Ol'ga A. Trunova², Ilona G. Nemsadze²

¹Medical Academy named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

²M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia

Abstract. The problem of connective tissue dysplasia is caused by the widespread spread among the population, the progressive nature of the disease, the involvement of various organs and systems in the lesion, a sufficiently high disability of patients and a decrease in working capacity. The aim – of the study was to study the serum content of certain pro- and anti-inflammatory cytokines in adolescent girls with undifferentiated connective tissue dysplasia and menstrual cycle disorders. 245 adolescent girls aged 11 to 17 years were examined (14.0 ± 0.15 years). Among them, 176 patients assigned to the main group were characterized by menstrual irregularities and the presence of UCTD. The control group was represented by conditionally healthy females of the same age in the number of 69 people. The content of interleukins – IL-1 β , -4, -6, -10, -17A, and tumor necrosis factor- α were determined in blood serum samples using commercial enzyme immunoassay systems. It was found that in UCTD with menstrual cycle disorders in adolescent girls, the concentration of proinflammatory IL-6 in the blood serum increased ($p = 0.002$), at the same time, no changes in the content of IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-17A and tumor necrosis factor- α ($p > 0.05$) were detected. The obtained data characterize the features of cytokine status, in menstrual disorders against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescent girls and can be used to develop effective individualized schemes of diagnostic and therapeutic, and preventive measures.

Key words: undifferentiated connective tissue dysplasia; adolescent girls; cytokines

For citation: Reznichenko N. A., Zoloto E. V., Maylyan E. A., Lesnichenko D. A., Prilutskii A. S., Bagriy A. E., Trunova O. A., Nemsadze I. G. Serum levels of several cytokines in undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescent girls. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (4): 78–84. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-78-84> (In Russ.).

Введение. Проблема дисплазии соединительной ткани обусловлена широким распространением среди населения [1], прогрессирующим характером течения заболевания, вовлечением в поражение различных органов и систем, достаточно высокой инвалидизацией пациентов, обуславливающей снижение их трудоспособности [2]. Сообщается, что распространенность дисплазии соединительной ткани в популяции колеблется в пределах от 13 до 85 % [3]. В настоящее время различают две группы дисплазии соединительной ткани: дифференцированные и недифференцированные. К недифференцированным дисплазиям соединительной ткани (НДСТ) относят генетически гетерогенную группу нозологических форм, не укладывающихся в картину ни одного из известных наследственных заболеваний [4].

На этом фоне широкий интерес для специалистов представляет исследование особенностей иммунного статуса у лиц с НДСТ. Отдельный интерес представляет изучение цитокинового статуса, так как цитокины, наряду с координацией иммунных реакций, участвуют и в регуляции коллагеногенеза, генетически обусловленный дефект которого лежит в основе возникновения диспластических проявлений [5]. Существуют работы, описывающие результаты оценки содержания про- и противовоспалительных цитокинов на фоне развития дисплазии соединительной ткани у лиц различного пола и возраста [6, 7]. В то же время исследования по изучению цитокинового профиля при НДСТ среди девочек-подростков в доступной литературе не обнаружены.

Цель – изучить сывороточное содержание отдельных про- и противовоспалительных цитокинов у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и нарушением месячного цикла.

Материалы и методы. Дизайн работы представлял собой исследование типа «случай – контроль». В исследовании, проведенном на базе Донецкого государственного медицинского университета имени М. Горького, принимали участие 245 девочек-подростков в возрасте от 11 до 17 лет (среднее значение – $14,0 \pm 0,15$ лет). Из них 176 пациенток характеризовались наличием нарушений месячного цикла (НМЦ) и НДСТ, они составили основную группу. В контрольную группу вошли 69 условно

здоровых девочек-подростков. Все участники предоставляли письменное добровольное информированное согласие. На проведение исследований было получено разрешение локального этического комитета ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (протокол No 27/5-1 от 14.04.2021 г.).

Для постановки диагноза НДСТ использовали критерии Т. Милковска-Димитровой [8]. Диагноз подтверждали в случае наличия двух больших или одного большого и двух малых критериев. К большим критериям относились артралгии невоспалительного и нетравматического характера длительно-стью более трех месяцев и гипермобильность суставов. В качестве малых критериев выступали: марфаноидный фенотип, характерные изменения кожи («тонкая кожа», «растяжимая кожа», симптом «папиросной бумаги»), вывих/подвывих более чем одного сустава или повторяющиеся вывихи в одном суставе. Среди НМЦ у девочек-подростков с НДСТ были зарегистрированы такие проявления, как раннее наступление менархе, симптомы дисменореи, гипоменструальный синдром, маточные кровотечения пубертатного периода. Все пациентки основной группы состояли на диспансерном учете у врача-терапевта, детского эндокринолога, ортопеда.

Критериями исключения из исследования являлись: прием иммуносупрессивных или противовоспалительных препаратов (глюкокортикостероиды, цитостатики и др.), хронические воспалительные заболевания, заболевания печени и почек, эндокринопатии и метаболические расстройства (сахарный диабет, тиреоидит и др.), отставание или опережение полового развития, гематологические и психические заболевания, неопластические процессы, аутоиммунные заболевания (ревматизм, системные заболевания соединительной ткани и др.).

Для определения содержания цитокинов сыворотку получали с использованием вакуумных систем для внутривенного забора крови с активатором свертывания («HEBEI XINLE SCI AND TECH CO., LTD», КНР) после центрифугирования в течение 10 мин. при 3 000 об./мин.

В образцах сыворотки обследуемых с помощью тест-систем для иммуноферментного анализа исследовали содержание интерлейкинов: ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухолей α – ФНО- α (тест-системы «Интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ», «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» производства АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Российская Федерация) и ИЛ-17А (тест-система «Human IL-17A ELISA Kit» производства компании «eBiosciences», США). Аналитическая чувствительность и диапазон измерений использованных тест-систем представлен в табл. 1.

Таблица 1. Перечень исследованных цитокинов и характеристики наборов реагентов
Table 1. List of cytokines studied and characteristics of reagent kits

Производитель	Показатель	Чувствительность / диапазон измерений, пг/мл
«Вектор-Бест»	ИЛ-1 β	1,0 / 0–250,0
	ИЛ-4	0,4 / 0–100,0
	ИЛ-6	0,5 / 0–300,0
	ИЛ-10	1,0 / 0–500,0
	ФНО- α	1,0 / 0–250,0
«eBiosciences»	ИЛ-17А	0,5 / 1,6–100,0

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу MedCalc® Statistical Software version 20 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Предварительно с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) анализировали распределение полученных показателей на нормальность. Принимая во внимание, что характер распределения анализируемых данных был отличен от нормального, результаты представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3). Сравнение двух независимых выборок (основная и контрольная группа) осуществляли с использованием теста Манна – Уитни. Достоверной величиной уровня значимости считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ содержания исследуемых цитокинов в сыворотке крови обследованных девочек-подростков показал статистически значимое повышение концентрации ИЛ-6 ($p = 0,002$) в основной группе обследованных (рис.). Содержание указанного цитокина в сыворотке здоровых обследованных составило 1,10 (0,40–1,60) пг/мл, в то время как девочки-подростки с НДСТ и НМЦ характеризовались уровнем ИЛ-6, составившим 1,60 (0,90–2,40) пг/мл.

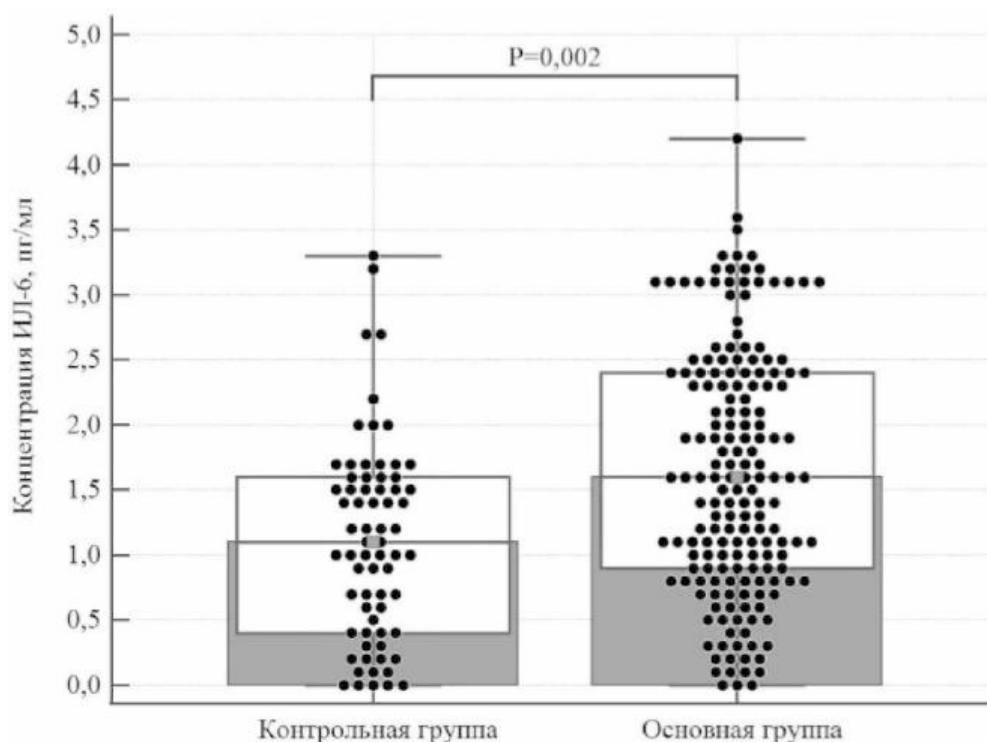


Рисунок. Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови девочек-подростков с НМЦ и НДСТ, пг/мл
Figure. IL-6 content in the blood serum of adolescent girls with MCD and UCTD, pg/ml

Наряду с этим не были установлены достоверные различия ($p > 0,05$) между группами девочек-подростков по сывороточным показателям ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и ФНО- α (табл. 2).

