

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 20
№ 2

АСТРАХАНЬ – 2025

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

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical journal

First published 2006

VOLUME 20
№ 2

ASTRAKHAN – 2025

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2025 **Том 20** **№ 2**

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)
Б. В. ЗАВОДОВСКИЙ – 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)
Б. 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. Л. 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)

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, 2025. 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

2025

Volume 20

№ 2

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. STREL'TSOVA – 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)

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, 2025. 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

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- В. С. Подсёвалов, В. Д. Сабанова, О. А. Германова, И. Л. Давыдкин**
Современное представление о диагностике кардиотоксичности у пациентов с множественной миеломой при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 8
- И. С. Степаненко, В. А. Косов, Л. В. Михайлова, А. С. Тимофеева**
Анализ резистентности *Staphylococcus aureus* в антибиотическую эпоху (литературный обзор).....27
- С. Р. Шамхалов, В. А. Журнаджъянц, Э. А. Кчибеков, К. Г. Гасанов, Н. Р. Лукманова**
Диагностические критерии острого панкреатита в хирургической практике у пациентов, находящихся на программном гемодиализе 51
- И. Б. Яраниева, М. В. Плосконос, Л. В. Сароянц**
Влияние коморбидной патологии на клинический исход у пациентов с хроническим лимфолейкозом (обзор литературы).....61

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- М. А. Алыменко, Р. Ш. Валиев, Н. Р. Валиев, М. Х. Сайфулин, Н. П. Балобанова, В. Е. Корсакова, И. Э. Гарбузова, В. А. Липатов, В. М. Коломиец, А. В. Полоников, О. Ю. Бушуева, Е. И. Прониченко, В. А. Рагулина**
Ассоциация генотипа фермента биотрансформации ксенобиотика (*GSTM1*) у больных туберкулезом легких с эффективностью проведения интенсивной фазы химиотерапии 73
- С. Л. Битюков, В. И. Лузин**
Сравнительная характеристика морфологических образований ушной раковины долихоцефалов в юношеском возрастном периоде.....81
- О. П. Виноградова, Р. Ф. Рахматуллов, Ф. К. Рахматуллов, Ю. А. Кандрашкина, М.А. Останин**
Оценка влияния хорионического гонадотропина человека на течение экстрасистолической аритмии у беременных женщин.....92
- И. В. Гладышева, С. В. Черкасов**
Антибактериальная и антибиопленочная активность экстрактов вагинальных изолятов *Corynebacterium amycolatum*.....105
- Н. С. Горбунов, Д. Н. Горбунов, С. В. Архипкин, И. Е. Милехина, Д. И. Бовтюк, И. Н. Панина**
Особенности телосложения мужчин, умерших от инфаркта миокарда разной локализации 114
- А. В. Комаров, С. В. Поройский, Е. В. Брюзгин, Н. С. Власенко, С. В. Рытченков**
Применение раневого покрытия на основе хитозана с иммобилизованным химотрипсином в лечении огнестрельных ран.....121

<i>Е. В. Лемякина, О. А. Ярыгин, Н. А. Бурова, С. В. Копань, Ю. А. Шатилова, А. Д. Шатилова, А. В. Буров</i> Эффективность комплекса санационной терапии в прегравидарной подготовке женщин с хроническим эндометритом	131
<i>В.-Х. А. Сайдулаев, А. Р. Гаджиева, Э. А. Кчибеков, М. В. Плосконос</i> Сравнительная оценка качества моделей острого панкреатита по изменениям концентрации ферментов и С-реактивного белка в крови у крыс	138
<i>М. А. Топчиев, А. В. Федосеев, А. М. Топчиев, А. С. Инютин</i> Экспериментальная модель хронической срединной грыжи живота у свиней	150
<i>О. И. Федорова, Н. К. Игнатова, Л. Д. Власова, К. А. Ягодкина</i> Моноцитограмма и моноцитарные индексы периферической крови у пациентов пожилого возраста с хроническим пиелонефритом	162
НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ	
<i>В. В. Кутуков, Я. А. Якименко, Н. П. Лемешев, В. Ю. Яровой</i> Шейно-загрудинный зуб: разбор клинического случая	172
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ	178

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>V. S. Podsevalov, V. D. Sabanova, O. A. Germanova, I. L. Davydkin</i> Current understanding of cardiotoxicity diagnostics in patients with multiple myeloma during autologous hematopoietic stem cell transplantation	8
<i>I. S. Stepanenko, V. A. Kosov, L. V. Mikhailova, A. S. Timofeeva</i> Analysis of <i>Staphylococcus aureus</i> resistance in the antibiotic era (literature review)	27
<i>S. R. Shamkhalov, V. A. Zurnajyants, E. A. Kchibekov, K. G. Gasanov, N. R. Lukmanova</i> Diagnostic criteria of acute pancreatitis in surgical practice in patients undergoing programmed hemodialysis	51
<i>I. B. Yarialieva, M. V. Ploskonos, L. V. Saroyants</i> The Impact of Comorbid Conditions on Clinical Outcomes in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (A Literature Review)	61

ORIGINAL INVESTIGATIONS

<i>M. A. Alymenko, R. Sh. Valiev, N. R. Valiev, M. Kh. Sayfulin, N. P. Balobanova, V. E. Korsakova, I. E. Garbuzova, V. A. Lipatov, V. M. Kolomiets, A. V. Polonikov, O. U. Bushueva, E. I. Pronichenko, V. A. Ragulina</i> Association of the genotype of the xenobiotic biotransformation enzyme (GSTM1) in patients with pulmonary tuberculosis with the effectiveness of the intensive phase of chemotherapy	73
<i>S. L. Bityukov, V. I. Luzin</i> Comparative characteristics of the morphological formations of the auricle of dolichocephals in adolescence	81
<i>O. P. Vinogradova, R. F. Rakhmatullov, F. K. Rakhmatullov, Y. A. Kandrashkina, M. A. Ostanin</i> Features of the influence of human chorionic gonadotropin on the course of extrasystolic arrhythmia in pregnant women	92
<i>I. V. Gladysheva, S. V. Cherkasov</i> Antibacterial and antibiofilm activity of extracts of vaginal isolates of <i>Corynebacterium amycolatum</i>	105
<i>N. S. Gorbunov, D. N. Gorbunov, S. V. Arhipkin, I. E. Milekhina, D. I. Bovtyuk, I. N. Panina</i> Features of the constitution of the men died of the myocardial infarction of different localization	114
<i>A. V. Komarov, S. V. Poroykiy, S. V. Rytchenkov</i> Use of a wound covering based on chitosan with immobilized chymotrypsin in the treatment of gunshot wounds	121

<i>E. V. Lemyakina, O. A. Yarygin, N. A. Burova, S. V. Kopan, Yu. A. Shatilova, A. D. Shatilova, A. V. Burov</i> Efficiency of a complex of sanitation therapy in pre-gravid preparation of women with chronic endometritis.....	131
<i>V.-Kh. A. Saidulaev, A. R. Gadzhieva, E. A. Kchibekov, M. V. Ploskonos</i> Comparative assessment of the quality of acute pancreatitis models by changes in the concentration of enzymes and C-reactive protein in the blood of rats.....	138
<i>M. A. Topchiev, A. V. Fedoseev, A. M. Topchiev, A. S. Inyutin</i> Experimental model of chronic median abdominal hernia in pigs	150
<i>O. I. Fedorova, N. K. Ignatova, L. D. Vlasova, K. A. Yagodkina</i> Peripheral blood monocytoqram and monocyte indices in elderly patients with chronic pyelonephritis.....	162
 OBSERVATIONS FROM PRACTICE	
<i>V. V. Kutukov, Ya. A. Yakimenko, N. P. Lemeshev, V. Yu. Yarovoy</i> Substernal goiter: analysis of the clinical case	172
 RULES FOR THE AUTHORS	183

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Научная статья

УДК 616-006.448

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-08-26>

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.28. Гематология и переливание крови
(медицинские науки)

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДИАГНОСТИКЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

**Владимир Святославович Подсевалов, Виктория Давыдовна Сабанова,
Ольга Андреевна Германова, Игорь Леонидович Давыдкин**
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Аннотация. Рассмотрены современные лабораторные и инструментальные подходы к диагностике кардиоваскулярной токсичности у пациентов с множественной миеломой при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В условиях отсутствия унифицированных национальных рекомендаций по срокам и частоте мониторинга особую клиническую значимость приобретает комплекс диагностических методик, направленный на выявление доклинических форм миокардиальной дисфункции. К числу наиболее информативных методов относятся: трансторакальная эхокардиография с оценкой глобальной продольной деформации методом speckle-tracking, а также определение кардиоспецифических биомаркеров, включая тропонины Т и I и натрийуретические пептиды. Применение указанного комплекса диагностических исследований позволяет осуществлять раннюю верификацию кардиотоксических эффектов, что имеет принципиальное значение для своевременной коррекции терапии.

Ключевые слова: кардиотоксичность, множественная миелома, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, тропонины, натрийуретический пептид, эхокардиография, глобальная продольная деформация миокарда

Для цитирования: Подсевалов В. С., Сабанова В. Д., Германова О. А., Давыдкин И. Л. Современное представление о диагностике кардиотоксичности у пациентов с множественной миеломой при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 2. С. 8–26. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-08-26>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

CURRENT UNDERSTANDING OF CARDIOTOXICITY DIAGNOSTICS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA DURING AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

**Vladimir S. Podsevalov, Victoria D. Sabanova,
Olga A. Germanova, Igor L. Davydkin**
Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract. This review presents current laboratory and instrumental methods for cardiovascular toxicity diagnosing in patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. In the absence of national guidelines on the timing and frequency of monitoring, it is particularly important to have a set of techniques to detect preclinical stages of myocardial dysfunction. The most useful methods include transthoracic echocardiography, with assessment of global longitudinal strain using speckle tracking, and measurement of cardiac biomarkers such as troponin T and I, and natriuretic peptides. Using this combination of methods allows for early detection of cardiotoxicity, which is essential for timely intervention and treatment.

Key words: cardiotoxicity, multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, troponins, natriuretic peptides, echocardiography, global longitudinal strain

For citation: Podsevalov V. S., Sabanova V. D., Germanova O. A., Davydkin I. L. Current understanding of cardiotoxicity diagnostics in patients with multiple myeloma during autologous hematopoietic stem cell transplantation // Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2025; 20 (2): 8–26. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-08-26> (In Russ.).

Введение. Известно, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире. При значительном улучшении общей выживаемости и прогноза у онкопациентов, получающих химиотерапию, сердечно-сосудистые осложнения стали важной проблемой общественного здравоохранения [1].

Развитие долгосрочных побочных эффектов при терапии рака, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы, требуют тщательного рассмотрения [2]. В ходе рандомизированных многоцентровых клинических исследований различных групп противоопухолевых препаратов, применяемых при гематологических нозологиях, таких как хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, множественная миелома (IRIS [3], DASISION [4], ENESTnd [5], CLL10 [6], CASTOR [7]), демонстрируется закономерное развитие нежелательных явлений на фоне лечения, в том числе сердечно-сосудистых и метаболических осложнений: тромботические и атеросклеротические поражения сосудов. Пациенты с уже имеющимися факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний наиболее подвержены связанным с химиотерапией сердечно-сосудистым осложнениям и усугублению ранее имевшихся сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Помимо влияния химиотерапевтического препарата на сердечно-сосудистую систему, некоторые исследования свидетельствуют о том, что само онкологическое заболевание может воздействовать на функцию миокарда и сосудов.

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является неотъемлемой опцией в алгоритме лечения пациентов с множественной миеломой (ММ). Впервые аутоТГСК была описана в 1957 г. [9], активное применение данного метода лечения началось с 1980-х гг. [10, 11]. В течение последних 40 лет произошел значительный рост трансплантационной активности, что связано не только с повышением частоты выявляемости гемобластозов, но и с применением более щадящих режимов кондиционирования и поддерживающей терапии, более точным подбором пациентов и расширением показаний для проведения аутоТГСК [12, 13]. Введение подобной опции в тактику лечения позволило увеличить общую выживаемость пациентов после проведенной аутоТГСК и снизить их смертность в безрецидивный период [14–16]. Однако несмотря на успехи в этой области, данный вариант лечения обладает и рядом нежелательных явлений, неизбежно приводящих к нарушениям различных систем организма, среди которых существенное значение имеет кардиотоксическое действие, которое проявляется, как правило, в виде сердечной недостаточности, миокардита, артериальной гипертензии, различных видов нарушения ритма, венозных и артериальных тромбозов [17–23]. Это связано с потенциально кардиотоксичными цитостатическими препаратами, которые используются до и во время трансплантации, с рисками, связанными с процедурами, предшествующими трансплантации, а также сопутствующими заболеваниями и возрастом пациента. А. Alizadehasl и соавт. [22] в 2023 г. провели метаанализ, посвященный распространенности сердечно-сосудистых заболеваний после ТГСК, в котором проанализировали 37 исследовательских работ (30957 пациентов) и доказали высокую распространённость кардиоваскулярных осложнений после трансплантации. Разнообразные сердечно-сосудистые осложнения, ассоциированные с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, могут развиваться как в период госпитализации, так и спустя несколько лет после проведения трансплантации [22, 23]. Частота кардиоваскулярных осложнений представлена в таблице (адаптировано по [23]).

Все это, несомненно, ведет к снижению качества жизни больных и может являться причиной их смерти от негематологических причин. Смертность от кардиоваскулярной патологии у больных с множественной миеломой выше, чем в общей популяции [24].

В 2022 г. представлены первые «Клинические рекомендации по кардиоонкологии» Европейского общества кардиологов совместно с Европейской ассоциацией гематологов, Европейским обществом терапевтической радиологии и онкологии, а также Международным обществом кардиоонкологов, включающие в себя стратификацию риска сердечно-сосудистой токсичности, профилактику и мониторинг кардиоваскулярных осложнений, а также диагностику и лечение состояний, связанных с кардиотоксичностью. Согласно этому документу, для оценки проявлений кардиоваскулярной токсичности при аутоТГСК в реальной клинической практике рекомендуется тщательный сбор анамнеза, проведение физикального осмотра, базовой 12-канальной электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии

(ЭхоКГ), оценки биохимических показателей (липидный профиль, тропонин Т, тропонин I, мозговой натрийуретический пептид (BNP), N-концевой про-натрийуретический пептида В-типа (NT-proBNP), гликированный гемоглобин) [25]. Несмотря на это, в российских клинических рекомендациях по лечению множественной миеломы и методическом руководстве по трансплантации стволовых клеток отсутствуют данные о возможностях и сроках диагностики кардиотоксичности у пациентов при аутоТГСК [26, 27]. В связи с чем в последние годы наибольшую актуальность приобретают исследования, направленные на возможности диагностики нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, возникающих на субклиническом уровне, у больных с онкогематологическими заболеваниями [28–30], в том числе при проведении аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [31–37].

Таблица. Частота ранних и поздних сердечно-сосудистых осложнений, связанных с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток
Table. Incidence of Short- and Long-Term Cardiovascular Complications Related to HSCT

Осложнение аутоТГСК	Ранние, %	Поздние, %
Аритмии		
Фибрилляция / трепетание предсердий	2–10	5,6–10,8
Желудочковая тахикардия	0,1	0,1–1,0
Сердечная недостаточность	0,4–2,2	2–9,2
Перикардит / миокардит	<1–2	Данные отсутствуют
Перикардальный выпот	<1–3	Данные отсутствуют
Сосудистые заболевания		4–47
Инсульт	<1	0,3–2,4
Инфаркт миокарда	<1	0,3–6,5
Ишемическая болезнь сердца	<1	10–15
Артериальная гипертензия		15–38

Ввиду высокой актуальности исследуемой проблемы ученые из различных стран предложили к внедрению в клиническую практику ряд скрининговых методов для раннего выявления кардиотоксичности. Выбор одного или нескольких методов диагностики зачастую определяется не только специфичностью и чувствительностью, но и рядом дополнительных факторов, таких как безопасность для пациента, технические и кадровые возможности медицинского учреждения, экономическая целесообразность, а также индивидуальные ограничения.

Цель: анализ открытых достоверных медицинских литературных источников, в которых описываются современные возможности ранней диагностики сердечно-сосудистой токсичности у пациентов с множественной миеломой при проведении аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Методы работы с источниками. Анализ литературных источников проводили на основе следующих поисковых запросов: «аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток», «кардиотоксичность при множественной миеломе», «кардиотоксичность при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», «биомаркеры кардиотоксичности», «МРТ при кардиотоксичности», «методы визуализации при кардиотоксичности», «GLS при кардиотоксичности».

Анализ литературных данных проводили с учетом следующих критериев:

- 1) оценка достоверности медицинских источников;
- 2) анализ исследований, включающих в себя метаанализ с когортным контролем, случай-контролем или вложенным дизайн-случай-контролем;
- 3) исследования, содержащие систематические обзоры;
- 4) анализ оценок рисков, представленных в публикациях (таких как относительный риск, отношение шансов или отношение рисков), с возможностью их преобразования в относительные риски с 95 % доверительными интервалами.

Результаты опубликованных исследований и их анализ

Лабораторные методы исследования кардиотоксичности при аутоТГСК

Тропонины. Одним из первых методов диагностики кардиотоксичности, предложенных научным сообществом, стало измерение уровня сердечных тропонинов. Существует три типа сердечных тропонинов: тропонин I, тропонин Т и тропонин С. Сердечные изоформы тропонина Т и тропонина I обладают уникальным аминокислотным составом, отличающим их от скелетных изоформ, тогда как сердечный тропонин С по своей аминокислотной последовательности полностью идентичен

скелетному тропонину С, поэтому не является кардиоспецифичным белком [38]. Сердечный тропонин Т и сердечный тропонин I, высвобождающиеся при повреждении миокарда, являются специфичными для сердца биомаркерами, но неспецифичными для конкретного заболевания. Повышение уровня тропонинов может наблюдаться при различных состояниях, как физиологических (например, в результате физической нагрузки или психоэмоционального стресса), так и патологических. К последним относятся хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, артериальная гипертензия, воспалительные поражения сердца, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая почечная недостаточность и сепсис [39]. К тому же высвобождение тропонина вследствие кардиотоксичности противоопухолевых препаратов может быть минимальным или не повышаться вовсе [40].

Однако L. Michel и соавт. [41] в 2020 г. опубликовали метаанализ, включавший в себя 61 исследование с участием 5691 пациента, который показал, что противоопухолевая терапия приводит к повышению уровня тропонина (95 % доверительный интервал (ДИ) 6,0–34,1; $n = 3049$). Помимо этого, повышенный уровень тропонина был связан с более высоким риском дисфункции левого желудочка (ЛЖ) (95 % ДИ 4,4–32,1; $n = 2163$). Повышение уровня тропонинов непосредственно при аутоТГСК также подтверждается рядом работ [31–33, 42].

В настоящее время доступен метод высокочувствительного определения тропонинов (ВЧТ), позволяющий выявлять очень низкие, но диагностически значимые концентрации циркулирующих сердечных тропонинов, особенно для оценки субклинических повреждений сердца [36, 43–45]. L. Xinfang и соавт. [45] провели метаанализ применения ВЧТ для диагностики ранней кардиотоксичности при применении противоопухолевых препаратов и установили, что совокупная чувствительность метода ВЧТ 0,78 (95 % ДИ: 0,64–0,88), специфичность – 0,75 (95 % ДИ: 0,59–0,86), площадь под кривой (AUC): 0,83, 95 % ДИ: 0,80–0,86, что говорит о средней эффективности диагностики. Однако при оценке ВЧТ через 3–6 месяцев AUC увеличилась до 0,90 (95 % ДИ: 0,87–0,92), что указывает на высокую ценность ранней диагностики [45]. В настоящее время доступных в литературе работ, в которых оценивается роль ВЧТ при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, недостаточно для того, чтобы сделать однозначные выводы о целесообразности применения метода в рутинной практике [33, 34, 46].

Натрийуретические пептиды. Первые попытки использования BNP и NT-proBNP для оценки кардиотоксичности в рамках онкологической практики были предприняты в конце 1990-х гг. [47]. BNP является биологически активным пептидом, в то время как оставшаяся расщеплённая часть, NT-proBNP, является неактивным сегментом с более длительным периодом полураспада [48]. Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению хронической сердечной недостаточности BNP, NT-proBNP используются для диагностики и мониторинга этой патологии [49]. В то же время на клиническую интерпретацию результатов могут влиять такие факторы, как ожирение, возраст, заболевания сердца, пороки клапанов, фибрилляция предсердий и почечная недостаточность [50]. Роль BNP и NT-proBNP в контексте кардиотоксичности изучалась во многих работах, исследователи отмечали повышение уровня BNP/NT-proBNP при лечении химиотерапевтическими препаратами [36, 41, 51–56]. L. Michel и соавт. [41] при проведении метаанализа в отношении использования натрийуретического пептида как предиктора кардиотоксичности при лечении злокачественных новообразований установили, что уровни BNP/NT-proBNP были повышены у пациентов после лечения (95% ДИ 0,3–0,9; $n = 912$), но имеющиеся данные не всегда указывали на прогнозирование дисфункции ЛЖ (ОШ 1,7, 95% ДИ 0,7–4,2; $n = 197$). Также в современной медицинской литературе имеются работы, в которых оценивается роль BNP и NT-proBNP при аутологичной трансплантации гемопоэтический стволовых клеток: в большинстве исследований было отмечено повышение уровня BNP (или NT-proBNP) после трансплантации в сравнении с исходным показателем и указание на возможность сохранения его высокого уровня на протяжении длительного времени после завершения лечения, что важно в плане мониторинга кардиотоксичности [32–35, 37]. Однако в настоящее время нет четких данных о том, когда, как долго и с какой периодичностью необходимо исследовать уровень BNP и NT-proBNP после трансплантации.

Новые биомаркеры для оценки кардиотоксичности. В связи с тем, что вопрос предупреждения развития кардиотоксичности занимает одно из лидирующих мест в практике ведения онкологических заболеваний, в том числе в области онкогематологии, все больший интерес исследователей представляет поиск новых биомаркеров, которые могут способствовать стратификации риска и / или субклинической диагностике кардиотоксичности.

К потенциально новым предикторам относятся следующие:

1. МикроРНК (миРНК) – это небольшие некодирующие РНК, которые обладают важными регуляторными свойствами. В патогенезе СН миРНК участвуют в воспалении миокарда, апоптозе, гипертрофии и фиброзе [55]. Нарушение регуляции миРНК ассоциировано с широким спектром патологических состояний, что делает их перспективными кандидатами в качестве биомаркеров. Это обусловлено их уникальными характеристиками, такими как высокая специфичность в отношении определенных заболеваний, устойчивость к деградации в биологических жидкостях, возможность точного количественного анализа и простота выделения из различных видов клинических образцов. Ряд исследований демонстрирует, что циркулирующие миРНК могут быть вовлечены в процессы, связанные с развитием кардиотоксичности, что подчеркивает их потенциал для использования в диагностике и мониторинге данного состояния [57, 58].

2. Миелопероксидаза (МПО) – фермент, содержащийся в азурофильных гранулах нейтрофилов, участвующий в образовании нейтрофильных внеклеточных ловушек, которые связаны с инфарктом миокарда и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [59]. Повышенный уровень МПО в крови был обнаружен у пациенток с раком молочной железы, у которых была диагностирована кардиотоксичность, в связи с этим МПО считается многообещающим биомаркером для раннего выявления кардиальной дисфункции [60].

3. Галектин-3 (Gal-3) – это представитель семейства лектинов, участвующий в различных патофизиологических процессах, включая фиброз, воспаление и окислительный стресс, и вызывающий пролиферацию кардиомиоцитов, выработку и отложение коллагена [61, 62]. Gal-3 также повышается при многих видах рака, что усложняет его использование для выявления кардиотоксичности, связанной с терапией рака [61]. Согласно двум метаанализам, Gal-3 показал многообещающие, но противоречивые результаты в качестве прогностического маркера смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний [63, 64].

В настоящее время ведется изучение других потенциально перспективных биомаркеров для прогнозирования и/или ранней диагностики кардиотоксичности. К ним относятся: С-реактивный белок, фактор роста эндотелия сосудов, растворимый ST2, легкая цепь 1 сердечного миозина, D-димер, фактор дифференцировки роста 15, иммуноглобулин Е, гликированный гемоглобин [59]. Однако на сегодняшний день недостаточно данных, подтверждающих эффективное использование этих биомаркеров в реальной клинической практике. Помимо этого, в мировой медицинской литературе отсутствуют данные об использовании данных биологических соединений с целью диагностики кардиотоксичности при аутоТГСК. На сегодняшний день необходимы более масштабные дополнительные и проспективные исследования для клинического применения этих биомаркеров.

Инструментальная диагностика

ЭКГ. Изменения на ЭКГ регистрируются практически у всех пациентов при аутоТГСК. Наиболее распространенными изменениями являются нарушения ритма сердца в виде синусовой тахикардии, синусовой брадикардии и экстрасистолы [65]. Гораздо реже выявляют более серьезные виды нарушения ритма: фибрилляция/трепетание предсердий до 10 %, желудочковая тахикардия до 1 %, блокады атриовентрикулярного узла различной степени до 0,5 % случаев [23, 19]. Также могут регистрироваться изменения сегмента ST и зубца Т, увеличение интервала QT, изменения сердечной оси [66, 67]. Следует отметить, что изменения ЭКГ, свидетельствующие об увеличении или перегрузке камер сердца, нарушениях проводимости, аритмиях, ишемии или перенесенном инфаркте миокарда, низком вольтаже зубцов, а также удлинении интервала QT, должны интерпретироваться в соответствии с клиническими проявлениями и результатами других лабораторно-инструментальных исследований, а также не могут быть использованы как основной метод выявления кардиоваскулярной токсичности.

ЭхоКГ и глобальная продольная деформация миокарда. Двухмерная (2D) ЭхоКГ считается основным методом диагностики кардиотоксичности благодаря широкой доступности, универсальности и безопасности для пациентов, включая отсутствие радиационного облучения. Эхокардиография позволяет оценивать исходное состояние сердца перед проведением аутоТГСК и мониторировать возможные кардиотоксические эффекты в будущем. В реальной клинической практике наиболее часто оцениваемым параметром при ЭхоКГ является расчет фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Симпсона.

Применение трехмерной (3D) эхокардиографии значительно повышает точность измерения объемов камер сердца и расчета ФВ ЛЖ. Этот метод обеспечивает объемную визуализацию левого желудочка и позволяет точно определять его объемы, исключая погрешности, связанные с геометрическими

допущениями, присущими двумерным методикам [68]. ЭхоКГ, в дополнение к определению ФВ ЛЖ, обеспечивает диагностику локальных нарушений сократимости миокарда, выявление внутриполостных патологических образований, перикардального выпота, оценку структурно-функционального состояния клапанов сердца, измерение систолического давления в легочной артерии, а также определение признаков диастолической дисфункции миокарда левого желудочка.

На сегодняшний день, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии, эхокардиографическими критериями кардиотоксичности являются снижение ФВ ЛЖ на 10 % по сравнению с исходными значениями или снижение ФВ менее 50 % [25]. Однако измерение только ФВ ЛЖ представляет собой относительно низкочувствительный метод для раннего выявления кардиотоксичности, что доказывают проведенные исследования [69, 70]. Это обусловлено тем, что ФВ ЛЖ остается сохранной до достижения критического уровня повреждения миокарда, а ее снижение наблюдается лишь после полного истощения всех компенсаторных механизмов, что не отвечает в полной мере задаче своевременной профилактики развития кардиоваскулярной дисфункции. В связи с этим особое место в диагностике ранней кардиотоксичности занимает определение глобальной продольной деформации (GLS) миокарда методом отслеживания частиц (speckle-tracking); GLS возможно определять как в режиме 2D, так и в 3D. Указанный метод нашел отражение в Европейских рекомендациях по кардиоонкологии [25].

Применение объемной модели в 3D позволяет избежать ограничений 2D-методов и повысить воспроизводимость результатов. Немаловажно и то, что начинающиеся изменения GLS при использовании 3D-ЭхоКГ регистрируются раньше, чем при двухмерном методе [71]. Критерием кардиотоксичности при определении GLS является снижение более чем на 15 % по сравнению с исходным уровнем показателя [25]. Е. К. Oikonomou и соавт. [71] в проведенном метаанализе доказали, что низкие показатели GLS были связаны с более высокими рисками кардиоваскулярных осложнений (95 % ДИ 7,73–19,47; площадь под кривой HSROC 0,86; 95 % ДИ 0,83–0,89). В мировой литературе также имеются исследования, которые доказывают, что изменение глобальной продольной деформации миокарда предсказывает субклиническую дисфункцию левого желудочка прежде, чем произойдет снижение ФВ ЛЖ, что имеет существенное клинико-экономическое значение при ведении пациентов с перенесенной аутоТГСК [69, 72, 73].

Помимо GLS, в настоящее время изучают возможности применения радиальной и циркулярной деформации миокарда, показатели кручения миокарда ЛЖ в контексте кардиотоксичности. Важно отметить, что при высокой чувствительности использование методики speckle-tracking имеет свои организационно-инфраструктурные ограничения для повсеместного применения в рутинной клинической практике: требуется оборудование высокого класса, а также высококвалифицированные специально обученные специалисты. Также важным критерием верификации результатов оценки GLS является проведение исследования пациенту одним и тем же врачом на всех этапах ведения больного: от принятия решения о проведении аутоТГСК до посттрансплантационного периода – в целях мониторинга развития отдаленных нежелательных явлений.

Магнитная резонансная томография. Магнитная резонансная томография (МРТ) сердца – это неинвазивный высокоточный метод комплексной визуализации, который позволяет рассчитывать размеры и объемы камер сердца, массу миокарда, измерить GLS, глобальную циркулярную и радиальную деформацию [68, 74]. Метод МРТ, принятый за «золотой стандарт» в оценке кардиотоксичности, предоставляет уникальную возможность выявлять такие патологические изменения, как фиброз, отек миокарда, а также визуализировать рубцовые изменения сердечной ткани, используя дополнительные параметры T1 mapping (количественное определение внеклеточного объема фиброзной ткани) и T2 mapping (выявление отека миокарда), а также метод позднего усиления сигнала с применением контрастного вещества на основе гадолиния [75]. В основном МРТ применяется в том случае, если другие методы не информативны или выявляют наличие дисфункции левого желудочка при ФВ ЛЖ на уровне нижней границы нормы [25, 68].

В настоящее время встречается все больше исследований, посвящённых диагностике кардиотоксичности при помощи МРТ, однако работ, связанных с кардиотоксичностью при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), в современной литературе немного [76, 77]. А. Vaitiekienė и соавт. [76] провели исследование, в котором оценили параметры сердца до ТГСК и через 12 месяцев с помощью МРТ. Результаты оценки протоколов МРТ, проведенных после ТГСК, продемонстрировали увеличение значений параметра T1, что может указывать на прогрессирование диффузного фиброза миокарда и его субклиническое повреждение у пациентов с данной опцией лечения. Другое исследование кардиотоксичности при ТГСК с использованием МРТ показало,

что у пациентов, перенёвших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в детстве, диастолическая функция ЛЖ была значительно ниже, по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы, в то время как систолическая функция ЛЖ (ФВ ЛЖ и GLS) имела тенденцию к небольшому снижению [77].

МРТ сердца является практически безопасным методом для пациента, не требует специальной подготовки перед проведением исследования, отличается высокой точностью и воспроизводимостью результатов. К основным ограничениям МРТ относятся высокая стоимость метода, ограниченная доступность, а также невозможность проведения исследования непосредственно у постели пациента. Дополнительные сложности возникают при наличии у больного имплантатов или устройств, изготовленных из ферромагнитных сплавов [68].

Новые инструментальные исследования в диагностике кардиотоксичности. Актуальным направлением современных исследований является изучение состояния миокарда с использованием позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), которая позволяет детально анализировать структурные, патологические и метаболические изменения сердечной мышцы [78].

ПЭТ/КТ с 18F-меченной 2-дезоксид-2-фтор-D-глюкозой (18F-ФДГ) предоставляет возможность комплексной оценки миокарда, дополняя анатомические данные метаболической информацией о воспалительных явлениях в тканях за счет регистрации повышенного захвата 18F-ФДГ миокардом [79, 80]. 18F-ФДГ – это радиофармацевтическое средство на основе аналога глюкозы, которое транспортируется в клетки через мембранный транспортер глюкозы [79]. Проведенные мировым сообществом исследования показали, что изменения в степени поглощения 18F-ФДГ миоцитами во время или после применения химиотерапевтических препаратов отражают метаболические изменения, предшествующие сократительной дисфункции [81, 82]. Данные изменения могут являться потенциальным маркером проявления кардиотоксичности на субклиническом этапе [78]. Несмотря на это, на сегодняшний день не обнаружено публикаций об использовании ПЭТ/КТ с целью диагностики кардиотоксичности при аутоТГСК.

Помимо ПЭТ/КТ перспективно новым диагностическим методом для оценки кардиотоксичности при химиотерапевтическом исследовании является оценка коронарного кровотока и коронарного кальциевого индекса (ККИ) с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Многочисленные исследования показали связь между ККИ и развитием сердечно-сосудистых заболеваний даже у пациентов при отсутствии симптомов заболеваний [83–85]. S. Patel и соавт. [85] установили, что у пациентов с онкологическими заболеваниями чаще наблюдались высокие показатели ККИ и общая распространённость сосудистых заболеваний. Другая работа, проведенная A. Worowies и соавт. [86], показала, что у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с химиотерапией, ККИ был значительно выше в сравнении с пациентами низкого и среднего риска. Таким образом, ККИ можно рассматривать как новый потенциальный метод для стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, находящихся на химиотерапевтическом лечении. Однако для более точной оценки влияния ККИ в дополнение к уже имеющимся методам требуются дальнейшие проспективные исследования.

Обсуждение. Анализ многочисленных данных литературы, наряду с традиционными, применяющимися в рутинной клинической практике методами, дает представление о современных возможностях раннего выявления кардиотоксичности у пациентов при аутоТГСК. Вместе с тем отсутствие в российских клинических рекомендациях и национальном руководстве по множественной миеломе точных указаний о времени, сроках использования как лабораторных, так и инструментальных методов исследования кардиоваскулярной токсичности, небольшое количество проспективных исследований в мировой медицинской литературе, направленных на выявление кардиотоксичности у пациентов с ММ при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, открывает перед научным сообществом возможности для поиска и формирования новых оптимальных сценариев субклинической диагностики сердечно-сосудистых осложнений, что предполагает совершенствование методов анализа минимальных кардиоваскулярных изменений и дальнейшее внедрение новых технологий в практическое здравоохранение.

Накопленный опыт в части изучения методов ранней диагностики и профилактики кардиоваскулярной токсичности, развивающейся у пациентов с такими нозологиями, как неходжкинские лимфомы, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, множественная миелома на фоне приема соответствующей диагнозу противоопухолевой терапии позволяют спрогнозировать наиболее вероятные с точки зрения успешности применения маркеры и методики, которые можно будет применять

у пациентов с множественной миеломой конкретно при проведении аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Применение зарекомендовавших себя в других нозологических группах пациентов методов исследования, таких как трехмерная эхокардиография сердца с определением глобальной продольной деформации миокарда методом speckle-tracking, определение содержания тропонинов Т и I, BNP и NT-proBNP, представляются наиболее перспективными диагностическими стратегиями, однако в связи с ограниченным количеством имеющих подтверждение этой гипотезы научных публикаций требуется сфокусировать исследовательский потенциал на дальнейших исследованиях в этой области.

Заключение. Кардиотоксические осложнения у пациентов с множественной миеломой при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток значительно отягощают соматический статус каждого пациента и ухудшают качество его жизни. Современные методы диагностики состояния миокарда и оценки его функциональных возможностей предоставляют точные и надежные подходы к выявлению патологий. Учитывая, что клинические симптомы сердечной дисфункции развиваются значительно позже, чем структурные и функциональные изменения в миокарде, внедрение передовых диагностических подходов в реальную клиническую практику позволит диагностировать проявления кардиотоксичности на этапе субклинических изменений.

Закономерен тот факт, что приоритет будущих исследований должен быть направлен на устранение существующих пробелов в области использования биомаркеров, инструментальных методов для ранней диагностики кардиотоксичности, а также на разработку протоколов профилактики / лечения кардиоваскулярных осложнений у пациентов с множественной миеломой при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Совершенно очевидно, что только интеграция лабораторных и инструментальных методов исследования обеспечит своевременную диагностику кардиотоксических осложнений у больных множественной миеломой при трансплантации стволовых клеток. Это, в свою очередь, позволит определить и реализовать наиболее эффективную стратегию лечения и наблюдения за пациентами, что улучшит и повысит качество жизни данной категории больных.

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. Jain D., Russell R. R., Schwartz R. G., Panjraht G. S., Aronow W. Cardiac complications of cancer therapy: pathophysiology, identification, prevention, treatment, and future directions // *Current Cardiology Reports*. 2017. Vol. 19, no. 5. Art. 36. doi: 10.1007/s11886-017-0846-x.
2. Schlitt A., Jordan K., Vordermark D., Schwamborn J., Langer T., Thomssen C. Cardiotoxicity and oncological treatments // *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014. Vol. 111, no. 10. P. 161–168. doi: 10.3238/arztebl.2014.0161.
3. Silver R. T., Woolf S. H., Hehlmann R., Appelbaum F. R., Anderson J., Bennett C., Goldman J. M., Guilhot F., Kantarjian H. M., Lichtin A. E., Talpaz M., Tura S. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology // *Blood*. 1999. Vol. 94, no. 5. P. 1517–1536.
4. Cortes J. E., Saglio G., Kantarjian H. M., Baccarani M., Mayer J., Boqué C., Shah N. P., Chuah C., Casanova L., Bradley-Garelik B., Manos G., Hochhaus A. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial // *Journal of Clinical Oncology*. 2016. Vol. 34, no. 20. P. 2333–2340. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
5. Hochhaus A., Saglio G., Hughes T. P., Larson R. A., Kim D. W., Issaragrisil S., le Coutre P. D., Etienne G., Dörflinger P. E., Clark R. E., Flinn I. W., Nakamae H., Donohue B., Deng W., Dalal D.,

- Menssen H. D., Kantarjian H. M. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial // *Leukemia*. 2016. Vol. 30, no. 5. P. 1044–1054. doi: 10.1038/leu.2016.5.
6. Eichhorst B., Fink A. M., Bahlo J., Busch R., Kovacs G., Maurer C., Lange E., Köppler H., Kiehl M., Sökler M., Schlag R., Vehling-Kaiser U., Köchling G., Plöger C., Gregor M., Plesner T., Trneny M., Fischer K., Döhner H., Kneba M., Wendtner C. M., Klapper W., Kreuzer K. A., Stilgenbauer S., Böttcher S., Hallek M.; International group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial // *The Lancet Oncology*. 2016. Vol. 17, no. 7. P. 928–942. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1.
7. Mateos M. V., Sonneveld P., Hungria V., Nooka A. K., Estell J. A., Barreto W. G., Corradini P., Min C., Medvedova E., Weisel K. C., Chiu C., Schecter J., Amin H., Qin X., Qi M., Spencer A. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in first relapse patients with multiple myeloma (MM): four-year update of CASTOR // *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 37, no. 15, Suppl. P. 8040.
8. Kravchenko J., Berry M., Arbeev K. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis // *Lung Cancer*. 2015. Vol. 88, no. 1. P. 85–93.
9. Thomas E. D., Lochte H. L., Lu W. C., Ferrebee J. W. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy // *New England Journal of Medicine*. 1957. Vol. 257, no. 1. P. 491–496. doi: 10.1056/nejm195709122571102.
10. Appelbaum F. R., Sullivan K. M., Buckner C. D., Clift R. A., Deeg H. J., Fefer A., Hill R., Mortimer J., Neiman P. E., Sanders J. E., Singer J. E., Stewart P., Storb R. Treatment of malignant lymphoma in 100 patients with chemotherapy, total body irradiation, and marrow transplantation // *Journal of Clinical Oncology*. 1987. Vol. 5, no. 9. P. 1340–1347.
11. Phillips G. L., Reece D. E. Clinical studies of autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease // *Clinical Haematology*. 1986. Vol. 15, no. 1. P. 151–166.
12. Phelan R., Chen M., Bupp C., Bolon Y. T., Broglie L., Brunner-Grady J., Burns L. J., Chhabra S., Christianson D., Cusatis R., Devine S. M., D'Souza A., Eapen M., Hamadani M., Hengen M., Lee S. J., Moskop A., Page K. M., Pasquini M., Pérez W. S., Riches M., Rizzo D., Saber W., Spellman S. R., Stefanski H. E., Steinert P., Weisdorf D., Horowitz M., Auletta J. J., Shaw B. E., Arora M. Updated Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States with an Additional Focus on Adolescent and Young Adult Transplantation Activity and Outcomes // *Transplant Cell Therapy*. 2022. Vol 28 (7). P. 409.e1–409.e10. doi: 10.1016/j.jtct.2022.04.012.
13. Масчан М. А., Скоробогатова Е. В., Шелихова Л. Н., Балашов Д. Н., Благонравова О. Л., Долгополов И. С., Субботина Н. Н., Вахонина Л. В., Фечина Л. Г., Менткевич Г. Л., Паина О. В., Геворгян А. Г., Быкова Т. А., Диникина Ю. В., Субора А. Ю., Бронин Г. О., Алянский А. Л., Новичкова Г. А., Масчан А. А., Зубаровская Л. С. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей в России: краткий обзор активности в 2015–2018 гг. // *Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020. Т. 19, № 2. С. 22–29.
14. Кострома И. И., Жернякова А. А., Запреева И. М., Сидорова Ж. Ю., Семенова Н. Ю., Карягина Е. В., Степченкова Е. И., Бессмельцев С. С., Четкин А. В., Грицаев С. В. Ретроспективный анализ выживаемости больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток // *Клиническая онкогематология*. 2021. Т. 14, № 1. С. 73–79.
15. Olson T. L., Pollack M. M., Dávila Saldaña B. J., Patel A. K. Hospital survival following pediatric HSCT: changes in complications, ICU therapies and outcomes over 10 years // *Frontiers in Pediatrics*. 2023. Vol. 11. Art. 1247792. doi: 10.3389/fped.2023.1247792.
16. Bhatia S., Dai C., Landier W., Hageman L., Wu J., Schlichting E., Siler A., Funk E., Hicks J., Lim S., Balas N., Bosworth A., Te H. S., Francisco L., Bhatia R., Salzman D., Goldman F. D., Forman S. J., Weisdorf D. J., Wong F. L., Armenian S. H., Arora M. Trends in late mortality and life expectancy after autologous blood or marrow transplantation over three decades: a BMTSS report // *Journal of Clinical Oncology*. 2022. Vol. 40. P. 1991–2003. doi: 10.1200/JCO.21.02372.
17. Baker J. K., Shank-Coviello J., Zhou B., Dixon J., McCorkle R., Sarpong D., Medoff E., Cooper D., Sero-pian S., Dai F. Cardiotoxicity in Hematopoietic Stem Cell Transplant: Keeping the Beat // *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2020. Vol. 20, no. 4. P. 244–251.e4. doi: 10.1016/j.clml.2019.12.027.
18. Gent D. G., Saif M., Dobson R., Wright D. J. Cardiovascular Disease After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adults: JACC: CardioOncology State of the Art Review // *JACC: CardioOncology*. 2024. Vol. 6, no. 4. P. 475–495. doi: 10.1016/j.jacc.2024.06.004.
19. Krishan S., Asad Z. U. A., Quiroga D., Ghazi S. M., Quartermaine C., Braunstein Z., Kola-Kehinde O., Shaaban A., Habib A., Khan S., Cheng R., Brammer J. E., Addison D. Comparison of atrial fibrillation prevalence and in-hospital cardiovascular outcomes between patients undergoing allogeneic versus autologous hematopoietic stem cell transplantation: insights from the national inpatient sample // *Scientific Reports*. 2024. Vol. 14. Art. 16829. doi: 10.1038/s41598-024-65294-9.

20. Vasbinder A., Hoeger C. W., Catalan T., Anderson E., Chu C., Kotzin M., Xie J., Kaakati R., Berlin H. P., Shadid H., Perry D., Pan M., Takiar R., Padalia K., Mills J., Meloche C., Bardwell A., Rochlen M., Blakely P., Leja M., Banerjee M., Riwes M., Magenau J., Anand S., Ghosh M., Pawarode A., Yanik G., Nathan S., Maciejewski J., Okwuosa T., Hayek S. S. Cardiovascular Events After Hematopoietic Stem Cell Transplant: Incidence and Risk Factors // *JACC: CardioOncology*. 2023. Vol. 5, no. 6. P. 821–832. doi: 10.1016/j.jacc.2023.07.007.
21. Mandala E., Lafara K., Kokkinovasilis D., Kalafatis I., Koukoulitsa V., Katodritou E., Lafaras C. Applied Cardio-Oncology in Hematological Malignancies: A Narrative Review // *Life*. 2024. Vol. 14. Art. 524. doi: 10.3390/life14040524.
22. Alizadehasl A., Ghadimi N., Hosseinifard H., Roudini K., Emami A. H., Ghavamzadeh A., Khoda-Amorzideh D. Cardiovascular diseases in patients after hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis // *Current Research in Translational Medicine*. 2023. Vol. 71, no. 1. Art. 103363. doi: 10.1016/j.retram.2022.103363.
23. Hayek S. S., Zaha V. G., Bogle C., Deswal A., Langston A., Rotz S., Vasbinder A., Yang E., Okwuosa T., American Heart Association Cardio-Oncology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Genomic and Precision Medicine, the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Cardiovascular management of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: from pretransplantation to survivorship: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. 2024. Vol. 149, no. 16. P. e1113–e1127. doi: 10.1161/CIR.0000000000001220.
24. Yin X., Fan F., Zhang B., Hu Y., Sun C. Cardiovascular-specific mortality among multiple myeloma patients: a population-based study // *Therapeutic Advances in Hematology*. 2022. Vol. 13. Art. 20406207221086755. doi: 10.1177/20406207221086755.
25. Lyon A. R., López-Fernández T., Couch L. S., Asteggiano R., Aznar M. C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Cordoba R., Cosyns B., Cutter D. J., de Azambuja E., de Boer R. A., Dent S. F., Farmakis D., Gevaert S. A., Gorog D. A., Herrmann J., Lenihan D., Moslehi J., Moura B., Salinger S. S., Stephens R., Suter T. M., Szmít S., Tamargo J., Thavendiranathan P., Tocchetti C. G., van der Meer P., van der Pal H. J. H., ESC Scientific Document Group 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) // *European Heart Journal*. 2022. Vol. 43, no. 41. P. 4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
26. Савченко В. Г., Менделеева Л. П., Паровичникова Е. Н. и др. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах: методическое руководство. Москва, 2020. С. 96.
27. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Москва, 2025. 89 с.
28. Данилова О. Е., Гиматдинова Г. Р., Давыдкин И. Л., Терешина О. В., Сабанова В. Д., Давыдкин Г. И. Новые подходы к оценке сердечно-сосудистой токсичности у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями (обзор литературы) // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2023. Т. 16, № 3. С. 331–336.
29. Sabanova V. D., Naumova K. V., Cherenova S. G., Davydkin I. L. Endothelial dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia treated with second generation tyrosine kinase inhibitors // *Clinical Oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice*. 2024. Vol. 17, no. S3. P. 72–73.
30. Черенова С. Г., Наумова К. В., Давыдкин И. Л., Степанова Т. Ю., Сабанова В. Д. Применение бозутиниба для лечения пациентов с хроническим миелолейкозом и его влияние на сердечно-сосудистую систему (литературный обзор) // *Бюллетень медицинской науки*. 2023. № 1. С. 141–146. doi: 10.31684/25418475-2023-1-141.
31. Rotz S. J., Ryan T. D., Jodele S., Jefferies J. L., Lane A., Pate A., Hirsch R., Hlavaty J., Levesque A. E., Taylor M. D., Cash M., Myers K. C., El-Bietar J. A., Davies S. M., Dandoy C. E. The injured heart: early cardiac effects of hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults // *Bone Marrow Transplantation*. 2017. Vol. 52, no. 8. P. 1171–1179. doi: 10.1038/bmt.2017.62.
32. Потемкина Н. А. Кардиоваскулярные методы исследования в оценке риска высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с гемобластозами: автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 2024. 24 с.
33. Саржевский В. О., Колесникова Д. С., Мельниченко В. Я. Биохимические маркеры кардиотоксичности высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях // *Клиническая онкогематология*. 2016. Т. 9, № 4. С. 465–473.
34. Колесникова Д. С. Оценка кардиотоксических эффектов высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток при злокачественных лимфомах: автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 2017. 25 с.
35. Uchida K., Yuan X., McArthur J., Lassiter R., Pan H., Keerthi D., Tsai K., Avent Y., Hines M., Martinez H. R., Qudeimat A., Ghafoor S. Elevation of NT-proBNP levels in pediatric and young adult hematopoietic stem cell transplant patients with endotheliopathy // *Pediatric Reports*. 2024. Vol. 16, no. 4. P. 934–944. doi: 10.3390/pediatric16040080.

36. Roziakova L., Bojtarova E., Mistrik M., Dubrava J., Gergel J., Lenkova N., Mladosevicova B. Serial measurements of cardiac biomarkers in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2012. Vol. 31. Art. 13. doi: 10.1186/1756-9966-31-13.
37. Se Z., Zhou H., Li H., Sun J., Zhan Q., Zeng Q., Liu Q., Xu D. Clinical characteristics of patients with different N-terminal probrain natriuretic peptide levels after hematopoietic stem cell transplantation // *Disease Markers*. 2020. Art. 8839336. doi: 10.1155/2020/8839336.
38. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В. Основные аспекты биохимии, физиологии сердечных тропонинов // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020. № 6 (96). С. 129–133. doi: 10.23670/IRJ.2020.96.6.064.
39. Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C. M. Cardiotoxicity of Anthracyclines // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020. Vol. 7. Art. 26. doi: 10.3389/fcvm.2020.00026.
40. Chauin A. The Main Causes and Mechanisms of Increase in Cardiac Troponin Concentrations Other Than Acute Myocardial Infarction (Part 1): Physical Exertion, Inflammatory Heart Disease, Pulmonary Embolism, Renal Failure, Sepsis // *Vascular Health and Risk Management*. 2021. Vol. 17. P. 601–617. doi: 10.2147/VHRM.S327661.
41. Michel L., Mincu R. I., Mahabadi A. A., Settelmeier S., Al-Rashid F., Rassaf T., Totzeck M. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: A meta-analysis // *European Journal of Heart Failure*. 2020. Vol. 22. P. 350–361. doi: 10.1002/ejhf.1631.
42. de Almeida L. B., Laterza M. C., Rondon M. U. P. B., Toschi-Dias E., de Matos L. D. N. J., Oliveira C. C., Trevizan P. F., Martinez D. G. High-dose chemotherapy impairs cardiac autonomic control of hospitalized cancer patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2023. Vol. 23, no. 3. P. e131–e138. doi: 10.1016/j.clml.2022.12.010.
43. Jones M., O'Gorman P., Kelly C., Mahon N., Fitzgibbon M. C. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury // *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. 2017. Vol. 54, no. 1. P. 149–157. doi: 10.1177/0004563216650464.
44. Лёвина В. Д., Полтавская М. Г., Чомахидзе П. Ш., Мещеряков А. А., Болотина Л. В., Дешкина Т. И., Валиулина Д. С., Герасимов А. Н., Андреева О. В., Шмелёва А. А., Фашафша З., Левшина А. Р., Седов В. П. Высококочувствительный тропонин I как предиктор дисфункции левого желудочка при применении кардиотоксичных противоопухолевых препаратов для лечения рака молочной железы у больных с преимущественно низким и промежуточным риском кардиотоксичности // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т. 27, № 11. С. 5210. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5210.
45. Lv X., Pan C., Guo H., Chang J., Gao X., Wu X., Zhi X., Ren C., Chen Q., Jiang H., Zhao X., Liu K., Li Y. Early diagnostic value of high-sensitivity cardiac troponin T for cancer treatment-related cardiac dysfunction: a meta-analysis // *ESC Heart Failure*. 2023. Vol. 10, no. 4. P. 2170–2182. doi: 10.1002/ehf2.14373.
46. Gangaraju R., Chen Y., Hageman L., Landier W., Balas N., Ross E., Francisco L., Bosworth A., Te H. S., Wong F. L., Weisdorf D. J., Bhatia R., Forman S. J., Armenian S. H., Bhatia S. Prediction of coronary heart disease events in blood or marrow transplantation recipients // *JACC: CardioOncology*. 2023. Vol. 5, no. 4. P. 504–517. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.013.
47. Suzuki T., Hayashi D., Yamazaki T., Mizuno T., Kanda Y., Komuro I., Kurabayashi M., Yamaoki K., Mitani K., Hirai H., Nagai R., Yazaki Y. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration // *American Heart Journal*. 1998. Vol. 136, no. 2. P. 362–363. doi: 10.1053/hj.1998.v136.89908.
48. Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker // *Journal of Cardiac Failure*. 2005. Vol. 11, no. 5. P. S81–S83. doi: 10.1016/j.cardfail.2005.04.019.
49. Галявич А. С., Терещенко С. Н., Ускач Т. М., Агеев Ф. Т., Аронов Д. М., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Бубнова М. Г., Васюк Ю. А., Виллевальде С. В., Виноградова Н. Г., Гарганеева А. А., Гендлин Г. Е., Гиляревский С. Р., Глезер М. Г., Готье С. В., Гринштейн Ю. И., Довженко Т. В., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Жиров И. В., Затеишиков Д. А., Звартау Н. Э., Иртюга О. Б., Кобалава Ж. Д., Козиолова Н. А., Коротеев А. В., Либис Р. А., Лопатин Ю. М., Мареев В. Ю., Мареев Ю. В., Мацкеплишвили С. Т., Михайлов Е. Н., Насонова С. Н., Нарусов О. Ю., Недогода С. В., Недошивин А. О., Овчинников А. Г., Орлова Я. А., Перепеч Н. Б., Погосова Н. В., Римская Е. М., Самко А. Н., Саидова М. А., Сапельников О. В., Сафиуллина А. А., Ситникова М. Ю., Скворцов А. А., Скибицкий В. В., Стукалова О. В., Тарловская Е. И., Терещенко А. С., Чесникова А. И., Федотов П. А., Фомин И. В., Хасанов Н. Р., Шевченко А. О., Шапошник И. И., Шария М. А., Шляхто Е. В., Явелов И. С., Якушин С. С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 // *Российский кардиологический журнал*. 2024. Т. 29, № 11. С. 6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162.
50. Madamanchi C., Alhosaini H., Sumida A., Runge M. S. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure // *International Journal of Cardiology*. 2014. Vol. 176, no. 3. P. 611–617. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.007.
51. Kumar L., Vijayvergiya R., Jain A., Singh C., Jain A., Prakash G., Khadwal A., Malhotra P. Incidence, risk factors and early prediction of doxorubicin-induced cardiotoxicity by global longitudinal strain and cardiac biomarkers in Indian patients with lymphoma: a prospective observational study // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2025. Vol. 25, no. 3. P. e143–e150.
52. Poręba M., Gać P., Usnarska-Zubkiewicz L., Pilecki W., Kuliczowski K., Mazur G., Gonerska M., Sobieszczańska M., Poręba R. Evaluation of the impact of treatment with hematopoietic stem cells transplantation

- (HSCT) on biochemical markers of heart function and novel electrocardiographic markers of repolarization in patients with hematological malignancies // *Medical Oncology*. 2018. Vol. 35, no. 12. Art. 162. doi: 10.1007/s12032-018-1221-5.
53. Attanasio U., Di Sarro E., Tricarico L., Di Lisi D., Armentaro G., Miceli S., Fioretti F., Deidda M., Corrales M., Novo G., Sciacqua A., Nodari S., Cadeddu C., Tocchetti C. G., Palazzuoli A., Mercurio V. Cardiovascular biomarkers in cardio-oncology: antineoplastic drug cardiotoxicity and beyond // *Biomolecules*. 2024. Vol. 14, no. 2. Art. 199. doi: 10.3390/biom14020199.
 54. Murtagh G., Januzzi J. L., Scherrer-Crosbie M., Neilan T. G., Dent S., Ho J. E., Appadurai V., McDermott R., Akhter N. Circulating cardiovascular biomarkers in cancer therapeutics-related cardiotoxicity: review of critical challenges, solutions, and future directions // *Journal of the American Heart Association*. 2023. Vol. 12, no. 21. Art. e029574. doi: 10.1161/JAHA.123.029574.
 55. Joolharzadeh P., Rodriguez M., Zaghlool R., Pedersen L. N., Jimenez J., Bergom C., Mitchell J. D. Recent advances in serum biomarkers for risk stratification and patient management in cardio-oncology // *Current Cardiology Reports*. 2023. Vol. 25, no. 3. P. 133–146. doi: 10.1007/s11886-022-01834-x.
 56. Graf I., Greiner G., Marculescu R., Gleixner K. V., Herndlhofer S., Stefanzi G., Knoebl P., Jäger U., Hauswirth A., Schwarzwinger I., Thalhammer R., Kundi M., Hoermann G., Mitterbauer-Hohendanner G., Valent P., Sperr W. R. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a prognostic marker for response to intensive chemotherapy, early death, and overall survival in acute myeloid leukemia // *American Journal of Hematology*. 2023. Vol. 98, no. 2. P. 290–299. doi: 10.1002/ajh.26805.
 57. Habibollahzadeh N., Yavari S., Mirazimi Y., Aghayan A. H., Davoudian A., Rafiee M. MicroRNAs utilization as effective factors on hematopoietic stem cell transplantation, its outcomes and prognosis; a comprehensive systematic review // *BMC Cancer*. 2024. Vol. 24. Art. 890. doi: 10.1186/s12885-024-12640-9.
 58. Moscoso I., Rodríguez-Mañero M., Cebro-Márquez M., Vilar-Sánchez M. E., Serrano-Cruz V., Vidal-Abeijón I., Martínez-Monzonis M. A., Mazón-Ramos P., Pedreira M., González-Juanatey J. R., Lage R. Transforming cardiotoxicity detection in cancer therapies: the promise of microRNAs as precision biomarkers // *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, no. 22. Art. 11910. doi: 10.3390/ijms252211910.
 59. Alexandraki A., Papageorgiou E., Zacharia M., Keramida K., Papakonstantinou A., Cipolla C. M., Tsekoura D., Naka K., Mazzocco K., Mauri D., Tsiknakis M., Manikis G. C., Marias K., Marcou Y., Kakouri E., Konstantinou I., Daniel M., Galazi M., Kampouroglou E., Ribnikar D., Brown C., Karanasiou G., Antoniadis A., Fotiadis D., Filippatos G., Constantinidou A. New insights in the era of clinical biomarkers as potential predictors of systemic therapy-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: a systematic review // *Cancers*. 2023. Vol. 15, No. 13. Art. 3290. doi: 10.3390/cancers15133290.
 60. Lakhani H. V., Pillai S. S., Zehra M., Dao B., Tirona M. T., Thompson E., Sodhi K. Detecting early onset of anthracycline-induced cardiotoxicity using a novel panel of biomarkers in West-Virginian population with breast cancer // *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11. Art. 7954. doi: 10.1038/s41598-021-87209-8. PMID: 33846495. PMCID: PMC8041906.
 61. Dong R., Zhang M., Hu Q., Zheng S., Soh A., Zheng Y., Yuan H. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review) // *International Journal of Molecular Medicine*. 2018. Vol. 41, no. 2. P. 599–614. doi: 10.3892/ijmm.2017.3311.
 62. Sharma U. C., Pokharel S., van Brakel T. J., van Berlo J. H., Cleutjens J. P., Schroen B., André S., Crijns H. J., Gubius H. J., Maessen J., Pinto Y. M. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction // *Circulation*. 2004. Vol. 110, no. 19. P. 3121–3128. doi: 10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D.
 63. Srivatsan V., George M., Shanmugam E. Utility of galectin-3 as a prognostic biomarker in heart failure: where do we stand? // *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015. Vol. 22, no. 9. P. 1096–1110. doi: 10.1177/2047487314552797.
 64. Chen A., Hou W., Zhang Y., Chen Y., He B. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis // *International Journal of Cardiology*. 2015. Vol. 182. P. 168–170. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.137.
 65. Poręba M., Gać P., Usnarska-Zubkiewicz L., Pilecki W., Kuliczowski K., Mazur G., Sobieszczkańska M., Poręba R. The analysis of the parameters of 24-hr ECG Holter monitoring in patients with blood neoplasms undergoing high-dose chemotherapy and stem cell transplantation // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2018. Vol. 23, no. 4. Art. e12534. doi: 10.1111/anec.12534.
 66. Spînu Ș., Cismaru G., Boarescu P. M., Istratoaie S., Negru A. G., Lazea C., Căinap S. S., Iacob D., Grosu A. I., Saraci G., Burz C., Cismaru A. C. ECG markers of cardiovascular toxicity in adult and pediatric cancer treatment // *Disease Markers*. 2021. Art. 6653971. doi: 10.1155/2021/6653971.
 67. Miller W. P., Shanley R., Doroskar P. Cardiac QTc interval characteristics before and after hematopoietic stem cell transplantation: an analysis of 995 consecutive patients at a single center // *Bone Marrow Transplantation*. 2015. Vol. 50, no. 7. P. 954–960. doi: 10.1038/bmt.2015.64.
 68. Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Шупенина Е. Ю., Баллюзек М. Ф., Баринаева И. В., Виценя М. В., Давыдкин И. Л., Дундуа Д. П., Дупляков Д. В., Затеищников Д. А., Золотовская И. А., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Моисеева О. М., Недогода С. В., Недошивин А. О., Никитин И. Г., Полтавская М. Г., Потиевская В. И., Репин А. Н., Сумин А. Н., Зотова Г. А., Тумян Г. С., Шляхто Е. В., Хатьков И. Е., Якушин С. С.,

Беленков Ю. Н. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 9. С. 4703. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703.

69. Watanabe M., Yakushijin K., Tanaka H., Chijiki R., Saeki M., Hirakawa Y., Takakura H., Usui Y., Ichikawa H., Sakai R., Matsumoto S., Nagao S., Mizutani Y., Kurata K., Kitao A., Miyata Y., Saito Y., Kawamoto S., Yamamoto K., Ito M., Matsuoka H., Minami H. Global longitudinal strain is superior to ejection fraction for long-term follow-up after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *eJHaem*. 2022. Vol. 4, no. 1. P. 192–198. doi: 10.1002/jha2.586.

70. Thavendiranathan P., Poulin F., Lim K. D., Plana J. C., Woo A., Marwick T. H. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Vol. 63, no. 25, Pt A. P. 2751–2768. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.073.

71. Oikonomou E. K., Kokkinidis D. G., Kampaktsis P. N., Amir E. A., Marwick T. H., Gupta D., Thavendiranathan P. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Cardiology*. 2019. Vol. 4. P. 1007–1018. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2952.

72. Voigt J. U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T. H., Houle H., Baumann R., Pedri S., Ito Y., Abe Y., Metz S., Song J. H., Hamilton J., Sengupta P. P., Kolias T. J., d'Hooge J., Aurigemma G. P., Thomas J. D., Badano L. P. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015. Vol. 16, no. 1. P. 1–11.

73. Park J. J., Park J. B., Park J. H., Cho G. Y. Global longitudinal strain to predict mortality in patients with acute heart failure // *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 71, no. 18. P. 1947–1957.

74. Wei X., Lin L., Zhang G., Zhou X. Cardiovascular magnetic resonance imaging in the early detection of cardiotoxicity induced by cancer therapies // *Diagnostics*. 2022. Vol. 12, no. 8. Art. 1846. doi: 10.3390/diagnostics12081846.

75. Omidi A., Weiss E., Trankle C. R., Rosu-Bubulac M., Wilson J. S. Quantitative assessment of radiotherapy-induced myocardial damage using MRI: a systematic review // *Cardio-Oncology*. 2023. Vol. 9, no. 1. Art. 24. doi: 10.1186/s40959-023-00175-0.

76. Vaitiekienė A., Kulboke M., Biesevecienė M., Jankauskas A., Bartnykaitė A., Rinkuniene D., Strazdiene I., Lidziute E., Jankauskaite D., Gaidamavicius I., Bucius P., Lapinskas T., Gerbutavicius R., Juozaityte E., Vaskelyte J. J., Vaitiekus D., Sakalyte G. T1 mapping in cardiovascular magnetic resonance - a marker of diffuse myocardial fibrosis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation // *Journal of Personalized Medicine*. 2024. Vol. 14, no. 4. Art. 412. doi: 10.3390/jpm14040412.

77. Paiman E. H. M., Louwerens M., Bresters D., Westenberg J. J. M., Tao Q., van der Geest R. J., Lankester A. C., Roest A. A. W., Lamb H. J. Late effects of pediatric hematopoietic stem cell transplantation on left ventricular function, aortic stiffness and myocardial tissue characteristics // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2019. Vol. 21. Art. 6. doi: 10.1186/s12968-018-0513-4.

78. Plana J., Thavendiranathan P., Bucciarelli-Ducci C., Lancellotti P. Multi-modality imaging in the assessment of cardiovascular toxicity in the cancer patient // *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018. Vol. 11, no. 8. P. 1173–1186. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.003.

79. Becker M. M. C., Arruda G. F. A., Berenguer D. R. F., Buril R. O., Cardinale D., Brandão S. C. S. Anthracycline cardiotoxicity: current methods of diagnosis and possible role of 18F-FDG PET/CT as a new biomarker // *Cardio-Oncology*. 2023. Vol. 9, no. 1. Art. 17. doi: 10.1186/s40959-023-00161-6.

80. Kim J., Feller E. D., Chen W., Liang Y., Dilsizian V. FDG PET/CT for early detection and localization of left ventricular assist device infection: impact on patient management and outcome // *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019. Vol. 12, no. 4. P. 722–729. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.01.024.

81. Simoni L. J. C., Brandão S. C. S. New imaging methods for detection of drug-induced cardiotoxicity in cancer patients // *Current Cardiovascular Imaging Reports*. 2017. Vol. 10, no. 6. Art. 1–11. doi: 10.1007/s12410-017-9415-3.

82. Mahabadi A. A., Rischpler C. Cardiovascular imaging in cardio-oncology // *Journal of Thoracic Disease*. 2018. Vol. 10, suppl. 35. P. S4351–S4366. doi: 10.21037/jtd.2018.10.92.

83. Wetscherek M. T. A., McNaughton E., Majcher V., Wetscherek A., Sadler T. J., Alsinbili A., Teh W. H., Moore S. D., Patel N., Smith W. P. W., Krishnan U. Incidental coronary artery calcification on non-gated CT thorax correlates with risk of cardiovascular events and death // *European Radiology*. 2023. Vol. 33, no. 7. P. 4723–4733. doi: 10.1007/s00330-023-09428-z.

84. Lehmann N., Erbel R., Mahabadi A. A., Rauwolf M., Möhlenkamp S., Moebus S., Kalsch H., Budde T., Schmermund A., Stang A., Führer-Sakel D., Weimar C., Roggenbuck U., Dragano N., Jöckel K. H.; Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Value of progression of coronary artery calcification for risk prediction of coronary and cardiovascular events: result of the HNR study (Heinz Nixdorf Recall) // *Circulation*. 2018. Vol. 137, no. 7. P. 665–679. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027034.

85. Patel S., Franco F. X., McDonald M., Rivera C., Perez-Villa B., Collier P., Moudgil R., Gupta N., Sadler D. B. Use of computed tomography coronary calcium score for prediction of cardiovascular events in cancer patients: a retrospective cohort analysis // *Cardio-Oncology*. 2024. Vol. 10, no. 1. Art. 1. doi: 10.1186/s40959-023-00196-9.
86. Borowiec A., Ozdowska P., Rosinska M., Zebrowska A. M., Jagiello-Gruszczyk A., Jasek S., Waniewska J., Kotowicz B., Kosela-Paterczyk H., Lampka E., Pogoda K., Cieszanowski A., Nowecki Z., Walewski J. Coronary artery calcium score and other risk factors in patients at moderate and high risk of cancer therapy-related cardiovascular toxicity // *Cardio-Oncology*. 2024. Vol. 10, no. 1. Art. 64. doi: 10.1186/s40959-024-00266-6.

References

1. Jain D., Russell R. R., Schwartz R. G., Panjath G. S., Aronow W. Cardiac complications of cancer therapy: pathophysiology, identification, prevention, treatment, and future directions. *Current Cardiology Reports*. 2017; 19, (5); 36. doi: 10.1007/s11886-017-0846-x.
2. Schlitt A., Jordan K., Vordermark D., Schwamborn J., Langer T., Thomssen C. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014; 111 (10): 161–168. doi: 10.3238/arztebl.2014.0161.
3. Silver R. T., Woolf S. H., Hehlmann R., Appelbaum F. R., Anderson J., Bennett C., Goldman J. M., Guilhot F., Kantarjian H. M., Lichtin A. E., Talpaz M., Tura S. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood*. 1999; 94 (5): 1517–1536.
4. Cortes J. E., Saglio G., Kantarjian H. M., Baccarani M., Mayer J., Boqué C., Shah N. P., Chuah C., Casanova L., Bradley-Garelik B., Manos G., Hochhaus A. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34 (20): 2333–2340. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
5. Hochhaus A., Saglio G., Hughes T. P., Larson R. A., Kim D. W., Issaragrisil S., le Coutre P. D., Etienne G., Dorlhiac-Llacer P. E., Clark R. E., Flinn I. W., Nakamae H., Donohue B., Deng W., Dalal D., Menssen H. D., Kantarjian H. M. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016; 30 (5): 1044–1054. doi: 10.1038/leu.2016.5.
6. Eichhorst B., Fink A. M., Bahlo J., Busch R., Kovacs G., Maurer C., Lange E., Köppler H., Kiehl M., Sökler M., Schlag R., Vehling-Kaiser U., Köchling G., Plöger C., Gregor M., Plesner T., Trneny M., Fischer K., Döhner H., Kneba M., Wendtner C. M., Klapper W., Kreuzer K. A., Stilgenbauer S., Böttcher S., Hallek M.; International group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2016; 17 (7): 928–942. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1.
7. Mateos M. V., Sonneveld P., Hungria V., Nooka A. K., Estell J. A., Barreto W. G., Corradini P., Min C., Medvedova E., Weisel K. C., Chiu C., Schecter J., Amin H., Qin X., Qi M., Spencer A. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in first relapse patients with multiple myeloma (MM): four-year update of CASTOR. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37 (15); suppl.: 8040.
8. Kravchenko J., Berry M., Arbeev K. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis. *Lung Cancer*. 2015; 88 (1): 85–93.
9. Thomas E. D., Lochte H. L., Lu W. C., Ferrebee J. W. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 1957; 257 (1): 491–496. doi: 10.1056/nejm195709122571102.
10. Appelbaum F. R., Sullivan K. M., Buckner C. D., Clift R. A., Deeg H. J., Fefer A., Hill R., Mortimer J., Neiman P. E., Sanders J. E., Singer J. E., Stewart P., Storb R. Treatment of malignant lymphoma in 100 patients with chemotherapy, total body irradiation, and marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 1987; 5 (9): 1340–1347.
11. Phillips G. L., Reece D. E. Clinical studies of autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease. *Clinical Haematology*. 1986; 15 (1): 151–166.
12. Phelan R., Chen M., Bupp C., Bolon Y. T., Broglie L., Brunner-Grady J., Burns L. J., Chhabra S., Christianson D., Cusatis R., Devine S. M., D'Souza A., Eapen M., Hamadani M., Hengen M., Lee S. J., Moskop A., Page K. M., Pasquini M., Pérez W. S., Riches M., Rizzo D., Saber W., Spellman S. R., Stefanski H. E., Steinert P., Weisdorf D., Horowitz M., Auletta J. J., Shaw B. E., Arora M. Updated Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States with an Additional Focus on Adolescent and Young Adult Transplantation Activity and Outcomes. *Transplant Cell Therapy*. 2022; 28 (7): 409.e1–409.e10. doi: 10.1016/j.jct.2022.04.012.
13. Maschan M. A., Skorobogatova E. V., Shelikhova L. N., Balashov D. N., Blagonravova O. L., Dolgoplov I. S., Subbotina N. N., Vakhonina L. V., Fechina L. G., Mentkevich G. L., Paina O. V., Gevorgian A. G., Bykova T. A., Dinikina Iu. V., Subora A. Iu., Bronin G. O., Alianskii A. L., Novichkova G. A., Maschan A. A., Zubarovskaia L. S. Hematopoietic stem cell transplantation in children in Russia: a brief overview of activity in 2015–2018. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020; 19 (2): 22–29. (In Russ.).
14. Kostroma I. I., Zherniakova A. A., Zapreeva I. M., Sidorova Zh. Iu., Semenova N. Iu., Kariagina E. V., Stepchenkova E. I., Bessmeltcev S. S., Chechetkin A. V., Gritcaev S. V. A retrospective analysis of the survival

- of patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Klinicheskaya onkologiya* = Clinical oncohematology. 2021; 14 (1): 73–79. (In Russ.).
15. Olson T. L., Pollack M. M., Dávila Saldaña B. J., Patel A. K. Hospital survival following pediatric HSCT: changes in complications, ICU therapies and outcomes over 10 years. *Frontiers in Pediatrics*. 2023; 11: 1247792. doi: 10.3389/fped.2023.1247792.
 16. Bhatia S., Dai C., Landier W., Hageman L., Wu J., Schlichting E., Siler A., Funk E., Hicks J., Lim S., Balas N., Bosworth A., Te H. S., Francisco L., Bhatia R., Salzman D., Goldman F. D., Forman S. J., Weisdorf D. J., Wong F. L., Armenian S. H., Arora M. Trends in late mortality and life expectancy after autologous blood or marrow transplantation over three decades: a BMTSS report. *Journal of Clinical Oncology*. 2022; 40: 1991–2003. doi: 10.1200/JCO.21.02372.
 17. Baker J. K., Shank-Coviello J., Zhou B., Dixon J., McCorkle R., Sarpong D., Medoff E., Cooper D., Seropian S., Dai F. Cardiotoxicity in Hematopoietic Stem Cell Transplant: Keeping the Beat. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2020; 20 (4): 244–251.e4. doi: 10.1016/j.clml.2019.12.027.
 18. Gent D. G., Saif M., Dobson R., Wright D. J. Cardiovascular Disease After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adults: JACC: CardioOncology State of the Art Review. *JACC: CardioOncology*. 2024; 6 (4): 475–495. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.06.004.
 19. Krishan S., Asad Z. U. A., Quiroga D., Ghazi S. M., Quartermaine C., Braunstein Z., Kola-Kehinde O., Shaaban A., Habib A., Khan S., Cheng R., Brammer J. E., Addison D. Comparison of atrial fibrillation prevalence and in-hospital cardiovascular outcomes between patients undergoing allogeneic versus autologous hematopoietic stem cell transplantation: insights from the national inpatient sample. *Scientific Reports*. 2024; 14: 16829. doi: 10.1038/s41598-024-65294-9.
 20. Vasbinder A., Hoeger C. W., Catalan T., Anderson E., Chu C., Kotzin M., Xie J., Kaakati R., Berlin H. P., Shadid H., Perry D., Pan M., Takiar R., Padalia K., Mills J., Meloche C., Bardwell A., Rochlen M., Blakely P., Leja M., Banerjee M., Riwes M., Magenau J., Anand S., Ghosh M., Pawarode A., Yanik G., Nathan S., Maciejewski J., Okwuosa T., Hayek S. S. Cardiovascular Events After Hematopoietic Stem Cell Transplant: Incidence and Risk Factors. *JACC: CardioOncology*. 2023; 5 (6): 821–832. doi: 10.1016/j.jacc.2023.07.007.
 21. Mandala E., Lafara K., Kokkinovasilis D., Kalafatis I., Koukoulitsa V., Katodritou E., Lafaras C. Applied Cardio-Oncology in Hematological Malignancies: A Narrative Review. *Life*. 2024; 14: 524. doi: 10.3390/life14040524.
 22. Alizadehasl A., Ghadimi N., Hosseini Fard H., Roudini K., Emami A. H., Ghavamzadeh A., Khoda-Amorzideh D. Cardiovascular diseases in patients after hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Current Research in Translational Medicine*. 2023; 71 (1): 103363. doi: 10.1016/j.retram.2022.103363.
 23. Hayek S. S., Zaha V. G., Bogle C., Deswal A., Langston A., Rotz S., Vasbinder A., Yang E., Okwuosa T., American Heart Association Cardio-Oncology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Genomic and Precision Medicine, the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Cardiovascular management of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: from pretransplantation to survivorship: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2024; 149 (16): e1113–e1127. doi: 10.1161/CIR.0000000000001220.
 24. Yin X., Fan F., Zhang B., Hu Y., Sun C. Cardiovascular-specific mortality among multiple myeloma patients: a population-based study. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2022; 13: 20406207221086755. doi: 10.1177/20406207221086755.
 25. Lyon A. R., López-Fernández T., Couch L. S., Asteggiano R., Aznar M. C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Córdoba R., Cosyns B., Cutter D. J., de Azambuja E., de Boer R. A., Dent S. F., Farmakis D., Gevaert S. A., Gorog D. A., Herrmann J., Lenihan D., Moslehi J., Moura B., Salinger S. S., Stephens R., Suter T. M., Szmít S., Tamargo J., Thavendiranathan P., Tocchetti C. G., van der Meer P., van der Pal H. J. H., ESC Scientific Document Group 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*. 2022; 43 (41): 4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
 26. Savchenko V. G., Mendeleva L. P., Parovichnikova E. N. i dr. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in hemoblastosis: a methodological guide. Moscow: 2020: 96 p. (In Russ.).
 27. Multiple myeloma. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Moscow: 2025: 89 p. (In Russ.).
 28. Danilova O. E., Gimatdinova G. R., Davydkin I. L., Tereshina O. V., Sabanova V. D., Davydkin G. I. New approaches to the assessment of cardiovascular toxicity in patients with hematological malignant tumors (review). *Klinicheskaya onkologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice. 2023; 16 (3): 331–336 (In Russ.).
 29. Sabanova V. D., Naumova K. V., Cherenova S. G., Davydkin I. L. Endothelial dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia treated with second generation tyrosine kinase inhibitors. *Clinical Oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice*. 2024; 17 (S3): 72–73.
 30. Cherenova S. G., Naumova K. V., Davydkin I. L., Stepanova T. Iu., Sabanova V. D. Use of Bosutinib for the Treatment of Patients with Chronic Myeloid Leukemia and Its Impact on the Cardiovascular System (review). *Byulleten meditsinskoy nauki* = Bulletin of medical science. 2023; 1: 141–146. doi: 10.31684/25418475-2023-1-141 (In Russ.).

31. Rotz S. J., Ryan T. D., Jodele S., Jefferies J. L., Lane A., Pate A., Hirsch R., Hlavaty J., Levesque A. E., Taylor M. D., Cash M., Myers K. C., El-Bietar J. A., Davies S. M., Dandoy C. E. The injured heart: early cardiac effects of hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults. *Bone Marrow Transplantation*. 2017; 52 (8): 1171–1179. doi: 10.1038/bmt.2017.62.
32. Potemkina N. A. Cardiovascular research methods in assessing the risk of high-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with hemoblastosis: Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences. Moscow: 2024: 24 p. (In Russ.).
33. Sarzhevskii V. O., Kolesnikova D. S., Melnichenko V. Ia. Biochemical markers of cardiotoxicity of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in malignant lymphoproliferative diseases. *Klinicheskaya onkologiya = Clinical oncology*. 2016; 9 (4): 465–473 (In Russ.).
34. Kolesnikova D. S. Assessment of cardiotoxic effects of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in malignant lymphomas: Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences. Moscow: 2017. 25 p. (In Russ.).
35. Uchida K., Yuan X., McArthur J., Lassiter R., Pan H., Keerthi D., Tsai K., Avent Y., Hines M., Martinez H. R., Qudeimat A., Ghafoor S. Elevation of NT-proBNP levels in pediatric and young adult hematopoietic stem cell transplant patients with endotheliopathy. *Pediatric Reports*. 2024; 16 (4): 934–944. doi: 10.3390/pediatric16040080.
36. Roziakova L., Bojtarova E., Mistrik M., Dubrava J., Gergel J., Lenkova N., Mladosevicova B. Serial measurements of cardiac biomarkers in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2012; 31; 13. doi: 10.1186/1756-9966-31-13.
37. Se Z., Zhou H., Li H., Sun J., Zhan Q., Zeng Q., Liu Q., Xu D. Clinical characteristics of patients with different N-terminal probrain natriuretic peptide levels after hematopoietic stem cell transplantation. *Disease Markers*. 2020; 8839336. doi: 10.1155/2020/8839336.
38. Chaunin A. M., Grigoreva Iu. V. The main aspects of biochemistry and physiology of cardiac troponins. // *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2020; 6 (96): 129–133. doi: 10.23670/IRJ.2020.96.6.064 (In Russ.).
39. Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C. M. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020; 7; 26. doi: 10.3389/fcvm.2020.00026.
40. Chauin A. The Main Causes and Mechanisms of Increase in Cardiac Troponin Concentrations Other Than Acute Myocardial Infarction (Part 1): Physical Exertion, Inflammatory Heart Disease, Pulmonary Embolism, Renal Failure, Sepsis. *Vascular Health and Risk Management*. 2021; 17: 601–617. doi: 10.2147/VHRM.S327661.
41. Michel L., Mincu R. I., Mahabadi A. A., Settlemeyer S., Al-Rashid F., Rassaf T., Totzeck M. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: A meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2020; 22: 350–361. doi: 10.1002/ehf.1631.
42. de Almeida L. B., Laterza M. C., Rondon M. U. P. B., Toschi-Dias E., de Matos L. D. N. J., Oliveira C. C., Trevizan P. F., Martinez D. G. High-dose chemotherapy impairs cardiac autonomic control of hospitalized cancer patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2023; 23 (3): e131–e138. doi: 10.1016/j.clml.2022.12.010.
43. Jones M., O'Gorman P., Kelly C., Mahon N., Fitzgibbon M. C. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. 2017; 54 (1): 149–157. doi: 10.1177/0004563216650464.
44. Levina V. D., Poltavskaya M. G., Chomakhidze P. Sh., et al. Highly sensitive troponin I as a predictor of left ventricular dysfunction in the use of cardiotoxic anticancer drugs for the treatment of breast cancer in patients with a predominantly low and intermediate risk of cardiotoxicity. *Rossiiskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2022; 27 (11): 5210. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5210 (In Russ.).
45. Lv X., Pan C., Guo H., Chang J., Gao X., Wu X., Zhi X., Ren C., Chen Q., Jiang H., Zhao X., Liu K., Li Y. Early diagnostic value of high-sensitivity cardiac troponin T for cancer treatment-related cardiac dysfunction: a meta-analysis. *ESC Heart Failure*. 2023; 10 (4): 2170–2182. doi: 10.1002/ehf2.14373.
46. Gangaraju R., Chen Y., Hageman L., Landier W., Balas N., Ross E., Francisco L., Bosworth A., Te H. S., Wong F. L., Weisdorf D. J., Bhatia R., Forman S. J., Armenian S. H., Bhatia S. Prediction of coronary heart disease events in blood or marrow transplantation recipients. *JACC: CardioOncology*. 2023; 5 (4): 504–517. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.013.
47. Suzuki T., Hayashi D., Yamazaki T., Mizuno T., Kanda Y., Komuro I., Kurabayashi M., Yamaoki K., Mitani K., Hirai H., Nagai R., Yazaki Y. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *American Heart Journal*. 1998; 136 (2): 362–363. doi: 10.1053/hj.1998.v136.89908.
48. Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *Journal of Cardiac Failure*. 2005; 11 (5): S81–S83. doi: 10.1016/j.cardfail.2005.04.019.
49. Galiavich A. S., Tereshchenko S. N., Uskach T. M., et al. Chronic heart failure. Clinical guidelines for 2024. *Rossiiskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29 (11): 6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162 (In Russ.).
50. Madamanchi C., Alhosaini H., Sumida A., Runge M. S. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2014; 176 (3): 611–617. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.007.

51. Kumar L., Vijayvergiya R., Jain A., Singh C., Jain A., Prakash G., Khadwal A., Malhotra P. Incidence, risk factors and early prediction of doxorubicin-induced cardiotoxicity by global longitudinal strain and cardiac biomarkers in Indian patients with lymphoma: a prospective observational study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2025; 25 (3): e143–e150.
52. Poręba M., Gać P., Usnarska-Zubkiewicz L., Pilecki W., Kuliczkowski K., Mazur G., Gomerska M., Sobieszkańska M., Poręba R. Evaluation of the impact of treatment with hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) on biochemical markers of heart function and novel electrocardiographic markers of repolarization in patients with hematological malignancies. *Medical Oncology*. 2018; 35 (12): 162. doi: 10.1007/s12032-018-1221-5.
53. Attanasio U., Di Sarro E., Tricarico L., Di Lisi D., Armentaro G., Miceli S., Fioretti F., Deidda M., Correale M., Novo G., Sciacqua A., Nodari S., Cadeddu C., Tocchetti C. G., Palazzuoli A., Mercurio V. Cardiovascular biomarkers in cardio-oncology: antineoplastic drug cardiotoxicity and beyond. *Biomolecules*. 2024; 14 (2): 199. doi: 10.3390/biom14020199.
54. Murtagh G., Januzzi J. L., Scherrer-Crosbie M., Neilan T. G., Dent S., Ho J. E., Appadurai V., McDermott R., Akhter N. Circulating cardiovascular biomarkers in cancer therapeutics-related cardiotoxicity: review of critical challenges, solutions, and future directions. *Journal of the American Heart Association*. 2023; 12 (21): e029574. doi: 10.1161/JAHA.123.029574.
55. Joolharzadeh P., Rodriguez M., Zaghlool R., Pedersen L. N., Jimenez J., Bergom C., Mitchell J. D. Recent advances in serum biomarkers for risk stratification and patient management in cardio-oncology. *Current Cardiology Reports*. 2023; 25 (3): 133–146. doi: 10.1007/s11886-022-01834-x.
56. Graf I., Greiner G., Marculescu R., Gleixner K. V., Herndlhofer S., Stefanzi G., Knoebl P., Jäger U., Hauswirth A., Schwarzwinger I., Thalhammer R., Kundi M., Hoermann G., Mitterbauer-Hohendanner G., Valent P., Sperr W. R. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a prognostic marker for response to intensive chemotherapy, early death, and overall survival in acute myeloid leukemia. *American Journal of Hematology*. 2023; 98 (2): 290–299. doi: 10.1002/ajh.26805.
57. Habibollahzadeh N., Yavari S., Mirazimi Y., Aghayan A. H., Davoudian A., Rafiee M. MicroRNAs utilization as effective factors on hematopoietic stem cell transplantation, its outcomes and prognosis; a comprehensive systematic review. *BMC Cancer*. 2024; 24: 890. doi: 10.1186/s12885-024-12640-9.
58. Moscoso I., Rodríguez-Mañero M., Cebro-Márquez M., Vilar-Sánchez M. E., Serrano-Cruz V., Vidal-Abeijón I., Martínez-Monzonis M. A., Mazón-Ramos P., Pedreira M., González-Juanatey J. R., Lage R. Transforming cardiotoxicity detection in cancer therapies: the promise of microRNAs as precision biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25 (22): 11910. doi: 10.3390/ijms252211910.
59. Alexandraki A., Papageorgiou E., Zacharia M., Keramida K., Papakonstantinou A., Cipolla C. M., Tsekoura D., Naka K., Mazzocco K., Mauri D., Tsiknakis M., Manikis G. C., Marias K., Marcou Y., Kakouri E., Konstantinou I., Daniel M., Galazi M., Kampouroglou E., Ribnikar D., Brown C., Karanasiou G., Antoniadis A., Fotiadis D., Filippatos G., Constantinidou A. New insights in the era of clinical biomarkers as potential predictors of systemic therapy-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: a systematic review. *Cancers*. 2023; 15 (13): 3290. doi: 10.3390/cancers15133290.
60. Lakhani H. V., Pillai S. S., Zehra M., Dao B., Tirona M. T., Thompson E., Sodhi K. Detecting early onset of anthracyclines-induced cardiotoxicity using a novel panel of biomarkers in West-Virginian population with breast cancer. *Scientific Reports*. 2021; 11: 7954. doi: 10.1038/s41598-021-87209-8. PMID: 33846495. PMCID: PMC8041906.
61. Dong R., Zhang M., Hu Q., Zheng S., Soh A., Zheng Y., Yuan H. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2018; 41 (2): 599–614. doi: 10.3892/ijmm.2017.3311.
62. Sharma U. C., Pokharel S., van Brakel T. J., van Berlo J. H., Cleutjens J. P., Schroen B., André S., Crijns H. J., Gabius H. J., Maessen J., Pinto Y. M. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004; 110 (19): 3121–3128. doi: 10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D.
63. Srivatsan V., George M., Shanmugam E. Utility of galectin-3 as a prognostic biomarker in heart failure: where do we stand? *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015; 22 (9): 1096–1110. doi: 10.1177/2047487314552797.
64. Chen A., Hou W., Zhang Y., Chen Y., He B. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2015; 182: 168–170. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.137.
65. Poręba M., Gać P., Usnarska-Zubkiewicz L., Pilecki W., Kuliczkowski K., Mazur G., Sobieszkańska M., Poręba R. The analysis of the parameters of 24-hr ECG Holter monitoring in patients with blood neoplasms undergoing high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2018; 23 (4): e12534. doi: 10.1111/anec.12534.
66. Spînu Ș., Cismaru G., Boarescu P. M., Istratoaie S., Negru A. G., Lazea C., Căinap S. S., Iacob D., Grosu A. I., Saraci G., Burz C., Cismaru A. C. ECG markers of cardiovascular toxicity in adult and pediatric cancer treatment. *Disease Markers*. 2021; 6653971. doi: 10.1155/2021/6653971.

67. Miller W. P., Shanley R., Dorostkar P. Cardiac QTc interval characteristics before and after hematopoietic stem cell transplantation: an analysis of 995 consecutive patients at a single center. *Bone Marrow Transplantation*. 2015; 50 (7): 954–960. doi: 10.1038/bmt.2015.64.
68. Vasyuk Yu. A., Gendlin G. E., Emelina E. I., et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Rossiiskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26 (9): 4703. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703 (In Russ.).
69. Watanabe M., Yakushijin K., Tanaka H., Chijiki R., Saeki M., Hirakawa Y., Takakura H., Usui Y., Ichikawa H., Sakai R., Matsumoto S., Nagao S., Mizutani Y., Kurata K., Kitao A., Miyata Y., Saito Y., Kawamoto S., Yamamoto K., Ito M., Matsuoka H., Minami H. Global longitudinal strain is superior to ejection fraction for long-term follow-up after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *eJHaem*. 2022; 4 (1): 192–198. doi: 10.1002/jha2.586.
70. Thavendiranathan P., Poulin F., Lim K. D., Plana J. C., Woo A., Marwick T. H. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63 (25), pt. A: 2751–2768. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.073.
71. Oikonomou E. K., Kokkinidis D. G., Kampaktsis P. N., Amir E. A., Marwick T. H., Gupta D., Thavendiranathan P. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiology*. 2019; 4: 1007–1018. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2952.
72. Voigt J. U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T. H., Houle H., Baumann R., Pedri S., Ito Y., Abe Y., Metz S., Song J. H., Hamilton J., Sengupta P. P., Kolias T. J., d'Hooge J., Aurigemma G. P., Thomas J. D., Badano L. P. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015; 16 (1): 1–11.
73. Park J. J., Park J. B., Park J. H., Cho G. Y. Global longitudinal strain to predict mortality in patients with acute heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 71 (18): 1947–1957.
74. Wei X., Lin L., Zhang G., Zhou X. Cardiovascular magnetic resonance imaging in the early detection of cardiotoxicity induced by cancer therapies. *Diagnostics*. 2022; 12 (8): 1846. doi: 10.3390/diagnostics12081846.
75. Omidi A., Weiss E., Trankle C. R., Rosu-Bubulac M., Wilson J. S. Quantitative assessment of radiotherapy-induced myocardial damage using MRI: a systematic review. *Cardio-Oncology*. 2023; 9 (1): 24. doi: 10.1186/s40959-023-00175-0.
76. Vaitiekienė A., Kulboka M., Biesevičienė M., Jankauskas A., Bartnykaite A., Rinkuniene D., Strazdiene I., Lidziute E., Jankauskaite D., Gaidamavicius I., Bucius P., Lapinskas T., Gerbutavicius R., Juozaityte E., Vaskelyte J. J., Vaitiekus D., Sakalyte G. T1 mapping in cardiovascular magnetic resonance - a marker of diffuse myocardial fibrosis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Personalized Medicine*. 2024; 14 (4): 412. doi: 10.3390/jpm14040412.
77. Paiman E. H. M., Louwerens M., Bresters D., Westenberg J. J. M., Tao Q., van der Geest R. J., Lankester A. C., Roest A. A. W., Lamb H. J. Late effects of pediatric hematopoietic stem cell transplantation on left ventricular function, aortic stiffness and myocardial tissue characteristics. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2019; 21; 6. doi: 10.1186/s12968-018-0513-4.
78. Plana J., Thavendiranathan P., Bucciarelli-Ducci C., Lancellotti P. Multi-modality imaging in the assessment of cardiovascular toxicity in the cancer patient. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018; 11 (8): 1173–1186. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.003.
79. Becker M. M. C., Arruda G. F. A., Berenguer D. R. F., Buril R. O., Cardinale D., Brandão S. C. S. Anthracycline cardiotoxicity: current methods of diagnosis and possible role of 18F-FDG PET/CT as a new biomarker. *Cardio-Oncology*. 2023; 9 (1): 17. doi: 10.1186/s40959-023-00161-6.
80. Kim J., Feller E. D., Chen W., Liang Y., Dilsizian V. FDG PET/CT for early detection and localization of left ventricular assist device infection: impact on patient management and outcome. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019; 12 (4): 722–729. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.01.024.
81. Simoni L. J. C., Brandão S. C. S. New imaging methods for detection of drug-induced cardiotoxicity in cancer patients. *Current Cardiovascular Imaging Reports*. 2017; 10 (6): 1–11. doi: 10.1007/s12410-017-9415-3.
82. Mahabadi A. A., Rischpler C. Cardiovascular imaging in cardio-oncology. *Journal of Thoracic Disease*. 2018; 10, suppl. 35: S4351–S4366. doi: 10.21037/jtd.2018.10.92.
83. Wetscherek M. T. A., McNaughton E., Majcher V., Wetscherek A., Sadler T. J., Alsinbili A., Teh W. H., Moore S. D., Patel N., Smith W. P. W., Krishnan U. Incidental coronary artery calcification on non-gated CT thorax correlates with risk of cardiovascular events and death. *European Radiology*. 2023; 33 (7): 4723–4733. doi: 10.1007/s00330-023-09428-z.
84. Lehmann N., Erbel R., Mahabadi A. A., Rauwolf M., Möhlenkamp S., Moebus S., Kälsch H., Budde T., Schmermund A., Stang A., Führer-Sakel D., Weimar C., Roggenbuck U., Dragano N., Jöckel K. H.; Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Value of progression of coronary artery calcification for risk prediction of coronary and cardiovascular events: result of the HNR study (Heinz Nixdorf Recall). *Circulation*. 2018; 137 (7): 665–679. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027034.

85. Patel S., Franco F. X., McDonald M., Rivera C., Perez-Villa B., Collier P., Moudgil R., Gupta N., Sadler D. B. Use of computed tomography coronary calcium score for prediction of cardiovascular events in cancer patients: a retrospective cohort analysis. *Cardio-Oncology*. 2024; 10 (1); 1. doi: 10.1186/s40959-023-00196-9.

86. Borowiec A., Ozdowska P., Rosinska M., Zebrowska A. M., Jagiello-Gruszczyk A., Jasek S., Waniewska J., Kotowicz B., Kosela-Paterczyk H., Lampka E., Pogoda K., Cieszanowski A., Nowecki Z., Walewski J. Coronary artery calcium score and other risk factors in patients at moderate and high risk of cancer therapy-related cardiovascular toxicity. *Cardio-Oncology*. 2024; 10 (1); 64. doi: 10.1186/s40959-024-00266-6.

Информация об авторах

В. С. Подсевалов, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, ORCID: 0009-0000-0359-3719, e-mail: v.s.podsevalov@mail.ru;

В. Д. Сабанова, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, ORCID: 0000-0003-0296-4236, e-mail: v.d.sabanova@samsmu.ru;

О. А. Германова, доктор медицинских наук, директор МНОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, ORCID: 0000-0003-4833-4563, e-mail: o.a.germanova@samsmu.ru;

И. Л. Давыдкин, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, ORCID: 0000-0002-4318-4247, e-mail: i.l.davydkin@samsmu.ru.

Information about the authors

V. S. Podsevalov, Assistant of the Department, Samara State Medical University, Samara, Russia, ORCID: 0009-0000-0359-3719, e-mail: v.s.podsevalov@mail.ru;

V. D. Sabanova, Assistant of the Department, Samara, Russia, ORCID: 0000-0003-0296-4236, e-mail: v.d.sabanova@samsmu.ru;

O. A. Germanova, Dr. Sci. (Med.), Director of the International Research Center, Samara State Medical University, Samara, Russia, ORCID: 0000-0003-4833-4563, e-mail: o.a.germanova@samsmu.ru;

I. L. Davydkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Director of the Research Institute, Samara State Medical University, Samara, Russia, ORCID: 0000-0002-4318-4247, e-mail: i.l.davydkin@samsmu.ru.

Статья поступила в редакцию 07.04.2025; одобрена после рецензирования 16.06.2025; принята к публикации 26.06.2025.