Таблица 2. Содержание цитокинов в сыворотке крови девочек-подростков с НДСТ на фоне НМЦ
Table 2. The content of cytokines in the blood serum of adolescent girls with UCTD against the background of MCD

Показатель, пг/мл	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1–Q3) среди девочек-подростков		p между группами
	здоровых (контрольная группа, $n = 69$)	с НМЦ и НДСТ (основная группа, $n = 176$)	
ИЛ-1 β	1,90 (1,58–2,43)	2,10 (1,40–2,80)	0,352
ИЛ-4	1,90 (1,10–2,63)	1,95 (1,30–2,65)	0,578
ИЛ-10	2,50 (2,10–3,80)	3,10 (2,10–4,25)	0,101
ИЛ-17А	1,50 (0,90–2,40)	1,90 (1,10–2,80)	0,187
ФНО- α	0,10 (0,00–0,40)	0,00 (0,00–0,30)	0,557

Выполненные исследования позволили установить особенности сывороточного содержания отдельных цитокинов у пациенток, характеризующихся присутствием НДСТ. Установлено, что наличие НДСТ у девочек-подростков с НМЦ характеризуется достоверным увеличением сывороточной концентрации провоспалительного ИЛ-6 ($p = 0,002$).

Полученные результаты в целом находят отражение в существующих на данный момент представлениях о влиянии иммунной системы на развитие НДСТ. В частности, отдельные исследователи указывают на наличие повышенного содержания ряда провоспалительных цитокинов в сыворотке пациентов с различными признаками (фенами) данного заболевания [9]. Так, повышение концентрации ИЛ-6 было зарегистрировано у лиц с пролапсом митрального клапана [10]. L. J. Ricker et al. выявили повышение уровня ИЛ-6 у пациентов с отслойкой сетчатки [11]. Зарегистрировано выраженное повышение ИЛ-6 у больных с тяжелой миопией – внутренним феном НДСТ [12]. Одним из признаков НДСТ является наличие келоидных рубцов [13]. В ходе исследования 42 пациентов с наличием келоидных рубцов было установлено достоверное повышение у них сывороточного содержания гранулоцитарных и гранулоцитарно-моноцитарных колониестимулирующих факторов, а также ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-13 [14].

Вероятно, выявленное повышение уровня ИЛ-6 при сочетании НДСТ с НМЦ является отражением общих закономерностей патогенеза дисплазии соединительной ткани. Увеличение сывороточной

концентрации ИЛ-6 при НДСТ может свидетельствовать о развитии у данных пациентов компенсаторной реакции, которая направлена на ускорение созревания фибробластов и стимуляцию синтеза коллагена, что, в свою очередь, в определенной мере способствует предупреждению развития выраженных диспластических изменений и осложнений. Известно, что ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, который играет ключевую роль в реакциях острой фазы, регулирует пролиферацию, активацию и дифференцировку клеток, в том числе фибробластов [15]. Кроме того, данный цитокин индуцирует выработку коллагена фибробластами кожи и других органов [16] в присутствии передачи сигналов растворимым рецептором ИЛ-6.

Наряду с этим, необходимо учитывать и тот факт, что повышение концентрации ИЛ-6 может отражать наличие воспалительного процесса у девочек-подростков с НДСТ и НМЦ. В таком случае степень увеличения системной продукции провоспалительного цитокина может использоваться в качестве маркера для оценки степени тяжести патологического процесса. При этом следует обратить внимание на выявленное в данном исследовании умеренное увеличение концентраций ИЛ-6.

Возможно, что такое незначительное повышение синтеза цитокина отражает наличие при НДСТ с НМЦ хронического вялотекущего воспалительного процесса, которое необязательно сочетается с явными клиническими признаками патологии, а значит, не всегда своевременно распознается в клинической практике.

Заключение. Проведенные исследования установили, что при недифференцированной дисплазии соединительной ткани с нарушением менструального цикла у девочек-подростков увеличена концентрация в сыворотке крови провоспалительного маркера ИЛ-6 ($p = 0,002$). В то же время не обнаружены изменения уровней ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и ФНО- α ($p > 0,05$) у данной категории обследованных по сравнению с результатами, полученными у условно здоровых девочек-подростков аналогичного возраста. Полученные данные отражают особенности иммунной регуляции, в частности цитокинового статуса, при недифференцированной дисплазии соединительной ткани с нарушением менструального цикла у девочек-подростков.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Мартынов А. И., Нечаева Г. И. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т. 13, № 1–2. С. 137–209. doi: 10.14300/mnnc.2018.13037.
2. Кадурина Т. И., Абакумова Л. Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008. № 2. С. 15–20.
3. Генова О. А. Распространенность и некоторые клинико-патогенетические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков. Хабаровск, 2011. 24 с.
4. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2009. 702 с.
5. Ягода А. В., Гладких Н. Н. Состояние аутоиммунитета к коллагену и цитокиновый профиль у пациентов с пролапсом митрального клапана // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008. № 2. С. 30–33.
6. Аникин В. В., Беганская Н. С. Изменение цитокинового профиля как механизм адаптации при соединительнотканной дисплазии // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 3. С. 172.
7. Санеева Г. А. Цитокиновая регуляция и особенности аутоиммунитета при синдроме гипермобильности суставов // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016 Т. 11, № 23 С. 319–323. doi: 10.14300/mnnc.2016.11066.
8. Милковска-Димитрова Т., Каркашов А. Врожденная соединительнотканная малостойкость у децата. София: Медицина и физкультура, 1987. 190 с.

9. Бен Салха М., Репина Н. Б. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2016. № 4. С. 164–172. doi: 10.23888/PAVLOVJ20164164-172.
10. Нечаева Г. И., Надей Е. В., Лялюкова Е. А., Цикунова Ю. С. Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: роль провоспалительных цитокинов и адипокинов, генетические основы // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2017. Т. 5, № 16. С. 39–45.
11. Ricker L. J., Kijlstra A., Kessels A. G., de Jager W., Liem A. T., Hendrikse F., La Heij E. C. Interleukin and growth factor levels in subretinal fluid in rhegmatogenous retinal detachment: a case-control study // PLoS One. 2011. Vol. 6, no. 4. P. e19141. doi: 10.1371/journal.pone.0019141.
12. Yuan J., Wu S., Wang Y., Pan S., Wang P., Cheng L. Inflammatory cytokines in highly myopic eyes // Scientific Reports. 2019. Vol. 9, no 1. P. 3517. doi: 10.1038/s41598-019-39652-x.
13. Кан Н. Е., Амирасланов Э. Ю., Тютюнник В. Л. Балльная шкала недифференцированной дисплазии соединительной ткани в прогнозировании акушерских осложнений // Акушерство и гинекология. 2014. № 7. С. 7–9.
14. Nangole F. W., Ouyang K., Anzala O., Ogengo J., Agak G. W. Multiple Cytokines Elevated in Patients with Keloids: Is It an Indication of Auto-Inflammatory Disease? // Journal of Inflammation Research. 2021. No. 14. P. 2465–2470. doi: 10.2147/JIR.S312091.
15. Choy E., Rose-John S. Interleukin-6 as a multifunctional regulator: inflammation, immune response, and fibrosis // Journal of Scleroderma and Related. 2017. No. 2. P. S1–5. doi: 10.5301/jsrd.5000265.
16. Zheng M., Li H., Sun L., Brigstock D. R., Gao R. Interleukin-6 participates in human pancreatic stellate cell activation and collagen I production via TGF- β 1/Smad pathway // Cytokine. 2021. no. 143. P. 155536. doi: 10.1016/j.cyt.2021.155536.