The article was submitted 07.04.2025; approved after reviewing 16.06.2025; accepted for publication 26.06.2025.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Научная статья

УДК 579.61

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-27-50>

АНАЛИЗ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* В АНТИБИОТИЧЕСКУЮ ЭПОХУ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

**Ирина Семеновна Степаненко, Вячеслав Александрович Косов,
Людмила Викторовна Михайлова, Анна Самовна Тимофеева**
Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Сегодня проблема устойчивости к противомикробным препаратам некоторых представителей грамположительных бактерий является одной из глобальных угроз здоровью населения. Более чем у 30 % населения определяется бессимптомное носительство *Staphylococcus aureus* на поверхности эпителия и слизистых оболочках, в 60 % случаев определяется его транзитное носительство. Проблема заключается не только в повсеместной распространенности и высокой частоте выделения золотистого стафилококка, но и в нарастающем уровне лекарственной устойчивости *S. aureus*. **Цель** исследования – провести всесторонний анализ механизмов устойчивости *Staphylococcus aureus* к современным антибактериальным препаратам, учитывая широкое распространение резистентных форм этого патогена. **Материалами и методами** исследования послужили литературные обзоры последних достижений в области изучения молекулярных основ резистентности и взаимодействия стафилококков с различными классами антибиотиков, таких как β -лактамы, гликопептиды, фторхинолоны, а также новые подходы к созданию эффективных терапевтических стратегий. **Результаты.** Основные результаты обзора указывают на разнообразие механизмов, используемых *Staphylococcus aureus* для противостояния антибиотикам. Среди них выделяются способность производить β -лактамазы, разрушение структуры пептидогликана и адаптация клеточного метаболизма, позволяющая минимизировать влияние антибактериальных агентов. Сделан акцент на важности комбинирования антибиотиков разных групп, таких как β -лактамы и гликопептиды, для минимизации риска развития резистентности. **Заключение.** Представленная работа выявила необходимость дальнейшего изучения путей клеточного деления, синтеза нуклеиновых кислот и пептидогликана в качестве возможных точек приложения будущих антибактериальных препаратов. Особое внимание в работе уделено новому направлению – изучению ингибиторов биосинтеза жирных кислот и белка FtsZ, играющего ключевую роль в клеточном делении. Таким образом, исследование позволяет понять суть молекулярных процессов, лежащих в основе устойчивости *Staphylococcus aureus*, и формирует базу для дальнейших разработок инновационных подходов к терапии стафилококковых инфекций.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, антибиотикорезистентность, механизмы устойчивости к противомикробным препаратам

Для цитирования: Степаненко И. С., Косов В. А., Михайлова Л. В., Тимофеева А. С. Анализ резистентности *Staphylococcus aureus* в антибиотическую эпоху (литературный обзор) // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 2. С. 27–50. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-27-50>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

ANALYSIS OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTANCE IN THE ANTIBIOTIC ERA (LITERATURE REVIEW)

**Irina S. Stepanenko, Vyacheslav A. Kosov,
Lyudmila V. Mikhailova, Anna S. Timofeeva**
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Nowadays, the problem of antimicrobial resistance of some representatives of Gram-positive bacteria is one of the global threats to public health. More than 30 % of the population is asymptomatic carriage of *S. aureus* on the surface of the epithelium and mucous membranes, in 60 % of cases, its transient carriage is determined. The

problem lies not only in the ubiquity and high frequency of isolation of *Staphylococcus aureus*, but also in the increasing level of drug resistance of this species. **The aim** of this scientific article is to conduct a comprehensive analysis of the mechanisms of *Staphylococcus aureus* resistance to modern antibacterial drugs, taking into account the wide spread of resistant forms of this pathogen. **The materials and methods** of the study were literature reviews of recent advances in the study of the molecular basis of resistance and interaction of *Staphylococcus aureus* with different classes of antibiotics, such as β -lactams, glycopeptides, fluoroquinolones, as well as new approaches to the creation of effective therapeutic strategies. **Results.** The main results of the review indicate the diversity of mechanisms utilized by *S. aureus* to resist antibiotics. Among them, the ability to produce β -lactamases, degradation of peptidoglycan structure and adaptation of cellular metabolism to minimize the impact of antibacterial agents are highlighted. The article highlights the importance of combining antibiotics from different groups, such as β -lactams and glycopeptides, to minimize the risk of resistance development. **Conclusion.** The conclusion emphasizes the need to further explore cell division pathways, nucleic acid synthesis and peptidoglycan synthesis as possible application points for future antibacterial drugs. Special attention is given to new directions such as the study of inhibitors of fatty acid biosynthesis and the FtsZ protein, which plays a key role in cell division. Thus, this work offers a deep understanding of the molecular processes underlying *S. aureus* resistance and forms the basis for further development of innovative approaches to the therapy of staphylococcal infections.

Key words: *S. aureus*, antibiotic resistance, mechanisms of antimicrobial resistance

For citation: Stepanenko I. S., Kosov V. A., Mikhailova L. V., Timofeeva A. S. Analysis of *Staphylococcus aureus* resistance in the antibiotic era (literature review). Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (2): 27–50. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-27-50> (In Russ.).

Введение. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) – шаровидные грамположительные кокки, которые не обладают подвижностью, не образуют спор, могут формировать микрокапсулу. Являются факультативными анаэробами, каталазо- и коагулазоположительные. Более чем у 30 % населения определяется бессимптомное носительство *S. aureus* на поверхности эпителия и слизистых оболочках, у 60 % – транзитное носительство [1]. Золотистый стафилококк может поражать любые органы и системы человека, вызывая крайне обширный диапазон заболеваний, начиная с относительно легких кожных инфекций (фурункул, карбункул, абсцесс) вплоть до летальных исходов (пневмония, менингит, инфекционно-токсический шок, сепсис) [2]. *S. aureus* до сих пор является одной из наиболее частых причин внутрибольничных инфекций, часто вызывая послеоперационные и другие осложнения. *S. aureus* способен крайне быстро приспосабливаться к целым группам различных противомикробных препаратов. За развитие устойчивости и последующее распространение подобных штаммов отвечает в основном горизонтальный перенос генов, при котором микроорганизм передает генетический материал другому микроорганизму, не являющемуся его потомком [3].

Антигенная структура золотистого стафилококка представлена пептидогликаном клеточной стенки и является гетерогенным полимером с большим количеством поперечных связей и малоизученной третичной структурой. Указанный полимер выполняет защитную функцию, служит фундаментом для закрепления различных поверхностных белков, внеклеточных матриц, которые играют важную роль в клеточном морфогенезе, клеточном делении и патогенезе. Пептидогликан состоит из многочисленно повторяющихся звеньев, включающих в себя дисахарид и структуры, именуемые «стержень» и «мостик». Дисахарид, *N*-ацетилмураминовая кислота и *N*-ацетилглюкозамин сохраняются во всех бактериях, но состав «мостика» и «стержня» варьируется от одного микроорганизма к другому. У золотистого стафилококка стержень чаще всего представлен пентапептидом, включающим в себя *L*-аланин-*D*-изо-глутамин-*L*-лизин-*D*-аланин-*D*-аланин, а мостик представляет собой пентаглициновый сегмент [4].

Окончательно собранный пептидогликан содержит два основных фермента: трансглюкозилазу-3 [5] и транспептидазу-4 [6], входящих в состав цитоплазматической мембраны на ее внешней поверхности. Благодаря активности данных ферментов формируется трехмерная пептидогликановая решетка, которая придает стенке бактерий механическую прочность и защиту от осмотического лизиса, а также обладает антигенными свойствами [7, 8]. Помимо этого, пептидогликан ковалентно связан с видоспецифическим полисахаридным антигеном, представленным тейхоевыми кислотами. Тейхоевые кислоты *S. aureus* состоят из чередующихся фосфатных, адонитовых или глицериновых групп, которые заменены *D*-аланином и *N*-ацетил-*D*-глюкозамин. Для подавляющего большинства грамположительных микроорганизмов адгезия является важным физическим явлением начальной стадии большинства инфекций в организме человека. Из множества факторов, участвующих в адгезии, липотейхоевые кислоты имеют наибольшее значение [9].

Ведущее значение в защите от противомикробных препаратов и адгезии к клеткам человека играет биопленка [10–12]. Считается, что ее образование – это двухэтапный процесс, который требует

первичной адгезии бактерий к поверхности с последующим образованием большого количества клеточных слоев [12]. За первичную адгезию отвечает полисахаридный межклеточный адгезин (PIA) на основе глюкозамина или поли-N-сукцинилглюкозамин (PNSG). PIA (PNSG) представляет собой линейный β -1,6-связанный глюкозаминогликан, высокий процент которого N-ацетилирован и / или сукцинилизирован, за его биосинтез отвечает оперон *isaADBC* [13]. Роль тейхоевых кислот в образовании биопленки довольно значительна. Из-за особенности строения тейхоевых кислот клеточная поверхность золотистого стафилококка имеет умеренно отрицательный заряд при нейтральном pH [14]. Несмотря на то что тейхоевые кислоты содержат меньше положительно заряженных остатков D-аланина, чем отрицательно заряженных фосфатных групп [15], *S. aureus* может адгезировать к гидрофобным или слегка отрицательно заряженным поверхностям. Даже если бактерии и поверхности заряжены одинаково, силы Ван-дер-Ваальса могут преодолеть отталкивание и привести к адгезии [16].

В составе клеточной стенки *S. aureus* содержится важный компонент для жизнедеятельности и патогенности белок А. Он состоит из 5 иммуноглобулин-связывающих доменов, главной задачей которых является взаимодействие с иммунными комплексами через Fc-область иммуноглобулинов [17].

Белок А играет важную роль в выживаемости и вирулентности микроорганизма:

- с высокой аффинностью связывается с Fc-фрагментом IgG₁, IgG₂ и IgG₄ человека, образующийся при этом комплекс блокирует опсонизирующую активность антител и предотвращает поглощение бактерий фагоцитами;
- способствует адгезии к поверхностям, покрытым человеческим фактором Виллебранда, тем самым повышая инфекционность бактерий в месте проникновения на кожу;
- может вызывать воспаление в легочной ткани, связываясь с рецепторами фактора некроза опухоли 1. Доказано, что это взаимодействие играет ключевую роль в патогенезе стафилококковой пневмонии;
- способен подавлять гуморальный иммунитет, что означает, что люди могут повторно инфицироваться *S. aureus*;
- доказано, что белок А способствует образованию биопленок во время связывания клеточных стенок бактерий [18].

У *S. aureus* имеется также хромосомно кодируемые факторы, которые отвечают за проявление высокого уровня резистентности к метициллину, называемые FemA и FemB. Они необходимы главным образом для образования межпептидной цепи пептидогликана пентаглицина, а именно – для включения в них глицинов: Gly2-Gly2 и Gly4-Gly5 соответственно. При инактивации этих генов снижается содержание глицина в пептидогликане примерно на 40 %, что приводит к значительному уменьшению количества поперечных связей пептидогликана. Завершенный пептидоглициновый мостик играет очень важную роль в чувствительности микроорганизма к β -лактамам антибиотикам, а также в синтезе клеточной стенки. Резкая потеря устойчивости к β -лактамам после инактивации FemA или частичного нарушения функционирования FemB делает эти структуры привлекательными мишенями для борьбы с золотистым стафилококком [19].

Механизм резистентности *S. aureus* к таким антимикробным препаратам, как цефалоспорины и пенициллин, заключается в их инактивации с помощью ферментов пенициллиназа или β -лактамаза. Эти ферменты разрушают β -лактамные связи в молекулах пенициллинов, образуя неактивные производные [20].

Среди β -лактамаз наиболее распространены TEM-1 и TEM-2. Золотистый стафилококк большую часть синтезируемой β -лактамазы высвобождает в окружающую среду, проявляя свойства экзоферментов. Как итог, *S. aureus* разрушает β -лактамные соединения в внешней среде. β -лактамазы класса А представляют собой гидролазы с активным центром серина, которые включают в себя обычные ферменты TEM, CTX-M и KPC [21, 22]. Несмотря на то что оксиминоцефалоспорины, такие как цефотаксим и цефтазидим, являются плохими субстратами для TEM-1, использование этих антибиотиков привело к многочисленным мутациям вариантов TEM, которые значительно увеличивают гидролиз новых цефалоспоринов. Фермент CTX-M способен гидролизовать пенициллин и цефалоспорин, а также цефотаксим и цефтазидим. Фермент KPC характеризуется широкой специфичностью, воздействуя на пенициллины, большинство цефалоспоринов, а также карбапенемы. Что касается фермента TEM, то мутации расширенного спектра увеличивают конформационную гетерогенность активного центра, создавая субсостояния, которые лучше адаптируются к лекарственным средствам. Мутации, расширяющие спектр ферментов CTX-M, также влияют на гибкость и конформацию активного центра для адаптации к цефтазидиму. Во многих случаях мутации, которые расширяют субстратный профиль этих ферментов, одновременно снижают термодинамическую стабильность,

что приводит к появлению дополнительных глобальных мутаций-супрессоров, которые помогают исправить дефекты стабильности, приводящие к повышенной экспрессии белка и повышенной устойчивости к антибиотикам [23].

Одной из главных причин, способствующих появлению и распространению устойчивости к данным антибиотикам, является отсутствие периплазматического пространства в клеточной стенке этих микроорганизмов [24]. Данная особенность объясняется тем, что инактивация пенициллинов и цефалоспоринов у грамотрицательных бактерий происходит непосредственно в периплазматическом пространстве. Как следствие, уровень резистентности данных микроорганизмов коррелирует со скоростью проникновения β -лактамаз в периплазматическое пространство и эффективности противодействующих ферментов. Как правило, подобные бактерии воспроизводят наименьшее количество данных энзимов и обладают более низкой субстратной специфичностью по сравнению с грамположительными бактериями [24].

В результате у стафилококков в качестве мишеней для антибиотиков можно выделить клеточную стенку, рибосомы и нуклеиновые кислоты. Устойчивость может развиваться через горизонтальный перенос генов резистентности, кодируемых мобильными генетическими элементами, такими как плазмиды, транспозоны и кассетная хромосома стафилококка, или путём мутаций в хромосомных генах [25].

В представленном обзоре основное внимание уделено развитию устойчивости *S. aureus* к современным противомикробным препаратам.

***S. aureus* и противомикробные средства, воздействующие на клеточную стенку**

β -лактамы как одна из самых больших групп антибиотиков используются в качестве противомикробных средств, нарушающих синтез клеточной стенки бактериальных клеток. Они мешают образованию сшивок пептидогликана в клеточной стенке бактерий, связываясь с β -лактамным кольцом и пенициллин-связывающими белками (РВР) или ферментом транспептидазой. Это приводит к бактерицидному эффекту противомикробного средства. У *S. aureus* основной мишенью для β -лактамов является пенициллин-связывающий белок 2 (РВР2) [26, 27]. РВР2 участвует в переносе дисахаридного пентапептидного строительного блока пептидогликана от мембраносвязанного липида II к растущим полисахаридным цепям. В то же время транспептидазный домен (ТР) соединяет глициновый мостик четвертого D-аланина соседней цепи. β -лактамы связываются с серином в активном центре ТР в РВР2, выполняя роль структурных аналогов D-Ala4-D-Ala5. Это приводит к блокировке активного центра фермента ТР, биосинтез пептидогликана прекращается. Бактерицидный эффект не ограничивается простым ингибированием активности РВР. Лекарственное средство вызывает токсические нарушения в биосинтетическом механизме клеточной стенки, что приводит к непрерывному циклу синтеза и автолиза [28].

β -лактамаза бактериальной клетки *S. aureus* отвечает за его устойчивость к пенициллину и представляет собой типичную сериновую β -лактамазу (β -лактамазу кодирует ген *blaZ*), образующую аналогичный тип промежуточного ацильного фермента, как и ТР РВР2. Ключевое различие между *blaZ* и ТР состоит в кинетике деацилирования. Для *blaZ* добавление воды в процессе деацилирования происходит быстро, что восстанавливает активный центр серина и приводит к образованию пеницилловой кислоты с открытым кольцом, которая не проявляет ингибирующей активности [29, 30].

Механическая основа устойчивости к метициллину и оксациллину заключается в приобретении гена, который кодирует гомолог РВР2, называемый РВР2а [31, 32] или РВР2 [33], который не чувствителен к действию противомикробных препаратов. Это связано с тем, что серин активного центра ТР РВР2а расположен в глубине цитоплазматической мембраны (в «глубоких карманах») и недоступен для β -лактамов [34]. Таким образом, фермент может взять на себя биосинтез фосфатидилглицерина, если РВР2 ТР инактивирован [35]. В результате этого пептидогликан демонстрирует более сильное провоспалительное действие, что может способствовать развитию патологии во время инфекции, особенно в случае, когда штамм MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) подвергается воздействию β -лактамов антибиотиков [36]. Несмотря на то что РВР2а кодируется геном *mecA*, недавно был обнаружен отдельный РВР2а, называемый *MecC*, только на 63 % идентичный остатку *MecA*. Это встречается преимущественно в одной линии MRSA в Европе [37]. Отдельные штаммы MRSA являются эндемичными для определенных географических регионов, в то время как некоторые штаммы распространились по всему миру [38, 39].

Большинство природных изолятов MRSA культуры, полученные из одной колонии, проявляют устойчивость к β -лактамам неоднородно [32]. Некоторые изоляты естественным образом однородно проявляют высокий уровень резистентности, но они в меньшинстве. Переход от гетерогенной

к гомогенной резистентности высокого уровня является результатом хромосомных мутаций, которые прямо или косвенно увеличивают транскрипцию гена *mecA* и повышают уровни PBP2a [40].

За последнее время было разработано большое количество β -лактамовых антибиотиков, в частности были открыты цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы и клавамы [27]. Было получено много полусинтетических производных с улучшенными фармакологическими свойствами и главное – нечувствительностью к быстро развивающимся β -лактамазам грамотрицательных бактерий. Однако только пятое поколение полусинтетических цефалоспоринов проявляло значительную ингибирующую активность в отношении PBP2a MRSA [41].

Цефтаролин связывается своими двумя частями с PBP2a MRSA. Одна инактивирует удар по активному участку, в то время как другая связывается с аллостерическим сайтом связывания, расположенным на расстоянии 60Å, тем самым приводит к конформационным изменениям и открытию «глубоких карманов» активного сайта, который обеспечивает доступ лекарственному препарату [42–44].

Механизм действия ванкомицина заключается в связывании с дипептидом, что предотвращает трансгликозилирование и транспептидацию, катализируемые PBP2 и PBP2a, и противодействует ремоделированию пептидогликанов [45]. Стафилококки приобрели способность проявлять устойчивость к высоким дозам ванкомицина. Гены *van* кодирует образование молекул липида II с D-лактатом, заменяющим D-Ala5, в результате чего данная структура обладает сниженным сродством к ванкомицину [45, 46]. Появляются единичные сообщения о том, что MRSA-штаммы приобретают детерминанты устойчивости к ванкомицину, но эти штаммы не распространились и не прижились в больничной среде [46, 47].

Даптомицин активен в отношении различных грамположительных бактерий и рекомендован для лечения бактериемии, вызванной *S. aureus*, эндокардита и в настоящее время является основной терапией против MRSA [48]. Химическая структура даптомицина связана с кальцием, образуя комплекс Са-даптомицин. Этот комплекс, взаимодействуя с клеткой, функционирует как катионный пептид, образующий мицеллы путем олигомеризации. Эти мицеллы проникают через клеточную стенку и встраиваются в цитоплазматическую мембрану, связываясь с отрицательно заряженными группами фосфатидилглицерина. Это приводит к деформации липидного бислоя, вызывая деполяризацию, повышение проницаемости и утечку ионов, особенно K^+ , что в конечном итоге приводит к гибели клеток [48–50]. Устойчивость к даптомицину возникает в результате мутаций в генах, которые активируют защиту бактерии от повреждения клеточной оболочки, включая катионные антимикробные пептиды хозяина [49, 50].

Чувствительные клетки, подвергающиеся длительному воздействию препарата в высоких концентрациях *in vitro*, претерпевают мутационные изменения в генах множественной пептидной резистентности (*mrpF*) [49]. Белок *mrpF* является интегральным мембранным белком, который добавляет положительно заряженный остаток лизина к фосфатидилглицерину, образуя лизилфосфатидилглицерин. В результате на внешней поверхности мембраны увеличивается заряд из-за повышения уровня лизилфосфатидилглицерина, что приводит к отталкиванию комплекса кальция с даптомицином и уменьшению количества, отрицательно заряженного фосфатидилглицерина, необходимого для связывания лекарственного средства и инициирования повреждения мембраны [51, 52].

Кардиолипин оказывает защитное действие против даптомицина, который, в отдельных случаях ассоциируясь с мутациями в кардиолипинсинтазе, изменяет соотношение фосфатидилглицерина к кардиолипину. Изменения текучести мембраны и повышенная жесткость из-за увеличения уровня пигмента стафилоксантина также могут способствовать снижению связывания комплекса кальция Са с даптомицином [49].

Мутантные штаммы *S. aureus* с дефектами во вспомогательном генном регуляторе *Agg* часто возникают во время инвазивных инфекций и проявляют меньшую восприимчивость к даптомицину из-за высвобождения фосфолипидов, которые связывают и нейтрализуют антибиотик до того, как он достигает своей мишени в мембране [53].

Однако штаммы MRSA, которые развили устойчивость к даптомицину, демонстрируют повышенную чувствительность к β -лактамовым антибиотикам [54, 55, 56]. Молекулярная причина этой чувствительности у штаммов MRSA, устойчивых к даптомицину, связана с мутацией в гене *mrpF*, которая приводит к увеличению уровня лизилфосфатидилглицерина в мембране. Это происходит за счет субстрата, который закрепляет липопротеиновый шаперон PrsA на внешней поверхности цитоплазматической мембраны [57].

Влияние противомикробных препаратов на синтез белков *S. aureus*

Антибиотики вмешиваются в процесс биосинтеза белка, связываясь с рибосомами, которые отвечают за синтез белка, тем самым препятствуя росту и размножению бактерий. Они могут воздействовать на две субъединицы рибосомы: 30S и 50S. Антибиотики, нацеленные на 30S-субъединицу, мешают правильному связыванию аминоацил-тРНК [58–60], что приводит к неправильному считыванию мРНК и синтезу неверных белков. К числу таких антибиотиков относятся тетрациклины и аминогликозиды, такие как гентамицин и неомицин. В свою очередь, антибиотики, влияющие на 50S-субъединицу, блокируют трансляцию и выход полипептида из рибосомы, и к ним относятся оксазолидиноны, плевомутилины, макролиды, линкозамиды и стрептограмины. Кроме того, некоторые антибиотики действуют путем ингибирования цитоплазматических белков, участвующих в процессе трансляции, таких как фактор элонгации G и изолейцил тРНК-синтетаза. Это делает антибиотики важными инструментами в борьбе с бактериальными инфекциями, особенно стафилококковыми, и их правильное применение помогает предотвратить развитие устойчивости и сохранить эффективность в лечении инфекционных заболеваний [56].

Тетрациклин широко использовался в течение многих десятилетий для лечения различных инфекций. Тетрациклины связываются с 30S-субъединицей вблизи места, где кодон в мРНК распознается антикодоном во входящей аминоацильной (aa) тРНК. Комплекс между Tet и Mg^{2+} образует связи с шестью различными остатками в 16S рРНК. Стабильное связывание aa-тРНК нарушается, и она диссоциирует [53, 57]. Полусинтетическое производное тетрациклина третьего поколения (тигециклин) было одобрено в 2005 г. для лечения инфекций, вызванных патогенами с множественной лекарственной устойчивостью, включая MRSA. Повышенная активность тигециклина обусловлена в 10–100 раз более высоким сродством к его сайту связывания на 30S-субъединице, что приводит к 10–30-кратному снижению IC_{50} в экспериментах по трансляции *in vitro* [57].

Однако у стафилококков были описаны два родственных эффлюксных насоса Tet с 14 трансмембранными спиралями, которые называются TetA(K) и TetA(L). Выходящие белки Tet обменивают протон на молекулу тетрациклина в зависимости от градиента концентрации [58]. Громоздкие замены в кольце D тигециклина препятствуют получению молекулой доступа к участку связывания лекарственного средства в выходящем белке, в результате чего бактерии, экспрессирующие TetK или TetL, практически не проявляют резистентности [59, 60].

В настоящее время резистентность к тигециклину у клинических изолятов *S. aureus* довольно низкая, но уже сообщалось о появлении резистентности к тигециклину у *S. aureus* в результате последовательного пассирования бактериальных культур при возрастающих концентрациях препарата. Воздействие штаммов MRSA N315 и Mu3 привело к появлению мутантов с увеличением минимальной ингибирующей концентрации в 16–32 раза. У обоих штаммов мутации в гене-репрессоре привели к увеличению транскрипции гена *MerA*, который кодирует переносчик семейства множественных лекарственных средств и токсинов. Это усиление может повышать устойчивость бактерий к антибиотикам, так как *MerA* отвечает за транспортировку этих веществ через клеточную мембрану, что усложняет лечение инфекционных заболеваний [61]. Мутации в гене *grsJ*, который кодирует рибосомальный белок S10, согласно другому исследованию, также играют роль в резистентности, выявленной у различных штаммов *S. aureus*, включая MRSA 131 [62].

Аминогликозид неомицин применяется местно для профилактики и лечения кожных инфекций и в составе назальных мазей в качестве альтернативы мупироцину для деколонизации носителей. Аминогликозиды являются единственными бактерицидными антибиотиками, воздействующими на рибосомы. Это связано с их уникальным механизмом действия, приводящим к неправильному прочтению во время перевода. Частота ошибок при переводе увеличивается с <1 на 1 000 до примерно 1 на 100, так что каждый белок среднего размера содержит несколько неправильных аминокислот [27].

Существует несколько сайтов связывания аминогликозидов вблизи центра декодирования. Обычно распознается только правильное спаривание кодон–антикодон, и связанная тРНК стабилизируется двумя непарными основаниями 16S рРНК (A1492 и A1493), «меняющими» свою ориентацию. Когда аминогликозид связан, допускается некогнатное спаривание, особенно по основанию 1 кодона, так что возникают пары кодон–антикодон с одним несоответствием, и происходит переключение непарных оснований, несмотря на неправильное спаривание [53, 54].

Устойчивость к аминогликозидам у клинических штаммов *S. aureus* обусловлена приобретением цитоплазматических ферментов, модифицирующих аминогликозиды, кодируемых мобильными генетическими элементами [25]. Резистентность к гентамицину и неомицину обусловлена генами *aacA-aphD*, которые кодируются транспозоном Tn4001. В то время как устойчивость к неомицину

может быть связана с геном *aphA*, кодируемой элементом Tn5405, или *aadD*, кодируемой плазмидой pUB110. Эта плазида интегрирована в кассету SCCmec II, которая встречается в некоторых штаммах MRSA [63, 64].

Несколько различных классов антибиотиков связываются вблизи или на уровне центра пептидил-трансферазы (PTC) 50S-субъединицы рибосомы. Некоторые молекулы блокируют аминоацильный конец aa-тРНК или пептидил-тРНК и предотвращают образование пептидной связи. Другие соединения блокируют полипептидный выходной туннель, предотвращая удлинение новообразующейся полипептидной цепи. Места связывания многих антибиотиков часто пересекаются, и их механизмы ингибирования могут быть схожими. Для лечения стафилококковых инфекций у людей и животных используются линезолид, флорфеникол, клиндамицин, плевромутилины, стрептограммины и макролиды [27, 53–55].

Линезолид взаимодействует с аминоацильной частью aa-тРНК, блокируя пептидилтрансферазу и прекращая образование пептидной связи [53, 54, 65]. Он является единственным полностью синтетическим антибиотиком в этом классе и эффективен против грамположительных бактерий, включая резистентные штаммы. Оксазолидинон второго поколения, тедизолид, который обладает в 4–6 раз повышенной активностью, был одобрен в 2014 г. для лечения SSSTI (Serious skin and soft tissue infections) в США, странах Европейского союза и в Российской Федерации [66, 67]. Сайт связывания линезолида тесно перекрывает сайт связывания хлорамфеникола и предположительно соединений со сходными структурами [53, 54]. Хлорамфеникол применяется только местно для лечения конъюнктивита, но фторированное производное тиамфеникола под названием «флорфеникол» используется в ветеринарии [68].

Пристинамицин – это стрептограминовый антибиотик, состоящий из двух молекул полисахаридного межклеточного адгезина (PIA) и пристинамицина ПА (PIIA), которые действуют синергетически. Синерсид состоит из полусинтетических производных молекул пристинамицина, называемых дальфопристин А (производное от PPIA) и хинупристин В (производное от PIA). Его улучшенная растворимость позволяет вводить его внутривенно [69].

Резистентность к линезолиду среди клинических изолятов пока встречается редко, однако недавно были обнаружены плазмиды, несущие ген устойчивости к хлорамфениколу и флорфениколу (*cfr*) у MRSA, включая пандемический клон ST22-MRSA-IV [70]. Первоначально *Cfr* вырабатывался только у стафилококков животного происхождения. Спектр резистентности расширился за счет резистентности к группе антибиотиков феникола, линкозамида, оксазолидинона, плевромутилина, стрептограмина А. Белок *Cfr* представляет собой метилтрансферазу, которая метилирует С-8 из A2503 в 23S рРНК [71]. Устойчивость к *Cfr* часто сопровождается экспортом флорфеникола Fex, входящего в 14 трансмембранный сегмент MFS [70–72]. Устойчивость к хлорамфениколу, когда-то обычно встречавшаяся у золотистого стафилококка, возникает в результате ферментативной модификации хлорамфениколацетилтрансферазой [73].

Мутации в генах 23S рРНК, которые изменяют основания в месте связывания линезолида или вблизи сайта связывания, происходят у нескольких различных бактерий. Взаимосвязь между мутациями и устойчивостью усложняется множеством оперонов рРНК и возможной гетерогенностью рибосомной популяции, где одни рибосомы содержат мутировавшую 23S рРНК, а другие – дикий тип. Паттерн резистентности варьируется в зависимости от конкретного организма. Часто уровень устойчивости определяется основаниями, которые напрямую участвуют в связывании лекарства или находятся вблизи места связывания [65].

Для стафилококков особенно важна мутация G2576U, которая была выявлена у *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. haemolyticus*. Существует четкая корреляция между минимальной ингибирующей концентрацией линезолида и количеством мутировавших оперонов рРНК. Мутации U2500A и G2447U также были обнаружены в клинических изолятах *S. aureus*. Вероятно, длительное воздействие антибиотика приводит к отбору вариантов, в которых одна мутировавшая копия гена рРНК служит шаблоном для изменения дополнительных копий гена. Таким образом, существует баланс между адаптивностью и устойчивостью, но у пациента с ослабленным иммунитетом менее адаптированный, но более устойчивый мутант все еще может вызвать инфекцию [65, 66].

У клинических изолятов, устойчивых к линезолиду, также были обнаружены изменения в экспрессии ферментов, модифицирующих рРНК. Повышенная активность фермента, вызывающего псевдоуридилацию U2504, способствует устойчивости к нескольким антибиотикам, которые связываются с пептидилтрансферазным центром, включая линезолид [65]. Совместное действие

метилтрансфераз *glmN* и *Cfr* приводит к метилированию остатка A2503 до m2m8A2503, что вызывает устойчивость бактерий к антибиотикам различных групп [65].

Мутации, вызывающие аминокислотные замены в рибосомальных белках L3 и L4, также ассоциируются с устойчивостью к линезолиду [65]. Однако неясно, могут ли такие варианты сами по себе быть ответственны за клинически значимую резистентность, поскольку они обычно встречаются у штаммов с мутациями в 23S рРНК. Оба белка имеют петли, которые проходят вблизи участка связывания линезолида, поэтому возможно, что изменения косвенно влияют на его конформацию. Мутации в генах белков L3 и L4 должны быть выделены путем аллельного обмена для прямого исследования их роли.

Новый оксазолидинон тедизолид активен против штаммов, экспрессирующих устойчивость к *Cfr*, поскольку его связывание не блокируется метилированием остатка A2503. Он также эффективен против линезолид-устойчивых мутантов с хромосомно кодируемой устойчивостью, которая влияет на 23S рРНК и рибосомальные белки L3 и L4. Хотя синерсид доступен для борьбы с MRSA с 1999 г., имеется мало сообщений о клинически значимой резистентности. Однако ряд различных горизонтально приобретенных детерминант резистентности влияет либо на молекулы стрептограмина А, либо на молекулы стрептограмина В, но ни один отдельный детерминант не может поставить под угрозу оба. Устойчивость к пристинамицину и виргиниамицину впервые была зарегистрирована во Франции и включала в себя комбинации факторов, определяющих ее характер [74, 75].

Архетипический механизм модификации рибосомальной мишени MLSB (макролид-линкозамид-стрептограмин В) представляет собой *S*-аденилметионин-зависимую метилтрансферазу, которая диметилирует аминокислотную группу A2058 23S рРНК [76]. Это блокирует антибиотики в выходном канале пептида, включая хинупристин В. Однако компонент дальфопристина А все еще способен связываться, и потребуются второй механизм для повышения минимальной ингибирующей концентрации в достаточной степени, чтобы обеспечить клиническую резистентность. Ортологи *Erm*-метилаз встречаются у *S. aureus* [77].

Устойчивость к пристинамицинам также обеспечивается семейством мембраносвязанных белков ABCF, которые имеют два нуклеотидсвязывающих домена, но не имеют трансмембранных доменов [78, 79]. Члены бактериального семейства ABCF обеспечивают устойчивость к антибиотикам, ингибирующим рибосомы, таким как кетолиды, линкозамиды, макролиды, оксазолидиноны, фениколы, плевромутилины и стрептограмин А и В. Белки ABCF, такие как *VgaA*, *LsaA*, *MsrE* и *VmlR*, обеспечивают устойчивость бактерий к антибиотикам, изменяя структуру рибосом и предотвращая связывание антибиотиков. *VgaA*, обнаруженный в *S. aureus*, модифицирует 23S рРНК, что позволяет бактериям избегать действия линкозамидов и стрептограминов. *LsaA* из *Enterococcus faecalis* также модифицирует рибосомы, обеспечивая устойчивость к линкомицину. *MsrE* и *VmlR*, найденные в *Pseudomonas aeruginosa* и *Bacillus subtilis* соответственно, действуют аналогично, помогая бактериям выживать в присутствии макролидов и других антибиотиков.

Теперь ясно, что детерминанты ABC-F обеспечивают устойчивость, защищая рибосому от лекарственного средства. Это было убедительно продемонстрировано, ведь *Vga* и *Lsa* позволяют трансляции *in vitro* продолжаться в присутствии ингибиторов [78]. Предполагается, что белок связывается близко к пептидил-трансферазному центру, изменяя его конформацию, и защищает мишень либо путем вытеснения молекул лекарственного средства, которые связались, либо путем предотвращения связывания. Молекулярные детали будут зависеть от структурного анализа белков ABCF в комплексе с рибосомой.

Хотя о резистентности к синерсидам в клинических изолятах сообщается редко, существует вероятность того, что факторы, определяющие резистентность к хинупристину и дальфопристину, могут объединиться и привести к полной резистентности. Штаммы с множественной лекарственной устойчивостью, ассоциированные с домашним скотом, могут колонизироваться и вызывать инфекции у людей, которые вступают в контакт с сельскохозяйственными животными. Устойчивость также может передаваться госпитальным штаммам и комьюнити – ассоциированными штаммами MRSA.

Влияние противомикробных препаратов на биосинтез нуклеиновых кислот *S. aureus*

Фторхинолоны являются наиболее успешным классом полностью синтетических противомикробных препаратов. Ключевым достижением в разработке этих препаратов стало открытие того, что присоединение атома фтора F в положение C6 значительно расширяет спектр действия и повышает активность молекулы-прототипа налидиксовой кислоты [80, 14]. С течением времени было разработано несколько поколений фторхинолонов, в которые были введены различные химические модификации, что улучшило их эффективность и фармакокинетические свойства.

Фторхинолоны воздействуют на золотистый стафилококк через две основные молекулярные мишени: 1) ДНК-гиразу – фермент, который вводит отрицательные суперспирали в хромосомную ДНК, и 2) топоизомеразу IV – фермент, который облегчает разделение хромосом после их репликации. Оба фермента являются гетеротетрамерами, состоящими из субъединиц А и В: в ДНК-гирaze, – это *gyrA* и *gyrB*, а в топоизомеразе IV – *ParC* и *ParE*. Ферменты катализируют ступенчатые разрывы двухцепочечных цепей, 5' конец каждой расщепленной цепи ДНК образует фосфотириозиновую связь с активным сайтом тирозина в двух А-субъединицах. Цепь ДНК пропускается через разрыв, разрыв повторно закрывается, и фосфодиэфирная связь между основными дезоксирибозами регенерируется [81, 27]. Фторхинолоны образуют тройные комплексы с Mg^{2+} и А-субъединицей топоизомераз на стадии промежуточного ковалентного комплекса белок-ДНК. Это предотвращает повторное запечатывание расщепленной цепи ДНК, что приводит к двухцепочечным разрывам ДНК, которые невозможно восстановить, и обуславливает быстрому бактерицидному эффекту.

Устойчивость к фторхинолонам в клинических изолятах золотистого стафилококка включает в себя как мутационные изменения в топоизомеразах, которые снижают эффективность связывания противомикробных препаратов, так и повышенную экспрессию эндогенных откачивающих насосов [82, 83]. Наиболее распространенные типы мутационных изменений приводят к аминокислотным заменам в остатках, которые составляют сайт связывания лекарственного средства, так называемую область, определяющую устойчивость к хинолонам [83]. У стафилококков *ParC* является топоизомеразой с наибольшей чувствительностью и поэтому становится основной мишенью. ДНК-гираза менее чувствительна и представляет собой вторичную мишень. Стафилококки очень чувствительны к фторхинолонам, поэтому для развития устойчивости, превышающей контрольную точку минимальной ингибирующей концентрации (МИК), требуются изменения в обоих ферментах. В целом замена одной аминокислоты повышает МИК в 8–16 раз. Для предотвращения развития устойчивости предусматривалось наличие двух мутационных изменений, аналогично использованию комбинации двух антибиотиков, воздействующих на разные мишени. Когда бактерии подвергаются воздействию низких (субингибирующих) концентраций антибиотиков, это может привести к изменениям в первичной мишени [84], что способствует возникновению устойчивости. В этом случае бактерии могут достичь контрольной точки МИК через мутацию, затрагивающую вторую мишень. Эти мутации могут изменять структуру или функцию вторичных мишеней, что позволяет бактериям выживать даже при наличии антибиотиков. Кроме того, субингибирующие концентрации хинолонов могут индуцировать SOS-ответ, повышая частоту мутаций [85].

Клинические изоляты, проявляющие высокую устойчивость к фторхинолонам, часто имеют хромосомно кодируемые эффлюксные насосы, которые экспрессируются в избыточном количестве [88]. Существует три основных эффлюксных насоса для фторхинолонов: *NorA*, который выводит гидрофильные молекулы норфлоксацина и ципрофлоксацина, а также *NorB* и *NorC*, которые направлены на гидрофобные препараты, такие как спарфлоксацин и моксифлоксацин [86–88]. Белки *Nor* входят в суперсемейство мембранных транспортных белков MFS, а также белок *Tet*, связанный с эффлюксным насосом, однако их спектр субстратов различается – у *Nor* широкий спектр, тогда как у *Tet* очень узкий. Увеличение МИК, определяемое каждым насосом, варьируется от 4 до 8 раз в зависимости от средства насоса к конкретному фторхинолону.

Сульфаниламид, активный продукт распада красного красителя прontosила рубрум, проявляет антибактериальную активность *in vivo*, но не *in vitro* [89]. В результате модификации N в сульфаниламидах были синтезированы различные химические варианты. Сегодня в клинической практике используются только сульфаметоксазол и сульфадiazин, причем первый обычно применяется в комбинации с триметопримом, известной как Ко-тримоксазол [90].

Устойчивость к сульфаметоксазолу у клинических изолятов связана с аминокислотными заменами в хромосомно кодируемых ферментах дигидропиримидиназы (DHP), которые предположительно препятствуют связыванию препарата с ферментом. Единственное значительное исследование устойчивости к сульфаниламидам у клинических изолятов *S. aureus* было проведено два десятилетия назад [91]. Исследования показали, что устойчивость к сульфаметоксазолу не кодируется плазмидой, а связана с аминокислотными заменами в хромосомных генах, кодирующих дигидроптероатсинтетазы у девяти устойчивых штаммов.

Целью триметоприма является фермент дигидрофолатредуктаза (DHFR). Этот фермент важен как для прокариота, так и для эукариота, однако бактериальный фермент значительно отличается от его аналога у млекопитающих, что позволяет специфически его ингибировать [92, 93]. Действительно IC50 триметоприма для бактериальных ферментов в 100 000 раз выше по сравнению с человеческим

ферментом. Триметоприм клинически используется в комбинации с сульфаметоксазолом в составе, называемом ко-тримоксазолом, где препараты действуют синергически [90]. Основное клиническое применение ко-тримоксазола против золотистого стафилококка заключается в эмпирическом лечении инфекций кожи и мягких тканей [94]. Это препарат второй линии для лечения легочных обострений у пациентов с муковисцидозом. Его также рассматривали для лечения бактериемии и эндокардита.

Устойчивость к триметоприму у клинических изолятов возникает через аминокислотные замены в хромосомно кодируемом DHFR или горизонтального переноса генов, кодирующих ферменты DHFR, нечувствительных к ингибированию. Наиболее распространенным изменением DHFR, обеспечивающим устойчивость к триметоприму у *S. aureus*, является аминокислотная замена F98Y [94], связанная с фенотипом *dfrB*, который характеризуется промежуточной устойчивостью с МИК ≤ 256 мг/мл. Известно о трех горизонтально приобретенных генах DHFR с высоким уровнем устойчивости ≥ 512 мг/мл. *DfrA* был первым описанным геном, ассоциированным с элементом Tn4001 [95]. *DfrK* был найден в стафилококках, связанных с домашним скотом, он редко встречается в клинических изолятах у людей [96]. До недавнего времени детерминант *dfrG* [97] в основном обнаруживался в стафилококках, связанных с домашним скотом. Последние исследования показывают, что устойчивость к ко-тримоксазолу широко распространена среди MSSA и MRSA в Европе [98], в Африке южнее Сахары [99] и Азии [100]. В одном из исследований было установлено, что 54 % штаммов *S. aureus* устойчивы к триметоприму, и 94 % из них несли ген *dfrG*. Европейские путешественники, возвращающиеся из этих регионов с инфекциями кожи и мягких тканей, часто заражаются штаммами, устойчивыми к триметоприму и содержащими ген *dfrG*. Это вызывает беспокойство, так как распространение *dfrG* угрожает эффективному эмпирическому лечению и разработке новых антифолатов [101].

Иклаприм, производное триметоприма, обладает более высоким сродством к хромосомно кодируемому DHFR [102]. Он более чем в 10 раз эффективнее триметоприма и обладает бактерицидным действием уже при минимальной ингибирующей концентрации. Иклаприм сохраняет активность против штаммов-мутантов *dfrB*, устойчивых к триметоприму, хотя МИК увеличилась с 0,03 до 2 мкг/мл. Однако данные об активности иклаприма в отношении штаммов, экспрессирующих *dfrA*, *dfrK* или *dfrG*, отсутствуют. Иклаприм прошел испытания в III фазе для лечения инфекций кожи и мягких тканей, но в 2009 г. «Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов» США отказало в его одобрении, несмотря на то, что он показал такую же эффективность, как и линезолид, который в то время считался стандартным средством лечения [103].

Рифампицин является бактерицидным антибиотиком широкого спектра действия, который специфически воздействует на прокариотические РНК-полимеразы. Он связывается с В-субъединицей примерно в 12А от активного сайта фермента. Это не препятствует связыванию РНК-полимеразы с промотором и инициации транскрипции [104]. Однако транскрипция блокируется на стадии первой рибонуклеотидной фосфодиэфирной связи.

Монотерапия рифампицином проблематична из-за быстрого появления высокоуровневых устойчивых мутантов за один этап. Мутации приводят к аминокислотным заменам внутри и вокруг сайта связывания лекарственного средства, которые снижают аффинность к мишени [105, 106]. Рифампицин в основном используется для лечения туберкулеза, являясь передовым препаратом в длительной комбинированной терапии. Рассматривалась возможность его использования для лечения бактериемии и эндокардита, вызванных *S. aureus*, в комбинации с β -лактамом (при MSSA) или гликопептидами [107].

Современные цели для новых противомикробных препаратов

Удлинение цепей жирных кислот у золотистого стафилококка представляет собой циклический путь, катализируемый четырьмя ферментативными циклами, включающими белки Fab для биосинтеза жирных кислот (*FabG*, *FabZ*, *FabI* и *FabF*). Путь биосинтеза жирных кислот имеет важное значение и является важной целью для разработки новых противомикробных средств [103, 108, 109].

Антибактериальный препарат Debio1452 (ранее AFN1252) специфически ингибирует белокредуктазу-переносчик эноилацита *FabI* в цикле удлинения биосинтеза жирных. Для лучшей растворимости и биодоступности, включая возможность перорального применения, разрабатывается пролекарство Debio1452 под названием Debio1450, ранее – AFN1720. Он обладает очень узким спектром активности, специфически воздействуя на стафилококки, и имеет ограниченную активность в отношении других грамположительных кокков, включая стрептококки и энтерококки [110–112].

Одной из проблем потенциального клинического применения AFN1452 является развитие устойчивых мутаций в хромосомном гене *fabI* [107]. У нескольких мутантов с единственной аминокислотной заменой FabI снижена чувствительность к ингибитору, поэтому потенциал использования ингибитора FabI в монотерапии, вероятно, будет скомпрометирован [109].

Триклозан является широко используемым биоцидом, поражающим множество клеточных мишеней, когда он используется в высоких концентрациях [113]. При более низких концентрациях он специфически воздействует на FabI, образуя стабильный тройной комплекс с NAD^+ [114]. Вызывает беспокойство тот факт, что у клинических изолятов *S. aureus* развилась устойчивость к триклозану. Сообщалось о мутациях, которые увеличивают транскрипцию промотора *fabI*. Предположительно повышенные уровни белка FabI снижают восприимчивость, обеспечивая инактивацию большего количества молекул-мишеней для лекарственных препаратов. Значительная доля устойчивости к триклозану у золотистого стафилококка обусловлена гетеродиплоидией *fabI* [115]. С использованием элемента последовательности вставки ген *fabI* был перенесен из *S. haemolyticus* в *S. aureus*. Проблема устойчивости к антибиотикам, особенно в контексте использования триклозана, остается неясной. В частности, необходимо уточнить, обладает ли второй белок *fabI* меньшей чувствительностью к триклозану, а также изучить, экспрессируется ли он на высоких уровнях, что может влиять на титрование ингибитора. Кроме того, горизонтальное приобретение второй мишени может привести к отбору устойчивых к триклозану вариантов *fabI* без ущерба для функции нативного фермента, что усугубляет проблему устойчивости к другим препаратам, таким как триметоприм и мупироцин [56]. Эти аспекты подчеркивают необходимость внимательного мониторинга резистентности при широком использовании новых антибиотиков, таких как AFN1452 и AFN1450, для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*. Разработка противомикробных средств, производных триклозана, находится на стадии активного исследования [116, 117]. Однако возникновение миссенс-мутаций в гене *fabI*, приводящих к резистентности, может серьезно повлиять на эффективность этих новых препаратов [109].

Дополнительно белок FtsZ представляет собой перспективную мишень для антибиотиков благодаря его ключевой роли в клеточном делении. Этот мономерный белок обладает GTPase-активностью, необходимой для полимеризации и формирования Z-кольца на этапе инициации деления клеток. Z-кольцо служит каркасом для формирования перегородки [118, 119]. Ингибирование функции FtsZ, например, с помощью ингибитора PC190723, приводит к смещению Z-кольца и предотвращает деление клеток, открывая новые возможности для разработки антибиотиков [120, 121].

PC190723 действует синергично с β -лактамами антибиотиками, такими как имипенем, как *in vitro*, так и *in vivo* на модельных штаммах MRSA. Синергический эффект приводит к делокализации PBP2, который действует совместно с PBP2a для синтеза пептидогликана в присутствии β -лактамов. Частота мутаций, приводящих к устойчивости к PC190723 *in vitro*, уменьшается в 10 раз. Мутантные штаммы обладали сниженной вирулентностью и восстановленной чувствительностью к β -лактамам [122].

Тейксобактин связывается с липидной частью липида II и уничтожает *S. aureus*, ингибируя биосинтез пептидогликана и предшественника тейхоевых кислот [123, 124]. В отличие от РНК или белков, структура и состав липида II не могут быть легко изменены точечными мутациями. Тейксобактин был обнаружен с использованием нового процесса обогащения почвы и метода культивирования iChip (Isolation Chip), который позволяет ранее некультивируемым почвенным бактериям расти в лаборатории, а их продукты тестироваться на антибиотическую активность. Данный метод представляет собой устройство, имеющее множество мини-диффузионных камер, в которых культивируются микроорганизмы. В каждой лунке культивируются по одному микроорганизму. Хотя устойчивость к мутациям в местах-мишенях исключена, возможно, что устойчивость развилась у почвенных бактерий-конкурентов, например, в результате ферментативной модификации препарата [125].