References

1. Martynov A. I., Nechaeva G. I. Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical news of North Caucasus. 2018; 13 (1–2): 137–209. doi: 10.14300/mnnc.2018.13037 (In Russ.).
2. Kadurina T. I., Abbakumova L. N. Estimation of the severity of the nondifferentiated connective tissue dysplasia in children. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical news of North Caucasus. 2008; 2: 15–20 (In Russ.).
3. Genova O. A. Prevalence and some clinical and pathogenetic aspects of undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescents. Khabarovsk; 2011: 24 p. (In Russ.).
4. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Connective tissue dysplasia. A guide for doctors. St. Petersburg: ELMI-SPb; 2009: 702 p. (In Russ.).
5. Yagoda A. V., Gladkikh N. N. The state of autoimmunity to collagen and cytokine profile in patients with mitral valve prolapse. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical news of North Caucasus. 2008; 2: 30–33 (In Russ.).
6. Anikin V. V., Beganskaya N. S. Cytokine profile change as an adaptation mechanism in connective tissue dysplasia. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education. 2013; 3: 172 (In Russ.).
7. Saneeva G. A. Cytokine regulation and autoimmunity features in patients with joint hypermobility syndrome. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical news of North Caucasus. 2016; 11 (23): 319–323. doi: 10.14300/mnnc.2016.11066 (In Russ.).
8. Milkowska-Dimitrova T., Karkashov A. Congenital connective tissue dysplasia in children. Sofia: Medicine and physical culture; 1987: 190 p. (In Bulg.).
9. Ben Salha M., Repina N. B. Clinical diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia. Rossiiskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I. P. Pavlova = I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2016; 4: 164–172. doi: 10.23888/PAVLOVJ20164164-172 (In Russ.).
10. Nechaeva G. I., Nadey E. V., Lyalyukova E. A., Tsikunova Y. S. Malnutrition in patients with connective tissue dysplasia: the role of pro-inflammatory cytokines and adipokines, genetic foundations. Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistyykh zabolevaniy = International Heart and Vascular Disease Journal. 2017; 5 (16): 39–45 (In Russ.).
11. Ricker L. J., Kijlstra A., Kessels A. G., de Jager W., Liem A. T., Hendrikse F., La Heij E. C. Interleukin and growth factor levels in subretinal fluid in rhegmatogenous retinal detachment: a case-control study. PLoS One. 2011; 6 (4): e19141. doi: 10.1371/journal.pone.0019141.
12. Yuan J., Wu S., Wang Y., Pan S., Wang P., Cheng L. Inflammatory cytokines in highly myopic eyes. Scientific Reports. 2019; 9 (1): 3517. doi: 10.1038/s41598-019-39652-x.
13. Kan N. E., Amiraslanov Je. Ju., Tjutjunnik V.L. Scale undifferentiated connective tissue dysplasia in predicting obstetric complications. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology. 2014; 7: 7–9 (in Russ.).
14. Nangole F. W., Ouyang K., Anzala O., Ogengo J., Agak G. W. Multiple Cytokines Elevated in Patients with Keloids: Is It an Indication of Auto-Inflammatory Disease? Journal of Inflammation Research. 2021; 14: 2465–2470. doi: 10.2147/JIR.S312091.

15. Choy E., Rose-John S Interleukin-6 as a multifunctional regulator: inflammation, immune response, and fibrosis. *Journal of Scleroderma and Related*. 2017; 2: S1–5. doi: 10.5301/jsrd.5000265.
16. Zheng M., Li H., Sun L., Brigstock D. R., Gao R. Interleukin-6 participates in human pancreatic stellate cell activation and collagen I production via TGF- β 1/Smad pathway. *Cytokine*. 2021; 143: 155536. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155536.

Информация об авторах

Н. А. Резниченко, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия, e-mail: professorreznichenko@mail.ru;

Е. В. Золото, доктор медицинских наук, доцент, директор Научно-исследовательского института репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи; доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия, e-mail: elginas.i@mail.ru;

Э. А. Майлян, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия, e-mail: maylyan.ea@yandex.com;

Д. А. Лесниченко, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия, e-mail: lesnichenko.da@yandex.com;

А. С. Прилуцкий, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия, e-mail: aspr@mail.ru;

А. Э. Багрий, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия, e-mail: bagriyae@mail.ru;

О. А. Трунова, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия. e-mail: olgatrunov@yandex.ru;

И. Г. Немсадзе, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия, e-mail: inemsadze@bk.ru.

Information about the authors

N. A. Reznichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department, Medical Academy named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, e-mail: professorreznichenko@mail.ru;

E. V. Zoloto, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Research Institute; Associate Professor of the Department, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, e-mail: elginas.i@mail.ru;

E. A. Maylyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, e-mail: maylyan.ea@yandex.com;

D. A. Lesnichenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, e-mail: lesnichenko.da@yandex.com;

A. S. Prilutskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, e-mail: aspr@mail.ru;

A. E. Bagriy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, e-mail: bagriyae@mail.ru;

O. A. Trunova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, e-mail: olgatrunov@yandex.ru;

I. G. Nemsadze, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, e-mail: inemsadze@bk.ru.

Статья поступила в редакцию 02.04.2024; одобрена после рецензирования 20.11.2024; принята к публикации 29.11.2024.

The article was submitted 02.04.2024; approved after reviewing 20.11.2024; accepted for publication 29.11.2024.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.093:616.127-002:617-089.844
<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-85-91>

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
(медицинские науки)
3.1.20. Кардиология (медицинские науки)
3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

МИКРООРГАНИЗМЫ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ И COVID-19

Ольга Владимировна Петрова^{1,2}, Диана Камильевна Твердохлебова¹,
Сергей Александрович Шашин², Дина Максимовна Никулина²,
Владимир Николаевич Колесников¹

¹Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия

²Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. У пациентов с инфекционным эндокардитом вид и род микроорганизмов влияет на особенности течения послеоперационного периода. Цель – изучить структуру выделенных из крови микроорганизмов у пациентов с острым инфекционным эндокардитом, ассоциированным с COVID-19, и их взаимосвязь с развитием ранних послеоперационных осложнений. Предпринят ретроспективный анализ историй болезни 14 пациентов (11 мужчин и 3 женщин) с острым инфекционным эндокардитом, ассоциированным с COVID-19. При поступлении в стационар у всех пациентов производили трехкратное взятие крови для микробиологических исследований, которые были осуществлены на бактериологических анализаторах. Частота выделения микроорганизмов составила 28,57 %. Выявленные возбудители были представлены грамположительными (*Enterococcus faecalis*) и грамотрицательными бактериями (*Klebsiella pneumonia* и *Escherichia coli*). У всех пациентов с выделенной микрофлорой послеоперационный период осложнился пневмонией и сепсисом на фоне прогрессирующей сердечной и дыхательной недостаточности, их исход был неблагоприятным. При сопоставлении собственных данных с литературными обнаружено, что у наших пациентов частота выделения микроорганизмов составила 28,57 %, у зарубежных авторов – 100 %; у наших пациентов были выделены грамположительные и грамотрицательные бактерии, в зарубежной литературе – грамположительные; в наших случаях у пациентов с положительной культурой в 100 % случаев послеоперационный период протекал неблагоприятно, у зарубежных авторов – в 40 % случаев.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, новая коронавирусная инфекция, микрофлора, послеоперационный период

Для цитирования: Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Шашин С. А., Никулина Д. М., Колесников В. Н. Микроорганизмы и особенности течения послеоперационного периода у пациентов с инфекционным эндокардитом и COVID-19 // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 4. С. 85–91. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-85-91>.

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

MICROORGANISMS AND FEATURES OF THE COURSE OF THE POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS AND COVID-19

Ol'ga V. Petrova^{1,2}, Diana K. Tverdokhlebova¹, Sergey A. Shashin²,
Dina M. Nikulina², Vladimir N. Kolesnikov¹

¹Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. In patients with infective endocarditis, the type and genus of microorganisms influence the course of the postoperative period. Objective – to study the structure of microorganisms isolated from blood in patients with acute

infective endocarditis associated with COVID-19 and its relationship with the development of early postoperative complications. We retrospectively analyzed the case histories of 14 patients (11 men and 3 women) with acute infective endocarditis associated with COVID-19. On admission to the hospital, all patients underwent 3-fold blood sampling for microbiological studies, which were performed on bacteriological analyzers. The frequency of microorganisms' isolation amounted to 28.57 %. The detected pathogens were represented by Gram-positive (*Enterococcus faecalis*) and Gram-negative bacteria (*Klebsiella pneumonia* and *Escherichia coli*). In all patients with isolated microflora the postoperative period was complicated by pneumonia and sepsis against the background of progressive cardiac and respiratory failure, its outcome was unfavorable. When comparing our own data with literature data, it was found that the frequency of microorganism's isolation in our patients was 28.57 %, in foreign authors – 100 %; gram-positive and gram-negative bacteria were isolated in our patients, in foreign literature - gram-positive bacteria; in our patients with positive culture in 100% of cases the postoperative period was unfavorable, in foreign authors – in 40 % of cases.

Key words: infective endocarditis, new coronavirus infection, microflora postoperative period

For citation: Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Shashin S. A., Nikulina D. M., Kolesnikov V. N. Microorganisms and peculiarities of the course of the postoperative period in patients with infective endocarditis and COVID-19. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (4): 85–91. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-4-85-91> (In Russ.).

Введение. Инфекционный эндокардит (ИЭ) – заболевание бактериальной природы, характеризующееся преимущественным поражением сердечных клапанов. Частота развития ИЭ составляет около 20 % от всех сердечно-сосудистых заболеваний. Определение этиологического вида и рода возбудителя, циркулирующего в кровеносном русле, а также чувствительности микроорганизмов к лекарственным препаратам имеет важное значение для выбора тактики антибиотикотерапии [1].

В литературе имеются единичные данные о том, что вид возбудителя может влиять на особенности течения послеоперационного периода у пациентов с ИЭ, развитие послеоперационных осложнений и неблагоприятный исход хирургического лечения этого заболевания [2, 3]. Например, у наркоманов стафилококковый ИЭ коррелирует с развитием инфекционно-воспалительных заболеваний в раннем послеоперационном периоде [4, 5].

Цель – изучить структуру выделенных из крови микроорганизмов у пациентов с острым инфекционным эндокардитом, ассоциированным с COVID-19, и их взаимосвязь с развитием ранних послеоперационных осложнений.

Материал и методы. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 14 пациентов (11 мужчин и 3 женщин) с острым ИЭ, ассоциированным с COVID-19 (средний возраст пациентов составил $50,94 \pm 3,1$ лет). В период с 2020 по 2023 г. больные находились на лечении в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (г. Астрахань).

Все пациенты являлись реконвалесцентами по COVID-19. В среднем около трех месяцев (диапазон от одного до восьми месяцев) назад они перенесли COVID-19-ассоциированную пневмонию средней степени тяжести (КТ1 и КТ2). Диагностика COVID-19 осуществлялась с помощью ПЦР согласно действующим методическим рекомендациям. Подборка больных была сопоставима по возрасту и тяжести инфекционно-воспалительного процесса.

На догоспитальном этапе все пациенты получали антибактериальные препараты.

При поступлении в стационар тяжесть состояния больных была обусловлена выраженностью ИЭ и наличием сердечной недостаточности.

У всех пациентов производили трехкратное взятие крови для микробиологических исследований, которые осуществлялись в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации по работе с возбудителями инфекционных заболеваний человека III–IV групп патогенности [6]. Микробиологические исследования состояли из трех этапов:

- 1 этап – наличие микроорганизмов в крови определяли на бактериологическом анализаторе «Bact/Alert 3D 60» («bioMerieux», Франция) с использованием флаконов со средами;
- 2 этап – дифференцировку выделенных микроорганизмов из крови осуществляли на грамположительные и грамотрицательные бактерии с помощью окраски по Граму;
- 3 этап – идентификацию микроорганизмов до определения вида и рода выполняли на бактериологическом анализаторе «Vitek 2 Compact 30» («bioMerieux», Франция).

Анализ полученных данных был проведен с помощью пакета статистических программ Statistica v.10 (StatSoft Inc., США) и Excel Microsoft. Качественные признаки описаны простым указанием количества и доли в процентах.

Результаты. У четырех пациентов с ИЭ и COVID-19 из 14 были выделены из крови микроорганизмы, и они составили 28,57 %. У 10 (71,43 %) пациентов микроорганизмы не обнаружены.

Анализ структуры выделенных из крови микроорганизмов показал, что у двух пациентов (50 %) это оказалась грамположительная бактерия (*Enterococcus faecalis*) и такой же процент случаев (2 пациента, или 50 %) пришелся на грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*). То есть частота выделения из крови у пациентов с ИЭ и COVID-19 грамположительных и грамотрицательных бактерий была одинаковой.

Всем пациентам были выполнены операции клапанной коррекции. Анализ течения раннего послеоперационного периода у больных с ИЭ после перенесенного COVID-19 позволил их разделить на три группы (табл. 1).

Первая группа ($n = 4$) – пациенты с неблагоприятным исходом, которые находились в стационаре в среднем $15,75 \pm 3,83$ суток. Независимо от обнаруженной микрофлоры (табл. 1) послеоперационный период у всех больных в этой группе осложнился сердечно-сосудистой недостаточностью, которая потребовала назначения дополнительных доз кардиотонических препаратов, искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Длительная ИВЛ могла стать одним из факторов возникновения пневмонии с последующим прогрессированием и развитием сепсиса, на фоне которого развилась полиорганная недостаточность, приведшая к летальному исходу.

Вторая группа ($n = 6$) – пациенты с осложненным ранним послеоперационным периодом, но с благоприятным исходом. При исследовании у больных этой группы микроорганизмов из крови выделено не было. Больные пребывали в стационаре в среднем $15,5 \pm 2,2$ суток. Послеоперационный период у двух человек (33,33 %) осложнился почечно-печеночной недостаточностью, и у четырех (66,66 %) – нарушением ритма сердца.

Третья группа ($n = 4$) – пациенты с благоприятным исходом. Микроорганизмы из крови данной группы больных выделить не удалось. Пациенты пребывали в стационаре в среднем $9,0 \pm 0,6$ суток. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Таблица 1. Микроорганизмы и течение раннего послеоперационного периода у пациентов с ИЭ и COVID-19

Table 1. Microorganisms and course of early postoperative period in patients with infective endocarditis and COVID-19

№ пациента в группе	Микрофлора	Койко-дни	Послеоперационное осложнение	Исход
<i>1 группа пациентов</i>				
1	<i>Enterococcus faecalis</i>	7	Сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, пневмония, сепсис, почечно-печеночная недостаточность	Неблагоприятный. Причина смерти – полиорганная недостаточность
2	<i>Enterococcus faecalis</i>	24	Сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, пневмония, сепсис, почечно-печеночная недостаточность	Неблагоприятный. Причина смерти – полиорганная недостаточность
3	<i>Escherichia coli</i>	20	Сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, пневмония, сепсис, почечно-печеночная недостаточность	Неблагоприятный. Причина смерти – полиорганная недостаточность
4	<i>Klebsiella pneumonia</i>	12	Сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, пневмония, сепсис, почечно-печеночная недостаточность	Неблагоприятный. Причина смерти – полиорганная недостаточность
<i>2 группа пациентов</i>				
1	–	19	Почечно-печеночная недостаточность	Благоприятный
2	–	25	Почечно-печеночная недостаточность	Благоприятный
3	–	12	Нарушение ритма сердца	Благоприятный
4	–	12	Нарушение ритма сердца	Благоприятный
5	–	12	Нарушение ритма сердца	Благоприятный
6	–	13	Нарушение ритма сердца	Благоприятный
<i>3 группа пациентов</i>				
1	–	10	–	Благоприятный
2	–	8	–	Благоприятный
3	–	10	–	Благоприятный
4	–	8	–	Благоприятный

Таким образом, послеоперационные инфекционно-воспалительные заболевания (пневмония, сепсис), повлиявшие на течение и исход послеоперационного периода, развились в 100 % случаев только у пациентов 1 группы. У пациентов 2 и 3 групп послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений не наблюдалось. Вероятно, это в определенной степени повлияло на благоприятный исход лечения (табл. 1).

Обсуждение. ИЭ и COVID-19 сами по себе являются фатальными заболеваниями из-за развития и прогрессирования инфекционно-воспалительных осложнений [7]. На дооперационном этапе определить сроки хирургического лечения ИЭ, а также прогнозировать течение послеоперационного периода у таких пациентов очень сложно [2, 3].

Поскольку микробиологическое исследование крови является обязательным диагностическим и прогностическим методом при ИЭ [1], была поставлена цель – изучить не только структуру выделенных микроорганизмов из крови у пациентов с острым ИЭ и перенесенным ранее COVID-19, но и ее взаимосвязь с развитием ранних послеоперационных осложнений.

Исследование позволило выявить, что у пациентов с подтвержденной бактериальной обсемененностью крови в 100 % случаев послеоперационный период был осложнен инфекционно-воспалительными заболеваниями (пневмония, сепсис), что в совокупности с тяжестью течения основного заболевания приводило к неблагоприятному исходу. Развитие этих осложнений у больных с положительным результатом посева на гемокультуру с одинаковой частотой наблюдалось у пациентов как с грамположительной, так и грамотрицательной микрофлорой.

В доступной литературе мы нашли пять публикаций [7–11], посвященных исследованию исходов у пациентов с ИЭ и COVID-19. В них представлен ретроспективный анализ данных 12 пациентов с ИЭ, перенесших COVID-19 в среднем 4,5 месяца (3–8 месяцев) назад. Анализ литературных данных (возбудитель, койко-дни, течение послеоперационного периода и его исход) приведен в таблице 2.