Также возможно воздействие на синтез липотейхоевых и тейхоевых кислот. Несмотря на сходство в структуре, липотейхоевые и тейхоевые кислоты синтезируются разными путями: первый представляет собой рибитол фосфатный полимер, в то время как второй состоит из глицеролфосфата и, в связи с этим, ферменты, участвующие в биосинтезе и экспорте, могут быть эффективными мишенями для лекарственных препаратов [126, 127]. Сообщалось о нескольких ингибиторах биосинтеза тейхоевых кислот. Таргоцил ингибирует связанный с мембраной ABC транспортер, который экспортирует тейхоевую кислоту через мембрану [128]. В комбинации с β -лактамом сообщалось о синергическом эффекте, восстанавливающем эффективность β -лактама в отношении MRSA [129]. Также сообщалось об ингибиторах белков LtaS, участвующих в биосинтезе липотейхоевой кислоты [130].

Выводы. *Staphylococcus aureus* – облигатный возбудитель многочисленных тяжелых инфекций, характеризующийся высокой способностью к адаптации и выработке резистентности к современным антибиотикам.

Одним из ключевых механизмов защиты *S. aureus* является формирование биопленок, позволяющих микроорганизмам избежать воздействия иммунной системы и антибиотиков. Биопленка создается за счет полиглюкозаминового адгезина и поддерживается уникальной электростатической природой тейхоевых кислот, придающих клеточной поверхности умеренный отрицательный заряд, облегчающий прикрепление к различным материалам.

Золотистый стафилококк проявляет уникальную приспособленность к антибиотикам группы β -лактамов благодаря способности продуцировать β -лактамазы, разрушающие ключевые элементы структуры лекарств. Важнейшим источником резистентности является также альтернатива стандартному пептидогликановому синтезу за счет особого белка РВР2а, способного поддерживать жизнедеятельность даже при отсутствии классических пептидогликановых мостиков.

Современная стратегия разработки новых антибиотиков направлена на выявление уникальных путей метаболизма, необходимых для жизнедеятельности *S. aureus*, и создание направленных ингибиторов. Среди таких перспективных целей выделяют фермент FtsZ, контролирующий клеточное деление, биосинтез тейхоевых кислот и пептидогликана, процессы синтеза ДНК и белков, а также новые пути регуляции деления клетки.

Таким образом, современный взгляд на лечение инфекций, вызванных *S. aureus*, предполагает комбинационное назначение антибиотиков различного механизма действия, что позволяет снизить риск возникновения резистентности и повысить шансы успешного выздоровления.

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.

The contribution of the authors. The authors declare that their authorship meets the international criteria of the ICMJE. All authors participated equally in the preparation of the publication: the development of the concept of the article, obtaining and analyzing evidence, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Источники 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. Tong S. Y., Davis J. S., Eichenberger E., Holland T. L., Fowler Jr. V. G. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management // Clinical microbiology reviews. 2015. Vol. 28, no. 3. P. 603–661. <https://doi.org/10.1128/cmr.00134-14>.
2. Creech C. B., Al-Zubeidi D. N., Fritz S. A. Prevention of recurrent staphylococcal skin infections Infectious Disease Clinics // North America. 2015. Vol. 29, no. 3. P. 429–464. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.05.007>.
3. The World Health Organization, EMP Department Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. URL: <https://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/global-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017.pdf>.
4. Sharif S., Singh M., Kim S. J., Schaefer J. *Staphylococcus aureus* peptidoglycan tertiary structure from carbon-13 spin diffusion // Journal of the American Chemical Society. 2009. Vol. 131, no. 20. P. 7023–7030. doi: 10.1021/ja808971c.
5. Labischinski H. Consequences of the interaction of β -lactam antibiotics with penicillin binding proteins from sensitive and resistant *Staphylococcus aureus* strains // Medical microbiology and immunology. 1992. Vol. 181, no. 5. P. 241–265. <https://doi.org/10.1007/BF00198846/>
6. De Lencastre H., Jonge B. L. M., Matthews P. R., Tomasz A. J. Antibiotic resistance as a stress response: complete sequencing of a large number of chromosomal loci in *Staphylococcus aureus* strain COL that impact on the expression of resistance to methicillin // Microbial drug resistance. 1999. Vol. 5, no. 3. P. 163–175. <https://doi.org/10.1089/mdr.1999.5.163>.
7. Labischinski H., Barnickel G., Bradaczek H., Giesbrecht P. On the Secondary and Tertiary Structure of Murein: Low and Medium- Angle X- Ray Evidence against Chitin- Based Conformations of Bacterial Peptidoglycan // European Journal of Biochemistry. 1979. Vol. 95, no. 1. P. 147–155. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1979.tb12949.x>.

8. Heijenoort J. Formation of the glycan chains in the synthesis of bacterial peptidoglycan // *Glycobiology*. 2001. Vol. 11, no. 3. P. 25R–36R. <https://doi.org/10.1093/glycob/11.3.25R>.
9. Courtney H. S., Hasty D. L., Dale J. B. Molecular mechanisms of adhesion, colonization, and invasion of group A streptococci // *Annals of medicine*. 2002. Vol. 34, no. 2. P. 77–87. <https://doi.org/10.1080/07853890252953464>.
10. Götz F., Peters G. Colonization of medical devices by coagulase- negative staphylococci // *Infections associated with indwelling medical devices*. 2000. P. 55–88. <https://doi.org/10.1128/9781555818067.ch4>
11. Proctor R. A. Toward an understanding of biomaterial infections: a complex interplay between the host and bacteria // *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2000. Vol. 135, no. 1. P. 14–15.
12. Von Eiff C., Heilmann C., Peters G. New aspects in the molecular basis of polymer-associated infections due to staphylococci // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1999. Vol. 18. P. 843–846.
13. Gerke C., Kraft A., Sußmuth R., Schweitzer O., Götz F. Characterization of the N-Acetylglucosaminyltransferase Activity Involved in the Biosynthesis of the Staphylococcus epidermidis Polysaccharide Intercellular Adhesin // *Journal of Biological Chemistry*. 1998. Vol. 273, no. 29. P. 18586–18593.
14. Sonohara R., Muramatsu N., Ohshima H., Kondo T. Difference in surface properties between *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* as revealed by electrophoretic mobility measurements // *Biophysical chemistry*. 1995. Vol. 55, no. 3. P. 273–277.
15. Peschel A., Otto M., Jack R. W., Kalbacher H., Jung G., Gotz F. Inactivation of the *dlt* operon in *Staphylococcus aureus* confers sensitivity to defensins, protegrins, and other antimicrobial peptides // *Journal of Biological Chemistry*. 1999. Vol. 274, no. 13. P. 8405–8410.
16. Van Loosdrecht M. C., Lyklema J., Norde W., Schraa G., Zehnder A. The role of bacterial cell walls hydrophobicity in adhesion // *Applied and environmental microbiology*. 1987. Vol. 53, no. 8. P. 1893–1897.
17. Ghaedmohammadi S., Ahmadian G. The first report on the sortase-mediated display of bioactive protein A from *Staphylococcus aureus* (SpA) on the surface of the vegetative form of *Bacillus subtilis* // *Microbial Cell Factories*. 2021. Vol. 20. P. 1–11. doi: 10.1186/s12934-021-01701-4.
18. A Pathogen's Swiss Army Knife. Small Things Considered. URL: <https://schaechter.asmblog.org/schaechter/2009/03/a-pathogens-swiss-army-knife.html>.
19. Kopp U., Roos M., Wecke J., Labischinski H. Staphylococcal peptidoglycan interpeptide bridge biosynthesis: a novel antistaphylococcal target? // *Microbial drug resistance*. 1996. Vol. 2, no. 1. P. 29–41. doi: 10.1089/mdr.1996.2.29.
20. Ambler R. P. The structure of β -lactamases // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*. 1980. Vol. 289, no. 1036. P. 321–31. doi: 10.1098/rstb.1980.0049.
21. Bonomo R. A. β -Lactamases: a focus on current challenges // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2017. Vol. 7, no. 1. P. a025239. doi: 10.1101/cshperspect. a025239.
22. Hedstrom L. Serine protease mechanism and specificity // *Chemical reviews*. 2002. Vol. 102, no. 12. P. 4501–4524. doi: 10.1021/cr000033x.
23. Palzkill T. Structural and mechanistic basis for extended-spectrum drug-resistance mutations in altering the specificity of TEM, CTX-M, and KPC β -lactamases // *Frontiers in molecular biosciences*. 2018. Vol. 5. P. 16. doi: 10.3389/fmolb.2018.00016.
24. Bryan L. E. Mechanisms of plasmid mediated drug resistance // *Plasmids and Transposons*. Academic Press, 1980. P. 57–81.
25. Jensen S. O., Lyon B. R. Genetics of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* // *Future microbiology*. 2009. Vol. 4, no. 5. P. 565–582.
26. Giesbrecht P., Kersten T., Maidhof H., Wecke J. Staphylococcal cell wall: morphogenesis and fatal variations in the presence of penicillin // *Microbiology and molecular biology reviews*. 1998. Vol. 62, no. 4. P. 1371–1414.
27. Walsh C., Wencewicz T. Antibiotics: challenges, mechanisms, opportunities. John Wiley & Sons, 2020.
28. Cho H., Uehara T., Bernhardt T. G. Beta-lactam antibiotics induce a lethal malfunctioning of the bacterial cell wall synthesis machinery // *Cell*. 2014. Vol. 159, no. 6. P. 1300–1311.
29. Massova I., Mobashery S. Kinship and diversification of bacterial penicillin-binding proteins and β -lactamases // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998. Vol. 42, no. 1. P. 1–17.
30. Lowy F. D. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus* // *The Journal of clinical investigation*. 2003. Vol. 111, no. 9. P. 1265–1273.
31. Hartman B. J., Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus* // *Journal of bacteriology*. 1984. Vol. 158, no. 2. P. 513–516.
32. Peacock S. J., Paterson G. K. Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* // *Annual review of biochemistry*. 2015. Vol. 84, no. 1. P. 577–601.
33. Utsui Y., Yokota T. Role of an altered penicillin-binding protein in methicillin- and cephem-resistant *Staphylococcus aureus* // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1985. Vol. 28, no. 3. P. 397–403.
34. Lim D., Strynadka N. C. J. Structural basis for the β lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Nature structural biology*. 2002. Vol. 9, no. 11. P. 870–876.

35. Pinho M. G., de Lencastre H., Tomasz A. An acquired and a native penicillin-binding protein cooperate in building the cell wall of drug-resistant staphylococci // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001. Vol. 98, no. 19. P. 10886–10891.
36. Müller S., Wolf A. J., Iliev I. D., Berg B. L., Underhill D. M., Liu G. Y. Poorly cross-linked peptidoglycan in MRSA due to *mecA* induction activates the inflammasome and exacerbates immunopathology // *Cell host & microbe*. 2015. Vol. 18, no. 5. P. 604–612.
37. Paterson G. K., Harrison E. M., Holmes M. A. The emergence of *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Trends in microbiology*. 2014. Vol. 22, no. 1. P. 42–47.
38. DeLeo F. R., Otto M., Kreiswirth B. N., Chambers H. F. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *The Lancet*. 2010. Vol. 375, no. 9725. P. 1557–1568.
39. Uhlemann A. C., Otto M., Lowy F. D., DeLeo F. R. Evolution of community- and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Infection, genetics and evolution*. 2014. Vol. 21. P. 563–574.
40. Kim C., Mwangi M., Chung M., Milheirço C., de Lencastre H., Tomasz A. The mechanism of heterogeneous beta-lactam resistance in MRSA: key role of the stringent stress response // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, no. 12. P. e82814.
41. Saravolatz L. D., Stein G. E., Johnson L. B. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Clinical infectious diseases*. 2011. Vol. 52, no. 9. P. 1156–1163.
42. Long S. W., Olsen R. J., Mehta S. C., Palzkill T., Cernoch P. L., Perez K. K., Musick W. L., Rosato A. E., Musser J. M. PBP2a mutations causing high-level ceftaroline resistance in clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014. Vol. 58, no. 11. P. 6668–6674.
43. Lahiri S. D., Alm R. A. Potential of *Staphylococcus aureus* isolates carrying different PBP2a alleles to develop resistance to ceftaroline // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016. Vol. 71, no. 1. P. 34–40.
44. Schaumburg F., Peters G., Alabi A., Becker K., Idelevich E. A. Missense mutations of PBP2a are associated with reduced susceptibility to ceftaroline and ceftobiprole in African MRSA // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016. Vol. 71, no. 1. P. 41–44.
45. Zeng D., Debabov D., Hartsell T. L., Cano R. J., Adams S., Schuyler J. A., McMillan R., Pace J. L. Approved glycopeptide antibacterial drugs: mechanism of action and resistance // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016. Vol. 6, no. 12. P. a026989.
46. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci // *Clinical infectious diseases*. 2006. Vol. 42, no. Supplement_1. P. S25–S34.
47. Gardete S., Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* // *The Journal of clinical investigation*. 2014. Vol. 124, no. 7. P. 2836–2840.
48. Arbeit R. D., Maki D., Tally F. P., Campanaro E., Eisenstein B. I., Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections // *Clinical Infectious Diseases*. 2004. Vol. 38, no. 12. P. 1673–1681.
49. Bayer A. S., Schneider T., Sahl H. G. Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: role of the cell membrane and cell wall // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013. Vol. 1277, no. 1. P. 139–158.
50. Miller W. R., Bayer A. S., Arias C. A. Mechanism of action and resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus* and enterococci // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016. Vol. 6, no. 11. P. a026997.
51. Ernst C. M., Staubitz P., Mishra N. N., Yang S. J., Hornig G., Kalbacher H., Bayer A. S., Kraus D., Peschel A. The bacterial defensin resistance protein MprF consists of separable domains for lipid lysinylation and antimicrobial peptide repulsion // *PLoS pathogens*. 2009. Vol. 5, no. 11. P. e1000660.
52. Ernst C. M., Peschel A. Broad-spectrum antimicrobial peptide resistance by MprF-mediated aminoacylation and flipping of phospholipids // *Molecular microbiology*. 2011. Vol. 80, no. 2. P. 290–299.
53. Wilson D. N. The A–Z of bacterial translation inhibitors // *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 2009. Vol. 44, no. 6. P. 393–433.
54. Wilson D. N. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance // *Nature Reviews Microbiology*. 2014. Vol. 12, no. 1. P. 35–48.
55. Arenz S., Wilson D. N. Bacterial protein synthesis as a target for antibiotic inhibition // *Cold spring harbor perspectives in medicine*. 2016. Vol. 6, no. 9. P. a025361.
56. Thomas C. M., Hothersall J., Willis C. L., Simpson T. J. Resistance to and synthesis of the antibiotic mupirocin // *Nature Reviews Microbiology*. 2010. Vol. 8, no. 4. P. 281–289.
57. Nguyen F., Starosta A. L., Arenz S., Sohmen D., Dönhöfer A., Wilson D. N. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms // *Biological chemistry*. 2014. Vol. 395, no. 5. P. 559–575.
58. Piddock L. J. V. Multidrug-resistance efflux pumps? not just for resistance // *Nature Reviews Microbiology*. 2006. Vol. 4, no. 8. P. 629–636.
59. Chopra I., Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance // *Microbiology and molecular biology reviews*. 2001. Vol. 65, no. 2. P. 232–260.
60. Testa R. T., Petersen P. J., Jacobus N. V., Sum P. E., Lee V. J., Tally F. P. In vitro and in vivo antibacterial activities of the glycylcyclines, a new class of semisynthetic tetracyclines // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1993. Vol. 37, no. 11. P. 2270–2277.

61. McAleese F., Petersen P., Ruzin A., Dunman P. M., Murphy E., Projan S. J., Bradford P. A. A novel MATE family efflux pump contributes to the reduced susceptibility of laboratory-derived *Staphylococcus aureus* mutants to tigecycline // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2005. Vol. 49, no. 5. P. 1865–1871.
62. Beabout K., Hammerstrom T. G., Perez A. M., Magalhães B. F., Prater A. G., Clements T. P., Arias C. C., Saxer G., Shamoo Y. The ribosomal S10 protein is a general target for decreased tigecycline susceptibility // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2015. Vol. 59, no. 9. P. 5561–5566.
63. Cox G., Ejim L., Stogios P. J., Koteva K., Bordeleau E., Evdokimova E., Sieron A. O., Savchenko A., Serio A. W., Krause K. M., Wright G. D. Plazomicin retains antibiotic activity against most aminoglycoside modifying enzymes // ACS infectious diseases. 2018. Vol. 4, no. 6. P. 980–987.
64. Ramirez M. S., Tolmasky M. E. Aminoglycoside modifying enzymes // Drug resistance updates. 2010. Vol. 13, no. 6. P. 151–171.
65. Long K. S., Vester B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2012. Vol. 56, no. 2. P. 603–612.
66. Locke J. B., Zurenko G. E., Shaw K. J., Bartizal K. Tedizolid for the management of human infections: in vitro characteristics // Clinical infectious diseases. 2014. Vol. 58, no. suppl_1. P. S35–S42.
67. Crotty M. P., Krekel T., Burnham C. A. D., Ritchie D. J. New gram-positive agents: the next generation of oxazolidinones and lipoglycopeptides // Journal of clinical microbiology. 2016. Vol. 54, no. 9. P. 2225–2232.
68. Schwarz S., Shen J., Kadlec K., Wang Y., Michael G. B., Feßler A. T., Vester B. Lincosamides, streptogramins, phenicols, and pleuromutilins: mode of action and mechanisms of resistance // Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2016. Vol. 6, no. 11. P. a027037.
69. Allington D. R., Rivey M. P. Quinupristin/dalfopristin: a therapeutic review // Clinical therapeutics. 2001. Vol. 23, no. 1. P. 24–44.
70. Shore A. C., Lazaris A., Kinnevey P. M., Brennan O. M., Brennan G. I., O'Connell B., Feßler A. T., Schwarz S., Coleman D. C. First report of cfr-carrying plasmids in the pandemic sequence type 22 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* staphylococcal cassette chromosome mec type IV clone // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2016. Vol. 60, no. 5. P. 3007–3015.
71. Kehrenberg C., Schwarz S., Jacobsen L., Hansen L. H., Vester B. A new mechanism for chloramphenicol, florfenicol and clindamycin resistance: methylation of 23S ribosomal RNA at A2503 // Molecular microbiology. 2005. Vol. 57, no. 4. P. 1064–1073.
72. Kehrenberg C., Meunier D., Targant H., Cloeckert A., Schwarz S., Madec J. Y. Plasmid-mediated florfenicol resistance in *Pasteurella trehalosi* // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2006. Vol. 58, no. 1. P. 13–17.
73. Foster T. J. Plasmid-determined resistance to antimicrobial drugs and toxic metal ions in bacteria // Microbiological reviews. 1983. Vol. 47, no. 3. P. 361–409.
74. Allignet J., El Solh N. Comparative analysis of staphylococcal plasmids carrying three streptogramin-resistance genes: vat–vgb–vga // Plasmid. 1999. Vol. 42, no. 2. P. 134–138.
75. Haroche J., Morvan A., Davi M., Allignet J., Bimet F., El Solh N. Clonal diversity among streptogramin A-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in French hospitals // Journal of clinical microbiology. 2003. Vol. 41, no. 2. P. 586–591.
76. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification // Antimicrobial agents and chemotherapy. 1995. Vol. 39, no. 3. P. 577–585.
77. Roberts M. C., Sutcliffe J., Courvalin P., Jensen L. B., Rood J., Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants // Antimicrobial agents and chemotherapy. 1999. Vol. 43, no. 12. P. 2823–2830.
78. Sharkey L. K. R., Edwards T. A., O'Neill A. J. ABC-F proteins mediate antibiotic resistance through ribosomal protection // MBio. 2016. Vol. 7, no. 2. P. 10.1128/mbio.01975-15.
79. Wilson D. N. The ABC of ribosome-related antibiotic resistance // MBio. 2016. Vol. 7, no. 3. P. 10.1128/mbio.00598-16.
80. Andriole V. T. The quinolones: past, present, and future // Clinical infectious diseases. 2005. Vol. 41, no. Supplement_2. P. S113–S119.
81. Wang J. C. Annual Reviews // Biochemistry. 1996. Vol. 65. P. 635.
82. Hooper D. C. Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci // The Lancet infectious diseases. 2002. Vol. 2, no. 9. P. 530–538.
83. Hooper D. C., Jacoby G. A. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance // Annals of the New York academy of sciences. 2015. Vol. 1354, no. 1. P. 12–31.
84. Andersson D. I., Hughes D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics // Nature Reviews Microbiology. 2014. Vol. 12, no. 7. P. 465–478.
85. Nagel M., Reuter T., Jansen A., Szekat C., Bierbaum G. Influence of ciprofloxacin and vancomycin on mutation rate and transposition of IS256 in *Staphylococcus aureus* // International Journal of Medical Microbiology. 2011. Vol. 301, no. 3. P. 229–236.
86. Yu J. L., Grinius L., Hooper D. C. NorA functions as a multidrug efflux protein in both cytoplasmic membrane vesicles and reconstituted proteoliposomes // Journal of bacteriology. 2002. Vol. 184, no. 5. P. 1370–1377.

87. Truong-Bolduc Q. C., Dunman P. M., Strahilevitz J., Projan S. J., Hooper D. C. MgrA is a multiple regulator of two new efflux pumps in *Staphylococcus aureus* // Journal of Bacteriology. 2005. Vol. 187, no. 7. P. 2395–2405.
88. Truong-Bolduc Q. C., Strahilevitz J., Hooper D. C. NorC, a new efflux pump regulated by MgrA of *Staphylococcus aureus* // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2006. Vol. 50, no. 3. P. 1104–1107.
89. Lesch J. E. The first miracle drugs: how the sulfa drugs transformed medicine. Oxford University Press, 2007.
90. Wormser G. P., Keusch G. T., Heel R. C. Co-trimoxazole (Trimethoprim-sulfamethoxazole) an updated review of its antibacterial activity and clinical efficacy // Drugs. 1982. Vol. 24. P. 459–518.
91. Hampele I. C., D'Arcy A., Dale G. E., Kostrewa D., Nielsen J., Oefner C., Page M. G., Schönfeld H. J., Stüber D., Then R. L. Structure and function of the dihydropteroate synthase from *Staphylococcus aureus* // Journal of Molecular Biology. 1997. Vol. 268, no. 1. P. 21–30.
92. Hitchings G. H., Burchall J. J. Inhibition of folate biosynthesis and function as a basis for chemotherapy // Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology. 1965. Vol. 27. P. 417–468.
93. Goldberg E., Bishara J. Contemporary unconventional clinical use of co-trimoxazole // Clinical Microbiology and Infection. 2012. Vol. 18, no. 1. P. 8–17.
94. Dale G. E., Broger C., D'Arcy A., Hartman P. G., DeHoogt R., Jolidon S., Kompis I., Labhardt A. M., Langen H., Locher H., Page M. G., Stüber D., Then R. L., Wipf B., Oefner C. A single amino acid substitution in *Staphylococcus aureus* dihydrofolate reductase determines trimethoprim resistance // Journal of Molecular Biology. 1997. Vol. 266, no. 1. P. 23–30.
95. Rouch D. A., Messerotti L. J., Loo L. S. L., Jackson C. A., Skurray R. A. Trimethoprim resistance transposon Tn4003 from *Staphylococcus aureus* encodes genes for a dihydrofolate reductase and thymidylate synthetase flanked by three copies of IS257 // Molecular microbiology. 1989. Vol. 3, no. 2. P. 161–175.
96. Kadlec K., Schwarz S. Identification of a novel trimethoprim resistance gene, dfrK, in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 strain and its physical linkage to the tetracycline resistance gene tet (L) // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009. Vol. 53, no. 2. P. 776–778.
97. Sekiguchi J., Tharavichitkul P., Miyoshi-Akiyama T., Chupia V., Fujino T., Araake M., Irie A., Morita K., Kuratsuji T., Kirikae T. Cloning and characterization of a novel trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase from a nosocomial isolate of *Staphylococcus aureus* CM. S2 (IMCJ1454) // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2005. Vol. 49, no. 9. P. 3948–3951.
98. den Heijer C. D. J., van Bijnen E. M. E., Paget W. J., Pringle M., Goossens H., Bruggeman C. A., Schellevis F. G., Stobberingh E. E., APRES Study Team. Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *S. aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study // The Lancet infectious diseases. 2013. Vol. 13, no. 5. P. 409–415.
99. Nurjadi D., Olalekan A. O., Layer F., Shittu A. O., Alabi A., Ghebremedhin B., Schaumburg F., Hofmann-Eifler J., van Genderen P. J. J., Caumes E., Fleck R., Mockenhaupt F. P., Herrmann M., Kern W. V., Abdulla S., Grobusch M. P., Kremsner P. G., Wolz C., Zanger P. Emergence of trimethoprim resistance gene dfrG in *Staphylococcus aureus* causing human infection and colonization in sub-Saharan Africa and its import to Europe // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014. Vol. 69, no. 9. P. 2361–2368.
100. Nurjadi D., Schäfer J., Friedrich-Jänicke B., Mueller A., Neumayr A., Calvo-Cano A., Goorhuis A., Molhoek N., Lagler H., Kantele A., van Genderen P. J. J., Gascon J., Grobusch M. P., Caumes E., Hatz C., Fleck R., Mockenhaupt F. P., Zanger P. Predominance of dfrG as determinant of trimethoprim resistance in imported *Staphylococcus aureus* // Clinical Microbiology and Infection. 2015. Vol. 21, no. 12. P. 1095.e5–1095.e9.
101. Решедько Г. К., Авдеева Т. Г., Иванчик Н. В., Стунжас О. С. Антибиотикорезистентность штаммов *S. aureus*, выделенных у детей раннего возраста с инфекциями кожи и мягких тканей // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009. Т. 11, № 4. P. 356–361.
102. Oefner C., Bandera M., Haldimann A., Laue H., Schulz H., Mukhija S., Parisi S., Weiss L., Lociuoro S., Dale G. E. Increased hydrophobic interactions of iclaprim with *Staphylococcus aureus* dihydrofolate reductase are responsible for the increase in affinity and antibacterial activity // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2009. Vol. 63, no. 4. P. 687–698.
103. Krievins D., Brandt R., Hawser S., Hadvary P., Islam K. Multicenter, randomized study of the efficacy and safety of intravenous iclaprim in complicated skin and skin structure infections // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009. Vol. 53, no. 7. P. 2834–2840.
104. Campbell E. A., Korzheva N., Mustaev A., Murakami K., Nair S., Goldfarb A., Darst S. A. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase // Cell. 2001. Vol. 104, no. 6. P. 901–912.
105. Aubry-Damon H., Soussy C. J., Courvalin P. Characterization of mutations in the rpoB gene that confer rifampin resistance in *Staphylococcus aureus* // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1998. Vol. 42, no. 10. P. 2590–2594.
106. Wichelhaus T. A., Schäfer V., Brade V., Böddinghaus B. Molecular characterization of rpoB mutations conferring cross-resistance to rifamycins on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // Antimicrobial agents and chemotherapy. 1999. Vol. 43, no. 11. P. 2813–2816.

107. Russell C. D., Lawson McLean A., Saunders C., Laurenson I. F. Adjunctive rifampicin may improve outcomes in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review // Journal of Medical Microbiology. 2014. Vol. 63, no. 6. P. 841–848.
108. Parsons J. B., Rock C. O. Is bacterial fatty acid synthesis a valid target for antibacterial drug discovery? // Current Opinion in Microbiology. 2011. Vol. 14, no. 5. P. 544–549.
109. Yao J., Rock C. O. Resistance mechanisms and the future of bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI) antibiotics // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2016. Vol. 6, no. 3. P. a027045.
110. Payne D. J., Miller W. H., Berry V., Brosky J., Burgess W. J., Chen E., DeWolf Jr. W. E., Fosberry A. P., Greenwood R., Head M. S., Heerding D. A., Janson C. A., Jaworski D. D., Keller P. M., Manley P. J., Moore T. D., Newlander K. A., Pearson S., Polizzi B. J., Qiu X., Rittenhouse S. F., Slater-Radosti C., Salyers K. L., Seefeld M. A., Smyth M. G., Takata D. T., Uzinskas I. N., Vaidya K., Wallis N. G., Winram S. B., Yuan C. K. Y., Huffman W. F. Discovery of a novel and potent class of FabI-directed antibacterial agents // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002. Vol. 46, no. 10. P. 3118–3124.
111. Kaplan N., Albert M., Awrey D., Bardouniotis E., Berman J., Clarke T., Dorsey M., Hafkin B., Ramnauth J., Romanov V., Schmid M. B., Thalakada R., Yethon J., Pauls H. W. Mode of action, in vitro activity, and in vivo efficacy of AFN-1252, a selective antistaphylococcal FabI inhibitor // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012. Vol. 56, no. 11. P. 5865–5874.
112. Flamm R. K., Rhomberg P. R., Kaplan N., Jones R. N., Farrell D. J. Activity of Debio1452, a FabI inhibitor with potent activity against *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* spp., including multidrug-resistant strains // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2015. Vol. 59, no. 5. P. 2583–2587.
113. Latimer J., Forbes S., McBain A. J. Attenuated virulence and biofilm formation in *Staphylococcus aureus* following sublethal exposure to triclosan // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2012. Vol. 56, no. 6. P. 3092–3100.
114. Heath R. J., Rubin J. R., Holland D. R., Zhang E., Snow M. E., Rock C. O. Mechanism of triclosan inhibition of bacterial fatty acid synthesis // Journal of Biological Chemistry. 1999. Vol. 274, no. 16. P. 11110–11114.
115. Furi L., Haigh R., Al Jabri Z. J., Morrissey I., Ou H. Y., León-Sampedro R., Martinez J. L., Coque T. M., Oggioni M. R. Dissemination of novel antimicrobial resistance mechanisms through the insertion sequence mediated spread of metabolic genes // Frontiers in Microbiology. 2016. Vol. 7. P. 1008.
116. Park H. S., Yoon Y. M., Jung S. J., Kim C. M., Kim J. M., Kwak J. H. Antistaphylococcal activities of CG400549, a new bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI) inhibitor // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2007. Vol. 60, no. 3. P. 568–574.
117. Escaich S., Prouvensier L., Saccomani M., Durant L., Oxoby M., Gerusz V., Moreau F., Vongsouthi V., Maher K., Morrissey I., Soulama-Mouze C. The MUT056399 inhibitor of FabI is a new antistaphylococcal compound // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2011. Vol. 55, no. 10. P. 4692–4697.
118. Adams D. W., Errington J. Bacterial cell division: assembly, maintenance and disassembly of the Z ring // Nature Reviews Microbiology. 2009. Vol. 7, no. 9. P. 642–653.
119. Pinho M. G., Kjos M., Veening J. W. How to get (a) round: mechanisms controlling growth and division of coccoid bacteria // Nature reviews microbiology. 2013. Vol. 11, no. 9. P. 601–614.
120. Haydon D. J., Stokes N. R., Ure R., Galbraith G., Bennett J. M., Brown D. R., Baker P. J., Barynin V. V., Rice D. W., Sedelnikova S. E., Heal J. R., Sheridan J. M., Aiwale S. T., Chauhan P. K., Srivastava A., Taneja A., Collins I., Errington J., Czaplewski L. G. An inhibitor of FtsZ with potent and selective anti-staphylococcal activity // Science. 2008. Vol. 321, no. 5896. P. 1673–1675.
121. Andreu J. M., Schaffner-Barbero, C., Huecas S., Alonso D., Lopez-Rodriguez M. L., Ruiz-Avila L. B., Núñez-Ramírez R., Llorca O., Martín-Galiano A. J. The antibacterial cell division inhibitor PC190723 is an FtsZ polymer-stabilizing agent that induces filament assembly and condensation // Journal of Biological Chemistry. 2010. Vol. 285, no. 19. P. 14239–14246.
122. Tan C. M., Therien A. G., Lu J., Lee S. H., Caron A., Gill C. J., Lebeau-Jacob C., Benton-Perdomo L., Monteiro J. M., Pereira P. M., Elsen N. L., Wu J., Deschamps K., Petcu M., Wong S., Daigneault E., Kramer S., Liang L., Maxwell E., Claveau D., Vaillancourt J., Skorey K., Tam J., Wang H., Meredith T. C., Sillaots S., Wang-Jarantow L., Ramtohul Y., Langlois E., Landry F., Reid J. C., Parthasarathy G., Sharma S., Baryshnikova A., Lumb K. J., Pinho M. G., Soisson S. M., Roemer T. Restoring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* susceptibility to β -lactam antibiotics // Science translational medicine. 2012. Vol. 4, no. 126. P. 126ra35–126ra35.
123. Ling L. L., Schneider T., Peoples A. J., Spoering A. L., Engels I., Conlon B. P., Mueller A., Schäberle T. F., Hughes D. E., Epstein S., Jones M., Lazarides L., Steadman V. A., Cohen D. R., Felix C. R., Fetterman K. A., Millett W. P., Nitti A. G., Zullo A. M., Chen C. Lewis K. A new antibiotic kills pathogen without detectable resistance // Nature. 2015. Vol. 517, no. 7535. P. 455–459.
124. Homma T., Nuxoll A., Gandt A. B., Ebner P., Engels I., Schneider T., Götz F., Lewis K., Conlon B. P. Dual targeting of cell wall precursors by teixobactin leads to cell lysis // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2016. Vol. 60, no. 11. P. 6510–6517.
125. Nesme J., Simonet P. The soil resistome: a critical review on antibiotic resistance origins, ecology and dissemination potential in telluric bacteria // Environmental Microbiology. 2015. Vol. 17, no. 4. P. 913–930.
126. Pasquina L. W., Santa Maria J. P., Walker S. Teichoic acid biosynthesis as an antibiotic target // Current Opinion in Microbiology. 2013. Vol. 16, no. 5. P. 531–537.

127. Sewell E. W. C., Brown E. D. Taking aim at wall teichoic acid synthesis: new biology and new leads for antibiotics // *The Journal of Antibiotics*. 2014. Vol. 67, no. 1. P. 43–51.
128. Swoboda J. G., Meredith T. C., Campbell J., Brown S., Suzuki T., Bollenbach T., Malhowski A. J., Kishony R., Gilmore M. S., Walker S. Discovery of a small molecule that blocks wall teichoic acid biosynthesis in *Staphylococcus aureus* // *ACS Chemical Biology*. 2009. Vol. 4, no. 10. P. 875–883.
129. Wang H., Gill C. J., Lee S. H., Mann P., Zuck P., Meredith T. C., Murgolo N., She X., Kales S., Liang L., Liu J., Wu J., Maria J. S., Su J., Pan J., Hailey J., McGuinness D., Tan C. M., Flattery A., Walker S., Black T., Roemer T. Discovery of wall teichoic acid inhibitors as potential anti-MRSA β -lactam combination agents // *Chemistry & biology*. 2013. Vol. 20, no. 2. P. 272–284.
130. Richter S. G., Elli D., Kim H. K., Hendrickx A. P., Sorg J. A., Schneewind O., Missiakas D. Small molecule inhibitor of lipoteichoic acid synthesis is an antibiotic for Gram-positive bacteria // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013. Vol. 110, no. 9. P. 3531–3536.

References

1. Tong S. Y., Davis J. S., Eichenberger E., Holland T. L., Fowler Jr. V. G. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical microbiology reviews*. 2015; 28 (3): 603–661. <https://doi.org/10.1128/cmr.00134-14>.
2. Creech C. B., Al-Zubeidi D. N., Fritz S. A. Prevention of recurrent staphylococcal skin infections *Infectious Disease Clinics. North America*. 2015; 29 (3): 429–464. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.05.007>.
3. The World Health Organization, EMP Department Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. URL: <https://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/global-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017.pdf>.
4. Sharif S., Singh M., Kim S. J., Schaefer J. *Staphylococcus aureus* peptidoglycan tertiary structure from carbon-13 spin diffusion. *Journal of the American Chemical Society*. 2009; 131 (20): 7023–7030. doi: 10.1021/ja808971c.
5. Labischinski H. Consequences of the interaction of β -lactam antibiotics with penicillin binding proteins from sensitive and resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Medical microbiology and immunology*. 1992; 181 (5): 241–265. <https://doi.org/10.1007/BF00198846>.
6. De Lencastre H., Jonge B. L. M., Matthews P. R., Tomasz A. J. Antibiotic resistance as a stress response: complete sequencing of a large number of chromosomal loci in *Staphylococcus aureus* strain COL that impact on the expression of resistance to methicillin. *Microbial Drug Resistance*. 1999; 5 (3): 163–175. <https://doi.org/10.1089/mdr.1999.5.163>.
7. Labischinski H., Barnickel G., Bradaczek H., Giesbrecht P. On the Secondary and Tertiary Structure of Murein: Low and Medium-Angle X-Ray Evidence against Chitin-Based Conformations of Bacterial Peptidoglycan. *European Journal of Biochemistry*. 1979; 95 (1): 147–155. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1979.tb12949.x>.
8. Heijenoort J. Formation of the glycan chains in the synthesis of bacterial peptidoglycan. *Glycobiology*. 2001; 11 (3): 25R–36R. <https://doi.org/10.1093/glycob/11.3.25R>.
9. Courtney, H. S., Hasty, D. L., Dale, J. B. Molecular mechanisms of adhesion, colonization, and invasion of group A streptococci. *Annals of medicine*. 2002; 34 (2): 77–87. <https://doi.org/10.1080/07853890252953464>.
10. Götz F., Peters G. Colonization of medical devices by coagulase-negative staphylococci. *Infections associated with indwelling medical devices*. 2000: 55–88. <https://doi.org/10.1128/9781555818067.ch4>.
11. Proctor R. A. Toward an understanding of biomaterial infections: a complex interplay between the host and bacteria. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2000; 135 (1): 14–15.
12. Von Eiff C., Heilmann C., Peters G. New aspects in the molecular basis of polymer-associated infections due to staphylococci. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1999; 18: 843–846.
13. Gerke C., Kraft A., Sußmuth R., Schweitzer O., Götz F. Characterization of the N-Acetylglucosaminyltransferase Activity Involved in the Biosynthesis of the *Staphylococcus epidermidis* Polysaccharide Intercellular Adhesin. *Journal of Biological Chemistry*. 1998; 273 (29): 18586–18593.
14. Sonohara R., Muramatsu N., Ohshima H., Kondo T. Difference in surface properties between *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* as revealed by electrophoretic mobility measurements. *Biophysical chemistry*. 1995; 55 (3): 273–277.
15. Peschel A., Otto M., Jack R. W., Kalbacher H., Jung G., Gotz F. Inactivation of the *dlt* operon in *Staphylococcus aureus* confers sensitivity to defensins, protegrins, and other antimicrobial peptides. *Journal of Biological Chemistry*. 1999; 274 (13): 8405–8410.
16. Van Loosdrecht M. C., Lyklema J., Norde W., Schraa G., Zehnder A. The role of bacterial cell walls hydrophobicity in adhesion. *Applied and environmental microbiology*. 1987; 53 (8): 1893–1897.
17. Ghaedmohammadi S., Ahmadian G. The first report on the sortase-mediated display of bioactive protein A from *Staphylococcus aureus* (SpA) on the surface of the vegetative form of *Bacillus subtilis*. *Microbial Cell Factories*. 2021; 20: 1–11. doi: 10.1186/s12934-021-01701-4.
18. A Pathogen's Swiss Army Knife. Small Things Considered. URL: <https://schaechter.asmblog.org/schaechter/2009/03/a-pathogens-swiss-army-knife.html>.

19. Kopp U., Roos M., Wecke J., Labischinski H. Staphylococcal peptidoglycan interpeptide bridge biosynthesis: a novel antistaphylococcal target? *Microbial drug resistance*. 1996; 2 (1): 29–41. doi: 10.1089/mdr.1996.2.29.
20. Ambler R. P. The structure of β -lactamases. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*. 1980; 289 (1036): 321–31. doi: 10.1098/rstb.1980.0049.
21. Bonomo R. A. β -Lactamases: a focus on current challenges. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2017; 7 (1): a025239. doi: 10.1101/cshperspect. a025239.
22. Hedstrom L. Serine protease mechanism and specificity. *Chemical reviews*. 2002; 102 (12): 4501–4524. doi: 10.1021/cr000033x.
23. Palzkill T. Structural and mechanistic basis for extended-spectrum drug-resistance mutations in altering the specificity of TEM, CTX-M, and KPC β -lactamases. *Frontiers in molecular biosciences*. 2018; 5: 16. doi: 10.3389/fmolb.2018.00016.
24. Bryan L. E. Mechanisms of plasmid mediated drug resistance. *Plasmids and Transposons*. Academic Press, 1980): 57–81.
25. Jensen S. O., Lyon B. R. Genetics of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*. *Future microbiology*. 2009; 4 (5): 565–582.
26. Giesbrecht P., Kersten T., Maidhof H., Wecke J. Staphylococcal cell wall: morphogenesis and fatal variations in the presence of penicillin. *Microbiology and molecular biology reviews*. 1998; 62 (4): 1371–1414.
27. Walsh C., Wencewicz T. Antibiotics: challenges, mechanisms, opportunities. John Wiley & Sons, 2020.
28. Cho H., Uehara T., Bernhardt T. G. Beta-lactam antibiotics induce a lethal malfunctioning of the bacterial cell wall synthesis machinery. *Cell*. 2014; 159 (6): 1300–1311.
29. Massova I., Mobashery S. Kinship and diversification of bacterial penicillin-binding proteins and β -lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998; 42 (1): 1–17.
30. Lowy F. D. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of clinical investigation*. 2003; 111 (9): 1265–1273.
31. Hartman B. J., Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of bacteriology*. 1984; 158 (2): 513–516.
32. Peacock S. J., Paterson G. K. Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annual review of biochemistry*. 2015; 84 (1): 577–601.
33. Utsui Y., Yokota T. Role of an altered penicillin-binding protein in methicillin-and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1985; 28 (3): 397–403.
34. Lim D., Strynadka N. C. J. Structural basis for the β lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature structural biology*. 2002; 9 (11): 870–876.
35. Pinho M. G., de Lencastre H., Tomasz A. An acquired and a native penicillin-binding protein cooperate in building the cell wall of drug-resistant staphylococci. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001; 98 (19): 10886–10891.
36. Müller S., Wolf A. J., Iliev I. D., Berg B. L., Underhill D. M., Liu G. Y. Poorly cross-linked peptidoglycan in MRSA due to mecA induction activates the inflammasome and exacerbates immunopathology. *Cell host & microbe*. 2015; 18 (5): 604–612.
37. Paterson G. K., Harrison E. M., Holmes M. A. The emergence of mecC methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in microbiology*. 2014; 22 (1): 42–47.
38. DeLeo F. R., Otto M., Kreiswirth B. N., Chambers H. F. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Lancet*. 2010; 375 (9725): 1557–1568.
39. Uhlemann A. C., Otto M., Lowy F. D., DeLeo F. R. Evolution of community-and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infection, genetics and evolution*. 2014; (21): 563–574.
40. Kim C., Mwangi M., Chung M., Milheirço C., de Lencastre H., Tomasz A. The mechanism of heterogeneous beta-lactam resistance in MRSA: key role of the stringent stress response // *PLoS One*. 2013; 8 (12): e82814.
41. Saravolatz L. D., Stein G. E., Johnson L. B. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical infectious diseases*. 2011; 52 (9): 1156–1163.
42. Long S. W., Olsen R. J., Mehta S. C., Palzkill T., Cernoch P. L., Perez K. K., Musick W. L., Rosato A. E., Musser J. M. PBP2a mutations causing high-level ceftaroline resistance in clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014; 58 (11): 6668–6674.
43. Lahiri S. D., Alm R. A. Potential of *Staphylococcus aureus* isolates carrying different PBP2a alleles to develop resistance to ceftaroline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016; 71 (1): 34–40.
44. Schaumburg F., Peters G., Alabi A., Becker K., Idelevich E. A. Missense mutations of PBP2a are associated with reduced susceptibility to ceftaroline and ceftobiprole in African MRSA. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016; 71 (1): 41–44.
45. Zeng D., Debabov D., Hartsell T. L., Cano R. J., Adams S., Schuyler J. A., McMillan R., Pace J. L. Approved glycopeptide antibacterial drugs: mechanism of action and resistance. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016; 6 (12): a026989.

46. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clinical infectious diseases*. 2006; 42 (Supplement_1): S25–S34.
47. Gardete S., Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *The Journal of clinical investigation*. 2014; 124 (7): 2836–2840.
48. Arbeit R. D., Maki D., Tally F. P., Campanaro E., Eisenstein B. I., Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38 (12): 1673–1681.
49. Bayer A. S., Schneider T., Sahl H. G. Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: role of the cell membrane and cell wall. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013; 1277 (1): P. 139–158.
50. Miller W. R., Bayer A. S., Arias C. A. Mechanism of action and resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus* and enterococci. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016; 6 (11): a026997.
51. Ernst C. M., Staubitz P., Mishra N. N., Yang S. J., Hornig G., Kalbacher H., Bayer A. S., Kraus D., Peschel A. The bacterial defensin resistance protein MprF consists of separable domains for lipid lysinylation and antimicrobial peptide repulsion. *PLoS pathogens*. 2009; 5 (11): e1000660.
52. Ernst C. M., Peschel A. Broad-spectrum antimicrobial peptide resistance by MprF-mediated aminoacylation and flipping of phospholipids. *Molecular microbiology*. 2011; 80 (2): 290–299.
53. Wilson D. N. The A–Z of bacterial translation inhibitors. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 2009; 44 (6): 393–433.
54. Wilson D. N. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance // *Nature Reviews Microbiology*. 2014; 12 (1): 35–48.
55. Arenz S., Wilson D. N. Bacterial protein synthesis as a target for antibiotic inhibition. *Cold spring harbor perspectives in medicine*. 2016; 6 (9): a025361.
56. Thomas C. M., Hothersall J., Willis C. L., Simpson T. J. Resistance to and synthesis of the antibiotic mupirocin. *Nature Reviews Microbiology*. 2010; 8 (4): 281–289.
57. Nguyen F., Starosta A. L., Arenz S., Sohmen D., Dönhöfer A., Wilson D. N. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. *Biological chemistry*. 2014; 395 (5): 559–575.
58. Piddock L. J. V. Multidrug-resistance efflux pumps? not just for resistance. *Nature Reviews Microbiology*. 2006; 4 (8): 629–636.
59. Chopra I., Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and molecular biology reviews*. 2001; 65 (2): 232–260.
60. Testa R. T., Petersen P. J., Jacobus N. V., Sum P. E., Lee V. J., Tally F. P. In vitro and in vivo antibacterial activities of the glycylcyclines, a new class of semisynthetic tetracyclines. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1993; 37 (11): 2270–2277.
61. McAleese F., Petersen P., Ruzin A., Dunman P. M., Murphy E., Projan S. J., Bradford P. A. A novel MATE family efflux pump contributes to the reduced susceptibility of laboratory-derived *Staphylococcus aureus* mutants to tigecycline. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005; 49 (5): 1865–1871.
62. Beabout K., Hamnerstrom T. G., Perez A. M., Magalhães B. F., Prater A. G., Clements T. P., Arias C. C., Saxer G., Shamoo Y. The ribosomal S10 protein is a general target for decreased tigecycline susceptibility // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015; 59 (9): 5561–5566.
63. Cox G., Ejim L., Stogios P. J., Koteva K., Bordeleau E., Evdokimova E., Sieron A. O., Savchenko A., Serio A. W., Krause K. M., Wright G. D. Plazomicin retains antibiotic activity against most aminoglycoside modifying enzymes. *ACS infectious diseases*. 2018; 4 (6): 980–987.
64. Ramirez M. S., Tolmasky M. E. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug resistance updates*. 2010; 13 (6): 151–171.
65. Long K. S., Vester B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012; 56 (2): 603–612.
66. Locke J. B., Zurenko G. E., Shaw K. J., Bartizal K. Tedizolid for the management of human infections: in vitro characteristics. *Clinical infectious diseases*. 2014; 58 (suppl_1): S35–S42.
67. Crotty M. P., Krekel T., Burnham C. A. D., Ritchie D. J. New gram-positive agents: the next generation of oxazolidinones and lipoglycopeptides // *Journal of clinical microbiology*. 2016; 54 (9): 2225–2232.
68. Schwarz S., Shen J., Kadlec K., Wang Y., Michael G. B., Feßler A. T., Vester B. Lincosamides, streptogramins, phenicols, and pleuromutilins: mode of action and mechanisms of resistance. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016; 6 (11): a027037.
69. Allington D. R., Rivey M. P. Quinupristin/dalfopristin: a therapeutic review. *Clinical therapeutics*. 2001; 23 (1): 24–44.
70. Shore A. C., Lazaris A., Kinnevey P. M., Brennan O. M., Brennan G. I., O'Connell B., Feßler A. T., Schwarz S., Coleman D. C. First report of cfr-carrying plasmids in the pandemic sequence type 22 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* staphylococcal cassette chromosome mec type IV clone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016; 60 (5): 3007–3015.
71. Kehrenberg C., Schwarz S., Jacobsen L., Hansen L. H., Vester B. A new mechanism for chloramphenicol, florfenicol and clindamycin resistance: methylation of 23S ribosomal RNA at A2503. *Molecular microbiology*. 2005; 57 (4): 1064–1073.