Таблица 2. Данные пациентов, представленные в публикациях зарубежных авторов
Table 2. Patient data presented in publications of foreign authors

№ пациента	Микрофлора	Койко-дни	Послеоперационное осложнение	Исход
<i>Hussain et al. [7]</i>				
1	<i>Enterococcus faecalis</i>	Не указано	Сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, пневмония, сепсис, почечно-печеночная недостаточность	Благоприятный
<i>Sanders et al. [8]</i>				
2	<i>Enterococcus faecalis</i>	Не указано	Сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, пневмония, сепсис, почечно-печеночная недостаточность	Благоприятный
<i>Hayes et al. [9]</i>				
3	<i>Streptococcus mitis</i>	Не указано	Сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, пневмония, сепсис, почечно-печеночная недостаточность	Благоприятный
<i>Varvodic et al. [10]</i>				
4	<i>Streptococcus pneumonia</i>	1	Сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, пневмония, сепсис, почечно-печеночная недостаточность	Неблагоприятный
<i>Taghizadeh-Waghefi et al. [11]</i>				
5	<i>Enterococcus faecalis</i>	2	Сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, пневмония, сепсис, почечно-печеночная недостаточность	Неблагоприятный
6	<i>Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus</i>	26	Сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, пневмония, сепсис, почечно-печеночная недостаточность	Неблагоприятный
7	<i>Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus</i>	10	Сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, пневмония, сепсис, почечно-печеночная недостаточность	Благоприятный

Продолжение табл. 2

№ па-ци-ента	Микрофлора	Койко-дни	Послеоперационное осложнение	Исход
8	<i>Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus</i>	46	Сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, пневмония, сепсис, почечно-печеночная недостаточность	Неблагоприятный
9	<i>Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus</i>	4	Сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, пневмония, сепсис, почечно-печеночная недостаточность	Благоприятный
10	<i>Enterococcus faecalis</i>	16	Сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, пневмония, сепсис, почечно-печеночная недостаточность	Благоприятный
11	<i>Enterococcus faecalis</i>	26	Сердечно-сосудистая недостаточность, почечно-печеночная недостаточность	Благоприятный
12	<i>Granulicatella elegans</i>	16	Сердечно-сосудистая недостаточность, почечно-печеночная недостаточность	Благоприятный

При сопоставлении собственных данных с данными других авторов выявлено следующее:

- в нашем анализе частота выделения микроорганизмов составила 28,57 % (у 4 пациентов из 14 пациентов была выделена флора; табл. 1). По данным зарубежных авторов микроорганизмы были выделены у всех пациентов, т. е. 100 % (табл. 2).
- в нашем исследовании возбудители были представлены грамположительными (в 50 % случаев *Enterococcus faecalis* – 2 пациента) и грамотрицательными бактериями (*Klebsiella pneumonia* и *Escherichia coli* присутствовали по 1 случаю; табл. 1). В зарубежных наблюдениях возбудителями были: *Enterococcus faecalis* у 5 (41,66 %) пациентов из 12, и *Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* – у 4 (33,33%) пациентов из 12. Реже выявлялись *Granulicatella elegans*, *Streptococcus mitis* и *Streptococcus pneumoniae* – по 1 случаю (8,33 %). Таким образом, в основном это были грамположительные микроорганизмы.
- у четырех пациентов нашего исследования послеоперационный период осложнился пневмонией и сепсисом на фоне прогрессирующей сердечной и дыхательной недостаточности, исход был неблагоприятным (табл. 1). Из литературных данных следует (табл. 2), что у 10 пациентов из 12 послеоперационный период осложнился пневмонией и сепсисом [7–11], и у 4 пациентов из 10 зафиксирован неблагоприятный исход.

Заключение. Анализируя и сопоставляя структуру выделенной микрофлоры у пациентов с острым ИЭ после перенесенного COVID-19 (по собственным данным и данным литературы) с клинической ситуацией, можно предположить, что в 100 % случаев наличие микробной культуры в крови у данной категории пациентов свидетельствует о высоком риске развития инфекционно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде с угрозой летального исхода.

Таким образом, по нашему мнению, пациенты с острым инфекционным эндокардитом, ассоциированным перенесенным ранее COVID-19, с точки зрения тактики лечения на догоспитальном этапе недооценены. Учитывая высокую частоту развития ранних послеоперационных осложнений и высокую летальность, данный контингент больных нуждается в разработке отдельного алгоритма (стандарта) их догоспитального обследования и ведения.

В представленном исследовании получены предварительные результаты, необходимо дальнейшее изучение данной категории больных.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Habib G., Lancellotti P., Antunes M. J., Bongioni M. G., Casalta J. P., Del Zotti F., Dulgheru R., El Khoury G., Erba P. A., Iung B., Miro J. M., Mulder B. J., Plonska-Gosciniak E., Price S., Roos-Hesselink J., Snygg-Martin U., Thuny F., Tornos Mas P., Vilacosta I., Zamorano J. L. ECS Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective endocarditis of the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) // *European Heart Journal*. 2015. Vol. 3, no. 44. P. 3075–3128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319.
2. El-Dalati S., Cronin D., Shea M., Weinberg R., Riddell J., Washer L., Shuman E., Burke J., Murali S., Fagan C., Patel T., Ressler K., Deeb G. M. Clinical practice update on infections endocarditis // *American Journal of Medicine*. 2020. Vol. 133, no. 1. P. 44–49. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.08.022.
3. Петрова О. В. Молекулярные предикторы осложнений в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. Астрахань, 2022. 274 с.
4. Butler N. R., Courtney P. A., Swegle J. Endocarditis // *Primary Care*. 2024. Vol. 51, no. 1. P. 155–159. doi: 10.1016/j.pop.2023.07.009.
5. Синицкий М. Ю., Асанов М. А., Тхоренко Б. А., Одаренко Ю. Н., Понасенко А. В. Микрофлора периферической крови пациентов с инфекционным эндокардитом // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018. Т. 63, № 10. С. 636–640. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-10-636-640.
6. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней: СанПиН 3.3686-21; утв. постановлением правительства Российской Федерации от 28.01.2021 г. № 4. URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/files/news/SP_infections_compressed.pdf.
7. Hussain A., Khan H., Lopez-Marco A., Roberts N., Oo A. Cardiac surgery in patients with confirmed COVID-19 infection: early experience // *Journal of Cardiac Surgery*. 2020. Vol. 35, no. 6. P. 1351–1353. doi: 10.1111/jocs.14657.
8. Sanders D. J., Sutter J. S., Tatroles A., Suboc T. M., Rao A. K. Endocarditis complicated by severe aortic insufficiency in a patient with COVID-19: diagnostic and management implications // *Case Reports in Cardiology*. 2020. Vol. 2020. P. 8844255. doi: 10.1155/2020/8844255.
9. Hayes D. E., Rhee D. W., Hissamoto K., Smith D., Ro R., Vainrid A. F., Bamira D., Zhou F., Saric M. Two cases of acute endocarditis misdiagnosed as COVID-19 infection // *Echocardiography*. 2021. Vol. 38 (5). P. 798–804. doi: 10.1111/echo.15021.
10. Varvodic J., Mikecin V., Hadzibegovic I., Kutlesa M., Coric C., Rudez I. Trying to survive a serious heart condition in time of Covid-19 // *Heart Surgery Forum*. 2021. Vol. 24, no. 2. P. E372–E374. doi: 10.1532/hsf.3815.
11. Taghizadeh-Waghefi A., Petrov A., Wilbring M., Alexiou K., Kappert U., Matschke K., Tugtekin S. M. Cardio Surgery for treatment of Covid-19-associated infectious endocarditis // *Texas Heart Institute Journal*. 2023. Vol. 50, no. 2. P. e227884. doi: 10.14503/THIJ-22-7884.

References

1. Habib G., Lancellotti P., Antunes M. J., Bongioni M. G., Casalta J. P., Del Zotti F., Dulgheru R., El Khoury G., Erba P. A., Iung B., Miro J. M., Mulder B. J., Plonska-Gosciniak E., Price S., Roos-Hesselink J., Snygg-Martin U., Thuny F., Tornos Mas P., Vilacosta I., Zamorano J. L. ECS Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective endocarditis of the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal*. 2015; 3 (44): 3075–3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
2. El-Dalati S., Cronin D., Shea M., Weinberg R., Riddell J., Washer L., Shuman E., Burke J., Murali S., Fagan C., Patel T., Ressler K., Deeb G. M. Clinical practice update on infections endocarditis. *American Journal of Medicine*. 2020; 133 (1): 44–49. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.08.022.
3. Petrova O. V. Molekulyarnye prediktory oslozhneniy v rannem posleoperacionnom periode u kardiokhirurgicheskikh bolnykh = Molecular predictors of complications in the early postoperative period in cardiac surgery patients. Astrakhan; 2022: 274 p. (In Russ).
4. Butler N. R., Courtney P. A., Swegle J. Endocarditis. *Primary Care*. 2024; 51 (1). 155–159. doi: 10.1016/j.pop.2023.07.009.
5. Sinitsky M. Yu., Asanov M. A., TKhorenko B. A., Odarenko Y. N., Ponasenko A. V. Microflora of peripheral blood obtained from patients with infective endocarditis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* = Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2018; 63 (10): 363–340. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-10-636-640 (in Russ).
6. Sanitarно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней = Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases. URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/files/news/SP_infections_compressed.pdf.

7. Hussain A., Khan H., Lopez-Marco A., Roberts N., Oo A. Cardiac surgery in patients with confirmed Covid-19 infection: early experience. *Journal of Cardiac Surgery*. 2020; 35 (6). 1351–1353. doi: 10.1111/jocs.14657.
8. Sanders D. J., Sutter J. S., Tatoes A., Suboc T. M., Rao A. K. Endocarditis complicated by severe aortic insufficiency in a patient with Covid-19: diagnostic and management implications. *Case Reports in Cardiology*. 2020; 2020: 8844255. doi: 10.1155/2020/8844255.
9. Hayes D. E., Rhee D. W., Hissamoto K., Smith D., Ro R., Vainrid A. F., Bamira D., Zhou F., Saric M. Two cases of acute endocarditis misdiagnosed as COVID-19 infection. *Echocardiography*. 2021; 38 (5): 798–804. doi: 10.1111/echo.15021.
10. Varvodic J., Mikecin V., Hadzibegovic I., Kutlesa M., Coric C., Rudez I. Trying to survive a serious heart condition in time of Covid-19. *Heart Surg Forum*. 2021; 24 (2). E372–E374. doi: 10.1532/hsf.3815.
11. Taghizadeh-Waghefi A., Petrov A., Wilbring M., Alexiou K., Kappert U., Matschke K., Tugtekin S. M. Cardio Surgery for treatment of Covid-19-associated infectious endocarditis. *Texas Heart Institute Journal*. 2023; 50 (2): e227884. doi: 10.14503/THIJ-22-7884.

Информация об авторах

О. В. Петрова, доктор медицинских наук, заведующий клинико-диагностической лабораторией, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, e-mail: students_asma@mail.ru;

Д. К. Твердохлебова, врач клинической лабораторной диагностики, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, e-mail: tverdiana@mail.ru;

С. А. Шашин, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней стоматологического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: shashin_sergey@mail.ru;

Д. М. Никулина, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: nikulinadina@yandex.ru;

В. Н. Колесников, кандидат медицинских наук, главный врач, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, e-mail: KolesnikovVN@astra-cardio.ru.

Information about the authors

O. V. Petrova, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, e-mail: students_asma@mail.ru;

D.K. Tverdokhlebova, physician clinical laboratory diagnostics, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, e-mail: tverdiana@mail.ru;

S.A. Shashin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: shashin_sergey@mail.ru;

D. M. Nikulina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: nikulinadina@yandex.ru;

V. N. Kolesnikov, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, e-mail: KolesnikovVN@astra-cardio.ru.

Статья поступила в редакцию 28.03.2024; одобрена после рецензирования 30.10.2024; принята к публикации 11.11.2024.

The article was submitted 28.03.2024; approved after reviewing 30.10.2024; accepted for publication 11.11.2024.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ В «АСТРАХАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ»

«Астраханский медицинский журнал» входит в рекомендованный ВАК РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила:

1. Правила оформления статей, представляемых к публикации в «Астраханском медицинском журнале», разработаны с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций (обновлено в апреле 2010 г.)», составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. «Астраханский медицинский журнал» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях.

3. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на переданный Редакции материал как результат интеллектуальной деятельности согласно действующему законодательству Российской Федерации. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. Для гарантированного опубликования материала следует помнить о недопустимости плагиата, то есть дословного копирования, компиляции, перефразирования чужого текста. Плагиат выражается в умышленном присвоении авторства (использование под своим именем чужого произведения или чужих идей, заимствование фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования). **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию авторский текстовый оригинал статьи, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение о ее оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами, авторский текстовый оригинал статьи должен быть подписан каждым из них. Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера могут быть внесены в статью без согласования с автором. Если автор перерабатывал статью в процессе подготовки к публикации, то датой поступления авторского текстового оригинала материала считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице авторского текстового оригинала статьи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и номер телефона).

7. Авторский оригинал статьи должен быть представлен как в электронном, так и в бумажном (1 экземпляр) виде. Текст должен быть напечатан в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. Все страницы авторского оригинала статьи должны быть пронумерованы (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзацными отступами 1 см.

9. На первой странице авторского оригинала статьи следует указать:

1) УДК (в левом углу страницы, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) имя, отчество, фамилия автора(ов) (в данной последовательности), полное наименование основного места работы, город и страна. Организационно-правовая форма юридического лица (ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т. п.) не указывается (размер шрифта 11 pt). Сведения о месте работы авторов указывают после имен, отчеств, фамилий авторов на разных строках и связывают с авторами с помощью надстрочных цифровых обозначений (после фамилии);

4) научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым представлена статья в соответствии с приказом Минобрнауки России от 24 февраля 2021 г. № 118:

1.5.11. Микробиология (медицинские науки),

3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки),

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),

3.1.20. Кардиология (медицинские науки),

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки),

3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки),

3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки),

3.1.9. Хирургия (медицинские науки),

3.1.28. Гематология и переливание крови (медицинские науки),
3.1.29. Пульмонология (медицинские науки),
3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки),
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки),
3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки),
3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

10. **Ниже следует аннотация** (не более 250 слов), **ключевые слова (словосочетания)** (не меньше 3 и не больше 15 слов или словосочетаний) (размер шрифта 11 pt). После ключевых слов точка не ставится. **Аннотация** должна быть информативна и структурирована (для оригинальных статей: цель, материалы и методы, результаты и заключение), должна полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует **перевод на английский язык названия статьи, сведений об авторах** (для обозначения отчества автора используется 1–2 буквы латинского алфавита), **аннотации и ключевых слов** в той же последовательности.

12. **Название статьи** должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным; недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. **Основной текст статьи** должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна), выводы или заключение.

14. **Объем оригинальных статей** должен составлять от 5 до 10 страниц, **объем обзорных статей** – от 5 до 16 страниц, **других видов статей и писем в редакцию** – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список источников (10–15 источников – для оригинальных статей, 20–30 источников – для обзоров).

15. **Текст авторского оригинала статьи** должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. **Во введении** оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. **В разделе «Материалы и методы»** должна быть ясно и четко описана **организация проведения данного исследования (дизайн)**:

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);
- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;
- способ разделения выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группы набирались из разных популяций, следует назвать каждую из них);
- критерии включения в наблюдения и исключения из них (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);
- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;
- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;
- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя; название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;
- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica (“StatSoft”, США; “StatSoft”, Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости p (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: среднее и среднеквадратиче-

ское отклонение ($M + \sigma$); медиана и квартили $Me [Q1; Q3]$). При использовании параметрических методов статистического анализа (например, t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных изучению эффективности и безопасности лекарственных средств, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств следует применять **международные непатентованные наименования** с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу изучения эффективности и безопасности **незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе «**Результаты и их обсуждение**» следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы** или **заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел «Выводы» должен включать в себя пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков или фотографий** с подрисовочными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. **Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.**

26. При **оформлении таблиц** необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами “Microsoft Word”;
- все таблицы в статье должны иметь нумерационный заголовок, то есть быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №). Если в тексте статьи приведена одна таблица, то нумерационный заголовок не используется, слово «Таблица» сохраняется;
- каждая таблица должна иметь тематический заголовок, то есть краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится);
- заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно. Если автор приводит цифровые данные с единицами измерения, то они должны быть указаны в заголовках соответствующих колонок, без повторов на каждой строке;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует, но не дублировать ее;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание:* *уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);
- однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью “Microsoft Graph”, пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рисунок 1. Название»,

шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (например: титр антител в реакции прямой геммагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. Если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman (обычный), размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью "Microsoft Equation".

32. После основного текста статьи следует поместить перечень затекстовых библиографических ссылок «Список источников» (размер шрифта 10 pt). Нумерация в перечне делается в порядке возрастания. Библиографические записи в перечне располагают в порядке цитирования источников в тексте статьи. Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список источников оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.7-2021. В тексте ссылки приводятся арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком источников, например [1] или [2, 4, 22].

33. В список источников следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список источников зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.

Примеры оформления «Списка источников».

1. Аронов Д. А., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва: МЕДпресс-информ, 2007. 328 с.

2. Блэйк П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2, № 4. С. 278–286.

3. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / Горелкин А. Г., Пинхасов Б. Б.; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2002. 18 с.

5. Онищенко Г. Г., Алешкин В. А., Афанасьев С. С., Поспелова В. В. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой. Москва: Всероссийский учеб.-науч.-методич. центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию МЗ РФ, 2002. 608 с.

6. Johnson D. W., Forman C., Vesey D. A. Novel renoprotective actions of erythropoietin: New uses for an old hormone // Nephrology. 2006. Vol. 11, no. 4. P. 306–312.

34. Далее следует перечень затекстовых библиографических ссылок на латинице («References»), оформленный в следующем порядке:

- все авторы в транслитерированном варианте (использовать сайт <https://translit.net/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается над строкой с буквами алфавита),
- перевод названия статьи на английский язык,
- наименование русскоязычного источника (книги, журнала) в транслитерированном варианте,
- перевод названия источника (книги, журнала) на английский язык указывается после знака «=»,
- выходные данные источника с обозначениями на английском языке.

Нумерация записей в дополнительном перечне затекстовых библиографических ссылок «References» должна совпадать с нумерацией записей в основном перечне затекстовых библиографических ссылок «Список источников».

Примеры оформления списка «References».