72. Kehrenberg C., Meunier D., Targant H., Cloeckaert A., Schwarz S., Madec J. Y. Plasmid-mediated florfenicol resistance in *Pasteurella trehalosi*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006; 58 (1): 13–17.
73. Foster T. J. Plasmid-determined resistance to antimicrobial drugs and toxic metal ions in bacteria. *Microbiological reviews*. 1983; 47 (3): 361–409.
74. Allignet J., El Solh N. Comparative analysis of staphylococcal plasmids carrying three streptogramin-resistance genes: vat–vgb–vga. *Plasmid*. 1999; 42 (2): 134–138.
75. Haroche J., Morvan A., Davi M., Allignet J., Bimet F., El Solh N. Clonal diversity among streptogramin A-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in French hospitals. *Journal of clinical microbiology*. 2003; 41 (2): 586–591.
76. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995; 39 (3): 577–585.
77. Roberts M. C., Sutcliffe J., Courvalin P., Jensen L. B., Rood J., Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999; 43 (12): 2823–2830.
78. Sharkey L. K. R., Edwards T. A., O'Neill A. J. ABC-F proteins mediate antibiotic resistance through ribosomal protection. *MBio*. 2016; 7 (2): 10.1128/mbio.01975-15.
79. Wilson D. N. The ABC of ribosome-related antibiotic resistance. *MBio*. 2016; 7 (3): P. 10.1128/mbio.00598-16.
80. Andriole V. T. The quinolones: past, present, and future. *Clinical infectious diseases*. 2005; 41 (Supplement_2): S113–S119.
81. Wang J. C. *Annals Reviews. Biochemistry*. 1996; 65: 635.
82. Hooper D. C. Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci. *The Lancet infectious diseases*. 2002; 2 (9): 530–538.
83. Hooper D. C., Jacoby G. A. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Annals of the New York academy of sciences*. 2015; 1354 (1): 12–31.
84. Andersson D. I., Hughes D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nature Reviews Microbiology*. 2014; 12 (7): 465–478.
85. Nagel M., Reuter T., Jansen A., Szekat C., Bierbaum G. Influence of ciprofloxacin and vancomycin on mutation rate and transposition of IS256 in *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Medical Microbiology*. 2011; 301 (3): 229–236.
86. Yu J. L., Grinius L., Hooper D. C. NorA functions as a multidrug efflux protein in both cytoplasmic membrane vesicles and reconstituted proteoliposomes. *Journal of bacteriology*. 2002; 184 (5): 1370–1377.
87. Truong-Bolduc Q. C., Dunman P. M., Strahilevitz J., Projan S. J., Hooper D. C. MgrA is a multiple regulator of two new efflux pumps in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*. 2005; 187 (7): 2395–2405.
88. Truong-Bolduc Q. C., Strahilevitz J., Hooper D. C. NorC, a new efflux pump regulated by MgrA of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006; 50 (3): 1104–1107.
89. Lesch J. E. *The first miracle drugs: how the sulfa drugs transformed medicine*. Oxford University Press; 2007.
90. Wormser G. P., Keusch G. T., Heel R. C. Co-trimoxazole (Trimethoprim-sulfamethoxazole) an updated review of its antibacterial activity and clinical efficacy. *Drugs*. 1982; 24: 459–518.
91. Hampele I. C., D'Arcy A., Dale G. E., Kostrewa D., Nielsen J., Oefner C., Page M. G., Schönfeld H. J., Stüber D., Then R. L. Structure and function of the dihydropteroate synthase from *Staphylococcus aureus*. *Journal of Molecular Biology*. 1997; 268 (1): 21–30.
92. Hitchings G. H., Burchall J. J. Inhibition of folate biosynthesis and function as a basis for chemotherapy. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. 1965; 27: 417–468.
93. Goldberg E., Bishara J. Contemporary unconventional clinical use of co-trimoxazole. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012; 18 (1): 8–17.
94. Dale G. E., Broger C., D'Arcy A., Hartman P. G., DeHoogt R., Jolidon S., Kompis I., Labhardt A. M., Langen H., Locher H., Page M. G., Stüber D., Then R. L., Wipf B., Oefner C. A single amino acid substitution in *Staphylococcus aureus* dihydrofolate reductase determines trimethoprim resistance. *Journal of Molecular Biology*. 1997; 266 (1): 23–30.
95. Rouch D. A., Messerotti L. J., Loo L. S. L., Jackson C. A., Skurray R. A. Trimethoprim resistance transposon Tn4003 from *Staphylococcus aureus* encodes genes for a dihydrofolate reductase and thymidylate synthetase flanked by three copies of IS257. *Molecular microbiology*. 1989; 3 (2): 161–175.
96. Kadlec K., Schwarz S. Identification of a novel trimethoprim resistance gene, dfrK, in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 strain and its physical linkage to the tetracycline resistance gene tet (L). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009; 53 (2): 776–778.
97. Sekiguchi J., Tharavichitkul P., Miyoshi-Akiyama T., Chupia V., Fujino T., Araake M., Irie A., Morita K., Kuratsuji T., Kirikae T. Cloning and characterization of a novel trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase from a nosocomial isolate of *Staphylococcus aureus* CM. S2 (IMCJ1454). *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005; 49 (9): 3948–3951.

98. den Heijer C. D. J., van Bijnen E. M. E., Paget W. J., Pringle M., Goossens H., Bruggeman C. A., Schellevis F. G., Stobberingh E. E., APRES Study Team. Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including meticillin-resistant *S. aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study. *The Lancet infectious diseases*. 2013; 13 (5): 409–415.
99. Nurjadi D., Olalekan A. O., Layer F., Shittu A. O., Alabi A., Ghebremedhin B., Schaumburg F., Hofmann-Eifler J., van Genderen P. J. J., Caumes E., Fleck R., Mockenhaupt F. P., Herrmann M., Kern W. V., Abdulla S., Grobusch M. P., Kremsner P. G., Wolz C., Zanger P. Emergence of trimethoprim resistance gene *dfpG* in *Staphylococcus aureus* causing human infection and colonization in sub-Saharan Africa and its import to Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; 69 (9): 2361–2368.
100. Nurjadi D., Schäfer J., Friedrich-Jänicke B., Mueller A., Neumayr A., Calvo-Cano A., Goorhuis A., Molhoek N., Lagler H., Kantele A., van Genderen P. J. J., Gascon J., Grobusch M. P., Caumes E., Hatz C., Fleck R., Mockenhaupt F. P., Zanger P. Predominance of *dfpG* as determinant of trimethoprim resistance in imported *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015; 21 (12): 1095.e5–1095.e9.
101. Reshedko G. K., Avdeeva T. G., Ivanchik N. V., and Shunzhas O. S. Antibiotic resistance of *S. aureus* strains isolated from young children with skin and soft tissue infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2009; 11 (4): 356–361.
102. Oefner C., Bandera M., Haldimann A., Laue H., Schulz H., Mukhija S., Parisi S., Weiss L., Lociuero S., Dale G. E. Increased hydrophobic interactions of iclaprim with *Staphylococcus aureus* dihydrofolate reductase are responsible for the increase in affinity and antibacterial activity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009; 63 (4): 687–698.
103. Krievins D., Brandt R., Hawser S., Hadvary P., Islam K. Multicenter, randomized study of the efficacy and safety of intravenous iclaprim in complicated skin and skin structure infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009; 53 (7): 2834–2840.
104. Campbell E. A., Korzheva N., Mustaev A., Murakami K., Nair S., Goldfarb A., Darst S. A. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell*. 2001; 104 (6): 901–912.
105. Aubry-Damon H., Soussy C. J., Courvalin P. Characterization of mutations in the *rpoB* gene that confer rifampin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998; 42 (10): 2590–2594.
106. Wichelhaus T. A., Schäfer V., Brade V., Böddinghaus B. Molecular characterization of *rpoB* mutations conferring cross-resistance to rifamycins on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999; 43 (11): 2813–2816.
107. Russell C. D., Lawson McLean A., Saunders C., Laurenson I. F. Adjunctive rifampicin may improve outcomes in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review. *Journal of Medical Microbiology*. 2014; 63 (6): 841–848.
108. Parsons J. B., Rock C. O. Is bacterial fatty acid synthesis a valid target for antibacterial drug discovery? *Current Opinion in Microbiology*. 2011; 14 (5): 544–549.
109. Yao J., Rock C. O. Resistance mechanisms and the future of bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI) antibiotics. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016; 6 (3): a027045.
110. Payne D. J., Miller W. H., Berry V., Brosky J., Burgess W. J., Chen E., DeWolf Jr. W. E., Fosberry A. P., Greenwood R., Head M. S., Heerding D. A., Janson C. A., Jaworski D. D., Keller P. M., Manley P. J., Moore T. D., Newlander K. A., Pearson S., Polizzi B. J., Qiu X., Rittenhouse S. F., Slater-Radosti C., Salyers K. L., Seefeld M. A., Smyth M. G., Takata D. T., Uzinskis I. N., Vaidya K., Wallis N. G., Winram S. B., Yuan C. K. Y., Huffman W. F. Discovery of a novel and potent class of FabI-directed antibacterial agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002; 46 (10): 3118–3124.
111. Kaplan N., Albert M., Awrey D., Bardouniotis E., Berman J., Clarke T., Dorsey M., Hafkin B., Ramnauth J., Romanov V., Schmid M. B., Thalakada R., Yethon J., Pauls H. W. Mode of action, in vitro activity, and in vivo efficacy of AFN-1252, a selective antistaphylococcal FabI inhibitor. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012; 56 (11): 5865–5874.
112. Flamm R. K., Rhomberg P. R., Kaplan N., Jones R. N., Farrell D. J. Activity of Debio1452, a FabI inhibitor with potent activity against *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* spp., including multidrug-resistant strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015; 59 (5): 2583–2587.
113. Latimer J., Forbes S., McBain A. J. Attenuated virulence and biofilm formation in *Staphylococcus aureus* following sublethal exposure to triclosan // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012; 56 (6): 3092–3100.
114. Heath R. J., Rubin J. R., Holland D. R., Zhang E., Snow M. E., Rock C. O. Mechanism of triclosan inhibition of bacterial fatty acid synthesis. *Journal of Biological Chemistry*. 1999; 274 (16): 11110–11114.
115. Furi L., Haigh R., Al Jabri Z. J., Morrissey I., Ou H. Y., León-Sampedro R., Martínez J. L., Coque T. M., Oggioni M. R. Dissemination of novel antimicrobial resistance mechanisms through the insertion sequence mediated spread of metabolic genes. *Frontiers in Microbiology*. 2016; 7: 1008.
116. Park H. S., Yoon Y. M., Jung S. J., Kim C. M., Kim J. M., Kwak J. H. Antistaphylococcal activities of CG400549, a new bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI) inhibitor. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007; 60 (3): 568–574.

117. Escaich S., Prouvensier L., Saccomani M., Durant L., Oxoby M., Gerusz V., Moreau F., Vongsouthi V., Maher K., Morrissey I., Soulama-Mouze C. The MUT056399 inhibitor of FabI is a new antistaphylococcal compound. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011; 55 (10): 4692–4697.
118. Adams D. W., Errington J. Bacterial cell division: assembly, maintenance and disassembly of the Z ring. *Nature Reviews Microbiology*. 2009; 7 (9): 642–653.
119. Pinho M. G., Kjos M., Veening J. W. How to get (a) round: mechanisms controlling growth and division of coccoid bacteria. *Nature reviews microbiology*. 2013; 11 (9): 601–614.
120. Haydon D. J., Stokes N. R., Ure R., Galbraith G., Bennett J. M., Brown D. R., Baker P. J., Barynin V. V., Rice D. W., Sedelnikova S. E., Heal J. R., Sheridan J. M., Aiwale S. T., Chauhan P. K., Srivastava A., Taneja A., Collins I., Errington J., Czaplewski L. G. An inhibitor of FtsZ with potent and selective anti-staphylococcal activity. *Science*. 2008; 321 (5896): 1673–1675.
121. Andreu J. M., Schaffner-Barbero, C., Huecas S., Alonso D., Lopez-Rodriguez M. L., Ruiz-Avila L. B., Núñez-Ramírez R., Llorca O., Martín-Galiano A. J. The antibacterial cell division inhibitor PC190723 is an FtsZ polymer-stabilizing agent that induces filament assembly and condensation. *Journal of Biological Chemistry*. 2010; 285 (19): 14239–14246.
122. Tan C. M., Therien A. G., Lu J., Lee S. H., Caron A., Gill C. J., Lebeau-Jacob C., Benton-Perdomo L., Monteiro J. M., Pereira P. M., Elsen N. L., Wu J., Deschamps K., Petcu M., Wong S., Daigneault E., Kramer S., Liang L., Maxwell E., Claveau D., Vaillancourt J., Skorey K., Tam J., Wang H., Meredith T. C., Sillaots S., Wang-Jarantow L., Ramtohul Y., Langlois E., Landry F., Reid J. C., Parthasarathy G., Sharma S., Baryshnikova A., Lumb K. J., Pinho M. G., Soisson S. M., Roemer T. Restoring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* susceptibility to β -lactam antibiotics. *Science translational medicine*. 2012; 4 (126): 126ra35–126ra35.
123. Ling L. L., Schneider T., Peoples A. J., Spoering A. L., Engels I., Conlon B. P., Mueller A., Schäberle T. F., Hughes D. E., Epstein S., Jones M., Lazarides L., Steadman V. A., Cohen D. R., Felix C. R., Fetterman K. A., Millett W. P., Nitti A. G., Zullo A. M., Chen C., Lewis K. A new antibiotic kills pathogen without detectable resistance. *Nature*. 2015; 517 (7535): 455–459.
124. Homma T., Nuxoll A., Gandt A. B., Ebner P., Engels I., Schneider T., Götz F., Lewis K., Conlon B. P. Dual targeting of cell wall precursors by teixobactin leads to cell lysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016; 60 (11): 6510–6517.
125. Nesme J., Simonet P. The soil resistome: a critical review on antibiotic resistance origins, ecology and dissemination potential in telluric bacteria. *Environmental Microbiology*. 2015; 17 (4): 913–930.
126. Pasquina L. W., Santa Maria J. P., Walker S. Teichoic acid biosynthesis as an antibiotic target. *Current Opinion in Microbiology*. 2013; 16 (5): 531–537.
127. Sewell E. W. C., Brown E. D. Taking aim at wall teichoic acid synthesis: new biology and new leads for antibiotics. *The Journal of Antibiotics*. 2014; 67 (1): 43–51.
128. Swoboda J. G., Meredith T. C., Campbell J., Brown S., Suzuki T., Bollenbach T., Malhowski A. J., Kishony R., Gilmore M. S., Walker S. Discovery of a small molecule that blocks wall teichoic acid biosynthesis in *Staphylococcus aureus*. *ACS Chemical Biology*. 2009; 4 (10): 875–883.
129. Wang H., Gill C. J., Lee S. H., Mann P., Zuck P., Meredith T. C., Murgolo N., She X., Kales S., Liang L., Liu J., Wu J., Maria J. S., Su J., Pan J., Hailey J., McGuinness D., Tan C. M., Flattery A., Walker S., Black T., Roemer T. Discovery of wall teichoic acid inhibitors as potential anti-MRSA β -lactam combination agents. *Chemistry & biology*. 2013; 20 (2): 272–284.
130. Richter S. G., Elli D., Kim H. K., Hendrickx A. P., Sorg J. A., Schneewind O., Missiakas D. Small molecule inhibitor of lipoteichoic acid synthesis is an antibiotic for Gram-positive bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013; 110 (9): 3531–3536.

Информация об авторах

И. С. Степаненко, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0001-5793-438X, e-mail: ymahkina@mail.ru;

В. А. Косов, аспирант кафедры микробиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID 0009-0005-4254-3868, e-mail: slava.kosov.1999@bk.ru;

Л. В. Михайлова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0009-1432-048X, e-mail: L.V.Vasilenko@mail.ru;

А. С. Тимофеева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0009-7483-7245, e-mail: annapitersen@mail.ru.

Information about the authors

I. S. Stepanenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0001-5793-438X, e-mail: ymahkina@mail.ru;

V. A. Kosov, postgraduate student, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID 0009-0005-4254-3868, e-mail: slava.kosov.1999@bk.ru;

L. V. Mikhailova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0009-1432-048X, e-mail: L.V.Vasilenko@mail.ru;

A. S. Timofeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0009-7483-7245, e-mail: annapitersen@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 10.09.2024; одобрена после рецензирования 02.06.2025; принята к публикации 26.06.2025.

The article was submitted 10.09.2024; approved after reviewing 02.06.2025; accepted for publication 26.06.2025.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Научная статья

УДК 616.381-002-079.4

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-51-60>

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Султан Ризванович Шамхалов¹, Виктор Ардоваздович Зурнаджьянц¹,
Элдар Абдурагимович Кчибеков¹, Казим Гусейнович Гасанов¹,
Надия Рафаэлевна Лукманова²

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Областной онкологический диспансер, Астрахань, Россия

Аннотация. В последнее время отмечается увеличение числа пациентов с хронической почечной недостаточностью, наряду с неуклонным общим ростом количества больных, находящихся на программном гемодиализе, а острый панкреатит остается ведущим диагнозом при госпитализации. Однако отсутствуют единые взгляды на диагностические и лечебные мероприятия у данной группы больных. Неутешительны показатели неблагоприятного исхода и осложнений при хирургических вмешательствах у пациентов, находящихся на гемодиализе. Комплексный диагностический подход с учетом анамнеза, клинико-лабораторных данных, инструментальных исследований позволяет дифференцировать форму острого панкреатита и выбрать рациональную тактику лечебных мероприятий. В то же время отсутствие единых диагностических критериев подводит клиницистов к поиску оптимальных клинико-лабораторных данных в стратификации форм острого панкреатита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

Ключевые слова: диагностика, острый панкреатит, программный гемодиализ, маркеры

Для цитирования: Шамхалов С. Р., Зурнаджьянц В. А., Кчибеков Э. А., Гасанов К. Г., Лукманова Н. Р. Диагностические критерии острого панкреатита в хирургической практике у пациентов, находящихся на программном гемодиализе // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 2. С. 51–60. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-51-60>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

DIAGNOSTIC CRITERIA OF ACUTE PANCREATITIS IN SURGICAL PRACTICE IN PATIENTS, THOSE UNDERGOING PROGRAMMED HEMODIALYSIS

Sultan R. Shamkhalov¹, Viktor A. Zurnadzhants¹,
Eldar A. Kchibekov¹, Kazim H. Gasanov¹, Nadiya R. Lukmanova²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Regional Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia

Abstract. Recently, there has been an increase in the number of hospitalizations of patients with chronic renal insufficiency, along with a steady general increase in the number of patients undergoing programmed hemodialysis. In addition, acute pancreatitis often remains the leading diagnosis during hospitalization, but there is no consensus on diagnostic and therapeutic measures for this group of patients. The data on adverse outcomes and complications from surgical interventions in patients undergoing hemodialysis are also disappointing. A comprehensive diagnostic approach, taking into account medical history, clinical and laboratory data, and instrumental studies, makes it possible to differentiate the form of acute pancreatitis and choose a rational treatment strategy. At the same time, the lack of uniform diagnostic criteria leads clinicians to search for optimal clinical and laboratory data in the stratification of forms of acute pancreatitis in patients undergoing programmed hemodialysis. A comprehensive assessment of the severity of acute pancreatitis against the background of comorbid renal pathology provides reliable diagnostic data.

Key words: diagnosis, acute pancreatitis, programmatic hemodialysis, markers

For citation: Shamkhalov S. R., Zurnajyants V. A., Kchibekov E. A., Gasanov K. G., Lukmanova N. R. Diagnostic criteria of acute pancreatitis in surgical practice in patients undergoing programmed hemodialysis. Astrakhan Medical Journal. 2025. 20 (2): 51–60. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-51-60> (In Russ.).

Введение. Анализ данных крупных современных исследований показывает, что, несмотря на усовершенствованные подходы к диагностике и лечению острого панкреатита (ОП), неблагоприятные исходы находятся на уровне 3 %, в послеоперационном периоде летальность достигает 12,9 %, при панкреонекрозе – 70 %. ОП сохраняет лидирующее место по частоте госпитализаций в хирургический стационар, а в 10 % из них применяют оперативную тактику лечения [1–4].

По данным Всемирной организации здравоохранения, ХПН является важной медицинской и социальной проблемой. В Российской Федерации регистрируется ускоренный рост числа пациентов с почечной дисфункцией, особенно больных, которые получают заместительную почечную терапию (ЗПТ). Данная проблема затрагивает не только узкопрофильных врачей, занимающихся коррекцией почечной недостаточности, но и врачей смежных специальностей [5–8].

В последнее время отмечается рост частоты госпитализаций пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на программном гемодиализе (ПГ) с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Нередко ОП остается ведущим диагнозом при госпитализации, однако отсутствуют единые взгляды на диагностику и терапию данных больных. Неутешительны также данные о неблагоприятных исходах и осложнениях от хирургических вмешательств у пациентов, находящихся на гемодиализе [5–9].

Основными факторами, обуславливающими важность данной проблемы, являются высокая распространенность ХПН среди заболеваний мочевыделительной системы. Практически каждый десятый человек на земле имеет более или менее выраженные симптомы почечной дисфункции. Высокая вероятность развития осложнений у пациентов с заболеваниями почек, рост летальных исходов, которые варьируют от 1 до 5 %, также играют важную роль в акцентировании внимания на данную патологию. Кроме того, высокая стоимость лечения пациентов с ХПН заставляет медицинское сообщество искать новые пути лечения заболевания почек, профилактики их осложнений. По данным российских исследований, около 50 тыс. пациентов с почечной дисфункцией нуждаются в ЗПТ, около 80 % пациентов данной группы получают терапию методом ПГ, которая является длительной и нередко пожизненной процедурой [6–9].

Наиболее характерно для развития ХПН вовлечение в патологический процесс других органов и систем, особенно в терминальной стадии ХБП. У пациентов получающие ПГ, нередки случаи поражения ЖКТ, которые возникают при действии специфических уремических токсинов на органы мишени. Поэтому необходимо акцентировать внимание клиницистов на развитие изменений азотистого и электролитного равновесия при уремии у пациентов с патологией ЖКТ. Дифференциальная диагностика на основании этиопатогенетических факторов заболеваний ЖКТ у более 90 % больных, получающих ЗПТ, весьма затруднена [5–10].

Следует отметить, что проявление сопутствующих соматических заболеваний у пациентов с ХПН, особенно с увеличением возраста больных и длительностью ЗПТ, значительно усугубляет прогноз заболевания, повышает риск летальности [11–14].

Неблагоприятные исходы течения ОП на фоне проводимого консервативного лечения определяются поздней диагностической визуализацией деструктивных изменений в поджелудочной железе (ПЖ), отсроченным выбором оперативной тактики лечения, а также влиянием анестезиологической и хирургической агрессии на исходы при тяжелом течении ОП [15–18].

Однако в хирургической практике остается дискуссионным вопрос рационального определения временных рамок выбора продолжения консервативной тактики лечения или ранних оперативных вмешательств, а также вопросы выбора лапароскопии или лапаротомии, существенно влияющие на исходы течения ОП [18–20].

Немаловажную экономическую и практическую роль в благоприятном исходе ОП играет комплексный подход на этапе интенсивной терапии, где проводится непрерывный мониторинг за жизненно важными системами, стабилизация соматического статуса, подготовка к хирургическому лечению и периоперационному мониторингу [21, 22].

Пациенты, находящиеся на диализной терапии, подвержены высокой степени риска развития ОП. Данный факт связан с непосредственным влиянием и использованием диализата в процедурах

ПГ, сниженным почечным клиренсом, тяжелым соматическим фоном и возрастными особенностями, а также отсутствие оценки качества проводимых процедур гемодиализа [23, 24].

Диагностические подходы ОП складываются с учетом анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, а полиморфность клинических проявлений нередко не решает вопрос в определении стерильного или инфицированного ОП [9, 10, 18, 20, 23, 24].

Наиболее стандартными лабораторными исследованиями для ранней диагностики ОП являются: лейкоцитоз, лейкоцитарный индекс, концентрация ферментов крови, уровень азотемии. Наиболее специфичным и рутинным маркером в диагностике ОП является сывороточная альфа-амилаза (в норме от 25 до 220 МЕ/л), референтные значения которой повышаются при активизации воспаления в поджелудочной железе [18, 19, 23, 24].

В первые дни течения ОП диагностически значимо увеличивается уровень липазы в сыворотке крови (в норме от 0 до 190 МЕ/л), что характеризует острый воспалительный процесс в ПЖ. На фоне адекватной терапии данный маркер имеет тенденцию к снижению концентраций и достижению нормальных значений, что может служить прогностическим критерием правильного выбора тактики лечения. Дублирующим диагностическим маркером по характеру прогнозирования развития ОП используют фермент эластазу-1, которая также в разы повышается при ОП и имеет тенденцию к снижению при разрешении острой фазы воспаления в ПЖ [2, 9, 15, 16, 24].

Для прогноза исходов лечения ОП при ХПН недостаточно использовать концентрацию амилазы и липазы в сыворотке крови. У данных больных необходимо применять комплексное исследование, включающее инструментальное исследование и определение уровня выраженности уремической интоксикации [11, 12, 23, 24].

Трудности лечения соматической патологии у больных ХПН связаны с недостаточным объемом клинико-лабораторных и инструментальных методов объективной оценки степени выраженности патологического процесса. Поэтому на первый план выступает проблема своевременной диагностики ОП у пациентов с коморбидным фоном, особенно с ХПН, находящихся на ПГ [9, 12, 13, 20, 23–25].

В связи с этим поиск новых диагностических критериев выраженности воспалительного процесса в органах брюшной полости (ОБП) и степени уремической интоксикации является актуальной задачей, которая, по мнению многих авторов, может решаться с помощью исследований иммунохимического ответа и острофазной реакции организма [5, 9, 20, 25].

Немаловажную роль в системном воспалительном ответе играют белки острой фазы (БОФ), обладающие иммуномодулирующим, бактерицидным действием, что позволяет использовать диагностические тест-системы в клинической практике. По сведениям авторов, белки-реактанты используются в диагностике заболеваний ОБП, прогнозировании деструкции и тяжести состояния пациента, что позволяет своевременно определиться с выбором тактики лечения пациентов [9, 18–20, 25, 26].

Высокая специфичность и чувствительность БОФ определяется участием их во всех фазах воспаления и иммунного ответа, что позволяет разработать специфические лабораторные тесты для диагностики патологических состояний хирургического профиля [9, 25, 26].

Внедрение в клиническую практику чувствительных тест-систем для диагностики воспалительного процесса, прогнозирования осложненного течения заболевания, контроля за эффективностью лечения позволяет клиницистам своевременно определиться с тактикой ведения больного. Немаловажным критерием внедрения в клиническую практику является доступность разработанных тест-систем, которая позволит широко использовать их в практической медицине [26–31].

В диагностике различных форм ОП исследуют уровни БОФ, в частности С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови (в норме менее 5 мг/л), который отвечает за запуск первой фазы воспаления. В диагностическом эквиваленте оценка референтных значений прокальцитонина (в норме не более 0,05 нг/мл), который характеризует инфицированную стадию течения ОП. Высокий уровень прокальцитонина (ПКТ) характеризует присоединение бактериальной инфекции и развитие септического состояния [3, 30–34]. Однако применение в диагностике инфицированного панкреонекроза СРБ и ПКТ у пациентов с ХПН имеет низкую специфичность и требует дополнительного анализа [35].

Общеизвестным диагностическим маркером почечной дисфункции является гиперазотемия, выраженная при ХБП, при которой оценивают концентрацию креатинина и мочевины крови. Креатинин является конечным продуктом превращения креатинфосфата в мышечной ткани. Концентрация этого азотистого метаболита в сыворотке крови зависит от синтеза мышечной ткани и выведения из организма. Повышение уровня данного маркера в сыворотке крови чаще свидетельствует о пониженной фильтрации почечных клубочков и низкой выделительной функции почек. Экскреция

креатинина изменяется при нарушении метаболических процессов в мышечной ткани. При развитии почечной недостаточности уровень сывороточного креатинина значительно повышается [18, 20, 36, 37].

Мочевина – азотсодержащий белок, является конечным продуктом белкового обмена и продуцируется в клетках печени. С током крови мочевина фильтруется почечными клубочками и выводится из организма. Практически 90 % выводится из организма мочевыделительной системой, а оставшая часть через ЖКТ и кожу. Повышение концентрации мочевины в сыворотке крови свидетельствует о недостаточной клубочковой фильтрации, поэтому определение изменения уровня мочевины в сыворотке крови используются для определения выделительной функции почек. Концентрация сывороточной мочевины может снижаться при заболевании печени, свидетельствуя о повреждении гепатоцитов, а повышение концентрации мочевины в сыворотке крови диагностирует нарушение почечной функции. На концентрацию сывороточной мочевины могут влиять как экзогенные и эндогенные факторы, в частности усиленный распад белка, низкобелковая диета, употребление богатой белком пищи, катаболизм белка, уровень гломерулярной фильтрации, возраст пациента. Однако исследования показали низкую информативность данных маркеров при почечной дисфункции и их зависимость от воздействия внешних факторов [20, 36, 37].

В последнее время для раннего выявления почечной дисфункции при ХПН в хирургической практике активно используется оценка уровня β 2-микроглобулина (β 2-МГ), а также предпринимаются попытки оценки диагностической значимости β 2-МГ при остром почечном повреждении [9, 38, 39].

В второй половине XX века I. Berggard и A. Veam исследовали низкомолекулярный β 2-МГ, который был выделен из мочи пациентов с нарушением канальцевой дисфункции. Масса β 2-МГ составляет 11815 кДа и находится на поверхности в ядродержащих клетках. Данный белок участвует в системе гомеостаза железа, находится в печеночных клетках, в тонкой и толстой кишке. В норме концентрация β 2-МГ в моче составляет не более 0,1 % от общей концентрации в организме. Постепенное повышение уровня β 2-МГ происходит при беременности, особенно повышается его концентрация при эклампсии. Также следует отметить, что данный белок является более чувствительным маркером почечной дисфункции, чем концентрация креатинина и мочевины. Высокие концентрации β 2-МГ выявляются у детей с тяжелой рефлюкс-нефропатией, которая характеризуется деструктивным процессом в почках [9, 38–40].

Концентрация β 2-МГ по данным исследований возрастает при почечной патологии, особенно у пациентов с ПГ. Являясь средним молекулярным белком, β 2-МГ выводится на уровне клубочков почек, резорбция и метаболизм данного белка происходит в проксимальных канальцах. β 2-МГ свободно фильтруясь через клубочковую мембрану и адсорбируясь в проксимальных канальцах почек, в незначительных количествах содержится в моче. У пациентов, находящихся на ПГ, β 2-МГ элиминируется исключительно в почках, а нарушение функции почечных канальцев вызывает повышение уровня β 2-МГ в сыворотке крови, что служит диагностическим маркером уремической интоксикации и используется в мониторинге почечной дисфункции. Таким образом, β 2-МГ может расцениваться как альтернативный биомаркер, выявляющий степень выраженности патологического процесса в клубочках почечной ткани [20, 40, 41].

Наиболее доступным и активно используемым методом в клинической практике, является ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, позволяющее выявить характер воспаления в поджелудочной железе. Данный метод доступен для использования в плановом и экстренном порядке. Однако, несмотря на доступность и простоту УЗИ-исследования при ОП, информативность при деструктивном характере течения ОП недостаточна для определения тактики лечения [19, 42, 43].

Компьютерная томография (КТ) позволяет верифицировать объемные образования, наличие гнойно-деструктивных изменений не только в самой ПЖ, но и в парапанкреатических пространствах. А использование контраста при КТ более достоверно выявляет вовлеченность окружающих тканей и органов вокруг ПЖ в гнойно-деструктивный процесс. Высокую диагностическую информативность придает мультиспиральная КТ (МСКТ) в дифференциации стерильной или инфицированной формы ОП, площади некроза в ПЖ, а также о возможных рисках осложнений. Однако почечная недостаточность, аллергическая реакция на компоненты препаратов для контрастирования, лучевая нагрузка ограничивают использование КТ, МСКТ в диагностике ОП [21, 32, 44–47].

В свою очередь, используемые клиницистами шкалы оценки тяжести состояния и прогноза заболевания ОП у пациентов на ПГ не всегда могут объективно оценить тяжесть состояния больного. Используемая бальная шкала Джона Рэнсона для оценки тяжести ОП, которая подразумевает оценку 11 лабораторных параметров при госпитализации и в течение 48 часов (возраст, уровень глюкозы, количество лейкоцитов, уровень аспартаттрансаминазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гематокрит,

концентрацию РаО₂, мочевины крови) не раскрывает особенности этиологического и патогенетического механизма ОП у ПГ, а выжидательная тактика увеличивает риск развития неблагоприятного исхода [9, 20, 47].

Используемая в блоках интенсивной терапии шкала APACHE II, основанная на интерпретации 12 физиологических измерений и используемая в первые 24 часа после госпитализации, позволяет определить оценку тяжести состояния в динамике. Однако факт наличия ХПН подразумевает поиск ускоренных методик диагностики и прогнозирования тяжести состояния, а также выбора рациональной терапии с учетом имеющего соматического статуса [5, 9, 47].

Более стратифицированным для оценки тяжести ОП у больных, находящихся на ПГ на ранних стадиях при поступлении, является шкала BISAP, которая основана на анализе пяти клинических данных (возраст пациента, уровень мочевины, оценка уровня сознания по шкале Глазко, наличие синдрома системного воспалительного ответа, наличие плеврального выпота). Однако использование данной шкалы при почечной дисфункции (ПД) требует дополнительного исследования биомаркеров уремической интоксикации для определения необходимости диализной терапии [20, 47].

Сохраняются неутешительные результаты лечения больных с ОП у пациентов, находящихся на ПГ, несмотря на имеющийся арсенал хирургических технологий и интенсивной терапии, что подводит клиницистов к поиску новых возможностей персонализированного подхода в лечебной тактике данных больных. Высокочувствительные индикаторы, отражающие состояние воспалительного процесса и деструкции ПЖ у пациентов, находящихся на ПГ, позволяют своевременно начать этиотропную терапию [9, 21, 33, 38, 48, 49].

Выводы. Отсутствие единых диагностических критериев определения тяжести течения острого панкреатита у больных с хронической почечной недостаточностью, стимулирует исследователей к поиску абсолютных клиничко-лабораторных показателей степени выраженности воспаления в поджелудочной железе на фоне уремической интоксикации. Таким образом комплексный диагностический подход при остром панкреатите у больных, находящихся на программном гемодиализе, с учетом анамнеза, клиничко-лабораторных данных, инструментальных исследований, позволяющий дифференцировать форму острого панкреатита и выбрать рациональную тактику лечебных мероприятий, остается не разрешенной проблемой и требует дальнейшего изучения.

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. Ревишвили А. Ш., Оловянный В. Е., Сажин В. П., Марков П. В., Гогия Б. Ш., Горин Д. С., Ушаков А. А., Оруджева С. А., Кузнецова А. В., Шелина Н. В., Овечкин А. И. Хирургическая помощь в Российской Федерации. Москва, 2023. 186 с.
2. Гуликян Г. Н. Острый панкреатит в хирургической патологии в современной медицине // Московский хирургический журнал. 2022. № 2. С. 20–27. doi: 10.17238/2072-3180-2022-2-20-27.
3. Богданов С. Н., Мухин А. С., Волошин В. Н., Отдельнов Л. А. Вопросы классификации острого панкреатита: точка зрения практического хирурга // Пермский медицинский журнал 2020. Т. 37, № 1. С. 102–110. doi: 10.17816/pmj371102%110.
4. Singh A. K., Samanta J., Shukla J., Birda C. L., Dhar J., Gupta P., Kumar-M. P., Gupta V., Yadav T. D., Sinha S. K., Kochhar R. Impact of Different Patterns of Organ Failure on Mortality in Acute Necrotizing Panc. reatitis // Pancreas. 2021. Vol. 50 (7). P. 1030–1036. doi: 10.1097/MPA.0000000000001880.
5. Абрамова Е. Э., Королева И. Е., Тов Н. Л., Мовчан Д. А., Наборщиков Д. А. Факторы риска летальных исходов у больных на гемодиализе // Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. № 6. С. 15.
6. Томилина Н. А., Андрусев А. М., Перегудова Н. Г., Шинкарев М. Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным

- Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая // Нефрология и диализ. 2017. № 19 (4). С. 1–95. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95.
7. Webster A. C, Nagler E. V, Morton R. L, Masson P. Chronic Kidney Disease // *Lancet*. 2017. Vol. 389 (1007) P. 1238–1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
8. Бикбов Б. Т. Томолина Н. А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества // Нефрология и диализ. 2016. Т. 18, № 2. С. 123–127.
9. Зурнаджянц В. А., Кчибеков Э. А., Гасанов К. Г. К вопросу современной диагностики уремического панкреатита и деструктивного панкреатита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ) // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2021. № 79 (3). С. 133–136. doi: 10.19163/1994-9480-2021-3(79)-133-136.
10. Фирсова Л. А., Гурова М. М., Завьялова А. Н. Хроническая болезнь почек и коморбидные заболевания желудочно-кишечного тракта // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. № 197 (1). С. 110–119. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-110-119>.
11. Пятченков М. О., Румянцев А. Ш., Саликова С. П., Щербаков Е. В., Бессонов Д. Е., Дорошук К. С. Структура патологии желудочно-кишечного тракта больных, получающих лечение программным гемодиализом // Нефрология. 2023. Т. 27 (4). С. 52–63. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-4-52-63>.
12. Khan A., Mushtaq M., Movva G., Sohal A., Yang J. Gastrointestinal disease in end-stage renal disease // *World Journal of Nephrology*. 2025. Vol. 14 (1). 101917. <https://dx.doi.org/10.5527/wjn.v14.i1.101917>.
13. Тарасенко А. И., Алексеев А. В., Пушкарев А. М., Казихинуров А. А., Кабиров И. Р., Агавердиев М. А., Абдрахимов Р. В., Мусин Д. Р. Острое почечное повреждение при хирургических операциях // Медицинский вестник Башкортостана. 2019. Т. 14, № 6 (84).
14. Xu J. R., Zhu J. M., Jiang J. Risk factors for long-term mortality and progressive chronic kidney disease associated with acute kidney injury after cardiac surgery // *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 94 (45). P. 2025.
15. Дюжева Т. Г., Шефер А. В., Семенов И. А., Шмушкович Т. Б. Распространённый парапанкреатит определяет тяжесть больных острым панкреатитом в первую неделю заболевания // Московский хирургический журнал. 2018. № 3. С. 7–8.
16. Кормасов Е. А., Хорошилов М. Ю. «Молниеносный» острый панкреатит: диагностика, прогнозирование, лечение // *Анналы хирургической гепатологии*. 2021. Т. 26, № 2. С. 50–59. doi: 10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-50-60.
17. Совцов С. А. Острый панкреатит – различные оперативные подходы при лечении его осложнений // *Инфекции в хирургии*. 2018. № 16 (1–2). С. 52–53.
18. Гуликин Г. Н., Швеиц Л. И. Актуальные вопросы диагностики острого деструктивного панкреатита. Обзор литературы // *Московский хирургический журнал*. 2024. № 2. С. 116–123. doi: 10.17238/2072-3180-2024-2-116-123.
19. Белик Б. М., Чиркин Г. М., Тенчурин Р. Ш., Абдурагимов З. А., Мареев Д. В., Дадаян А. Р., Осканиян М. А., Сапратиев А. Р. Выбор тактики лечения у больных тяжелым острым панкреатитом с учетом фактора внут-рибрюшной гипертензии. Неотложная медицинская помощь // *Журнал им. Н. В. Склифосовского*. 2020. № 9 (3). С. 400–409. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-400-409.
20. Гасанов К. Г., Зурнаджянц В. А., Кчибеков Э. А., Зурнаджянц А. В., Филимонов О. Ю. Специфика дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ) // *Астраханский медицинский журнал*. 2021. Т. 16, № 1. С. 6–14.
21. Галимов Э. А., Агапов М. А., Луцевич О. Э., Какоткин В. В. Современные технологии лечения инфицированного панкреонекроза: дифференцированный подход // *Анналы хирургической гепатологии*. 2020. № 25 (1). С. 69–78. doi: 10.16931/1995-5464.2020169-78.
22. Bálint E. R., Für G., Kiss L., Németh D. I., Soós A., Hegyi P., Szakács Z., Tinusz B., Varjú P., Vincze Á., Erőss B., Czimmer J., Szepes Z., Varga G., Rakonczay Z. Jr. Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis // *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10 (1). P. 17936. doi: 10.1038/s41598-020-74943-8.
23. Wang H., Rong J., Song C., Zhao Q., Zhao R., Xie Y., Xiong H. Hemodialysis and risk of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis // *Pancreatology*. 2021. Vol. 21 (1). P. 89–94.
24. Barbara M., Tsen A., Rosenkranz L. Acute Pancreatitis in Chronic Dialysis Patients // *Pancreas*. 2018. Vol. 47. P. 946–951.
25. Заболотский И. Б., Афончиков В. С., Баялиева А. Ж. Периоперационное ведение пациентов с почечной недостаточностью // *Анестезиология и реаниматология*. 2018. № 1–2. С. 117–132. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201801-021117>.
26. Прокопьева Н. Э., Новикова В. П. Современные биомаркеры повреждения почек // *Медицина: теория и практика*. 2018. Т. 23, № 5. С. 29–35.
27. Коханов А. В. Уровни сывороточного ферритина и термостабильной фракции альбумина в крови у больных аппендикулярным перитонитом // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 6. С. 78–86.

28. Кочетков А. В., Гудилов М. С. Клинико-лабораторная диагностика и мониторинг гнойно-септических осложнений после операций на органах брюшной полости // *Новости хирургии*. 2015. Т. 23, № 1. С. 105–111.
29. Лебедев Н. В., Климов А. Е., Черепанова О. Н., Бархударов А. А. Биомаркеры и индикаторы воспаления в диагностике и прогнозе абдоминального сепсиса // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2018. № 10. С. 92–98.
30. Магомедов С., Кравченко Е. Н., Колов Г. Б., Щевчук А. В. Прокальцитонин как биохимический маркер при диагностике воспалительных процессов (обзор литературы) // *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. 2018. № 1 (96). С. 63–67.
31. Михельсон Е. П., Шляпников С. А., Насер Н. Р. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в абдоминальной хирургии // *МедиАль*. 2019. № 1 (23). С. 25–27.
32. Мозжегорова И. В., Дарвин В. В., Краснов Е. А., Девяткина Т. В. Современные хирургические технологии в лечении больных острым панкреатитом средней степени тяжести // *Фундаментальные и прикладные проблемы здоровья сбережения человека на Севере*. Сургут: Сургутский гос. ун-т, 2020. С. 204–209.
33. García-Rayado G., Cárdenas-Jaén K., de-Madaria E. Towards evidence-based and personalised care of acute pancreatitis // *United European Gastroenterology Journal*. 2020. Vol. 8 (4). P. 403–409. doi: 10.1177/2050640620903225.
34. Назаров Ш. К., Ализаде С. Г., Аюбов Д. К., Назаров Т. Ш., Носири К. Н., Асадуллоева Э. И. Современные принципы диагностики острого деструктивного панкреатита // *Здравоохранение Таджикистана*. 2022. № 4. С. 112–122. doi: 10.52888/0514-2515-2022-355-4-112-122.
35. Komolafe O., Pereira S. P., Davidson B. R., Gurusamy K. S., Komolafe O., Pereira S. P., Davidson B. R., Gurusamy K. S. Serum C-reactive protein, procalcitonin, and lactate dehydrogenase for the diagnosis of pancreatic necrosis // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Vol. 4 (4). doi: 10.1002/14651858.CD012645.
36. Graboski A. L., Redinbo M. R. Gut-Derived Protein-Bound Uremic Toxins // *Toxins (Basel)*. 2020. Vol. 12 (9). P. 590–592. doi: 10.3390/toxins12090590.
37. Murdeshwar H. N., Anjum F. Hemodialysis // *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2022. PMID. 33085443.
38. Гасанов К. Г., Зурнаджянц В. А., Кчибеков Э. А., Шихрагимов М. И. Роль белков острой фазы в диагностике уремического панкреатита и деструктивного панкреатита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ) // *Пермский медицинский журнал*. 2021. Т. 38, № 5. С. 115–122.
39. Yuan L., Jin X. Predictive Value of Serum NGAL and β 2 Microglobulin in Blood and Urine amongst Patients with Acute Pancreatitis and Acute Kidney Injury // *Archivos Espanoles de Urologia*. 2023. Vol. 76 (5). P. 335–340. doi: 10.56434/j.arch.esp.urol.20237605.39.
40. Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Муркамилова Ж. А., Фомин В. В., Юсупов Ф. А. Бета-2-микроглобулин как биомаркер при хронической болезни почек // *The Scientific Heritage*. 2021. № 59. P. 45–55.
41. Поляков Д. С., Шавловский М. М. Молекулярные основы β 2-микроглобулярного амилоидоза // *Медицинский академический журнал*. 2014. Т. 14, № 1. С. 24–41.
42. Куликов Д. В., Корольков А. Ю., Морозов В. П., Ваганов А. А. Нерешенные вопросы лечения острого деструктивного панкреатита // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019. № 12 (2). С. 134–140.
43. Руденко В. А., Какаулина Л. Н., Верзакова И. В., Карамова И. М. Прогнозирование степени тяжести острого панкреатита с использованием ультразвуковых маркеров и клинических шкал // *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2022. № 11 (2). С. 274–279. doi: 10.23934/2223-9022-2022-11-2-274-279.
44. Кожанова Т. Г., Муханов Ж. Ж. Патоморфологические особенности репарации острого панкреонекроза при различных его формах // *Аллея науки*. 2020. № 12 (51). С. 135–138.
45. Baron T. H., DiMaio C. J., Wang A. Y., Morgan K. A. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158 (1). P. 67–75. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.064.
46. Араблинский А. В., Титов М. Ю. КТ и МРТ в диагностике фазового течения панкреонекроза (обзор литературы) // *Медицинская визуализация*. 2022. Т. 26, № 2. С. 139–153. doi: 10.24835/1607-0763-1110.
47. Lahoud C., Morcos Z., Njeim R., Tawfik M., Aslam T., El-Sayegh S. Understanding acute pancreatitis in end-stage renal disease: unraveling etiologies, clinical presentations, management strategies, and complications – a narrative review // *Journal of Pancreatology*. 2024. 7. P. 285–289. doi:10.1097/JP9.000000000000182.
48. Попов А. В., Минеев Д. А., Ершова А. И., Попова Н. Н. Ранняя диагностика легкого острого панкреатита // *Хирургия*. 2016. № 7. С. 11–17.
49. Подолужный В. И. Острый панкреатит: Современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017. № 2 (4). С. 62–71.

References

1. Revishvili A. Sh., Olovyanny V. E., Sazhin V. P., Markov P. V., Gogia B. Sh., Gorin D. S., Ushakov A. A., Orudzheva S. A., Kuznetsova A. V., Shelina N. V., Ovechkin A. I. *Khirurgicheskaya pomoshch v Rossiyskoy Federatsii* = Surgical care in the Russian Federation. Moscow; 2023: 186 p. (In Russ.).
2. Gulikyan G. N. Acute pancreatitis in surgical pathology in modern medicine. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal* = Moscow Surgical Journal. 2022; 2: 20–27. doi: 10.17238/2072-3180-2022-2-20-27 (In Russ.).
3. Bogdanov S. N., Mukhin A. S., Voloshin V. N., Sedelnov L. A. Classification issues of acute pancreatitis: a practical point of view-surgical surgeon. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* = Perm Medical Journal 2020; 37 (1): 102–110. doi: 10.17816/pmj371102%110 (In Russ.).
4. Singh A. K., Samanta J., Shukla J., Birda C. L., Dhar J., Gupta P., Kumar M. P., Gupta V., Yadav T. D., Sinha S. K., Kochhar R. Impact of Different Patterns of Organ Failure on Mortality in Acute Necrotizing Pancreatitis. *Pancreas*. 2021; 50 (7): 1030–1036. doi: 10.1097/MPA.0000000000001880.
5. Abramova E. E., Koroleva I. E., Tov N. L., Movchan E. A., Naborshchikov D. A. Risk factors for deaths in patients on hemodialysis. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015; 6: 15 (In Russ.).
6. Tomilina N. A., Andrushev A. M., Peregodova N. G., Shinkarev M. B. Substitution therapy for terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 2010-2015. Report on the data of the All-Russian Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society, Part One. *Nefrologiya i dializ* = Nephrology and dialysis. 2017; 19 (4): 1–95. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95 (In Russ.).
7. Webster A. C., Nagler E. V., Morton R. L., Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017; 389 (1007): 1238–1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
8. Bikbov B. T., Tomolina N. A. Composition of patients and quality indicators of treatment for replacement therapy of terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 1998-2013. Report on data from the register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society. *Nefrologiya i dializ* = Nephrology and Dialysis. 2016; 18 (2): 123–127 (In Russ.).
9. Zurnadzhants V. A., Kchibekov E. A., Hasanov K. G. On the issue of modern diagnostics uremic pancreatitis and destructive pancreatitis in patients undergoing renal replacement therapy (programmed hemodialysis). *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* = Bulletin of the Volgograd State Medical University. 2021; 79 (3): 133–136. doi: 10.19163/1994-9480-2021-3(79)-133-136 (In Russ.).
10. Firsova L. A., Gurova M. M., Zavyalova A. N. Chronic kidney disease and comorbid diseases of the gastrointestinal tract. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya* = Experimental and clinical gastroenterology. 2022; 197 (1): 110–119. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-110-119> (In Russ.).
11. Pyatchenkov M. O., Rummyantsev A. Sh., Salikova S. P., Shcherbakov E. V., Bessonov D. E., Doroshchuk K. S. The structure of pathology of the gastrointestinal tract of patients receiving treatment with programmed hemodialysis. *Nefrologiya* = Nephrology. 2023; 27 (4): 52–63. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-4-52-63> (In Russ.).
12. Khan A., Mushtaq M., Movva G., Sohal A., Yang J. Gastrointestinal disease in end-stage renal disease. *World J Nephrol*. 2025; 14 (1): 101917. <https://dx.doi.org/10.5527/wjn.v14.i1.101917>.
13. Tarasenko A. I., Alekseev A. V., Pushkarev A. M., Kazikhinurov A. A., Kabirov I. R., Agaverdiev M. A., Abdrakhimov R. V., Musin D. R. Acute renal injury during surgical operations. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* = Medical Bulletin of Bashkortostan. 2019; 14: 6 (84) (In Russ.).
14. Xu J. R., Zhu J. M., Jiang J. Risk factors for long-term mortality and progressive chronic kidney disease associated with acute kidney injury after cardiac surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (45): 2025.
15. Dyuzheva T. G., Schaefer A. V., Semenenko I. A., Shmushkovich T. B. Widespread parapancreatitis determines the severity of patients with acute pancreatitis in the first week of the disease. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal* = Moscow Surgical Journal. 2018; 3: 7–8 (In Russ.).
16. Korymasov E. A., Khoroshilov M. Yu. “Lightning-fast” acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, treatment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* = Annals of surgical hepatology. 2021; 26 (2): 50–59. doi: 10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-50-60 (In Russ.).
17. Sovtsov S. A. Acute pancreatitis – various surgical approaches in the treatment of its complications. = *Infections in Infektsii v khirurgii Surgery*. 2018; 16 (1–2): 52–53 (In Russ.).
18. Gulikyan G. N., Shvets L. I. Topical issues of diagnosis of acute destructive pancreatitis. Literature Review. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal* = Moscow Surgical Journal. 2024; 2: 116–123. doi: 10.17238/2072-3180-2024-2-116-123 (In Russ.).
19. Belik B. M., Chirkinyan G. M., Tenchurin R. Sh., Abduragimov Z. A., Mareev D. V., Dadayan A. R., Oskanian M. A., Sapraliev A. R. The choice of treatment tactics in patients with severe acute pancreatitis, taking into account the factor of intra-abdominal hypertension. *Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo* = Emergency Medical care. N. V. Sklifosovsky Journal. 2020; 9 (3): 400–409. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-400-409 (In Russ.).
20. Hasanov K. G., Zurnadzhants V. A., Kchibekov E. A., Zurnadzhants A. V., Filimonov O. Y. Specificity of differential diagnosis of uremic pseudoperitonitis and peritonitis in patients undergoing renal replacement therapy (programmed hemodialysis). *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* = Astrakhan Medical Journal. 2021; 16 (1): 6–14 (In Russ.).

21. Gallyamov E. A., Agapov M. A., Lutsevich O. E., Kakotkin V. V. Modern technologies for the treatment of infect-ed pancreatic necrosis: a differentiated approach. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of surgical hepatology*. 2020; 25 (1): 69–78. doi: 10.16931/1995–5464.2020169–78 (In Russ.).
22. Bálint E. R., Für G., Kiss L., Németh D. I., Soós A., Hegyi P., Szakács Z., Tinusz B., Varjú P., Vincze Á., Erőss B., Czimmer J., Szepes Z., Varga G., Rakonczay Z. Jr. Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 17936. doi: 10.1038/s41598-020-74943-8.
23. Wang H., Rong J., Song C., Zhao Q., Zhao R., Xie Y., Xiong H. Hemodialysis and risk of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2021; 21 (1): 89–94.
24. Barbara M., Tsen A., Rosenkranz L. Acute Pancreatitis in Chronic Dialysis Patients. *Pancreas*. 2018; 47: 946–951.
25. Zabolotsky I. B., Afonchikov V. S., Bayalieva A. J. Perioperative management of patients with renal insufficiency. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and intensive care*. 2018; 1–2: 117–132. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201801-021117> (In Russ.).
26. Prokopyeva N. E., Novikova V. P. Modern biomarkers of kidney damage. *Medsina: teoriya i praktika = Medicine: theory and practice*. 2018; 3 (S): 29–35 (In Russ.).
27. Kokhanov A. V. Levels of serum ferritin and thermostable albumin fraction in blood in patients with appendicular peritonitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2016; 6: 78–86 (In Russ.).
28. Kochetkov A.V., Gudilov M. S. Clinical and laboratory diagnostics and monitoring of purulent-septic complications after operations on abdominal organs. *Novosti khirurgii = Surgical news*. 2015; 23 (1): 105–111 (In Russ.).
29. Lebedev N. V., Klimov A. E., Cherepanova O. N., Barkhudarov A. A. Biomarkers and indicators of inflammation in the diagnosis and prognosis of abdominal sepsis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova = Surgery. The N. I. Pirogov Magazine*. 2018; 10: 92–98 (In Russ.).
30. Magomedov S., Kravchenko E. N., Kolov G. B., Shchevchuk A.V. Procalcitonin as a biochemical marker in the diagnosis of inflammatory processes (literature review). *Visnik ortopedii, travmatologii ta protezuvannya = Textbook of Orthopedics, Traumatology and Prosthetics*. 2018; 1 (96): 63–67 (In Russ.).
31. Mikhelson E. P., Shlyapnikov S. A., Naser N. R. The diagnostic value of determining the level of procalcitonin in abdominal surgery. *MediAl*. 2019; 1 (23): 25–27 (In Russ.).
32. Mozzhegorova I. V., Darvin V. V., Krasnov E. A., Devyatkina T. V. Modern surgical technologies in the treatment of patients with moderate acute pancreatitis. *Fundamentalnye i prikladnye problemy zdorove sbrezheniya cheloveka na Severe = Fundamental and applied problems of human health in the North*. Surgut: Surgut State University; 2020: 204–209 (In Russ.).
33. García-Rayado G., Cardenas-Jaén K., de-Madaria E. Towards evidence-based and personalized care of acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2020; 8 (4): 403-409. doi: 10.1177/2050640620903225.
34. Nazarov Sh. K., Alizade S. G., Ayubov D. K., Nazarov T. S., Nosiri K. N., Asadulloeva E. I. Modern principles of diagnosis of acute destructive pancreatitis. *Zdravookhranenie Tadjikistana = Healthcare of Tajikistan*. 2022; 4: 112–122. doi: 10.52888/0514-2515-2022-355-4-112-122 (In Russ.).
35. Komolafe O., Pereira S. P., Davidson B. R., Gurusamy K. S., Komolafe O., Pereira S. P., Davidson B. R., Gurusamy K. S. Serum C-reactive protein, procalcitonin, and lactate dehydrogenase for the diagnosis of pancreatic necrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 4 (4). doi: 10.1002/14651858.CD012645.
36. Graboski A. L., Redinbo M. R. Gut-Derived Protein-Bound Uremic Toxins. *Toxins (Basel)*. 2020; 12 (9): 590–592. doi: 10.3390/toxins12090590.
37. Murdeshwar H. N., Anjum F. Hemodialysis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022; 33085443
38. Hasanov K. G., Zurnadzhants V. A., Khibekov E. A., Shikhragimov M. I. The role of acute phase proteins in the diagnosis of uremic pancreatitis and destructive pancreatitis in patients undergoing renal replacement therapy (programmed hemodialysis). *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2021; 38 (5): 115–122 (In Russ.).
39. Yuan L., Jin X. Predictive Value of Serum NGAL and β 2 Microglobulin in Blood and Urine among Patients with Acute Pancreatitis and Acute Kidney Injury. *Arch Esp Urol*. 2023; 76 (5): 335–340. doi: 10.56434/j.arch.esp.urol.20237605.39.
40. Murkamilov I. T., Aitbaev K. A., Murkamilova Zh. A., Fomin V.V., Yusupov F. A. BETA-2-microglobulin as a biomarker in chronic kidney disease. *The Scientific Heritage*. 2021; 59-2 (In Russ.).
41. Polyakov D. S., Shavlovsky M. M. Molecular basis of β 2-microglobular amyloidosis. *Medsinskiy akademicheskij zhurnal = Medical Academic Journal*. 2014; 14 (1): 24–41 (In Russ.).
42. Kulikov D. V., Korolkov A. Yu., Morozov V. P., Vaganov A. A. Unresolved issues of treatment of acute destructive pancreatitis. *Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii = Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2019; 12 (2): 134–140 (In Russ.).
43. Rudenko V. A., Kakaulina L. N., Verzakova I. V., Karamova I. M. Predicting the severity of acute pancreatitis using ultrasound markers and clinical scales. *Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo "Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch" = N.V. Sklifosovsky Journal "Emergency medical care"*. 2022; 11 (62): 274–279. doi: 10.23934/2223-9022-2022-11-2-274-279 (In Russ.).

44. Kozhanova T. G., Mukhanov J. J. Pathomorphological features of the repair of acute pancreatic necrosis in its various forms. *Alleya nauki = Alley of Science*. 2020; 12 (51): 135–138 (In Russ.).
45. Baron T. H., DiMaio C. J., Wang A. Y., Morgan K. A. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*. 2020; 158 (1): 67–75. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.064.
46. Arablinsky A.V., Titov M. Y. CT and MRI in the diagnosis of the phase course of pancreatic necrosis (literature review). *Meditinskaya vizualizatsiya = Medical imaging*. 2022; 26 (2): 139–153. doi: 10.24835/1607-0763-1110. (In Russ.).
47. Lahoud C., Morcos Z., Njeim R., Tawfik M., Aslam T., El-Sayegh S. Understanding acute pancreatitis in end-stage renal disease: unraveling etiologies, clinical presentations, management strategies, and complications – a narrative review. *Journal of Pancreatology*. 2024; 7: 85–289. doi:10.1097/JP9.000000000000182.
48. Popov A. V., Mineev D. A., Ershova A. I., Popova N. N. Early diagnosis of mild acute pancreatitis. *Khirurgiya = Surgery*. 2016; 7: 11–17 (In Russ.).
49. Podoluzhny V. I. Acute pancreatitis: Modern concepts of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Fundamentalnaya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and clinical medicine*. 2017; 2 (4): 62–71 (In Russ.).

Информация об авторах

С. Р. Шамхалов, аспирант кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-4303-3764, e-mail: sult_ru@mail.ru;

В. А. Зурнадзьянц, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-1962-4636, e-mail: zurviktor@yandex.ru;

Э. А. Кчибеков, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-9213-9541, e-mail: Eidar_76@inbox.ru;

К. Г. Гасанов, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-4303-3764, e-mail: nazim.gasanov.1985@mail.ru;

Н. Р. Лукманова, врач анестезиолог-реаниматолог, Областной онкологический диспансер, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0001-1342-4780, e-mail: nrlukmanova@mail.ru.

Information about the authors

S. R. Shamkhalov, postgraduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-4303-3764, e-mail: sult_ru@mail.ru;

V. A. Zurnadzhyants, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-1962-4636, e-mail: zurviktor@yandex.ru;

E. A. Kchibekov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-9213-9541, e-mail: eldar2376@mail.ru;

K. G. Gasanov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-4303-3764, e-mail: nazim.gasanov.1985@mail.ru;

N. R. Lukmanova, anesthesiologist-resuscitator, Regional Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0001-1342-4780, e-mail: nrlukmanova@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 25.12.2024; одобрена после рецензирования 29.04.2025; принята к публикации 04.06.2025.

The article was submitted 25.12.2024; approved after reviewing 29.04.2025; accepted for publication 04.06.2025.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Научная статья

УДК 616.155.302-036.12-08-06

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-61-72>

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ НА КЛИНИЧЕСКИЙ ИСХОД У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Изабела Бремевна Яралиева^{1,2}, Мария Вячеславовна Плосконос¹,
Людмила Валентиновна Сароянц¹

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнёва, Москва, Россия

Аннотация. Хронический лимфолейкоз, являясь наиболее распространенным типом лейкозов у взрослых, часто встречается у пожилых людей, что увеличивает вероятность наличия коморбидных состояний, которые могут значительно влиять на переносимость терапии, качество жизни пациентов и выживаемость. **Цель.** Провести анализ исследований, посвященных влиянию коморбидной патологии на течение и результаты лечения у пациентов с хроническим лимфолейкозом. **Материалы и методы.** Анализ проводился на основе исследований в базе данных PubMed (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov). Были использованы следующие поисковые термины на английском языке: “chronic lymphocytic leukemia” в названиях, аннотациях и ключевых словах в сочетании со следующими поисковыми запросами: “comorbid conditions”, “survival”, “clinical outcomes”, “quality of life”, “elderly patients”. Поиск и отбор источников литературы выполнялся с сентября по декабрь 2024 года. Оценивали различные коморбидные заболевания и их влияние на прогноз, выживаемость, общее состояние здоровья и качество жизни пациентов с хроническим лимфолейкозом. **Результаты.** Обзор литературы подчеркивает критическое значение учета сопутствующих заболеваний в процессе диагностики и лечения. Современные методы терапии, включая таргетные и иммунотерапевтические подходы, демонстрируют многообещающие результаты, однако их применение требует тщательной оценки функционального статуса пациента и потенциальных сопутствующих заболеваний. Появление новых препаратов также дает возможность пациентам выбирать более комфортные и менее токсичные варианты лечения, что потенциально влияет на качество их жизни. **Заключение.** Необходимы дальнейшие исследования, чтобы углубить понимание взаимодействия между хроническим лимфолейкозом и коморбидной патологией, а также разработать более точные рекомендации по ведению пациентов с учетом индивидуальных характеристик. Успешное лечение не должно ограничиваться клиническими исходами, оно должно охватывать и аспекты качества жизни, что является важным приоритетом в современной онкологии.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, коморбидная патология, выживаемость, клинические исходы, качество жизни, пожилые пациенты

Для цитирования: Яралиева И. Б., Плосконос М. В., Сароянц Л. В. Влияние коморбидной патологии на клинический исход у пациентов с хроническим лимфолейкозом (обзор литературы) // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 2. С. 61–72. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-60-72>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

THE IMPACT OF COMORBID CONDITIONS ON CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (A LITERATURE REVIEW)

Izabela B. Yaraliev^{1,2}, Maria V. Ploskonos¹, Lyudmila V. Saroyants¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²The City Clinical Hospital named after D. D. Pletnev, Moscow, Russia

Abstract. Chronic lymphocytic leukemia, being the most common type of leukemia in adults, is common in the elderly, which increases the likelihood of comorbid conditions that can significantly affect the tolerability of therapy, the quality of life of patients and survival. **Objective.** A review of the current literature on the impact of comorbid pathology on treatment outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia, as well as an assessment of the interaction between these conditions. **Materials and methods.** The analysis was conducted based on existing studies in the PubMed database. The following English language search terms were used: “chronic lymphocytic leukemia” in titles, abstracts and keywords in combination with the following search queries: “comorbid conditions”, “survival”, “clinical outcomes”, “quality of life”, “elderly patients”. The search and selection of literature sources was performed from September to December 2024. Various comorbid diseases and their impact on prognosis, survival, overall health status, and quality of life in patients with chronic lymphocytic leukemia. **Results.** The literature review emphasizes the critical importance of considering comorbidities in the diagnostic and therapeutic process. Chronic lymphocytic leukemia, being the most common type of leukemia in adults, frequently occurs in older individuals, increasing the likelihood of comorbid conditions that can significantly influence survival, treatment tolerability, and patients' quality of life. Numerous studies confirm that the presence of comorbidities such as cardiovascular diseases and diabetes adversely affects clinical outcomes. This underscores the necessity of a multidisciplinary approach to managing this category of patients, involving not only hematologists but also cardiologists and endocrinologists. Modern therapeutic methods, including targeted and immunotherapeutic approaches, demonstrate promising results; however, their application requires careful assessment of the patient's functional status and potential comorbidities. The emergence of new drugs also provides patients with the option to choose more comfortable and less toxic treatment alternatives, which can potentially enhance their quality of life. **Conclusion.** Further research is needed to deepen the understanding of the interactions between chronic lymphocytic leukemia and comorbid conditions and to develop more precise management recommendations tailored to individual patient characteristics. Successful treatment should not be limited to clinical outcomes but also encompass aspects of quality of life, which is an essential priority in contemporary oncology.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, comorbid conditions, survival, clinical outcomes, quality of life, elderly patients

For citation: Yaraliev I. B., Ploskonos M. V., Saroyants L. V. The Impact of Comorbid Conditions on Clinical Outcomes in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (A Literature Review). Astrakhan Medical Journal. 2025. 20 (2): 61–72. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-61-72> (In Russ.).

Введение: Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), являясь наиболее распространенным типом лейкозов у взрослых, представляет собой серьезную проблему в области онкологии. ХЛЛ характеризуется медленным прогрессированием клинических симптомов, зачастую остающихся латентными на протяжении длительного времени. Это позволяет значительной доле пациентов с диагностированным ХЛЛ не прибегать к активной терапевтической интервенции, а находиться под динамическим наблюдением с мониторингом возможных маркеров прогрессирования заболевания. В контексте наблюдения важно учитывать, что ХЛЛ может протекать с разнообразными клиническими проявлениями, включая лимфаденопатию, гепатоспленомегалию и различные инфекционные проявления, связанные с иммунодефицитным состоянием. Понимание патогенеза заболевания является критически важным для определения вероятности прогрессирования заболевания и выбора наиболее адекватной тактики наблюдения или терапии [1].

На европейском континенте распространенность ХЛЛ, по данным исследования, проводимого в течение 5 лет более чем в 27 странах Евросоюза, было выявлено 46 633 случаев заболевания [2], а по данным исследования [3] кумулятивная пятилетняя заболеваемость ХЛЛ в России варьировала от 1,46 до 4,34 на 100 000 человек. Эти данные демонстрируют не только значительный уровень заболеваемости, но и высокую смертность, что актуализирует необходимость более детального изучения этой патологии.

Кроме того, ХЛЛ в основном заболевают пожилые люди, средний возраст которых при установлении диагноза составляет около 70 лет [4]. Эти аспекты указывают на необходимость изучения влияния коморбидных состояний, которые обычно наблюдаются у пожилых пациентов, на их клинический исход. Коморбидная патология может значительно осложнять течение ХЛЛ, увеличивая риск неблагоприятных исходов и снижая качество жизни (КЖ) пациентов. Учитывая, что многие пациенты с ХЛЛ имеют сопутствующие заболевания, важно изучить, как эти состояния могут влиять на эффективность лечения и общую выживаемость.

Таким образом, изучение подходов к фармакотерапии у пациентов с ХЛЛ на фоне сопутствующей коморбидной патологии является актуальной задачей для оптимизации лечения и повышения их КЖ.

Цель: провести анализ исследований, посвященных влиянию коморбидной патологии на течение и результаты лечения у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом.

Материалы и методы. Анализ проведен на основе существующих исследований в базе данных PubMed. Оценивали различные коморбидные заболевания и их влияние на прогноз, выживаемость и общее состояние здоровья пациентов с ХЛЛ.

Результаты

Эволюция подходов к лечению ХЛЛ: современные стратегии и тенденции. Лечение ХЛЛ в последние годы претерпело значительные трансформации в связи с переходом от традиционных методов к более целенаправленным и эффективным стратегиям [1]. Новые методы, ориентированные на угнетение роста и пролиферации опухолевых клеток, открыли горизонты для более эффективного лечения, что включает в себя несколько ключевых направлений [5]:

- 1) тактика наблюдения и отсроченное вмешательство;
- 2) химиотерапия;
- 3) иммунотерапия;
- 4) таргетная терапия;
- 5) биспецифические антитела и CAR-T (chimeric antigen receptor T-cells) клеточная терапия;
- 6) комбинированные стратегии терапии.

Многие химиотерапевтические средства имеют потенциальную токсичность по отношению к печени, почкам, сердечно-сосудистой системе и другим органам, поэтому перед началом терапии важно оценить функциональный статус пациента согласно шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) [5]. Это особенно актуально для пожилых пациентов, у которых необходимо учитывать сопутствующие патологии и функциональное состояние [6].

На фоне продолжающихся достижений в области лечения ХЛЛ возникает необходимость в разработке более оптимальных комбинированных схем. Существенная часть данных о безопасности и эффективности лечения берется из клинических испытаний, поэтому важно интегрировать эти знания в реальную клиническую практику для индивидуализации лечения [7]. Хотя основные клинические испытания показывают улучшение частоты выживаемости пациентов и общего прогноза, однако данные о полном излечении от ХЛЛ не представлены, что ставит перед врачами задачу изучения дополнительных факторов, важных для успешного лечения и улучшения КЖ пациентов с ХЛЛ. При этом акцент необходимо делать на внедрении терапии, которая не только снижает тяжесть побочных реакций, но и одновременно повышает ее эффективность.

Варианты лечения ХЛЛ значительно изменились в последние годы. Появление новых пероральных препаратов, включая таргетные и иммунотерапевтические агенты, открыло новые горизонты в управлении этим заболеванием [8, 9]. Некоторые из этих новых препаратов, такие как ингибиторы тирозинкиназы Брутона (БТК) и ингибиторы венетоклакса (BCL-2), могут использоваться либо на непрерывной основе, либо в рамках ограниченных курсов терапии с фиксированной продолжительностью применения. Это позволяет врачу и пациенту принимать совместное решение при выборе наиболее подходящего подхода, принимая во внимание индивидуальные предпочтения и состояние пациента [10].

Изменение предпочтений в лечении может оказывать влияние на соблюдение режима терапии, что, в свою очередь, критически важно для достижения положительных результатов. Если пациенты чувствуют, что у них есть возможность выбора, то это может повысить их вовлеченность и желание следовать предписанному лечению. Например, пациенты могут предпочесть пероральный режим терапии, который может быть удобнее и менее обременительнее в повседневной жизни по сравнению с традиционной химиотерапией. Исследования показывают, что пациенты, испытывающие меньшую нагрузку от побочных эффектов, как правило, лучше соблюдают режим лечения. Новые подходы в лечении ХЛЛ с учетом как клинических, так и психологических аспектов направлены не только на улучшение прогноза, но и на повышение КЖ пациентов [11].

Влияние коморбидной патологии пациента с ХЛЛ на развитие нежелательных побочных реакций (НПР) и исход лечения. Оценка сопутствующих заболеваний является критически важным аспектом в ведении пациентов с ХЛЛ, влияющим на выбор методов лечения, переносимость терапии и общую выживаемость больных. Исследования показывают, что наличие сопутствующих заболеваний может служить независимым прогностическим фактором, особенно во время начала первой терапии [12, 13]. Например, пациенты с несколькими сопутствующими состояниями могут иметь более низкую выживаемость по сравнению с теми, у кого таких заболеваний нет. Однако наличие сопутствующих заболеваний может не всегда быть четким предиктором плохого прогноза на начальном этапе, поскольку распределение сопутствующих заболеваний и степень их влияния на продолжительность жизни могут варьироваться среди различных групп пациентов [12].

Лечение ХЛЛ на фоне различных коморбидных состояний требует особенно тщательного подхода в выборе терапии, так как это может приводить к развитию различных НПР. Так, в работе А. S. Faiz и соавторов была изучена связь между ХЛЛ и венозными тромбозами и установлено, что риск развития тромбообразования значительно возрастает, особенно при наличии других predisposing факторов, таких как возраст, гипотензия или предыдущие эпизоды тромбообразования. Авторами был сделан вывод о важности применения профилактических мер у пациентов ХЛЛ с высоким риском тромбообразования, включая в том числе использование антикоагулянтов [13]. В работе N. Aghel продемонстрировано, что, несмотря на эффективное лечение ХЛЛ ингибиторами БТК часто развиваются НПР со стороны сердечно-сосудистой системы, что требует регулярного мониторинга состояния работы сердца у пациентов для минимизирования возможных осложнений [14]. Учитывая это, необходимо выбирать для такой категории пациентов более селективные ингибиторы БТК [15].

Лечение ХЛЛ с использованием ибрутиниба стало стандартным подходом, однако полученные данные показывают развитие различных кардиоваскулярных осложнений, связанных с использованием этого препарата. Исследование, проведенное W. J. Archibald и соавторами, фокусируется на распространенности фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с ХЛЛ, получающих ибрутиниб [16]. Отмечено, что терапия этим препаратом повышает риски развития ФП, в частности, у пациентов с сопутствующими заболеваниями, что подчеркивает важность мониторинга сердечно-сосудистых состояний у этой группы пациентов. Истинная частота ФП, связанная с ибрутинибом, очень высока, учитывая выявление множества бессимптомных случаев ФП, что также оправдывает тщательный контроль за такими пациентами [17]. ФП влияет и на исходы госпитализации пациентов с ХЛЛ, что повышает риск их смертности [18]. Методы профилактики развития ФП включают в себя коррекцию лечения с добавлением антикоагулянтной терапии, бета-блокаторов [16, 19]. Использование искусственного интеллекта в диагностике кардиальных осложнений позволяет предупреждать развитие ФП у пациентов с ХЛЛ [20]. Кроме того, были получены данные о развитии мерцательной аритмии [21], а также дисфункции левого желудочка и кардиомиопатии [22] при приеме ибрутиниба, что способствовало резкому снижению фракции выброса. При отмене препарата улучшалась фракция выброса и уменьшались клинические проявления дисфункции левого желудочка. Таким образом, результаты исследований, полученных в ходе наблюдения за пациентами с ХЛЛ, получавшими терапию ибрутинибом, показывают, что такие больные требуют междисциплинарного подхода, контроля специалистов в области онкогематологии и кардиологии, что в конечном итоге может улучшить КЖ пациентов. При лечении пациентов ритуксимабом был описан случай развития инфаркта миокарда как первоначального проявления интерстициальной болезни легких. Это подчеркивает, что не все сердечно-сосудистые события можно непосредственно связывать с основной болезнью, иногда они являются результатом лечения [23].

При изучении взаимосвязи между ХЛЛ и сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) были установлены как биологические механизмы, связывающие эти заболевания, так и клинические последствия для пациентов, страдающих этими состояниями. Исследование акцентирует внимание на том, что наличие СД 2 типа может ухудшить прогноз у пациентов с ХЛЛ, так как эти заболевания имеют общие патофизиологические механизмы, включая состояние хронического воспаления, которое может способствовать прогрессированию рака, и метаболические нарушения, что может влиять на клеточный рост, выживание лимфоцитов, то есть микроокружение опухоли, что в итоге может способствовать развитию ХЛЛ [24]. Авторы акцентируют внимание на том, что у пациентов с ХЛЛ и СД 2 типа повышен риск присоединения вторичных инфекций и развитие кардиометаболических осложнений и что многие препараты, используемые для лечения ХЛЛ, могут потенциально влиять на уровень гликемии, что требует внимательного мониторинга уровня сахара в крови у этих пациентов.

Таким образом, выявление и контроль сопутствующих заболеваний играют ключевую роль в лечении пациентов с ХЛЛ. Врачи должны учитывать индивидуальные характеристики каждого пациента, чтобы оптимизировать выбор терапии и снизить риски развития осложнений. Учитывая разнообразие сопутствующих заболеваний и их влияние, важно продолжать исследование в этой области, чтобы лучше понять их связь с прогнозом ХЛЛ и найти наиболее эффективные комбинации лечения. Сопутствующая патология потенциально влияет на прогрессирование ХЛЛ, изменяет эффективность лечения, предрасполагает к неблагоприятным лекарственным реакциям, снижает КЖ и увеличивает риски инвалидности и смертности. Выявление сопутствующей патологии на ранних стадиях назначения терапии у пациентов с ХЛЛ имеет решающее значение в медицине.

Прогностические шкалы коморбидной патологии. По рекомендациям, принятым на Международном конгрессе по ХЛЛ, необходимо проводить оценку сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в клинические испытания, что чаще всего делается с использованием шкалы оценки коморбидности – CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), которая коррелирует с выживаемостью и переносимостью терапии при ХЛЛ [25]. CIRS – модифицированная кумулятивная шкала заболеваний, она используется для оценки сопутствующих патологий у пациентов. Полученные с помощью CIRS суммарные показатели тяжести заболевания и сопутствующей патологии помогают рассчитать показатели смертности, частоту повторной госпитализации и коррелируют с клиническими признаками [25].

М. J. Gordon и соавторы опубликовали в журнале Clin Cancer Res статью, где предлагают новый индекс коморбидности, специально разработанный для пациентов с ХЛЛ (CLL-CI), который основывается на трех значимых патологиях из шкалы CIRS: любая сосудистая, умеренная / тяжелая эндокринная, умеренная / тяжелая сопутствующая патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Индекс коморбидности при ХЛЛ играет ключевую роль в практике онкологов, позволяя учитывать информацию о сопутствующих заболеваниях и облегчая процесс деления больных на группы с низким, средним и высоким риском. Данный индекс был исследован на более чем 500 пациентах. В наборе данных вывода медианные значения безрецидивной выживаемости составили 58, 33 и 20 месяцев в группах низкого, промежуточного и высокого риска соответственно. Двухлетние показатели общей выживаемости составили 96, 91 и 82 % соответственно [26]. Использование коморбидного индекса дает возможность врачам более глубоко анализировать общее здоровье пациента, принимая во внимание не только наличие ХЛЛ, но и другие хронические недуги. Это особенно важно для пожилых пациентов, часто страдающих от сочетания нескольких заболеваний. Такой подход способствует более точному прогнозированию результатов, помогает выбрать наиболее эффективные терапевтические стратегии и в конечном итоге повышает КЖ и медицинского обслуживания для пациентов с ХЛЛ [27].

Группа исследователей разработала критерии CIRB, представляющие собой практичный и удобный инструмент для скрининга сопутствующих заболеваний различных систем органов [28]. Данный подход акцентирует внимание на тех заболеваниях, которые связаны с повышенной смертностью у пациентов с ХЛЛ. Аббревиатура CIRB расшифровывается как:

- С – сердечно-сосудистые заболевания;
- I – иммуносупрессия;
- R – нарушение функции почек,
- В – состояния, связанные с повышенным риском кровотечения, включая, например, двойную антиагрегантную терапию.

Критерии CIRB могут служить инструментом для прогноза риска токсичности терапии, что позволяет врачам принимать более обоснованные решения по выбору схем лечения для пожилых больных с ХЛЛ. Важно отметить, что эти критерии необходимо внедрять в клиническую практику, тестировать, чтобы удостовериться в их эффективности и практической полезности для улучшения результатов лечения. Точный учет сопутствующих заболеваний может сыграть значительную роль в повышении КЖ пациентов и оптимизации лечебных процессов [28].

ХЛЛ представляет собой одно из наиболее распространенных злокачественных заболеваний крови, которое в основном затрагивает пожилую контингент, поэтому эта группа пациентов более подвержена различным сопутствующим заболеваниям и возрастным изменениям, что требует детальной оценки состояния пациентов. Комплексная гериатрическая оценка является стандартизированным и воспроизводимым прогностическим инструментом, предназначенным для анализа состояния слабости, который выходит за пределы традиционного клинического мониторинга. Сопутствующие патологии, возрастные факторы и физическая слабость находятся в тесной взаимосвязи. Слабость можно определить, как состояние, при котором уменьшаются физиологические резервы организма, что делает человека особенно уязвимым к внешним стрессам и увеличивает вероятность неблагоприятных исходов для здоровья [29, 30]. В своей статье Р. S. Johnson и соавторы подчеркивают, что применение стандартных методов гериатрической оценки позволяет предсказать исходы лечения у пациентов с ХЛЛ. Стандартные методы позволяют индивидуализировать лечение, что может повысить эффективность лечения и улучшить его результаты. Оценка функционального состояния пациентов и их сопутствующих заболеваний является критически важной для корректного выбора стратегии лечения [31].

Исследование, проведенное van der L. Straten и соавторами, демонстрирует, что комбинированная терапия с применением венетоклакса и обинутузумаба не только повышает эффективность лечения, но и значительно улучшает КЖ пожилых пациентов, страдающих от ХЛЛ. Авторы отмечают, что данная терапия способствует уменьшению гериатрических нарушений, таких как слабость, функциональные ограничения и когнитивные нарушения. Это подчеркивает важность подхода, ориентированного на потребности пожилых пациентов, и необходимость учитывать их индивидуальные особенности при выборе схемы лечения [11]. Таким образом, исследование по такому прогностическому инструменту, как комплексная гериатрическая оценка пациентов с ХЛЛ, позволяет не только улучшить терапевтические результаты, но и повысить КЖ, что является одним из основных приоритетов в гериатрии.

Еще одной из частых и важных проблем больных ХЛЛ являются инфекционные осложнения, которые также ухудшают КЖ и даже могут привести к летальному исходу. На основе анализа клинических характеристик, лабораторных показателей и историй болезней, позволяющих выявить факторы, сопряженные с высоким риском инфекций у пациентов с ХЛЛ, был предложен прогностический алгоритм – CLL-TIM, состоящий из 28 параметров [32]. Были выявлены наиболее значимые факторы риска, включающие определенные клинические характеристики и лабораторные данные. Авторы также провели сравнение полученных результатов с традиционными методами оценки, подчеркивая преимущества компьютерных технологий в своевременном выявлении групп высокого риска. Такой подход позволяет заранее принимать меры профилактики, тем самым эффективно управляя рисками, связанными с инфекциями, что может улучшить исходы лечения и КЖ больных.

Качество жизни как один из важных определяющих факторов клинического исхода заболевания. С учетом вышеописанного, а также вероятности возникновения осложнений и разнообразных побочных эффектов, которые могут появиться как следствие противоопухолевой терапии (например, химиотерапии), всё чаще возникает необходимость в исследовании альтернативных подходов. В последние годы велось интенсивное изучение концепции «качества жизни», что включает оценку не только клинических исходов, но и субъективного восприятия пациентами собственного состояния здоровья, уровня функционирования и эмоционального благополучия.

Разработана методология эксперимента с дискретным выбором (DCE), которая становится ключевым инструментом в области медико-экономических исследований, позволяя более точно идентифицировать и оценивать предпочтения пациентов в отношении различных терапевтических стратегий. Это исследование играет важную роль в выявлении оптимальных методов взаимодействия между лечащими врачами и пациентами, что дает возможность выбирать более эффективные и персонализированные подходы к терапии [33].

Так, для пациентов в 78 % случаев самым важным фактором при выборе терапии оказалась ее эффективность, при этом 65 % участников опроса отметили, что минимизация побочных эффектов значительно влияет на их решение, и больше половины пациентов (58 %) предпочли бы пероральные препараты вместо инъекций [34]. Надо отметить, что и врачи ставят эффективность терапии на первое место (80 %), однако для них важным фактором является и ее доступность (70 %). В рамках дискретного выбора пациенты оценили важность безрецидивного периода выше (82 %) по сравнению с улучшением общей выживаемости (72 %), тогда как для врачей приоритетом остаётся выживаемость (85 %) [33].

В исследовании Н. Le, проведенном с целью выявления как общих черт, так и различий в предпочтениях между онкологами и пациентами, было установлено, что обе группы заинтересованы в оптимизации исходов терапевтического процесса, но пациенты проявляли меньшую терпимость к возможным побочным эффектам, так как это влияло на их КЖ, в то время как для врачей в приоритете были клинические результаты [35]. Это указывает на необходимость врачам заранее информировать пациентов о рисках и возможностях минимизации развития НПР. Кроме того, значимым фактором в выборе лечения для пациентов стала финансовая сторона. Таким образом, различия в восприятии лечения между пациентами и врачами подчеркивают необходимость вовлечения пациентов в процесс принятия решения о лечении, чтобы улучшить результаты терапии и их КЖ, что, в свою очередь, может положительно сказаться на долгосрочном прогнозе заболевания.

КЖ у пациентов с ХЛЛ, особенно сопровождающимся коморбидными заболеваниями, требует особого внимания из-за взаимосвязи между основным заболеванием и сопутствующими патологиями. Коморбидные состояния, такие как диабет, сердечно-сосудистые заболевания и хронические заболевания легких, могут значительно ухудшать физическое состояние пациентов, снижая их общее самочувствие и психологическое состояние. Ухудшение КЖ может быть связано с различными

факторами, включая клинические проявления заболевания, уровень беспокойства, депрессию и, конечно, побочные эффекты от терапии. При оценке КЖ часто используют специальные опросники, такие как EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-CLL16 [36, 34], которые позволяют детально оценить не только КЖ, но и симптомы, специфические для ХЛЛ. Опросники анализируют физическую, эмоциональную и социальную сферы, а также жизненные привычки. Так, результаты проведенных исследований показывают, что при приеме занубрутиниба, в отличие от ибрутиниба [37] и комбинированной терапии бендамустина + ритуксимаба [38], отмечается меньшее количество НПР, а значит, улучшается КЖ пациентов.

Таким образом, коморбидные заболевания значительно влияют на течение и исходы лечения у пациентов с ХЛЛ, что диктует необходимость комплексного подхода к их лечению для обеспечения максимальной эффективности, а применение различных методов анализа данных, в том числе интеллектуальных, позволяет своевременно реагировать и вносить корректировки в проводимую терапию, что позволяет значимо улучшать КЖ [39, 40].

Заключение. Результаты исследований показывают, что наличие коморбидных заболеваний существенно влияет на клинические исходы пациентов с хроническим лимфолейкозом. В течение последних лет накоплено значительное количество данных, демонстрирующих, что одновременно существующие патологии могут ухудшать не только выживаемость, но и общее качество жизни таких пациентов. Например, сердечно-сосудистые заболевания, часто встречающиеся у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом, могут приводить к серьезным осложнениям, связанным с применением противоопухолевой терапии, а также увеличивать риски неонкологических смертей. Существующие исследования подчеркивают необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода к лечению, который подразумевает не только онкологическую помощь, но и активное взаимодействие с кардиологами, эндокринологами и другими специалистами. Такой подход позволит выявить потенциальные риски и улучшить стратегию лечения, ориентируясь не только на онкологические аспекты, но и на состояния, способные повлиять на результаты терапии.

Кроме того, требуется дальнейшее развитие исследований, направленных на более глубокое понимание механизмов взаимодействия между хроническим лимфоцитарным лейкозом и сопутствующими заболеваниями. Это включает в себя изучение молекулярных и генетических механизмов, лежащих в основе коморбидности, а также анализ влияния различных терапевтических стратегий на состояние здоровья пациентов с несколькими заболеваниями. Необходимы также долгосрочные клинические исследования, которые позволят собрать данные о выживаемости и качестве жизни пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом и коморбидностью, а также оценить эффективность различных терапевтических моделей. Эти данные могли бы стать основой для создания рекомендаций по ведению пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом и одновременно существующими заболеваниями, что, в свою очередь, повысило бы уровень помощи и улучшило бы прогнозы для данной группы 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. И. Б. Яралиева – сбор, анализ и интерпретация результатов работы; М. В. Плосконос – рецензирование и редактирование; Л. В. Сароянц – рецензирование и редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I. B. Yarialieva – collection, analysis and interpretation of the results of the work. M. V. Ploskonos – reviewing and editing; L. V. Saroyants – reviewing and editing.

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. Jain N., Wierda W. G., O'Brien S. Chronic lymphocytic leukaemia // *Lancet*. 2024 Aug 17. Vol. 404 (10453). P. 694–706. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00595-6.
2. Watson L., Wyld P., Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union // *European Journal of Haematology*. 2008 Oct. Vol. 81 (4): 253-8. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01114.x.
3. Vasylyev A., Loginov A., Molostvova V., Rebrov B., Pereira M. H., Melo C. W., Makarova J., Pashanov E. D., Mysnik A. Prevalence and cumulative 5-year incidence of chronic lymphocytic leukemia in the adult population

- in the Russian Federation and Ukraine: Data from the LEUKOSPECT study // *Hematology*. 2017 Jan. Vol. 22 (1). P. 16-24. doi: 10.1080/10245332.2016.1201630.
4. Shadman M. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Review // *JAMA*. 2023 Mar 21. Vol. 329 (11). P. 918–932. doi: 10.1001/jama.2023.1946.
 5. Fresa A., Innocenti I., Tomasso A., Stirparo L., Mosca A., Iadevaia F., Autore F., Ghia P., Laurenti L. Treatment Sequencing in Chronic Lymphocytic Leukemia in 2024: Where We Are and Where We Are Headed // *Cancers (Basel)*. 2024 May 25. Vol. 16 (11). P. 2011. doi: 10.3390/cancers16112011.
 6. Huang I. J., Baek G. T., Siu C., Shadman M. Pharmacological management of chronic lymphocytic leukemia: current and emerging therapies // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2024 Sep. 8. P. 1–25. doi: 10.1080/14656566.2024.2398603.
 7. Zuber M., Akkala S., Li N., Veettil S. K., Tan C. J., Villa Zapata L. Efficacy and Effectiveness Outcomes of Treatments for Double-Exposed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma Patients: A Systematic Literature Review // *Cancer Medicine*. 2024 Sep. Vol. 13 (18). P. e70258. doi: 10.1002/cam4.70258.
 8. Urso A., Martino E. A., Cuneo A., Gentile M., Rigolin G. M. Chronic Lymphocytic Leukemia: Prognostic Factors in the Era of Novel Drugs // *Cancers (Basel)*. 2024 Jul. 31. Vol. 16 (15). P. 2732. doi: 10.3390/cancers16152732.
 9. Ravelo A., Myers K., Brumble R., Bussberg C., Koffman B., Manzoor B. S., Biondo J. M. L., Mansfield C. Patient preferences for chronic lymphocytic leukemia treatments: a discrete-choice experiment // *Future Oncology*. 2024. Vol. 20 (28). P. 2059–2070. doi: 10.1080/14796694.2024.2348440.
 10. Cheson B. D., Sharman J. P. Current Approaches and Novel New Agents in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia // *JCO Oncology Practice*. 2024 Jun. 7. OP2300770. doi: 10.1200/OP.23.00770.
 11. van der Straten L., Stege C. A. M., Kersting S., Nasserinejad K., Dubois J., Dobber J. A., Mellink C. H. M., van der Kevie-Kersemaekers A. F., Evers L. M., de Boer F., Koene H. R., Schreurs J., van der Klift M., Velders G. A., van der Spek E., van der Straaten H. M., Hoogendoorn M., van Gelder M., Posthuma E. F. M., Visser H. P. J., Houtenbos I., Idink C. A. M., Issa D. E., Dompeling E. C., van Zaanen H. C. T., Veelken J. H., Levenga H., Tick L. W., Terpstra W. E., Tonino S. H., Westerweel P. E., Langerak A. W., Kater A. P., Levin M. D. Fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab improves quality of life and geriatric impairments in FCR-unfit patients with CLL // *Blood*. 2023 Sep. 28. Vol. 142 (13). P. 1131–1142. doi: 10.1182/blood.2023020195.
 12. Stożek-Tutro A., Reczek M., Kawalec P. Safety profile of first-line targeted therapies in elderly and/or comorbid chronic lymphocytic leukaemia patients (unfit subpopulation). A systematic review and network meta-analysis // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2024 Sep. Vol. 201. P. 104428. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104428.
 13. Faiz A. S., Guo S., Sridharan A., Lin Y., Philipp C. S. Risk factors and mortality associated with venous thromboembolism in the elderly US population with chronic lymphocytic leukemia // *Leukemia Research*. 2024 Sep 6. Vol. 146. P. 107585. doi: 10.1016/j.leukres.2024.107585.
 14. Aghel N., Baro Vila R. C., Lui M., Hillis C., Leong D. P. Diagnosis and Management of Cardiovascular Effects of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors // *Current Cardiology Reports*. 2023 Sep. Vol. 25 (9). P. 941–958. doi: 10.1007/s11886-023-01916-4.
 15. Awan F. T., Addison D., Alfraih F., Baratta S. J., Campos R. N., Cugliari M. S., Goh Y. T., Ionin V. A., Mundnich S., Sverdlov A. L., Tam C., Ysebaert L. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL // *Blood Advances*. 2022 Sep 27. Vol. 6 (18). P. 5516–5525. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007938.
 16. Archibald W. J., Rabe K. G., Kabat B. F., Herrmann J., Ding W., Kay N. E., Kenderian S. S., Muchtar E., Leis J. F., Wang Y., Chanan-Khan A. A., Schwager S. M., Koehler A. B., Fonder A. L., Slager S. L., Shanafelt T. D., Call T. G., Parikh S. A. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with ibrutinib: risk prediction, management, and clinical outcomes // *Annals of Hematology*. 2021 Jan. Vol. 100 (1). P. 143–155. doi: 10.1007/s00277-020-04094-3.
 17. Baptiste F., Cautela J., Ancedy Y., Resseguier N., Aurran T., Farnault L., Escudier M., Ammar C., Gaubert M., Dolladille C., Barraud J., Peyrol M., Cohen A., Paganelli F., Alexandre J., Ederhy S., Thuny F. High incidence of atrial fibrillation in patients treated with ibrutinib // *Open Heart*. 2019 May 8. Vol. 6 (1). e001049. doi: 10.1136/openhrt-2019-001049.
 18. Ammad Ud Din M., Thakkar S., Patel H., Saeed H., Hussain S. A., Liaqat H., Zafar A., Dani S. S., Ganatra S., Anwer F. The Impact of Atrial Fibrillation on hospitalization Outcomes for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Using the National Inpatient Sample Database // *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2022 Feb. Vol. 22 (2). P. 98–104. doi: 10.1016/j.clml.2021.08.006.
 19. Khalid S., Yasar S., Khalid A., Spiro T. P., Haddad A., Daw H. Management of Atrial Fibrillation in Patients on Ibrutinib: A Cleveland Clinic Experience // *Cureus*. 2018 May 29. Vol. 10 (5). e2701. doi: 10.7759/cureus.2701.
 20. Christopoulos G., Attia Z. I., Achenbach S. J., Rabe K. G., Call T. G., Ding W., Leis J. F., Muchtar E., Kenderian S. S., Wang Y., Hampel P. J., Koehler A. B., Kay N. E., Kapoor P., Slager S. L., Shanafelt T. D., Noseworthy P. A., Friedman P. A., Herrmann J., Parikh S. A. Artificial Intelligence Electrocardiography to Predict

- Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia // *JACC CardioOncology*. 2024 Apr. 16. Vol. 6 (2). P. 251–263. doi: 10.1016/j.jaccao.2024.02.006.
21. Kyi H. H., Zayed Y., Al Hadidi S. Ibrutinib-induced cardiomyopathy // *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2019 Feb. 11. Vol. 9 (1). P. 50–52. doi: 10.1080/20009666.2018.1555432.
 22. Gülsaran S. K., Baysal M., Demirci U., Baş V., Kirkizlar H. O., Umit E., Demir A. M. Late onset left ventricular dysfunction and cardiomyopathy induced with ibrutinib // *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2020 Mar. Vol. 26 (2). P. 478–480. doi: 10.1177/1078155219852146.
 23. Mahmoud M., Khan A. A., El Kortbi K., Wang H., Wang J. Myocardial Infarction As the Initial Presentation of Rituximab-Induced Interstitial Lung Disease: A Case Report // *Cureus*. 2022 Aug. 19. Vol. 14 (8). e28179. doi: 10.7759/cureus.28179.
 24. Vainer N., Rotbain Curovic V., Niemann C. U., Slager S. L., Rotbain E. C. Understanding the interplay between chronic lymphocytic leukemia and type 2 diabetes // *Expert Review of Hematology*. 2024 Sep. Vol. 17 (9). P. 617–629. doi: 10.1080/17474086.2024.2383417.
 25. Gordon M. J., Huang J., Chan R. J., Bhargava P., Danilov A. V. Medical comorbidities in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with idelalisib: analysis of two large randomised clinical trials // *British Journal of Haematology*. 2021 Feb. Vol. 192 (4). P. 720–728. doi: 10.1111/bjh.16879.
 26. Gordon M. J., Kaempf A., Sitlinger A., Shouse G., Mei M., Brander D. M., Salous T., Hill B. T., Alqahtani H., Choi M., Churnetski M. C., Cohen J. B., Stephens D. M., Siddiqi T., Rivera X., Persky D., Wisniewski P., Patel K., Shadman M., Park B., Danilov A. V. The Chronic Lymphocytic Leukemia Comorbidity Index (CLL-CI): A Three-Factor Comorbidity Model // *Clinical Cancer Research*. 2021 Sep. 1. Vol. 27 (17). P. 4814–4824. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3993.
 27. Rotbain E. C., Gordon M. J., Vainer N., Frederiksen H., Hjalgrim H., Danilov A. V., Niemann C. U. The CLL comorbidity index in a population-based cohort: a tool for clinical care and research // *Blood Advances*. 2022 Apr. 26. Vol. 6 (8). P. 2701–2706. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005716.
 28. Molica S. Defining treatment success in chronic lymphocytic leukemia: exploring surrogate markers, comorbidities, and patient-centered endpoints // *Expert Review of Hematology*. 2024 Jul. Vol. 17 (7). P. 279–285. doi: 10.1080/17474086.2024.2366534.
 29. González-Gascón-Y-Marín I., Ballesteros-Andrés M., Martínez-Flores S., Rodríguez-Vicente A. E., Pérez-Carretero C., Quijada-Álamo M., Rodríguez-Sánchez A., Hernández-Rivas J. Á. The Five "Ws" of Frailty Assessment and Chronic Lymphocytic Leukemia: Who, What, Where, Why, and When // *Cancers (Basel)*. 2023 Sep. 2. Vol. 15 (17). P. 4391. doi: 10.3390/cancers15174391.
 30. Dale W., Klepin H. D., Williams G. R., Alibhai S. M. H., Bergerot C., Brintzenhofesoc K., Hopkins J. O., Jhaver M. P., Katheria V., Loh K. P., Lowenstein L. M., McKoy J. M., Noronha V., Phillips T., Rosko A. E., Ruegg T., Schiaffino M. K., Simmons J. F. Jr., Subbiah I., Tew W. P., Webb T. L., Whitehead M., Somerfield M.R., Mohile S.G. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Systemic Cancer Therapy: ASCO Guideline Update // *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Sep. 10. Vol. 41 (26). P. 4293–4312. doi: 10.1200/JCO.23.00933.
 31. Johnson P. C., Woyach J. A., Ulrich A., Marcotte V., Nipp R. D., Lage D. E., Nelson A. M., Newcomb R. A., Rice J., Lavoie M. W., Ritchie C. S., Bartlett N., Stephens D. M., Ding W., Owen C., Stone R., Ruppert A. S., Mandrekar S. J., Byrd J. C., El-Jawahri A., Le-Rademacher J., Rosko A. Geriatric assessment measures are predictive of outcomes in chronic lymphocytic leukemia // *Journal of Geriatric Oncology*. 2023 Jul. Vol. 14 (6). P. 101538. doi: 10.1016/j.jgo.2023.101538.
 32. Agius R., Brieghel C., Andersen M. A., Pearson A. T., Ledergerber B., Cozzi-Lepri A., Louzoun Y., Andersen C. L., Bergstedt J., von Stemann J. H., Jørgensen M., Tang M. E., Fontes M., Bahlo J., Herling C. D., Hallek M., Lundgren J., MacPherson C. R., Larsen J., Niemann C. U. Machine learning can identify newly diagnosed patients with CLL at high risk of infection // *Nature Communications*. 2020 Jan. 17. Vol. 11 (1). P. 363. doi: 10.1038/s41467-019-14225-8.
 33. Laurenti L., Gaidano G., Mauro F. R., Molica S., Pasqualetti P., Scarfò L., Ghia P. What Are the Attributes Prioritized in the Choice of Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia? A Patient-physician Cross-matching Analysis of a Discrete Choice Experiment // *Hemasphere*. 2022 Aug. 31. Vol. 6 (9). e771. doi: 10.1097/HS9.0000000000000771.
 34. Sportoletti P., Laurenti L., Chiarenza A., Gaidano G., Albi E., Mauro F. R., Trentin L., Vallisa D., Pane F., Cuneo A., Albano F., Zampogna G., Coscia M., Gozzetti A., Reda G., Caira M., Finsinger P., Gualberti G., Iannella E., Malgieri S., Molica S. Patients' preferences for chronic lymphocytic leukemia treatment: The CHOICE study // *Hematological Oncology*. 2024 Jan. Vol. 42 (1). e3216. doi: 10.1002/hon.3216.
 35. Le H., Ryan K., Wahlstrom S. K., Maculaitis M. C., Will O., Mulvihill E., LeBlanc T. W. Oncologist and Patient Preferences for Novel Agents in First-Line Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: Commonalities and Disconnects // *Patient Preference and Adherence*. 2021 Jan. 22. Vol. 15. P. 99–110. doi: 10.2147/PPA.S289139.
 36. King M. T. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30 // *Quality of Life Research*. 1996 Dec. Vol. 5 (6). P. 555–567. doi: 10.1007/BF00439229.
 37. Tam C. S., Lamanna N., O'Brien S. M., Qiu L., Yang K., Barnes G., Wu K., Salmi T., Brown J. R. Health-related quality of life outcomes associated with zanubrutinib versus ibrutinib monotherapy in patients with

relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: results from the ALPINE Trial // *Current Medical Research & Opinion*. 2023 Nov. Vol. 39 (11). P. 1497–1503. doi: 10.1080/03007995.2023.2262378.