1. **Пример оформления книги:** Osipenkova-Vichtomova T. K. Forensic examination of bones. Moscow: BINOM; 2017: 272 p. (In Russ.).
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. Modern concepts of anemia in kidney insufficiency. Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis. 2000; 2 (4): 278–286 (In Russ.).
3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. The way of definition of man's biological age and senility speed. Patent RF, no. 2387374. 2010 (In Russ.).
4. **Пример оформления диссертации:** Ponezheva Zh. B. Kliniko-immunologicheskiye aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita S i puti optimizatsii terapii = Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011: 38 p. (In Russ.).
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A.; Chest Pain Project investigators. Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. Critical Pathways in Cardiology. 2004; 3 (1): 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology. Sbornik nauchnykh trudov Astrakhanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy. Astrakhan: Astrakhan State Medical Academy; 2003: 388–391 (In Russ.).
7. **Пример оформления материалов конференций:** Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center. Aktual'nyye voprosy sovremennoy meditsiny (Astrakhan, 4–5 oktyabrya 2018 g.) = Actual issues of modern medicine (Astrakhan, 4–5 October 2018). Astrakhan: Astrakhan State Medical University; 2018: 116–117 (In Russ.).
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** State Register of Medicines. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (In Russ.).

После списка «References» приводятся **дополнительные сведения об авторе (авторах)** с предшествующими словами «Информация об авторе (авторах)» (“Information about the author (authors)”).

Дополнительные сведения об авторе должны быть показаны в следующей последовательности: инициалы, фамилия, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, город, страна, электронный адрес.

Порядок принятия и продвижения статьи:

1. Получение Редакцией авторского текстового оригинала статьи в 1 экземпляре, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, заключения об оригинальности текста (<http://www.antiplagiat.ru>), экспертного заключения по материалам, подготовленным для открытого опубликования, договора о передаче авторского права с согласием на обработку персональных данных.
2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).
3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.
4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.
5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,
Астраханский ГМУ, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Авторский оригинал текста статьи, скан-копии сопроводительных документов
(первая страница экземпляра рукописи с визой «В печать», подписью руководителя,
заверенной круглой печатью учреждения и последней страницы с подписями всех авторов)
направлять на сайт <http://www.astmedj.ru>; e-mail: astmedj@astgmu.ru.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

RULES FOR THE AUTHORS SUBMITTING ARTICLES TO THE “ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL”

Please note that the “Astrakhan Medical Journal” is included into the list of leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the Higher Attestation Committee of the RF, which should publish the main scientific results of dissertations for the scientific degree of a doctor and candidate of sciences.

To meet the requirements of the journal, authors should strictly observe the following rules

1. These requirements are developed to meet the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” compiled by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and can be updated in the future.

2. “Astrakhan Medical Journal” accepts for publication scientific reviews, original articles, regulatory and procedural documents, peer reviews, and information materials that have not previously been published or accepted for publication in any other printed or electronic media.

3. The author guarantees having his exclusive right to use the material submitted to the Editorial Board as a result of intellectual activity according to the current legislation regulating the circulation of rights to intellectual property results. In case of infringes upon the guarantee and claims to the editorial board in connection with these, the author agrees to settle all the claims on his own and at his own expense. The editorial board bears no third party liability for the breach of the author’s guarantees.

4. In order to ensure the publication of material, the authors should remember that plagiarism is inadmissible. Plagiarism consists in illegal use of another individual’s work or ideas under one’s own name, as well as fragment borrowing from other people’s works without specifying the source of borrowing, intentional appropriation of authorship. Source reference is required when borrowing from another author’s text. **In case of confirmation of plagiarism or falsification of results the article is unreservedly rejected.** In this connection, when submitting a copyright original text of the article to the editorial board, please, include a **certificate of its originality** in the accompanying documents (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. The article should be carefully verified by the authors and the copyright original text of the article should be signed by each of them. **The editorial board reserves the right to abridge and edit the materials of articles, regardless of their size, including changes in titles, terms and definitions.** Minor stylistic, nomenclature or formal corrections are made without coordination with the author. If the article was altered by the author in the process of preparing for publication, the date of submission of the copyright original text of the article is the day when the editorial board received the final text.

6. The article should be accompanied by a **covering letter from the institution** where the work has been performed. *The first page* of one of the copies of the copyright original text of the article should contain the visa "In print" and the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution; and *the last page* should contain the signatures of all the authors specifying a person responsible for contacts with editors (last name, first name, middle name, full work address and telephone number).

7. **The copyright original text of the article should be submitted in 3 copies and in an electronic form.** The text is to be typed in A4 format, with 1 interval (font Times New Roman), the width of fields: left – 2 cm, right – 2 cm, top – 2 cm, bottom – 2.5 cm.

8. **All pages of the copyright original text of the article are to be numbered** (bottom center). The width of the text is aligned full with paragraph indentation of 1 cm.

9. The first page of the copyright original text of the article is to contain **the accompanying information**:

- 1) UDC (in the left corner of the page, without indents from the edge);
- 2) the title of the article (center, in capital letters and bold, font size 11 pt; no full stop after the title);
- 3) full name of the author(s), academic degree, academic rank, position, full name of the principal place of employment (including department, laboratory), full postal business address, e-mail, phone number (font size 11 pt);
- 4) the scope of publications of the Journal includes the following study areas (under the Decree of the Ministry of Education and Science of Russia No. 118 of February 24, 2021):

- 1.5.11. Microbiology (medical sciences),
- 3.1.4. Obstetrics and gynecology (medical sciences),
- 3.1.18. Internal diseases (medical sciences),
- 3.1.20. Cardiology (medical sciences),
- 3.1.21. Pediatrics (medical sciences),
- 3.1.22. Infectious diseases (medical sciences),
- 3.1.26. Phthisiology (medical sciences),
- 3.1.9. Surgery (medical science),
- 3.1.28. Hematology and blood transfusion (medical sciences),
- 3.1.29. Pulmonology (medical sciences),
- 3.1.30. Gastroenterology and Dietetics (medical sciences),
- 3.3.1. Human anatomy (medical sciences),
- 3.3.6. Pharmacology, Clinical Pharmacology (medical sciences),

3.2.7. Allergology and immunology (medical sciences),

3.3.8. Clinical laboratory diagnostics (medical sciences),

3.1.33. Regenerative medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (medical sciences).

10. The accompanying information is followed by a **summary** (10–15 lines), **key words** (8–10) (font size of 11 pt). The summary should be concise, informative, structured (for original articles) and completely reveal the contents of the article; the use of abbreviations is unacceptable.

11. **The title of the article** should not exceed 200 characters, including spaces; it should be informative, the use of abbreviations, participial constructions, question and exclamation marks is unacceptable.

12. **The main text of the article** should be typed with 11 pt font size. Original articles should include the following sections: introduction, the purpose of the research, materials and methods, results and their discussion (statistical analysis of the results is required), conclusion, and acknowledgment.

13. **The size of original articles** is to be 5–10 pages, **the size of review articles** – from 5 to 16 pages, **other types of articles and letters to the editor** – 3–5 pages, including tables, figures, and a list of references (10–15 sources – for original articles and 20–30 – for reviews).

14. **The copyright original text of the article** is to conform to the scientific style of speech, be clear and precise, without long historical introductions, unreasonable repetitions and neologisms. Strict sequence of presentation of the material is necessary, subordinated to the logic of a scientific research, with a clear delineation of the results obtained by the author from the relevant literature data and their interpretation.

15. **In the introduction** of the original article you should briefly indicate the state of the problem, the relevance of the study, formulate the purpose of the work. It is necessary to mention only those works that directly relate to the topic.

16. **The organization of the study** (design) should be clearly and accurately described in **“Materials and methods”**:

- specify the compliance with ethical norms and rules while performing the study (if original articles are submitted, the accompanying documents include an extract from the protocol of the meeting of the Ethics Committee);
- scope and form of the study, cross-sectional (transverse), longitudinal (prospective or retrospective study), etc.;
- method of separating the sample into groups, the description of the population from which the sample was taken (if the main and the control group were formed from different populations, name each of them);
- criteria for inclusion and exclusion of observations (if they were different for the main and control groups, list them separately);
- mention the presence or absence of randomization (indicating methods) while distributing patients in groups, as well as the presence or absence of masking (“blinding”) with a placebo and medicament use in clinical tests;
- a detailed description of methods of the research in a reproducible form containing appropriate references to literary sources and the description of methods modifications made by the authors;
- description of the used equipment and diagnostic appliances with manufacturer specifications, the name of diagnostic kits indicating their manufacturers and normal values for certain indicators;
- description of the procedure of statistical analysis with obligatory indication of the name of the software, its manufacturer and country (e.g.: Statistica (StatSoft, USA; StatSoft, Russia), the critical significance level p accepted in the study (e.g., “0.001 was considered the critical value of the significance level”). The level of significance should be indicated up to the third decimal place (e.g., 0.038), but not as an inequality ($p < 0,05$ or $p > 0,05$). It is necessary to decipher which particular descriptive statistics are provided for quantitative traits (e.g.: “middle and high-quadratic deviation ($M + \sigma$)”; “median and quartiles of $Me [Q1; Q3]$ ”). When using parametric methods of statistical analysis (e.g., t-Student criterion, Pearson correlation analysis) a justification of their applicability is required.