38. Ghia P., Barnes G., Yang K., Tam C. S., Robak T., Brown J. R., Kahl B. S., Tian T., Szeto A., Paik J. C., Shadman M. Health-related quality-of-life in treatment-naïve CLL/SLL patients treated with zanubrutinib versus bendamustine plus rituximab // *Current Medical Research & Opinion*. 2023 Nov. Vol. 39 (11). P. 1505–1511. doi: 10.1080/03007995.2023.2262381.

39. Марковцева М. В., Згуральская Е. Н. Прогнозирование хронического лимфолейкоза с использованием методов интеллектуального анализа данных // *Качественная клиническая практика*. 2022. № 3. С. 31–34. doi: 10.37489/2588-0519-2022-3-31-34. EDN TYGJNQ.

40. Обухова Т. Н., Кислова М. И., Никитин Е. А., Кислицына М. А., Бидерман Б. В., Тагирова М. К., Судариков А. Б., Птушкин В. В., Савченко В. Г. Структура и прогностическое значение делеции 13q14 при хроническом лимфолейкозе // *Гематология и трансфузиология*. 2022. Т. 67 (1). № 75–89. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-75-89.

References

1. Jain N., Wierda W. G., O'Brien S. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2024 Aug 17; 404 (10453): 694–706. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00595-6.

2. Watson L., Wyld P., Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *European Journal of Haematology*. 2008 Oct; 81 (4): 253–258. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01114.x.

3. Vasylyev A., Loginov A., Molostvova V., Rebrov B., Pereira M. H., Melo C. W., Makarova J., Pashanov E. D., Mysnik A. Prevalence and cumulative 5-year incidence of chronic lymphocytic leukemia in the adult population in the Russian Federation and Ukraine: Data from the LEUKOSPECT study. *Hematology*. 2017 Jan; 22 (1): 16–24. doi: 10.1080/10245332.2016.1201630.

4. Shadman M. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Review. *JAMA*. 2023 Mar 21; 329 (11): 918–932. doi: 10.1001/jama.2023.1946.

5. Fresa A., Innocenti I., Tomasso A., Stirparo L., Mosca A., Iadevaia F., Autore F., Ghia P., Laurenti L. Treatment Sequencing in Chronic Lymphocytic Leukemia in 2024: Where We Are and Where We Are Headed. *Cancers (Basel)*. 2024 May 25; 16 (11): 2011. doi: 10.3390/cancers16112011.

6. Huang I. J., Baek G. T., Siu C., Shadman M. Pharmacological management of chronic lymphocytic leukemia: current and emerging therapies. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2024 Sep 8: 1–25. doi: 10.1080/14656566.2024.2398603.

7. Zuber M., Akkala S., Li N., Veettil S. K., Tan C. J., Villa Zapata L. Efficacy and Effectiveness Outcomes of Treatments for Double-Exposed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma Patients: A Systematic Literature Review. *Cancer Medicine*. 2024 Sep; 13 (18): e70258. doi: 10.1002/cam4.70258.

8. Urso A., Martino E. A., Cuneo A., Gentile M., Rigolin G.M. Chronic Lymphocytic Leukemia: Prognostic Factors in the Era of Novel Drugs. *Cancers (Basel)*. 2024 Jul 31; 16 (15): 2732. doi: 10.3390/cancers16152732.

9. Ravelo A., Myers K., Brumble R., Bussberg C., Koffman B., Manzoor B. S., Biondo J. M. L., Mansfield C. Patient preferences for chronic lymphocytic leukemia treatments: a discrete-choice experiment. *Future Oncol*. 2024; 20 (28): 2059–2070. doi: 10.1080/14796694.2024.2348440.

10. Cheson B. D., Sharman J. P. Current Approaches and Novel New Agents in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *JCO Oncology Practice*. 2024 Jun 7: OP2300770. doi: 10.1200/OP.23.00770.

11. van der Straten L., Stege C. A. M., Kersting S., Nasserinejad K., Dubois J., Dobber J. A., Mellink C. H. M., van der Kevie-Kersemakers A. F., Evers L. M., de Boer F., Koene H. R., Schreurs J., van der Klift M., Velders G. A., van der Spek E., van der Straaten H. M., Hoogendoorn M., van Gelder M., Posthuma E. F. M., Visser H. P. J., Houtenbos I., Idink C. A. M., Issa D. E., Dompeling E. C., van Zaanen H. C. T., Veelken J. H., Levenga H., Tick L. W., Terpstra W. E., Tonino S. H., Westerweel P. E., Langerak A. W., Kater A. P., Levin M. D. Fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab improves quality of life and geriatric impairments in FCR-unfit patients with CLL. *Blood*. 2023 Sep 28; 142 (13): 1131–1142. doi: 10.1182/blood.2023020195.

12. Stozek-Tutro A., Reczek M., Kawalec P. Safety profile of first-line targeted therapies in elderly and/or comorbid chronic lymphocytic leukaemia patients (unfit subpopulation). A systematic review and network meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2024 Sep; 201: 104428. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104428.

13. Faiz A. S., Guo S., Sridharan A., Lin Y., Philipp C. S. Risk factors and mortality associated with venous thromboembolism in the elderly US population with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia Research*. 2024 Sep 6; 146: 107585. doi: 10.1016/j.leukres.2024.107585.

14. Aghel N., Baro Vila R. C., Lui M., Hillis C., Leong D. P. Diagnosis and Management of Cardiovascular Effects of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors. *Current Cardiology Reports*. 2023 Sep; 25 (9): 941–958. doi: 10.1007/s11886-023-01916-4.

15. Awan F. T., Addison D., Alfrah F., Baratta S. J., Campos R. N., Cugliari M. S., Goh Y. T., Ionin V. A., Mundnich S., Sverdlov A. L., Tam C., Ysebaert L. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. *Blood Advances*. 2022 Sep 27; 6 (18): 5516–5525. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007938.

16. Archibald W. J., Rabe K. G., Kabat B. F., Herrmann J., Ding W., Kay N. E., Kenderian S. S., Muchtar E., Leis J. F., Wang Y., Chanan-Khan A. A., Schwager S. M., Koehler A. B., Fonder A. L., Slager S. L., Shanafelt T. D., Call T. G., Parikh S. A. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with ibrutinib: risk prediction, management, and clinical outcomes. *Annals of Hematology*. 2021 Jan; 100 (1): 143–155. doi: 10.1007/s00277-020-04094-3.
17. Baptiste F., Cautela J., Ancedy Y., Resseguier N., Aurran T., Farnault L., Escudier M., Ammar C., Gaubert M., Dolladille C., Barraud J., Peyrol M., Cohen A., Paganelli F., Alexandre J., Ederhy S., Thuny F. High incidence of atrial fibrillation in patients treated with ibrutinib. *Open Heart*. 2019 May 8; 6 (1): e001049. doi: 10.1136/openhrt-2019-001049.
18. Ammad Ud Din M., Thakkar S., Patel H., Saeed H., Hussain S. A., Liaqat H., Zafar A., Dani S. S., Ganatra S., Anwer F. The Impact of Atrial Fibrillation on hospitalization Outcomes for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Using the National Inpatient Sample Database. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2022 Feb; 22 (2): 98–104. doi: 10.1016/j.clml.2021.08.006.
19. Khalid S., Yasar S., Khalid A., Spiro T. P., Haddad A., Daw H. Management of Atrial Fibrillation in Patients on Ibrutinib: A Cleveland Clinic Experience. *Cureus*. 2018 May 29; 10 (5): e2701. doi: 10.7759/cureus.2701.
20. Christopoulos G., Attia Z. I., Achenbach S. J., Rabe K. G., Call T. G., Ding W., Leis J. F., Muchtar E., Kenderian S. S., Wang Y., Hampel P. J., Koehler A. B., Kay N. E., Kapoor P., Slager S. L., Shanafelt T. D., Noseworthy P. A., Friedman P. A., Herrmann J., Parikh S. A. Artificial Intelligence Electrocardiography to Predict Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JACC CardioOncol*. 2024 Apr 16; 6 (2): 251–263. doi: 10.1016/j.jacc.2024.02.006.
21. Kyi H. H., Zayed Y., Al Hadidi S. Ibrutinib-induced cardiomyopathy. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2019 Feb 11; 9 (1): 50–52. doi: 10.1080/20009666.2018.1555432.
22. Gülsaran S. K., Baysal M., Demirci U., Baş V., Kirkizlar H. O., Umit E., Demir A. M. Late onset left ventricular dysfunction and cardiomyopathy induced with ibrutinib. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2020 Mar; 26 (2): 478–480. doi: 10.1177/1078155219852146.
23. Mahmoud M., Khan A. A., El Kortbi K., Wang H., Wang J. Myocardial Infarction As the Initial Presentation of Rituximab-Induced Interstitial Lung Disease: A Case Report. *Cureus*. 2022 Aug 19; 14 (8): e28179. doi: 10.7759/cureus.28179.
24. Vainer N., Rotbain Curovic V., Niemann C. U., Slager S. L., Rotbain E. C. Understanding the interplay between chronic lymphocytic leukemia and type 2 diabetes. *Expert Review of Hematology*. 2024 Sep; 17 (9): 617–629. doi: 10.1080/17474086.2024.2383417.
25. Gordon M. J., Huang J., Chan R. J., Bhargava P., Danilov A.V. Medical comorbidities in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with idelalisib: analysis of two large randomised clinical trials. *British Journal of Haematology*. 2021 Feb; 192 (4): 720–728. doi: 10.1111/bjh.16879.
26. Gordon M. J., Kaempf A., Sitlinger A., Shouse G., Mei M., Brander D. M., Salous T., Hill B. T., Alqahtani H., Choi M., Churnetski M. C., Cohen J. B., Stephens D. M., Siddiqi T., Rivera X., Persky D., Wisniewski P., Patel K., Shadman M., Park B., Danilov A. V. The Chronic Lymphocytic Leukemia Comorbidity Index (CLL-CI): A Three-Factor Comorbidity Model. *Clinical Cancer Research*. 2021 Sep 1; 27 (17): 4814–4824. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3993.
27. Rotbain E. C., Gordon M. J., Vainer N., Frederiksen H., Hjalgrim H., Danilov A. V., Niemann C. U. The CLL comorbidity index in a population-based cohort: a tool for clinical care and research. *Blood Advances*. 2022 Apr 26; 6 (8): 2701–2706. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005716.
28. Molica S. Defining treatment success in chronic lymphocytic leukemia: exploring surrogate markers, comorbidities, and patient-centered endpoints. *Expert Review of Hematology*. 2024 Jul; 17 (7): 279–285. doi: 10.1080/17474086.2024.2366534.
29. González-Gascón-Y-Marín I., Ballesteros-Andrés M., Martínez-Flores S., Rodríguez-Vicente A. E., Pérez-Carretero C., Quijada-Álamo M., Rodríguez-Sánchez A., Hernández-Rivas J.Á. The Five “Ws” of Frailty Assessment and Chronic Lymphocytic Leukemia: Who, What, Where, Why, and When. *Cancers (Basel)*. 2023 Sep 2; 15 (17): 4391. doi: 10.3390/cancers15174391.
30. Dale W., Klepin H. D., Williams G. R., Alibhai S. M. H., Bergerot C., Brintzenhofesoc K., Hopkins J. O., Jhaver M. P., Katheria V., Loh K. P., Lowenstein L. M., McKoy J. M., Noronha V., Phillips T., Rosko A. E., Ruegg T., Schiaffino M. K., Simmons J. F. Jr., Subbiah I., Tew W. P., Webb T. L., Whitehead M., Somerfield M. R., Mohile S. G. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Systemic Cancer Therapy: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Sep 10; 41 (26): 4293–4312. doi: 10.1200/JCO.23.00933.
31. Johnson P. C., Woyach J. A., Ulrich A., Marcotte V., Nipp R. D., Lage D. E., Nelson A. M., Newcomb R. A., Rice J., Lavoie M. W., Ritchie C. S., Bartlett N., Stephens D. M., Ding W., Owen C., Stone R., Ruppert A. S., Mandrekar S. J., Byrd J. C., El-Jawahri A., Le-Rademacher J., Rosko A. Geriatric assessment measures are predictive of outcomes in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Geriatric Oncology*. 2023 Jul; 14 (6): 101538. doi: 10.1016/j.jgo.2023.101538.
32. Agius R., Brieghel C., Andersen M.A., Pearson A. T., Ledergerber B., Cozzi-Lepri A., Louzoun Y., Andersen C. L., Bergstedt J., von Stemann J. H., Jørgensen M., Tang M. E., Fontes M., Bahlo J., Herling C. D., Hallek M., Lundgren J., MacPherson C. R., Larsen J., Niemann C. U. Machine learning can identify newly diagnosed

patients with CLL at high risk of infection. *Nature Communications*. 2020 Jan 17; 11 (1): 363. doi: 10.1038/s41467-019-14225-8.

33. Laurenti L., Gaidano G., Mauro F. R., Molica S., Pasqualetti P., Scarfò L., Ghia P. What Are the Attributes Prioritized in the Choice of Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia? A Patient-physician Cross-matching Analysis of a Discrete Choice Experiment. *Hemasphere*. 2022 Aug 31; 6 (9): e771. doi: 10.1097/HS9.0000000000000771.

34. Sportoletti P., Laurenti L., Chiarenza A., Gaidano G., Albi E., Mauro F. R., Trentin L., Vallisa D., Pane F., Cuneo A., Albano F., Zampogna G., Coscia M., Gozzetti A., Reda G., Caira M., Finsinger P., Gualberti G., Iannella E., Malgieri S., Molica S. Patients' preferences for chronic lymphocytic leukemia treatment: The CHOICE study. *Hematological Oncology*. 2024 Jan; 42 (1): e3216. doi: 10.1002/hon.3216.

35. Le H., Ryan K., Wahlstrom S. K., Maculaitis M. C., Will O., Mulvihill E., LeBlanc T. W. Oncologist and Patient Preferences for Novel Agents in First-Line Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: Commonalities and Disconnects. *Patient Preference and Adherence*. 2021 Jan 22; 15: 99–110. doi: 10.2147/PPA.S289139.

36. King M. T. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Quality of Life Research*. 1996 Dec; 5 (6): 555–567. doi: 10.1007/BF00439229.

37. Tam C. S., Lamanna N., O'Brien S. M., Qiu L., Yang K., Barnes G., Wu K., Salmi T., Brown J. R. Health-related quality of life outcomes associated with zanubrutinib versus ibrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: results from the ALPINE Trial. *Current Medical Research & Opinion*. 2023 Nov; 39 (11): 1497–1503. doi: 10.1080/03007995.2023.2262378.

38. Ghia P., Barnes G., Yang K., Tam C. S., Robak T., Brown J. R., Kahl B. S., Tian T., Szeto A., Paik J. C., Shadman M. Health-related quality-of-life in treatment-naïve CLL/SLL patients treated with zanubrutinib versus bendamustine plus rituximab. *Current Medical Research & Opinion*. 2023 Nov; 39 (11): 1505–1511. doi: 10.1080/03007995.2023.2262381

39. Markovtseva M. V., Zguralskaya E. N. Chronic lymphocytic leukemia prediction using data mining methods. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good clinical practice*. 2022; (3): 31–34. doi: 10.37489/2588-0519-2022-3-31-34 (in Russ).

40. Obukhova T. N., Kislova M. I., Nikitin E. A., Kislitsyna M. A., Biderman B. V., Tagirova M. K., Sudarikov A. B., Ptushkin V. V., Savchenko V. G. Structure and prognostic significance of 13q14 deletion in chronic lymphocytic leukemia. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2022; 67 (1): 75–89 (in Russ). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-75-89>.

Информация об авторах

И. Б. Яралиева, аспирант, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнёва, Москва, Россия, ORCID: 0009-0003-2988-2051, e-mail: bremova91@mail.ru;

М. В. Плосконос, доктор биологических наук, профессор кафедры фундаментальной химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-2505-924X, e-mail: ploskonoz@mail.ru,

Л. В. Сароянц, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-4426-3860, e-mail: luda_saroyants@mail.ru.

Information about authors

I. B. Yaraliev, postgraduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; Ultrasound Doctor, Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, The City Clinical Hospital named after D. D. Pletnev, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0003-2988-2051, e-mail: bremova91@mail.ru;

M. V. Ploskonos, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-2505-924X, e-mail: ploskonoz@mail.ru;

L. V. Saroyants, Dr. Sci. (Med), Associate Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-4426-3860, e-mail: luda_saroyants@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 17.01.2025; одобрена после рецензирования 12.03.2025; принята к публикации 02.06.2025.

The article was submitted 17.01.2025; approved after reviewing 12.03.2025; accepted for publication 02.06.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.24-002.5 002.5:615.281

3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-73-80>

**АССОЦИАЦИЯ ГЕНОТИПА ФЕРМЕНТА БИОТРАНСФОРМАЦИИ
КСЕНОБИОТИКА (*GSTM1*) У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ
С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРОВЕДЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ФАЗЫ ХИМИОТЕРАПИИ**

Максим Алексеевич Алыменко^{1,3}, Равиль Шамилович Валиев¹,
Наиль Равилевич Валиев¹, Марат Хафисович Сайфулин⁴,
Наталья Петровна Балобанова³, Вероника Евгеньевна Корсакова³,
Ильмира Эмиргамзаевна Гарбузова, Вячеслав Александрович Липатов²,
Владислав Михайлович Коломиец², Алексей Валерьевич Полоников²,
Ольга Юрьевна Бушуева², Евгений Иванович Прониченко², Вера Алексеевна Рагулина²

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии последиplomного образования, Казань, Россия

²Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

³Университет Синергия, Москва, Россия

⁴Областной клинический противотуберкулезный диспансер, Астрахань, Россия

Аннотация. Система генов ферментов метаболизма ксенобиотиков играет большую роль в метаболизме многих поступающих в организм человека веществ. Согласно проведенным научным исследованиям, накопился определенный объем информации об изучении полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков при бронхолегочной патологии, в частности туберкулезе легких. **Цель исследования:** выявление взаимосвязи генотипа фермента биотрансформации ксенобиотика (*GSTM1*) у больных туберкулезом легких с эффективностью проведения интенсивной фазы химиотерапии. **Материал и методы исследования.** В исследование включен анализ современной литературы, выработка и постановка цели и задач работы, разработка дизайна проведенной научной работы, сбор, обработка и анализ полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций. Для решения поставленных задач были проанализированы клинические, лабораторные и инструментальные данные 335 больных туберкулезом легких в возрасте от 18 до 65 лет, получающих интенсивную фазу химиотерапии, среди которых было 212 больных с впервые выявленным и 123 человека с хроническим туберкулезом легких. Ассоциации аллелей и генотипов с предрасположенностью к туберкулезу легких оценивали с помощью отношения шансов (OR). **Результаты исследования.** Выявлено, что у больных с впервые выявленным туберкулезом легких рубцевание полостей распада в 2,9 раза чаще ассоциируется с генотипом *EE* гена *GSTM1*, в то время как у пациентов с хроническим туберкулезом легких – в 2,4 раза чаще по сравнению с генотипом *DD* гена *GSTM1* ($p < 0,001$). Уменьшение инфильтрации легочной ткани в 5,3 раза чаще ассоциировано с генотипом *EE* гена *GSTM1* у больных с впервые выявленным туберкулезом легких, в то время как у пациентов с хроническим туберкулезом легких – в 1,7 раза по сравнению с генотипом *DD* гена *GSTM1* ($p < 0,001$). **Заключение.** Генотип *EE* гена *GSTM1* – независимый предиктор наиболее благоприятного течения туберкулезной инфекции, в то время как генотип *DD* гена *GSTM1* ассоциирован с наиболее неблагоприятным течением данной инфекции.

Ключевые слова: туберкулез легких, ферменты биотрансформации ксенобиотиков, эффективность лечения, полиморфизм генов

Для цитирования: Алыменко М. А., Валиев Р. Ш., Валиев Н. Р., Сайфулин М. Х., Балобанова Н. П., Корсакова В. Е., Гарбузова И. Э., Липатов В. А., Коломиец В. М., Полоников А. В., Бушуева О. Ю., Прониченко Е. И., Рагулина В. А. Ассоциация генотипа фермента биотрансформации ксенобиотика (*GSTM1*) у больных туберкулезом легких с эффективностью проведения интенсивной фазы химиотерапии // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 2. С. 73–80. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-73-80>.

ASSOCIATION OF THE GENOTYPE OF THE XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION ENZYME (*GSTM1*) IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WITH THE EFFECTIVENESS OF THE INTENSIVE PHASE OF CHEMOTHERAPY

Maxim A. Alymenko^{1,3}, Ravil Sh. Valiev¹, Nail R. Valiev¹,
Marat Kh. Sayfulin⁴, Natalia P. Balobanova³, Veronika E. Korsakova³,
Ilmira E. Garbusova, Vyacheslav A. Lipatov², Vladislav M. Kolomiets²,
Alexey V. Polonikov², Olga U. Bushueva², Evgeny I. Pronichenko²,
Vera A. Ragulina²

¹Kazan State Medical Academy is a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Kazan, Russia

²Kursk State Medical University, Kursk, Russia

³Synergy University, Moscow, Russia

⁴Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Astrakhan, Russia

Abstract. The gene system of enzymes of xenobiotic metabolism plays an important role in the metabolism of many substances entering the human body. According to the available scientific research, a certain amount of information has accumulated on the study of polymorphic variants of genes for xenobiotic biotransformation enzymes in bronchopulmonary pathology, in particular pulmonary tuberculosis. **The aim of the study** was to identify the relationship between the genotype of the xenobiotic biotransformation enzyme (*GSTM1*) in patients with pulmonary tuberculosis and the effectiveness of the intensive phase of chemotherapy. **Material and methods.** The research includes an analysis of modern literature, the development and formulation of goals and objectives of the work, the design of the scientific work carried out, the collection, processing and analysis of the results, the formulation of conclusions and practical recommendations. To solve these tasks, we analyzed the clinical, laboratory and instrumental data of 335 patients with pulmonary tuberculosis aged 18 to 65 years receiving intensive chemotherapy, including 212 patients with newly diagnosed and 123 people with chronic pulmonary tuberculosis. Associations of alleles and genotypes with predisposition to pulmonary tuberculosis were assessed using the odds ratio. **Results of the study.** The study revealed that in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis, scarring of the decay cavities is 2,9 times more often associated with the genotype of its *GSTM1* gene, while in patients with chronic pulmonary tuberculosis it is 2,4 times more often compared with the DD genotype of the *GSTM1* gene ($p < 0.001$). A decrease in lung tissue infiltration is 5,3 times more often associated with the genotype of its *GSTM1* gene in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis, while in patients with chronic pulmonary tuberculosis it is 1,7 times more often compared with the DD genotype of the *GSTM1* gene ($p < 0,001$). **Conclusion.** The genotype of *GSTM1* gene is an independent predictor of the most favorable course of tuberculosis infection, while the DD genotype of the *GSTM1* gene is associated with the most unfavorable course of this infection.

Key words: pulmonary tuberculosis, enzymes of biotransformation of xenobiotics, efficiency of treatment, polymorphism of genes

For citation: Alymenko M. A., Valiev R. Sh., Valiev N. R., Sayfulin M. Kh., Balobanova N. P., Korsakova V. E., Garbusova I. E., Lipatov V. A., Kolomiets V. M., Polonikov A. V., Bushueva O. U., Pronichenko E. I., Ragulina V. A. Association of the genotype of the xenobiotic biotransformation enzyme (*GSTM1*) in patients with pulmonary tuberculosis with the effectiveness of the intensive phase of chemotherapy. Astrakhan Medical journal. 2025; 20 (2): 73–80. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-73-80> (In Russ.).

Введение. Несмотря на современные методы лечения и диагностики, туберкулез полностью ликвидировать не представляется возможным [1–3].

В настоящее время мировое сообщество столкнулось с серьезной проблемой устойчивости к противомикробным препаратам, и чем больше внедряется в клиническую практику новых противотуберкулезных препаратов, тем больше трудностей возникает у специалистов при их назначении [4]. Лечебный эффект для больных туберкулезом легких связан с обширным применением современных методов диагностики и предотвращение развития заболевания [5, 6].

Относительно благоприятная эпидемиологическая ситуация в отношении туберкулезной инфекции, которая отмечается российскими специалистами в последние несколько лет, также объясняется продвижением новых лекарственных препаратов при проведении противотуберкулезной терапии, следствием чего стало снижение распространенности и смертности от туберкулеза [9]. Общеизвестно, что туберкулез относится к мультифакториальным заболеваниям [10–12].

Следует признать важную роль системы генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК), с помощью которой осуществляется метаболизм многих поступающих в организм человека веществ [1]. Продукция ФБК напрямую зависит от генотипа человека и ассоциируется с пониженным или повышенным риском возникновения заболевания, в том числе туберкулеза легких [7, 8]. Согласно проведенным научным исследованиям, накопился определенный объем информации об изучении полиморфных вариантов генов ФБК при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, туберкулезе [13–17].

В проведенных ранее нами исследованиях было установлено, что определенные генотипы ферментов биотрансформации ксенобиотиков оказывают существенное значение на восприимчивость к туберкулезу, а также связаны с формированием деструкции легочной ткани [18, 19]. Однако отсутствуют данные о взаимосвязи полиморфных вариантов генов ФБК с рубцеванием полостей распада, чему и было посвящено настоящее исследование.

Цель: исследовать взаимосвязь полиморфных вариантов гена фермента метаболизма биотрансформации ксенобиотиков *GSTM1 (E/D)* с эффективностью проведения интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы исследования. В исследование включен анализ современной литературы, выработка и постановка цели и задач работы, разработка дизайна проведенной научной работы, сбор, обработка и анализ полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций. Для решения поставленных задач были проанализированы клинические, лабораторные и инструментальные данные 335 больных туберкулезом в возрасте от 18 до 65 лет, получающих интенсивную фазу химиотерапии, среди которых было 212 пациентов с впервые выявленным туберкулезом и 123 человека – с хроническим туберкулезом.

Структура клинических форм среди больных с впервые выявленным туберкулезом легких: инфильтративный туберкулез легких был установлен в 40,3 % наблюдений. На втором месте диагностировали диссеминированный (35,2 %), далее – фиброзно-кавернозный (19,7 %) и очаговый (4,8 %) туберкулез легких. Среди больных с хроническим туберкулезом легких преобладал фиброзно-кавернозный (50 %) и диссеминированный (32 %), на долю инфильтративного и очагового туберкулеза легких пришлось 16 и 2 % соответственно.

Ассоциации аллелей и генотипов с предрасположенностью к туберкулезу легких оценивали с помощью отношения шансов (OR). Критерии исключения: пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в том числе злокачественные новообразования, системные заболевания кровеносной системы, сердечно-легочная и почечная недостаточность в стадии декомпенсации, резкое истощение, анемия, тиреотоксикоз и психические заболевания. Исследование было выполнено в соответствии с этическими нормами и согласно протоколу № 04/05, одобренному 27.05.2021 г. Комитетом по этике Казанской государственной медицинской академии – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Генотипирование пациентов проводили в иммуногенетической лаборатории ООО «Томограф» (Курск, Россия). Для проведения молекулярно-генетических исследований у 335 человек взята из вены цельная кровь в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществляли с помощью наборов реагентов Arrow Blood DNA 500 (на станции NorDiag Arrow). Далее проводили постановку полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием наборов реагентов для генотипирования SNPs: *GSTM1 (E/D)* Постановку проводили согласно протоколу производителя реагентов. Контроль качества результатов генотипирования осуществляли путем случайного, «слепого» отбора 335 пациентов и повторного генотипирования отобранных образцов ДНК по исследуемым полиморфным вариантам генов методом ПЦР в режиме реального времени (по одной ПЦР-плашке для каждого SNP (однонуклеотидный полиморфизм)). Сопоставление данных первичного и «контрольного» генотипирования показало 100 % воспроизводимость результатов. Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием программных пакетов SPSS Statistics 26. Ассоциации генотипов изученных молекулярно-генетических маркеров с особенностями клинического течения туберкулезной инфекции оценивали с помощью анализа таблиц сопряженности 2×2 с расчетом критерия 2 ($df = 1$) и отношения шансов (OR) с 95 % доверительными интервалами (CI).

Результаты исследования и их обсуждение. В проведенных ранее исследованиях было показано, что ген *GSTM1* (E/D) достоверно ассоциируется с эффективностью лечения больных туберкулезом легких в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии. В связи этим было интересно проанализировать ассоциацию данного гена с такими параметрами эффективности проводимой интенсивной фазы химиотерапии, как рубцевание полостей распада и изменение инфильтрации легочной ткани.

В ходе проведенного исследования выявлено, что у больных с впервые выявленным туберкулезом рубцевание полостей распада в 74,4 % случаев ассоциируется с генотипом EE гена *GSTM1* и в 25,6 % случаев – с генотипом DD гена *GSTM1*, в то время как отсутствие рубцевания легочной ткани в 43,8 % случаев ассоциируется с генотипом EE гена *GSTM1* и в 56,2,1 % случаев – с генотипом DD гена *GSTM1*. Данные ассоциации носили статистически значимый характер ($p < 0,001$) (табл. 1).

Уменьшение инфильтрации легочной ткани у больных с впервые выявленным туберкулезом было статистически значимо ($p < 0,001$) ассоциировано с генотипом EE гена *GSTM1* в 84,2 и 18,4 % случаев с генотипом DD гена *GSTM1*, в то время как увеличение (без изменения) инфильтрации легочной ткани в 81,6 % случаев ($p < 0,001$) было ассоциировано с генотипом DD гена *GSTM1* и в 18,4 % случаев с генотипом EE гена *GSTM1* (табл. 1).

Таблица 1. Динамика рубцевания полостей распада и изменение инфильтрации легочной ткани в зависимости от полиморфизма гена *GSTM1* (E/D) у больных с впервые выявленным туберкулезом
Table 1. The dynamics of scarring of decay cavities and changes in infiltration of lung tissue depending on the polymorphism of the *GSTM1* (E/D) gene in patients with newly diagnosed tuberculosis

Ген (полиморфизм)	Эффективность лечения	Генотипы, n (%)		P*	OR (95 % CI)1
		EE	DD		
<i>GSTM1</i> (E/D)	Рубцевание полостей распада	32 (74,4)	11 (25,6)	< 0,001	1,00
	Отсутствие рубцевания	74 (43,8)	95 (56,2)		0,27 (0,13–0,57)
	Уменьшение инфильтрации	96 (84,2)	18 (15,8)	< 0,001	1,00
	Увеличение (без изменения) инфильтрации	18 (18,4)	80 (81,6)		0,04 (0,02–0,09)

Примечание: *P – уровни значимости, отношения шансов (OR) и 95 % доверительные интервалы (CI) ассоциаций ДНК-полиморфизмов гена *GSTM1* с рентгенологической картиной в процессе лечения больных туберкулезом.

Note: *P – significance levels, odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (CI) of associations of DNA polymorphisms of the *GSTM1* gene with the X-ray picture in the treatment of tuberculosis patients.

У больных с хроническим туберкулезом легких рубцевание легочной ткани в 71,1 % случаев ($p < 0,001$) ассоциировано с генотипом EE гена *GSTM1* и в 28,9 % – с генотипом DD гена *GSTM1*, а отсутствие рубцевания легочной ткани в 69,4 % случаев ассоциировано с генотипом DD гена *GSTM1* и в 30,6 % случаев – с генотипом EE гена *GSTM1*. Уменьшение инфильтрации легочной ткани ассоциировано в 63,1 % случаев с генотипом EE гена *GSTM1*, а увеличение инфильтрации – с генотипом DD гена *GSTM1* ($p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2. Ассоциация генотипа *GSTM1* у больных с хроническим туберкулезом легких с рентгенологической картиной в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии
Table 2. Association of the *GSTM1* genotype in patients with chronic pulmonary tuberculosis with an X-ray picture during the intensive phase of chemotherapy

Ген (полиморфизм)	Эффективность лечения	Генотипы, n (%)		P*	OR (95% CI)1
		EE	DD		
<i>GSTM1</i> (E/D)	Рубцевание полостей распада	27 (71,1)	11 (28,9)	< 0,001	1,00
	Отсутствие рубцевания	26 (30,6)	59 (69,4)		0,18 (0,08–0,42)
	Уменьшение инфильтрации	41 (63,1)	24 (36,9)	< 0,001	1,00
	Увеличение (без изменения) инфильтрации	10 (17,2)	48 (82,8)		0,12 (0,05–0,28)

Примечание: *P – уровни значимости, отношения шансов (OR) и 95 % доверительные интервалы (CI) ассоциаций ДНК-полиморфизмов гена *GSTM1* с рентгенологической картиной в процессе лечения больных туберкулезом.

Note: *P – significance levels, odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (CI) of associations of DNA polymorphisms of the *GSTM1* gene with the X-ray picture in the treatment of tuberculosis patients.

Выводы:

1. Рубцевание полостей распада у больных с впервые выявленным туберкулезом легких в 3,9 раза больше ассоциировано с генотипом *EE* гена *GSTM1*, а у пациентов с хроническим туберкулезом легких – в 2,4 раза с генотипом *EE* гена *GSTM1* по сравнению с генотипом *DD* гена *GSTM1* ($p < 0,001$).

2. Отсутствие рубцевания легочной ткани у больных с впервые выявленным туберкулезом легких в 1,28 раза больше ассоциировано с генотипом *DD* гена *GSTM1*, а у пациентов с хроническим туберкулезом легких – в 2,3 раза с данным генотипом по сравнению с генотипом *EE* гена *GSTM1* ($p < 0,001$).

3. Уменьшение инфильтрации легочной ткани у больных с впервые выявленным туберкулезом легких в 5,3 раза больше ассоциировано с генотипом *EE* гена *GSTM1*, а у пациентов с хроническим туберкулезом – в 1,7 раза с данным генотипом по сравнению с генотипом *DD* гена *GSTM1* ($p < 0,001$).

4. Увеличение (без изменения) инфильтрации легочной ткани у больных с впервые выявленным туберкулезом легких в 4,4 раза больше ассоциировано с генотипом *DD* гена *GSTM1*, а у пациентов с хроническим туберкулезом легких – 4,8 раза с данным генотипом по сравнению с генотипом *EE* гена *GSTM1* ($p < 0,001$).

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. Белушкина Н. Н., Чемезов А. С., Пальцев М. А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины // Профилактическая медицина. 2019. № 3. С. 26–29.
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации (Часть 1) // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95, № 6. С. 8–21.
3. Нечева О. Б. Социально-значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // Туберкулез и болезни легких. 2019. № 11. С. 7–17.
4. Галкин В. Б., Стерликов С. А., Баласанянц Г. С. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. 2017. № 3. С. 5–11.
5. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016 – 2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. 81 с.
6. Путин В. В. Выступление на Первой глобальной министерской конференции ВОЗ (2017). Электронный ресурс. URL: <https://corp.wtcmoscow.ru/nevvs/vvstuplenie-prezidenta-rossii-na-pervov-globalnov-ministerskov-konferentsii-voz> (дата обращения: 05.02.2025).
7. Синицын М. В., Калинина М. В., Белиловский Е. М. Лечение туберкулеза в современных условиях // Терапевтический архив. 2020. Т. 92, № 8. С. 86–94.
8. Степанова, Н. А., Стрельцова Е. Н., Галимзянов Х. М., Кантемирова Б. И. Полиморфизм генов N-ацетилирования (NAT-2) и клиничко-рентгенологические особенности течения туберкулеза легких // Туберкулез – глобальная катастрофа человечества. Ростов-на-Дону, 2015. С. 45–47.
9. Вирина Е. Б., Кантемирова Б. И., Степанова Н. А. Генетические предикторы формирования нежелательных побочных эффектов противотуберкулезных препаратов: фокус на полиморфизм глутатионтрансфераз // Новая наука: от идеи к результату. 2015. № 2. С. 29–31.
10. Костюк С. А. Система биотрансформации ксенобиотиков: гены детоксикации // Медицинские новости. 2020. № 11. С. 12–16.
11. Чурносоев М. И., Полякова И. С., Пахомов С. П., Орлова В. С. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков // Научные ведомости Белгородского университета. 2011. № 16. С. 223–228.

12. Демидчик Ю. Е., Костюк С. А., Третьяк И. Ю. Механизмы клеточной химиорезистентности при раке молочной железы. Минск, 2016. 152 с.
13. Невзоров В. А., Панченко Е. А., Исаева М. П. Делеционный полиморфизм генов глутатионтрансфераз T1 и M1 у пациентов с инфарктом миокарда и метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. № 3. С. 47–52.
14. Книжникова Е. В., Евсеева Г. П., Наговицына Е. Б. Роль генов биотрансформации ксенобиотиков семейства глутатион-S-трансфераз (GSTS) в формировании предрасположенности к заболеваниям бронхолегочной системы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. № 75. С. 115–125.
15. Кoryтина Г. Ф., Ахмадишина Л. З., Загидуллин Ш. З., Викторова Т. В. Анализ генетических факторов, вовлеченных в развитие хронической обструктивной болезни легких: оценка вклада генов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты // Пульмонология. 2013. № 1. С. 25–31.
16. Кулес В. Г. Клиническая фармакогенетика. Москва 2007. 248 с.
17. Wu S., Wang Y. J., Tang X., Wang Y., Wu J., Ji G., Zhang M., Chen G., Liu Q., Sandford A. J., He J. Q. Genetic Polymorphisms of Glutathione S-Transferase P1 (GSTP1) and the Incidence of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity // PLoS One. 2016 Jun 9. Vol. 11 (6). e0157478. doi: 10.1371/journal.pone.0157478.
18. Алыменко М. А., Валиев Р. Ш., Полоников А. В., Голубева Т.Н., Василевская А.П., Мирошник Е.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к заболеваемости туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. 2022. Т. 100, № 6. С. 17–22.
19. Алыменко М. А., Валиев Р. Ш., Валиев Н. Р., Полоников А.В., Трагира И.Н., Шеенков Н.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и цитокинов с деструкцией легочной ткани у больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. 2022. Т. 100, № 8. С. 25–30.

References

1. Belushkina H. H., Chemezov A. C., Fingers M. A. Genetic studies of multifactorial diseases in the concept of personalized medicine. *Profilakticheskaya meditsina= Preventive medicine*. 2019; 3: 26–29.
2. Vasilyeva I. A., Belilovsky E. M., Borisov C. E. Morbidity, mortality and prevalence as indicators of the burden of tuberculosis in WHO regions, countries of the world and in the Russian Federation (Part 1). *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and lung diseases*. 2017; 95 (6): 8–21.
3. Nechaeva O. B. Socially significant infectious diseases that pose a biological threat to the Russian population. *Tuberkulez i bolezni legkikh= Tuberculosis and lung diseases*. 2019; 11: 7–17.
4. Galkin V. B., Sterlikov S. A., Balasanyants G. S. The dynamics of the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and lung diseases*. 2017; 3: 5–11.
5. Sectoral and economic indicators of anti-tuberculosis work in 2016-2017. An analytical review of the main indicators and statistical materials. Moscow: RIO TSNIIOIZ; 2018: 81 p.
6. Putin V. V. Speech at the First WHO Global Ministerial Conference (2017). An electronic resource. URL: <https://corp.wtcmoscow.ru/nevvs/vvstuplenie-prezidenta-rossii-na-pervov-globalnov-ministerskov-konferentsii-voz> (accessed: 02.05.2025).
7. Sinitsyn M. B., Kalinina M. B., Belilovsky E. M. Tuberculosis treatment in modern conditions. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020; 92 (8): 86–94.
8. Stepanova N. A., Streltsova E. N., Galimzyanov H. M., Kantemirova B. I. Polymorphism of N-acetylation (NAT-2) genes and clinical and radiological features of the course of pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez – globalnaya katastrofa chelovechestva = Tuberculosis – a global catastrophe of mankind*. Rostov-on-Don; 2015: 45–47
9. Virina E. B., Kantemirova B. I. Genetic predictors of the formation of undesirable side effects of anti-tuberculosis drugs: focus on glutathione transferase polymorphism. *Novaya nauka: ot idei k rezultatu = New science: from idea to result*. 2015; 2: 29–31.
10. Kostyuk C. A. Xenobiotic biotransformation system: detoxification genes. *Meditsinskie novosti = Medical news*. 2020; 11: 12–16.
11. Churnosov M. I., Polyakova I. S., Pakhomov S. P., Orlova V. S. Molecular and genetic mechanisms of biotransformation of xenobiotics. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo universiteta = Scientific bulletin of Belgorod University*. 2011; 16: 223–228.
12. Demidchik Yu. E., Kostyuk C. A., Tretyak I. Y. Mekhanizmy kletchoy khimiorезistentnosti pri rake molochnoy zhelezy = Mechanisms of cellular chemoresistance in breast cancer. Minsk; 2016: 152 p.
13. Nevzorov B. A., Panchenko E. A., Isaeva M. P. Deletion polymorphism of glutathione transferase T1 and M1 genes in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention*. 2014; 3: 47–52.
14. Knizhnikova E. B., Evseeva G. P., Nagovitsyna E. B. The role of genes of biotransformation of xenobiotics of the glutathione-S-transferase family (GSTS) in the formation of predisposition to diseases of the bronchopulmonary system. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2020; 75: 115–125.
15. Korytina G. F., Akhmadishina L. Z., Zagidullin Sh. Z., Viktorova T. V. Analysis of genetic factors involved in the development of chronic obstructive pulmonary disease: assessment of the contribution of xenobiotic biotransformation and antioxidant protection genes. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2013; 1: 25–31.

16. Kukes V. G. Klinicheskaya farmakogenetika= Clinical pharmacogenetics. Moscow; 2007: 248 p.
17. Wu S., Wang Y. J., Tang X., Wang Y., Wu J., Ji G., Zhang M., Chen G., Liu Q., Sandford A. J., He J. Q. Genetic Polymorphisms of Glutathione S-Transferase P1 (GSTP1) and the Incidence of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. PLoS One. 2016 Jun 9; 11 (6): e0157478. doi: 10.1371/journal.pone.0157478.
18. Alymenko M. A., Valiev R. Sh., Polonikov A. V., Golubeva T.N., Vasilevskaya A.P., Miroshnik E.V. Association of polymorphic gene variants of xenobiotic biotransformation enzymes with susceptibility to the incidence of pulmonary tuberculosis. Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and lung diseases. 2022; 100 (6): 17–22.
19. Alymenko M. A., Valiev R.Sh., Valiev H. P., Polonikov A.V, Tragira I.N., Sheenkov N.V. Association of polymorphic gene variants of xenobiotic and cytokine biotransformation enzymes with the destruction of lung tissue in tuberculosis patients. Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and lung diseases. 2022; 100 (8): 25–30.

Информация об авторах

М. А. Алыменко, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии последиplomного образования, Казань, Россия; доцент кафедры общей биологии и фармации, медицинский факультет, Университет Синергия, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-7341-3648, e-mail: maxim.alymenko@gmail.com;

Р. Ш. Валиев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии последиplomного образования, Казань, Россия, ORCID: 0000-0001-8353-8655, e-mail: ravil.valiev@tatar.ru;

Н. Р. Валиев, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии последиplomного образования, Казань, Россия, ORCID: 0000-0002-6702-6243, e-mail: nailvaliev@yandex.ru;

М. Х. Сайфулин, доктор медицинских наук, главный врач, Областной клинический противотуберкулезный диспансер, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0007-6869-8723, e-mail: guzoptd@mail.ru;

Н. П. Балобанова, кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой общей биологии и фармации, медицинский факультет, Университет Синергия, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-1946-1379, e-mail: Balobanova.np@yandex.ru;

В. Е. Корсакова, студентка медицинского факультета, Университет Синергия, Москва, Россия, ORCID: 0009-0005-7976-7814, e-mail: v.e.korsakova@yandex.ru;

И. Э. Гарбузова, студентка медицинского факультета, Университет Синергия, Москва, Россия, ORCID: 0009-0003-9460-4648, e-mail: i_xanova@mail.ru;

В. А. Липатов, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе и инновационному развитию, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, заведующий лабораторией экспериментальной хирургии и онкологии, Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, ORCID: 0000-0001-6121-7412, e-mail: drli@yandex.ru;

В. М. Коломиец, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, ORCID: 0009-0002-2042-4460, e-mail: vlacom@mail.ru;

А. В. Полоников, доктор медицинских наук, профессор, директор, Научно-исследовательский институт генетической и молекулярной эпидемиологии, Курск, Россия; Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, ORCID: 0000-0001-6280-247X, e-mail: polonikov@rambler.ru;

О. Ю. Бушуева, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, ORCID: 0000-0003-3333-0623, e-mail: polonikov@rambler.ru;

Е. И. Прониченко, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры судебной медицины, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, ORCID: 0009-0005-8218-7001, e-mail: Prona2006@mail.ru;

В. А. Рагулина, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры биологической химии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, ORCID: 0000-0002-9461-9255, e-mail: mgalina.2013@mail.ru.