17. **In studies of efficacy and safety of drugs**, specify all the preparations and chemicals used, dosages and routes of their administration. Use **international nonproprietary names** to designate drugs. The trade name of a medicament, the firm-manufacturer and manufacturer country can be given in this section in brackets only after its international nonproprietary name (e.g.: Losartan (“Lozap”, firm-manufacturer “Zentiva”, Czech Republic.) Start the names of medicaments with a capital letter.

18. In research works devoted to the clinical stage of **the study of efficacy and safety of unregistered medicinal products (newly developed medications or known drugs in a new medicinal form) or medicinal products by schemes that are not reflected in official instructions for use**, permitting documents issued by the Federal Service for Supervision of Public Health are to be provided to the editorial board.

19. While studying the effectiveness of diagnostic methods, the results should be given in the form of sensitivity, specificity, predictive value of a positive and negative result with the calculation of their confidence intervals.

20. While studying the effectiveness of a medical intervention (method of treatment or prevention), report the results of the comparison of the main and control groups before the intervention and after it.

21. In **“Results and their discussion”** present your own research results in a logical sequence, give accent to only important observations; do not duplicate the information in the text and in the illustrative material. When discussing the results highlight new and actual aspects of the study critically comparing them with other works in this field, and emphasize the possibility of applying the results obtained in further studies.

22. **Conclusion** of the work should be linked with the purpose of the study, so as to avoid groundless statements. Section **“Conclusion”** includes a numbered list of statements confirmed by statistical data analysis.

23. All **word cuts and abbreviations**, except for generally accepted, should be explained when first mentioned. To ensure uniformity of the text use the cuts or abbreviations proposed by the author (except for the conclusion) when hereinafter mentioned. There should not be more than 5–7 contractions in text of the article. Generally accepted abbreviations are given in accordance with the SI system, and the names of chemical compounds – according to IUPAC recommendations.

24. The number of **tables, graphs, figures or photographs** with captions should be optimal for perception of the material. If borrowing tables, graphs, charts, and other illustrative material indicate the source. **References to charts, graphs, diagrams, and etc. in the text are obligatory. The illustrative material is placed after the references to it in the text.**

25. When **making tables** observe the following rules:

- tables are made by regular means of Microsoft Word;
- all tables in the article should be numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (the word “Table” is placed on the right side of the page above the table name without abbreviations and without the symbol No.);
- each table should have a brief name corresponding to the content (in the middle, in bold, no full-stop after the name). The headings of columns and lines should be formulated laconically and accurately;
- the information presented in the tables should be succinct, visual, understandable and meet the content of the part of the article that it illustrates;
- if the table contains materials for obligatory statistical processing, in the footnote to the table specify with respect to which groups the assessment of significance of changes was made;
- if the table contains materials processed using different statistical approaches, it is necessary to concretize the information in a note. For example, *Note: *the level of significance of changes is $p < 0,05$ compared with the control group (t-Student criterion with Bonferroni correction for multiple comparisons);*
- tables of the same type should be constructed in the same way; it is recommended to simplify the construction of tables, to avoid unnecessary columns and diagonal separating lines.

26. Graphs and diagrams in the article should be made using “Microsoft Graph”, numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (in the center of the page indicating “Figure 1. Name”, 10 pt bold font, no full-stop after the title). Captions to the graphs should indicate the designations for the abscissa and ordinate axes and units (for example: the antibody titer in the reaction of direct hemagglutination, Ig), provide explanations for each curve. If diagrams represent a statistically processed data, the error must be reflected graphically.

27. Photographs are to be submitted in TIFF or JPEG format with a resolution of at least 300 dpi. Captions to microphotographs should specify the magnification.

28. You can't provide copies of illustrations obtained by photocopying.

29. A single illustration should not be numbered.

30. All the data in tables, captions inside figures and graphs should be typed with 1 interval, font Times New Roman, font size of 10 pt. Formulas should be typed using the «Microsoft Equation».

31. A brief **acknowledgment section** may be given after the conclusion section just before the references. The acknowledgment of people who provided assistance in manuscript preparation or funding for research, etc. should be listed in this section.

32. The main text should be followed by “**References**” (font size of 10 pt) in alphabetical order, sources in the Cyrillic characters coming first, then – in the Roman characters.

Use the following style and punctuation for references.

Reference to a journal publication: Linke B. G. O., Casagrande T. A. C., Cardoso L. A. C. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. *African Journal of Biotechnology*. 2018; 17 (10): 306–310.

Uphoff E. P. Bird P. K., Antó J. M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A., Bousquet J., Chatzi L., Fantini M. P., Ferrero A., Gehring U., Gori D., Heinrich J. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *European Respiratory Journal. Open Research*. 2017; 3 (3): 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.

Note: for all articles in References list, DOI and/or PMID must be indicated if any!

Reference to a book: Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., Madersbacher S., Mamoulakis C., Tikkinen K. A. O., Karavitakis M., Malde S., Sakkalis V., Umbach R. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *European Association of Urology*; 2016: 62 p.

Reference to a chapter in an edited book: Meltzer P. S., Kallioniemi A., Trent J. M. Chromosome alterations in human solid tumors. The genetic basis of human cancer. Under the editorship of B. Vogelstein, K. W. Kinzler. New York: McGraw-Hill; 2002: 93–113.

Media: Henkel J. Testicular Cancer: Survival High With Early Treatment. *FDA Consumer magazine*. January – February 1996. URL: http://www.fda.gov/fdac/features/196_test.html.

Conferences and Meetings: Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHs). Ed. by M. J. Ferreira de Oliveira Jul 28-Aug 2 2002. Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; 2004: 287 p.

Theses and Dissertations: indicate the author, the title of the thesis (abstract), (thesis of Doctor (Candidate) of Medical (Biological) Sciences), city, year, pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Ponezheva Zh. B. Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011: 38 p. (In Russ.).

if the source is in the Latin characters

Zhao C. Development of nanoelectrospray and application to protein research and drug discovery. Dissertation. Buffalo (NY), State University of New York at Buffalo; 2005: 276 p.

Patents:

if the source is in the Cyrillic characters

Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. The way of definition of man's biological age and senility speed. Patent RF, no. 2387374; 2010 (In Russ.).

if the source is in the Latin characters

Myers K., Nguyen C. Prosthetic heart valve. United States patent US 6,911,043. Myers K., Nguyen C., inventors; assignee is 3F Therapeutics Inc. 2005 Jun 28.

Pagedas A.C. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. Pagedas A.C., inventor; assignee and patent holder is Ancel Surgical R&D Inc., 01.08.2002

In the text, references are put in Arabic numerals in square brackets according to the list, for example, [1] or [2, 4, 22].

33. The references should mainly include the articles published in the last 10-15 years and comprehensively reflecting the current state of the issue in question. **The author bears full responsibility for the accuracy of information and correctness of bibliographic data.**

Procedure for acceptance and promotion of an article:

1. The editorial board receives at least 1 copy of the copyright original text of the article, as well as accompanying documents: an official covering letter from the institution, a certificate of originality of the text (<http://www.antiplagiat.ru>), expert opinion on materials prepared for open publication, a transfer of copyright agreement and a consent to personal data processing.

2. The editorial board reads the text, reviews it and informs the author of the decision concerning its publication. Of a positive decision of the editorial board to publish the article only after making certain edits the author is informed by e-mail (if no response is received within 1 month from the date of dispatch of the notification, the article is withdrawn from further consideration).

3. The article is prepared by the editorial board and published in the journal.

4. Only one article of the first author can be printed in one issue of the journal.

5. Articles that receive a negative decision of the Editorial Board and / or the text format of which does not comply with the above rules are not published in the journal and are not returned to the authors.

Submit your manuscripts to the address: 121, Bakinskaya Street, Astrakhan 414000,
Astrakhan State Medical University, "Astrakhan Medical Journal", the editorial board.

Scanned copies of **accompanying documents, the first page** of one of the copies of the manuscript with the visa "In print", the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution,
the last page with the signatures of all the authors, as well as the text of the article in RTF format, please,
send to **Website:** [https:// astmedj.ru](https://astmedj.ru); **e-mail:** astmedj@astgmu.ru

Patent information retrieval in the patent information resources of the Federal Institute of Industrial Property
is free of charge for the authors of the articles on the basis of
the Support Center for Technology and Innovation of the Astrakhan State Medical University.

16+

ISSN 1992-6499

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2024

ТОМ 19

№ 4

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор – А. Р. Умерова
Начальник редакционно-издательского отдела – Е. Н. Бирюкова
Ответственный секретарь – Ю. Г. Назарова
Литературное редактирование – И. В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – С. Н. Лычагина

Дата выхода – 26.12.2024

Уч.-печ. л. 11,8.
Заказ № 5578
Тираж 500 экз. (первый завод – 92 экз.)
Цена свободная

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ
Адрес издателя, редакции, типографии:
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121