Information about the authors

M. A. Alymenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Department, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy for Post-Graduate Education, Kazan, Russia; Associate Professor the Department, University Synergy, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0001-7341-3648, e-mail: maxim.alymenko@gmail.com;

R. Sh. Valiyev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy for Post-Graduate Education, Kazan, Russia, ORCID: 0000-0001-8353-8655, e-mail: ravil.valiev@tatar.ru;

N. R. Valiyev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy for Post-Graduate Education, Kazan, Russia, ORCID: 0000-0002-6702-6243, e-mail: nailvaliev@yandex.ru;

M. H. Sayfulin, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0007-6869-8723, e-mail: guzoptd@mail.ru;

N. P. Balobanova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department, Moscow Financial and Industrial University Synergy, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-1946-1379, e-mail: Balobanova.np@yandex.ru,

V. E. Korsakova, student, Synergy University, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0005-7976-7814, e-mail: v.e.korsakova@yandex.ru;

I. E. Garbuzova, student, Synergy University, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0003-9460-4648, e-mail: i_xanova@mail.ru;

V. A. Lipatov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector, Professor of the Department, Head of Laboratory, Research Institute of Experimental Medicine, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, ORCID: 0000-0001-6121-7412, e-mail: drli@yandex.ru;

V. M. Kolomiyets, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, ORCID: 0009-0002-2042-4460, e-mail: vlacom@mail.ru;

A. V. Polonikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk, Russia; Kursk State Medical University, Kursk, Russia, ORCID: 0000-0001-6280-247X, e-mail: polonikov@rambler.ru;

O. U. Bushueva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, ORCID: 0000-0003-3333-0623, e-mail: polonikov@rambler.ru;

E. I. Pronichenko, Cand. Sci. Med., Assistant, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, ORCID: 0009-0005-8218-7001, e-mail: Prona2006@mail.ru;

V. A. Ragulina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, ORCID: 0000-0002-9461-925, e-mail: mgalina.2013@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 15.05.2024; одобрена после рецензирования 13.05.2025; принята к публикации 23.06.2025.

The article was submitted 15.05.2024; approved after reviewing 13.05.2025; accepted for publication 23.06.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 611.858:611.1/8

3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-80-91>

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ УШНОЙ РАКОВИНЫ ДОЛИХОЦЕФАЛОВ В ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТНОМ ПЕРИОДЕ

Сергей Леонидович Битюков, Владислав Игоревич Лузин

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия

Аннотация. Информация о морфологии ушной раковины и взаимосвязи между отдельными анатомическими структурами тела человека и строением ушной раковины весьма ограничена. Большинство авторов признает существование гендерных отличий. Однако имеются работы, свидетельствующие о том, что антропометрические показатели не являются строго детерминированными по полу. **Цель исследования.** Определение морфометрических параметров ушной раковины в юношеском возрастном периоде, их гендерной дифференциации и установление взаимосвязи между строением ушной раковины и формой головы. **Материалы и методы.** Предложена методика исследования по фотографическому изображению ушной раковины. В исследовании использована 201 фотография правой ушной раковины юношей и девушек с одной формой головы. Определено топографическое положение отдельных структур уха. Проведено сравнение полученных показателей между девушками и юношами долихоцефалами. **Результаты.** Определены значения положения отдельных структур ушной раковины девушек и юношей одной возрастной группы и с одной формой головы. Получено подтверждение гендерных различий. **Выводы.** Полученные результаты демонстрируют статистически достоверные гендерные различия практически всех изучаемых параметров ушной раковины у юношей и девушек долихоцефалов. Положение вершины козелка и дна межкозелковой вырезки взаимосвязаны независимо от пола. У юношей координаты вершины козелка коррелируют с положением переднего края завитка.

Ключевые слова: ушная раковина, долихоцефалы, гендерные различия, корреляция показателей

Для цитирования: Битюков С. Л., Лузин В. И. Сравнительная характеристика морфологических образований ушной раковины долихоцефалов в юношеском возрастном периоде // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 2. С. 81–91. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-81-91>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE MORPHOLOGICAL FORMATIONS OF THE AURICLE OF DOLICHOCEPHALS IN ADOLESCENCE

Sergey L. Bitjukov, Vladislav I. Luzin

Lugansk State Medical University named after. St. Luki, Lugansk, Russia

Abstract. Information on the morphology of the auricle and the relationship between individual anatomical structures of the human body and the structure of the auricle is very limited. Most authors acknowledge the existence of gender differences. However, there are studies indicating that anthropometric indicators are not strictly determined by gender. **The aim of the study.** To determine the morphometric parameters of the auricle in adolescence, their gender differentiation and to search for the relationship between the structure of the auricle and the shape of the head. **Materials and methods.** The authors proposed a research method based on photographic images of the auricle. The study used 201 photographs of the right auricle of boys and girls with the same head shape. The topographic position of individual ear structures was determined. A comparison of the obtained indicators was made between dolichocephalic boys and girls. **Results.** The values of the position of individual structures of the auricle of girls and boys with the same head shape and one age group were determined. Gender differences were confirmed. **Conclusions.** The obtained results demonstrate statistically reliable gender differences in almost all studied parameters of the auricle of dolichocephalic

boys and girls. The position of the apex of the tragus and the bottom of the intertragal notch are interconnected regardless of gender. In boys, the coordinates of the apex of the tragus correlate with the position of the anterior edge of the helix.

Key words: auricle, dolichocephals, gender differences, correlation of indicators

For citation: Bityukov S. L., Luzin V. I. Comparative characteristics of the morphological formations of the auricle of dolichocephals in adolescence. Astrakhan Medical Journal. 2025. 20 (2): 81–91. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-81-91> (In Russ.).

Введение. Размеры и выраженность структур ушной раковины, их взаимоотношения весьма полиморфны и в то же время строго индивидуальны [1]. Изменяясь с возрастом по определенным законам, индивидуальные особенности сохраняются в течение всей жизни. Эти качества ушной раковины являются важным источником дополнительной информации в процессе идентификации личности. А легкодоступность делает ушную раковину идеальным объектом для исследования в криминалистике.

Сегодня в литературе отмечается ориентированность на исследования морфологии ушной раковины, гендерных отличий и возрастных изменений в различных этнических группах. Несмотря на усилившийся в последнее время интерес к морфологии ушной раковины, информация о ее строении в отдельных этнических и возрастных группах, ее гендерной дифференциации ограничена [2, 3].

Общепризнанным является представление о существовании гендерных различий в строении ушной раковины [4–8], однако в ряде работ, описывающих ушные раковины в отдельных популяциях, высказывается альтернативное мнение [9, 10].

Изучение ушной раковины не ограничивается сравнением отдельных ее показателей. Ведется поиск корреляций между ушной раковиной и анатомическими структурами тела человека. В основном исследования сконцентрированы на выявлении взаимосвязей с ростом и пропорциями тела человека [11]. Существует ограниченный ряд работ, в которых описаны корреляции с размерами головы [12] и некоторыми анатомическими структурами [13]. Однако объем информации по данной теме весьма незначителен.

Анализ доступных литературных источников свидетельствует о том, что данные о морфологии ушной раковины в отдельных этнических группах, взаимосвязях между ушной раковиной и анатомическими структурами тела человека отрывочны [14].

Цель: определить морфометрические параметры ушной раковины в юношеском возрастном периоде, их гендерную дифференциацию и установить взаимосвязь между строением ушной раковины и формой головы.

Материалы и методы. Предложена оригинальная методика исследования по фотографическому изображению ушной раковины [15].

В работе использованы фотографии правой ушной раковины долихоцефалов – 115 юношей и 86 девушек. Исследование выполнено в соответствии с приказом МЗ РФ «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (№ 200н от 01.04.2016), Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» (№ 61-ФЗ от 12.04.2010) и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, в том числе исследований биологических материалов» в ее пересмотренном варианте 2013 г., стандартами CONSORT и GCP. Все участники исследования подписали информированное согласие. Протокол исследования утвержден на заседании комиссии локального независимого этического комитета ФГБОУ «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России (протокол № 2 от 23.10.2023).

Ушную раковину фотографировали электронной камерой при положении головы во франкфуртской позиции. Камера была фиксирована в специальном устройстве, обеспечивающем постоянное фокусное расстояние. Характеристики камеры составляли: светочувствительность – $f/1,9$, разрешение – 13 Мп. Измерения показателей на фотографиях произведены с помощью программы “Image Pro Plus Version 6.0”.

На фотографическом снимке строилась «базовая линия» (БЛ), соответствующая высоте ушной раковины. Высоту определяли, как расстояние от верхней точки завитка («0» точка) до нижней точки мочки уха. По БЛ устанавливали ординату положения изучаемой структуры. Абсциссой являлась величина перпендикуляра от объекта к БЛ. Определение топографического положения отдельных точек морфологических образований производили с помощью двух показателей: вертикального – расстояние по БЛ от вершины ушной раковины до перпендикуляра к исследуемой структуре. Горизонтального: расстояние от изучаемой точки до БЛ, представленное величиной построенного перпендикуляра (рис. 1).

Таблица 1. Средние размеры отдельных показателей ушной раковины
девушек и юношей долихоцефалов (мм)

Table 1. Average sizes of individual parameters of the auricle of dolichocephalic girls and boys (mm)

Показатели	Девушки, $M \pm s$ (n = 86)	Показатели	Юноши, $M \pm s$ (n = 115)
A	$65,83 \pm 3,45$	A	$68,78 \pm 4,88$
B	$40,72 \pm 2,58$	B	$43,92 \pm 2,83$
C	$19,70 \pm 1,91$	C	$22,17 \pm 2,14$
D	$16,15 \pm 1,64$	D	$16,91 \pm 2,08$
E	$18,65 \pm 1,88$	E	$20,43 \pm 2,08$
F	$6,57 \pm 1,5$	F	$7,36 \pm 1,81$
G	$7,29 \pm 1,71$	G	$7,87 \pm 1,57$
H	$17,80 \pm 2,24$	H	$17,61 \pm 3,12$
I	$48,03 \pm 2,77$	I	$51,17 \pm 2,95$

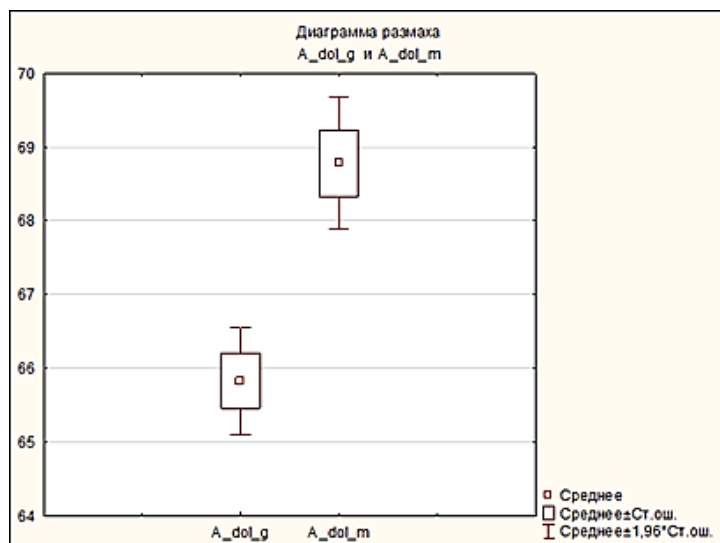


Рисунок 2. Размер А ушной раковины юношей и девушек долихоцефалов
Figure 2. Size A of the auricle of dolichocephalic boys and girls

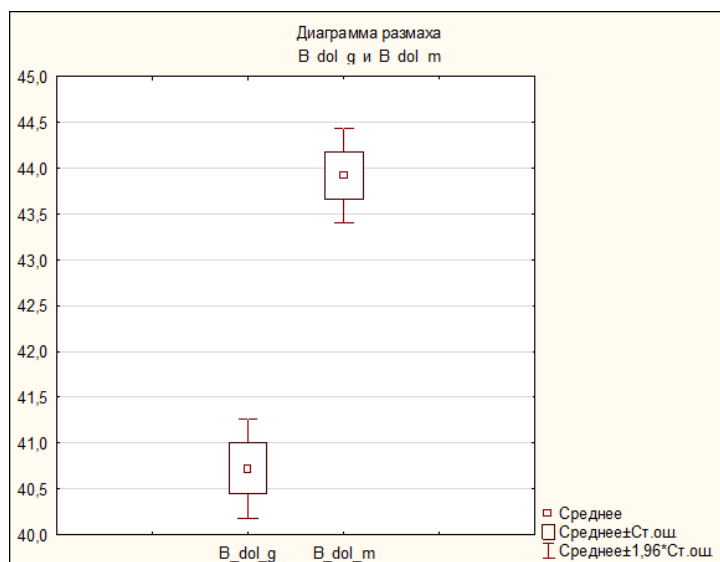


Рисунок 3. Размер В ушной раковины юношей и девушек долихоцефалов
Figure 3. Size B of the auricle of dolichocephalic boys and girls

Горизонтальное положение вершины козелка фиксировано размером F. У юношей этот показатель составил $7,36 \pm 1,81$ мм и разброс значений составил от 3,06 до 12,35 мм. У девушек козелок располагается ближе к БЛ – $6,57 \pm 1,5$ мм, колебания показателя составляют от 3,13 до 9,88 мм (рис. 4). Различия статистически достоверны ($p = 0,001$).

Положение наиболее выступающей кпереди точки завитка определялось размером С по вертикали и D – в горизонтальной плоскости.

У юношей размер С составил $22,17 \pm 2,14$ мм, у девушек – $19,7 \pm 1,91$ мм. У юношей показатель колеблется в диапазоне от 16,88 мм до 27,91 мм, а у девушек – 14,73–25,55 мм (рис. 5). И различие статистически достоверно ($p = 0,000$).

Если в предыдущих показателях гендерная разница достаточно выражена, то в значении размера D наблюдается нивелирование этой величины. Положение выступающей части завитка у девушек и юношей зафиксировано практически на одном уровне. Так, у юношей величина параметра D составляет $16,91 \pm 2,08$ мм, а у девушек – $16,15 \pm 1,64$ мм (рис. 6). Разброс значений этого показателя у юношей – 7,09–20,61 мм, у девушек – 12,00–20,51 мм. Несмотря на небольшую абсолютную разницу средних значений, статистически она достоверна ($p = 0,006$).

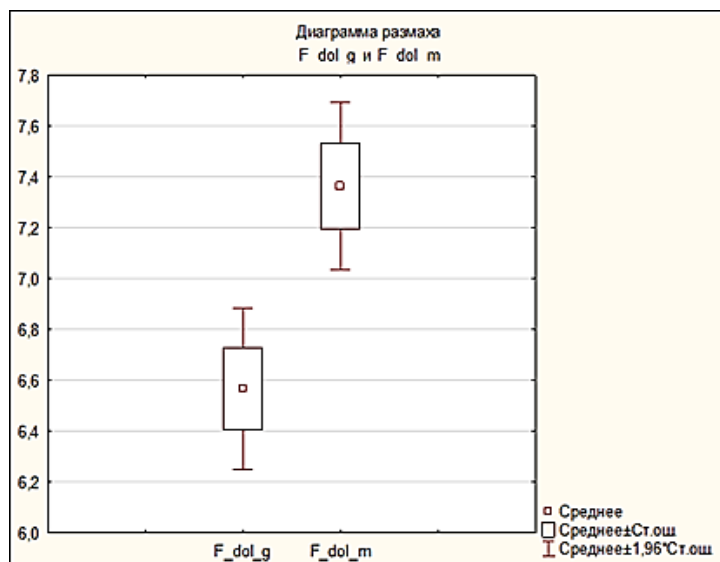


Рисунок 4. Размер F ушной раковины юношей и девушек долихоцефалов

Figure 4. Size F of the auricle of dolichocephalic boys and girls

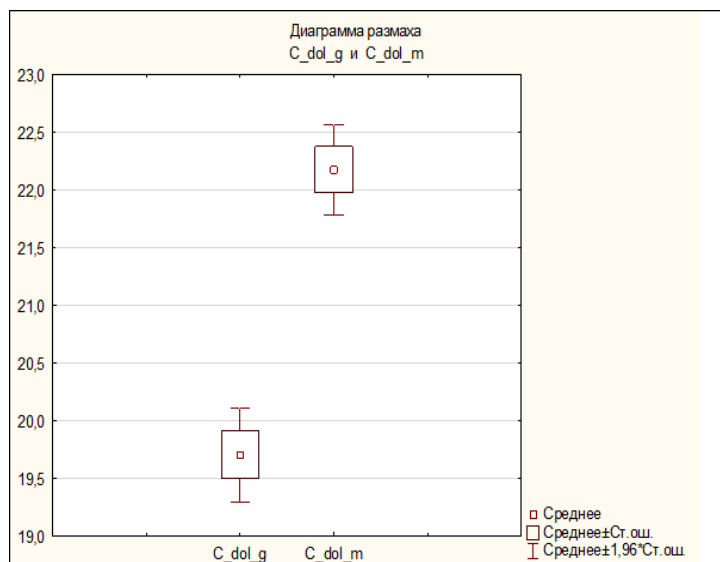


Рисунок 5. Размер С ушной раковины юношей и девушек долихоцефалов

Figure 5. Size C of the auricle of dolichocephalic boys and girls

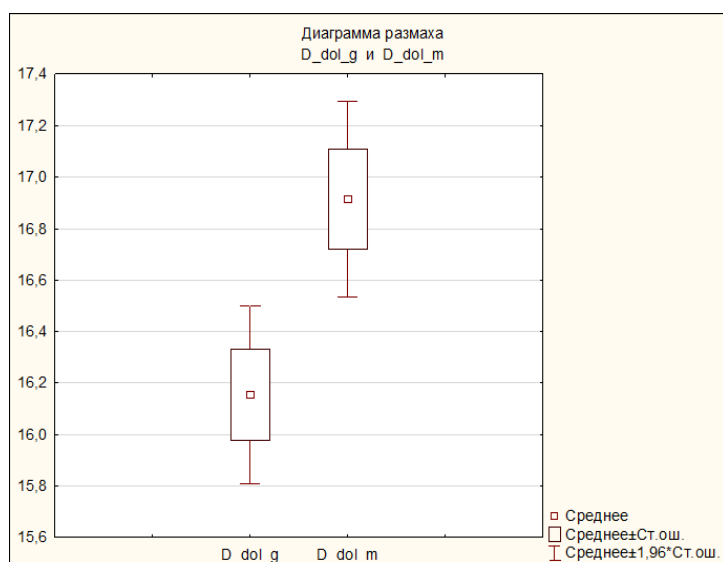


Рисунок 6. **Размер D ушной раковины юношей и девушек долихоцефалов**
 Figure 6. **Size D of the auricle of dolichocephalic boys and girls**

Положение межкозелковой вырезки фиксировано размером I по БЛ и размером G по горизонтали. Средняя величина показателя I у юношей составляет $51,17 \pm 2,95$ мм при минимуме 43,67 мм и максимуме 59,01 мм. У девушек этот размер – $48,03 \pm 2,77$ мм, разброс – от 42,11 до 57,36 мм (рис. 7). Различия статистически достоверны ($p = 0,000$).

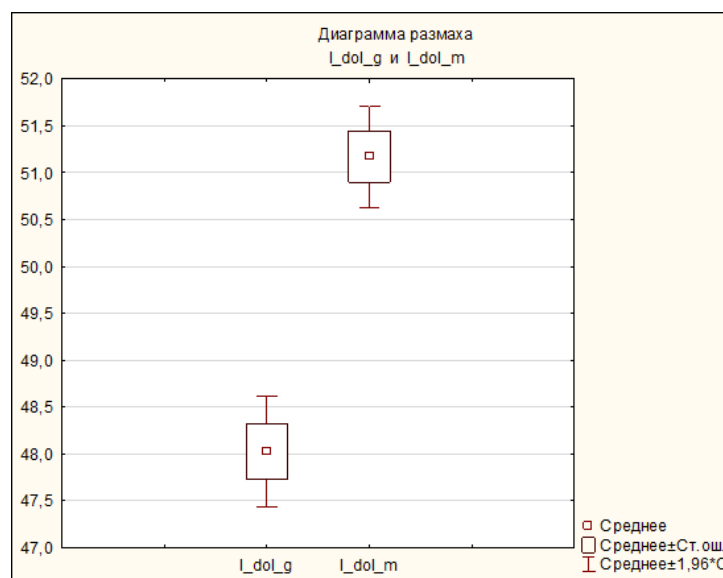


Рисунок 7. **Размер I ушной раковины юношей и девушек долихоцефалов**
 Figure 7. **Size I of the auricle of dolichocephalic boys and girls**

Другой показатель положения вырезки – это размер G. У девушек среднее значение – $7,29 \pm 1,71$ мм, минимальное значение – 2,52 мм, максимальное – 10,4 мм. У юношей межкозелковая вырезка располагается дальше от БЛ, чем у девушек: среднее – $7,87 \pm 1,57$ мм, разброс составляет от 3,71 до 11,62 мм (рис. 8). Гендерное различие показателя статистически достоверно ($p = 0,014$).

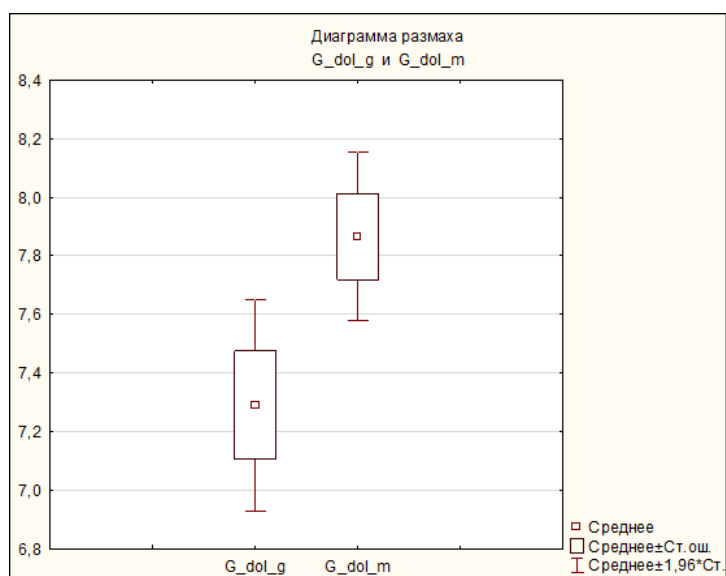


Рисунок 8. Размер G ушной раковины юношей и девушек долихоцефалов
Figure 8. Size G of the auricle of dolichocephalic boys and girls

Показатель E является координатой заднего края завитка на уровне вершины козелка. В этом размере также отмечается гендерная разница, показывающая, что ухо юношей на уровне вершины козелка шире, чем у девушек. Средние размеры у юношей составляют $20,43 \pm 2,08$ мм, минимальный – 15,41 мм, максимальный – 26,15 мм. У девушек среднее значение – $18,65 \pm 1,88$ мм, разброс – от 14,12 до 24,13 мм (рис. 9). Разница показателей статистически достоверна ($p = 0,000$).

И последний показатель – размер H. Этот размер определяется по БЛ и характеризует длину мочки уха от дна межкозелковой вырезки. У девушек этот показатель составляет $17,80 \pm 2,24$ мм, наименьший – 13,26 мм, наибольший – 23,55 мм. У юношей – $17,61 \pm 3,12$ мм средний, разброс – от 9,95 до 25,5 мм. Как видим, у девушек мочка, в отличие от других показателей, оказалась даже несколько больше, чем у юношей (рис. 10). И это единственный размер, изменения которого оказались статистически недостоверны ($p = 0,617$).

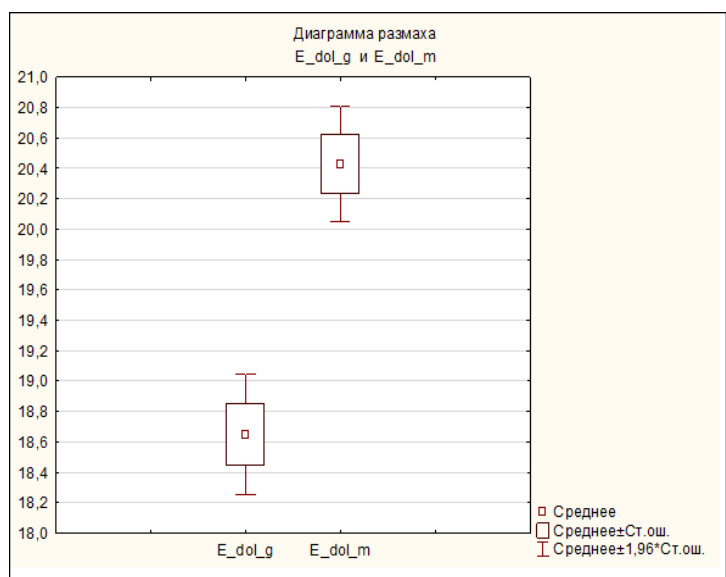


Рисунок 9. Размер E ушной раковины юношей и девушек долихоцефалов
Figure 9. Size E of the auricle of dolichocephalic boys and girls

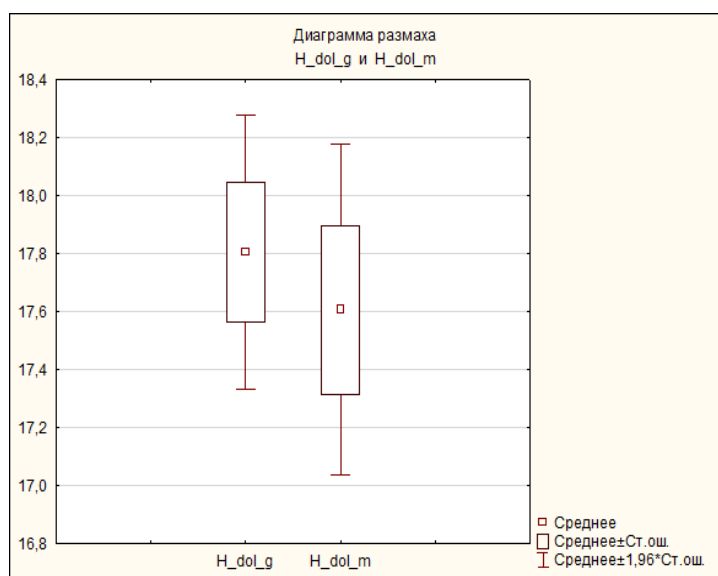


Рисунок 10. Размер H ушной раковины юношей и девушек долихоцефалов
Figure 10. Size H of the auricle of dolichocephalic boys and girls

Между всеми полученными показателями проведен корреляционный анализ (табл. 2, 3). В результате установлено, что между вертикальным положением вершины козелка (B) и размером ушной раковины (A) существует сильная положительная корреляция как у юношей (0,740), так и у девушек (0,696).

Таблица 2. Выявленные корреляции между отдельными показателями девушек долихоцефалов*
Table 2. Revealed correlations between individual indicators of dolichocephalic girls*

Девушки								
Показатели	B	C	D	E	F	G	H	I
A	0,696	0,330	0,148	0,362	0,051	0,152	0,593	0,747
B		0,432	0,232	0,260	0,083	0,061	-0,038	0,934
C			0,448	0,209	0,053	0,095	0,023	0,445
D				0,123	0,314	0,170	-0,112	0,280
E					-0,242	-0,139	0,256	0,220
F						0,768	-0,083	0,073
G							0,047	0,104
H								-0,047

Примечание: *нормальность распределения подтверждена на уровне $p > 0,20$, вид распределения на уровне значимости 0,05. **Жирным** выделены значимые корреляции.

Note: *normality of distribution is confirmed at the level of $p > 0.20$, type of distribution at the significance level of 0.05. Significant correlations are highlighted **in bold**.

Таблица 3. Выявленные корреляции между отдельными показателями юношей долихоцефалов*
Table 3. Revealed correlations between individual indicators of dolichocephalic young men*

Юноши								
Показатели	B	C	D	E	F	G	H	I
A	0,740	0,303	0,168	0,471	-0,216	-0,081	0,776	0,784
B		0,514	0,244	0,187	0,001	0,036	0,222	0,927
C			0,252	-0,064	0,013	0,101	-0,010	0,479
D				0,011	0,524	0,380	0,017	0,244
E					-0,205	-0,166	0,450	0,286
F						0,780	-0,286	-0,053
G							-0,166	0,038
H								0,217

Примечание: *нормальность распределения подтверждена на уровне $p > 0,20$, вид распределения на уровне значимости 0.05. **Жирным** выделены значимые корреляции.

Note: *normality of distribution is confirmed at the level of $p > 0.20$, type of distribution at the significance level of 0.05. Significant correlations are highlighted **in bold**.

Аналогично сильная корреляция наблюдается и между размером ушной раковины (А) и вертикальным положением межкозелковой вырезки (I). У юношей она составляет 0,784, у девушек – 0,747. Выявленная зависимость вертикального положения козелка и межкозелковой вырезки от размеров ушной раковины и между собой подтверждается весьма высокой корреляцией между размерами В и I. У девушек она составляет 0,931, а у юношей – 0,927. Положение этих структур высоко коррелирует и в горизонтальной составляющей (размеры F – G). У юношей коэффициент составляет 0,786, а у девушек – 0,768.

Высота мочки уха (Н) коррелирует с высотой ушной раковины как у девушек (0,593), так и у юношей (0,776). Однако у юношей выявлена дополнительная средняя корреляция между вертикальными и горизонтальными составляющими положения переднего края завитка и положением вершины козелка (D – F и B – C).

Обобщая результаты линейной корреляции Пирсона, можно отметить, что существует независимая от гендерной принадлежности взаимосвязь положения вершины козелка и межкозелковой вырезки, а высоты мочки с высотой ушной раковины. У юношей дополнительно коррелируют положение вершины козелка и передней наиболее выступающей части завитка.

При сравнении абсолютных значений координат положения выступающей части завитка и козелка (табл. 1) обнаруживается, что козелок у юношей расположен абсолютно ниже и дальше от БЛ, чем у девушек. Выступающая передняя часть завитка располагается если и ниже у юношей, то в горизонтальной плоскости по сравнению с девушками, разница относительно невелика. Аналогично и положение межкозелковой вырезки. У юношей эта структура расположена ниже и дальше от БЛ.

Ширина ушной раковины на уровне козелка у девушек достоверно меньше. Исключение составляет параметр Н – высота мочки по БЛ от дна межкозелковой вырезки. Если все остальные размеры ушной раковины юношей явно преобладают, то в данном случае наблюдается обратная картина и размер Н у девушек больше, чем у юношей. Однако разница значений статистически недостоверна, можно говорить о равнозначности этого параметра как у девушек, так и у юношей.

Одно из направлений изучения морфологии ушной раковины заключается в выделении и изучении в сравнительном аспекте комплексов признаков, зависящих от пола, возраста, национальности. Полученные в исследовании результаты могут служить источником дополнительной информации при создании систем идентификации личности и для эффективной коррекции патологии ушной раковины в пластической хирургии.

Выводы:

1. Полученные результаты демонстрируют статистически достоверные гендерные различия практически всех изучаемых параметров ушной раковины юношей и девушек долихоцефалов. Исключение составляет высота мочки.
2. Независимо от гендерной принадлежности, вертикальное положение вершины козелка и дна межкозелковой вырезки коррелируют с величиной ушной раковины.
3. Горизонтальное и вертикальное положение вершины козелка и дна межкозелковой вырезки у долихоцефалов взаимосвязаны независимо от гендерной принадлежности.
4. У юношей вершина козелка и дно межкозелковой вырезки располагаются ниже и дальше от базовой линии, чем у девушек.
5. У юношей определяется средняя прямая связь между положением переднего края завитка и положением вершины козелка, отсутствующая у девушек.
6. Высота мочки имеет одинаковую величину у девушек и юношей долихоцефалов.

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. Песиков Я. С., Рыбалко С. Я. Атлас клинической аурикулотерапии. Москва, 1990. 256 с.
2. Iton I., Ikeda M., Sueno K. Anthropometric study on normal human auricle in Japan // *Nihon Jibinkoka Gakkai Kaiho*. 2001. Vol. 104 (2). P. 165–174.
3. Kalcioğlu M. T., Miman M. C. Anthropometric growth on normal human auricle // *International Journal Of Pediatrics Otorhinolaryngology*. 2003. Vol. 67 (11). P. 1169–1177.
4. Boesoirie S. F., Handayani R., Gatera V. A., Aroeman N. A., Boesoirie T. S. Determination of the Difference Between Men and Women Anthropometry Auricles Using Photogrammetric Method in Sundanese Ethnic Group // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2022. Vol. 15. P. 2133–2141. doi: 10.2147/CCID.S380115.
5. Khobkhun P., Pungrasmi P., Suwajo P., Nilprapha K., Meevassana J., Promniyom P., Angspatt A., Jindarak S., Iamphongsai S. An anthropometric study of the external ear in the Thai population // *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2022. Vol. 75 (4). P. 1417–1423. doi: 10.1016/j.bjps.2021.11.065.
6. Prasetyo A. T., Putri I. L. Anthropometric Study of Human Ear: A Baseline Data for Ear Reconstruction // *J Craniofac Surg*. 2022. Vol. 33 (4). P. 1245–1249. doi: 10.1097/SCS.00000000000008199.
7. Rani D., Krishan K., Sahani R., Baryah N., Kanchan T. Variability in human external ear anthropometry- Anthropological and forensic applications // *Clinical Therapeutics*. 2021. Vol. 172 (6). P. 531–541. doi: 10.7417/CT.2021.2374.
8. Sowmya M. V., Mehrotra D., Mohammad S., Singh R. K., Tiwari A. K., Katrolia R., Yogesh S. S. 3D assessment of ear morphology // *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2023. Vol. 13 (5). P. 622–629. doi: 10.1016/j.jobcr.2023.08.001.
9. Ahmed A. A., Omer N. Estimation of sex from the anthropometric ear measurements of a Sudanese population // *Legs Medical (Tokyo)*. 2015. Vol. 17 (5). P. 313–319. doi: 10.1016/j.legalmed.2015.03.002.
10. Verma P., Sandhu H. K., Verma K. G., Goyal S., Sudan M., Ladgotra A. Morphological Variations and Biometrics of Ear: An Aid to Personal Identification // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016. Vol. 10 (5). P. ZC138–42. doi: 10.7860/JCDR/2016/18265.7876.
11. Новоселов В. П., Савченко С. В., Пяткова Е. В., Янковский В. Э., Надеев А. П., Агеева Т. А., Чикинев Ю. В., Полякевич А. С. Морфологические особенности строения ушной раковины при установлении пола человека // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2015. Т. 35 (6). С. 11–15.
12. Niemitz C., Nibbrig M., Zacher V. Human ears grow throughout the entire lifetime according to complicated and sexually dimorphic patterns – conclusions from a cross-sectional analysis // *Anthropologischer Anzeiger*. 2007. Vol. 65 (4). P. 391–413.
13. Малахов Д. В. Комплексное исследование анатомо-морфологических особенностей ушной раковины для идентификации личности // *Проблемы экспертизы в медицине*. 2006. Т. 6 (4). С. 23–24.
14. Kumar P., Singla A. Ear biometric: sex, bilateral and ethnic differences among Brahmin and Yadav communities of Bundelkhand region using PCA technique // *International Journal of Scientific Engineering and Research*. 2013. Vol. 4. P. 799–805.
15. Битюков С. Л., Лузин В. И. Антропометрия ушной раковины. Современные методы и предложение дальнейшего усовершенствования // *Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова*. 2022. Т. 1. С. 24–28.

References

1. Pesikov Ya. S., Rybalko S. Ya. Atlas of clinical auriculotherapy. Moscow; 1990: 256 p. (in Russ.).
2. Iton I., Ikeda M., Sueno K. Anthropometric study on normal human auricle in Japan. *Nihon Jibinkoka Gakkai Kaiho*. 2001; 104 (2): 165–174.
3. Kalcioğlu M. T., Miman M. C. Anthropometric growth on normal human auricle. *International Journal Of Pediatrics Otorhinolaryngology*. 2003; 67 (11): 1169–1177.
4. Boesoirie S. F., Handayani R., Gatera V. A., Aroeman N. A., Boesoirie T. S. Determination of the Difference Between Men and Women Anthropometry Auricles Using Photogrammetric Method in Sundanese Ethnic Group. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2022; 15: 2133–2141. doi: 10.2147/CCID.S380115.
5. Khobkhun P., Pungrasmi P., Suwajo P., Nilprapha K., Meevassana J., Promniyom P., Angspatt A., Jindarak S., Iamphongsai S. An anthropometric study of the external ear in the Thai population. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2022; 75 (4): 1417–1423. doi: 10.1016/j.bjps.2021.11.065.
6. Prasetyo A. T., Putri I. L. Anthropometric Study of Human Ear: A Baseline Data for Ear Reconstruction. *J Craniofac Surg*. 2022; 33 (4): 1245–1249. doi: 10.1097/SCS.00000000000008199.
7. Rani D., Krishan K., Sahani R., Baryah N., Kanchan T. Variability in human external ear anthropometry- Anthropological and forensic applications. *Clinical Therapeutics*. 2021; 172 (6): 531–541. doi: 10.7417/CT.2021.2374.
8. Sowmya M. V., Mehrotra D., Mohammad S., Singh R. K., Tiwari A. K., Katrolia R., Yogesh S. S. 3D assessment of ear morphology. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2023; 13 (5): 622–629. doi: 10.1016/j.jobcr.2023.08.001.
9. Ahmed A. A., Omer N. Estimation of sex from the anthropometric ear measurements of a Sudanese population. *Legs Medical (Tokyo)*. 2015; 17 (5): 313–319. doi: 10.1016/j.legalmed.2015.03.002.

10. Verma P., Sandhu H. K., Verma K. G., Goyal S., Sudan M., Ladgotra A. Morphological Variations and Biometrics of Ear: An Aid to Personal Identification. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016; 10 (5): ZC138–42. doi: 10.7860/JCDR/2016/18265.7876.
11. Novoselov V. P., Savchenko S. V., Pyatkova E. V., Yankovsky V. E., Nadeev A. P., Ageeva T. A., Chikinev Yu. V., Polyakevich A. S. Morphological features of the structure of the auricle when determining the sex of a person. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2015; 35 (6): 11–15 (in Russ.).
12. Niemitz C., Nibbrig M., Zacher V. Human ears grow throughout the entire lifetime according to complicated and sexually dimorphic patterns – conclusions from a cross-sectional analysis. *Anthropologischer Anzeiger*. 2007; 65 (4): 391–413.
13. Malakhov D. V. Comprehensive study of anatomical and morphological features of the auricle for identification of personality. *Problemy ekspertizy v meditsine = Problems of expertise in medicine*. 2006; 6 (4): 23–24 (in Russ.).
14. Kumar P., Singla A. Ear biometric: sex, bilateral and ethnic differences among Brahmin and Yadav communities of Bundelkhand region using PCA technique. *International Journal of Scientific Engineering and Research*. 2013; 4: 799–805.
15. Bitukov S. L., Luzin V. I. Anthropometry of the ear. Modern techniques and a suggest for further improvement. *Morfologicheskiy al'manakh imeni V.G. Koveshnikova = Morphological almanac named after V.G. Koveshnikov*. 2022; 1: 24–28 (in Russ.).

Информация об авторах

С. Л. Битюков, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра общей и факультетской хирургии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Россия, ORCID: 0000-0002-4643-0415, e-mail: think222@mail.ru;

В. И. Лузин, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Россия, ORCID: 0000-0001-8983-2257, e-mail: vladyslav_luzin@mail.ru.

Information about the authors

S. L. Bitukov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia, ORCID: 0000-0002-4643-0415, e-mail: think222@mail.ru;

V. I. Luzin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia, ORCID: 0000-0001-8983-2257, e-mail: vladyslav_luzin@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 08.04.2024; одобрена после рецензирования 14.05.2025; принята к публикации 25.06.2025.

The article was submitted 08.04.2024; approved after reviewing 14.05.2025; accepted for publication 25.06.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК: 618.3-06;616.12-008.318

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-92-104>

3.1.4. Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

**ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ХОРИОНИЧЕСКОГО
ГОНАДОТРОПИНА ЧЕЛОВЕКА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСТРАСИСТОЛИЧЕСКОЙ
АРИТМИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**

Ольга Павловна Виноградова¹, Руслан Фагимович Рахматуллов²,
Фагим Косымович Рахматуллов², Юлия Андреевна Кандрашкина²,
Максим Александрович Останин³

¹Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия

²Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

³Пензенский городской родильный дом, Пенза, Россия

Аннотация. Оценка взаимосвязи экстрасистолии с хорионическим гонадотропином человека является одним из слабоизученных вопросов акушерства и кардиологии. *Цель:* изучить влияние хорионического гонадотропина человека на течение экстрасистолической аритмии в первые 4 недели беременности. *Материал и методы.* Динамическое наблюдение проводили в течение 4 недель у 36 беременных с симптомной желудочковой экстрасистолией (группа 1) и 24 беременных с бессимптомной экстрасистолией (группа 2). Пациенток обследовали еженедельно при отсутствии терапии. Методы исследования включали в себя регистрацию электрокардиограммы, ультразвуковое исследование сердца, холтеровское мониторирование, определение хорионического гонадотропина человека, тиреотропного гормона и свободного тироксина. *Результаты.* Установлено, что увеличение сроков беременности приводит к росту количества симптомных ($p < 0,05$) и снижению количества бессимптомных ($p < 0,05$) экстрасистол. Показана корреляционная зависимость ($p < 0,05$) хорионического гонадотропина человека с тиреотропным гормоном на 1, 2, 3 и 4 неделях беременности и хорионического гонадотропина человека с экстрасистолией на 4 неделе. Выявлено пороговое значение хорионического гонадотропина человека, указывающее на увеличение количества экстрасистолии. *Заключение:* с увеличением срока беременности происходит увеличение количества симптомных экстрасистол. Хорионический гонадотропин человека играет важную роль в аритмогенезе во время гестации.

Ключевые слова: хорионический гонадотропин человека, экстрасистолия, беременность

Для цитирования: Виноградова О. П., Рахматуллов Р. Ф., Рахматуллов Ф. К., Кандрашкина Ю. А., Останин М. А. Оценка влияния хорионического гонадотропина человека на течение экстрасистолической аритмии у беременных женщин // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 2. С. 92–104. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-92-104>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**FEATURES OF THE INFLUENCE OF HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN
ON THE COURSE OF EXTRASYSTOLIC ARRHYTHMIA IN PREGNANT WOMEN**

Olga P. Vinogradova¹, Ruslan F. Rakhmatullaev², Fagim K. Rakhmatullov²,
Yulia A. Kandrashkina², Maxim A. Ostanin³

¹Penza Institute of Advanced Training of Doctors, Penza, Russia

²Penza State University, Penza, Russia

³State Budgetary Healthcare Institution Penza City Maternity Hospital, Penza, Russia

Abstract. Evaluation of a relationship of extrasystole with human chorionic gonadotropin is one of the poorly studied issues of obstetrics and cardiology. A purpose of this work is to study an effect of human chorionic gonadotropin on course of extrasystolic arrhythmia in the first four weeks of pregnancy. **Material and methods.** Dynamic observation was carried out for four weeks in 36 pregnant women with symptomatic ventricular extrasystole (group 1) and 24 pregnant women with asymptomatic extrasystole (group 2). Patients are examined weekly in the absence of therapy. Research methods include ECG registration, cardiac ultrasound, 24-h ECG monitoring, determination of human chorionic gonadotropin, TSH, T4(f). **Results.** It is found that an increase in a duration of pregnancy leads to an increase in the number of symptomatic extrasystoles ($p < 0.05$) and a decrease in the number of asymptomatic ones ($p < 0.05$). A correlation dependence ($p < 0.05$) of human chorionic gonadotropin with TSH was shown at the 1st, 2nd, 3rd and 4th weeks of pregnancy and human chorionic gonadotropin with extrasystole at the 4th week. A threshold value of human chorionic gonadotropin is revealed, indicating an increase in amount of extrasystole. **Conclusion.** With increasing gestational age, the number of symptomatic extra systoles increases. Human chorionic gonadotropin plays an important role in arrhythmogenesis during gestation.

Key words: human chorionic gonadotropin, extrasystole, pregnancy

For citation: Vinogradova O. P., Rakhmatullov R. F., Rakhmatullov F. K., Kandrashkina Y. A., Ostanin M. A. Features of the influence of human chorionic gonadotropin on the course of extrasystolic arrhythmia in pregnant women. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (2): 92–104. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-92-104> (In Russ.).

Введение. Несмотря на многолетний успешный опыт диагностики экстрасистолической аритмии как в России, так и за рубежом клиницисты встречаются с трудностями при решении вопроса о тактике ведения экстрасистолии у беременных женщин [1–4]. В настоящее время особую актуальность приобретают исследования, посвященные изучению гормональных причин возникновения экстрасистолии у беременных женщин [4–8]. Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) принимает активное участие в регулировании развития плода.

Недостаток или гиперпродукция ХГЧ оказывает негативное влияние на состояние не только плода, но и сердечно-сосудистой системы у беременной женщины [9]. Исследования, посвященные влиянию ХГЧ на течение экстрасистолии в первые месяцы беременности единичны, а полученные результаты противоречивы [3, 6, 10].

Цель: изучить влияние хорионического гонадотропина человека на течение экстрасистолической аритмии в первые 4 недели беременности.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 70 беременных женщин в возрасте от 18 до 36 лет ($26,8 \pm 4,5$ лет) без патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. Все беременные были разделены на 2 группы: 1 группа – 36 женщин с симптоматической желудочковой экстрасистолией, 2 группа – 34 женщины с бессимптомной экстрасистолией. Пациентки с COVID-19 или подозрением на COVID-19 в исследование не включены.

Все пациентки оформили письменное информированное согласие на проведение исследований. Представленное исследование было одобрено этическим комитетом государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Пензенский городской родильный дом» (ГБУЗ Пензенский городской родильный дом).

У всех обследованных беременных проведен полный клинико-лабораторный скрининг: сбор анамнеза на этапе прегравидарной подготовки, электрокардиография (ЭКГ), твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный метод определения уровня ХГЧ, определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4св.).

Для идентификации выявленных аритмий у беременных применяли суточное ЭКГ-мониторирование. Основными показателями данного метода стали: частота сердечных сокращений (ЧСС), зубец Р (Р), интервал PQ (PQ), комплекс QRS (QRS), интервал QT (QT), конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), индекс объема левого предсердия (индекс объема ЛП), отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к пиковой скорости позднего наполнения (Е/А), количество пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП).

Результаты исследования обрабатывали статистически с помощью критериев t , χ^2 , корреляционного и ROC-анализов. [11–14].

Результаты и обсуждение. Данные табл. 1 позволяют оценить влияние ХГЧ на уровень ТТГ, показатели ЭКГ и гемодинамики на 1 неделе беременности.

Таблица 1. Динамика ХГЧ, ТТГ, показателей ЭКГ и гемодинамики на 1 неделе беременности у женщин в группах сравнения ($M \pm m$)

Table 1. Dynamics of hCG, thyroid hormones, ECG parameters and hemodynamics in the first week of pregnancy in women in comparison groups ($M \pm m$)

Показатели	1 группа ($n = 36$)	2 группа ($n = 34$)	p
ХГЧ, ММЕ/мл	$85,4 \pm 6,1$	$65,8 \pm 4,8$	$< 0,05$
ТТГ, мМЕ/л	$1,16 \pm 0,122$	$1,05 \pm 0,118$	$> 0,05$
Т4св, пмоль/л	$20,0 \pm 0,86$	$20,4 \pm 0,94$	$> 0,05$
ЧСС, уд/мин	$67,1 \pm 0,61$	$66,2 \pm 0,55$	$> 0,05$
P, мс	$82,5 \pm 0,99$	$80,78 \pm 0,83$	$> 0,05$
PQ, мс	$156,0 \pm 2,1$	$152,1 \pm 1,9$	$> 0,05$
QRS, мс	$81,5 \pm 1,38$	$79,4 \pm 0,87$	$> 0,05$
QT, мс	$396,8 \pm 2,5$	$397,6 \pm 2,71$	$> 0,05$
КДР, мм	$46,41 \pm 1,07$	$45,7 \pm 0,84$	$> 0,05$
КСР, мм	$29,3 \pm 0,78$	$27,6 \pm 0,85$	$> 0,05$
ИММЛЖ, г/м ²	$64,2 \pm 1,7$	$63,6 \pm 1,93$	$> 0,05$
Индекс объема ЛП, мл/м ²	$27,2 \pm 0,92$	$24,4 \pm 1,12$	$> 0,05$
Е/А	$1,47 \pm 0,0036$	$1,46 \pm 0,0038$	$> 0,05$
Количество экстрасистол, сут	$651,4 \pm 20,4$	$56,8 \pm 3,8$	$< 0,001$
Количество пароксизмов ФП, сут	$1,41 \pm 0,088$	$1,47 \pm 0,092$	$> 0,05$
Длительность пароксизма ФП, сек	$5,6 \pm 0,36$	$5,4 \pm 0,32$	$> 0,05$
Симптомная экстрасистолия, n (%)	22 (61)	10 (29)	$\chi^2 = 5,86$ $p = 0,0155$
Бессимптомная экстрасистолия, n (%)	14 (39)	24 (71)	

Исследование показало (табл. 1), что у беременных 1 группы на 1 неделе беременности, по сравнению со 2 группой, уровень ХГЧ был больше на 25,7 % ($p < 0,05$).

Количество экстрасистолической аритмии у больных в 1 группе было достоверно больше ($p < 0,001$), чем во 2 группе, тогда как количество пароксизмов ФП и их продолжительность существенно не изменялись ($p > 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ показал, что существует тесная связь между ХГЧ и ТТГ на 1 неделе беременности (рис. 1).

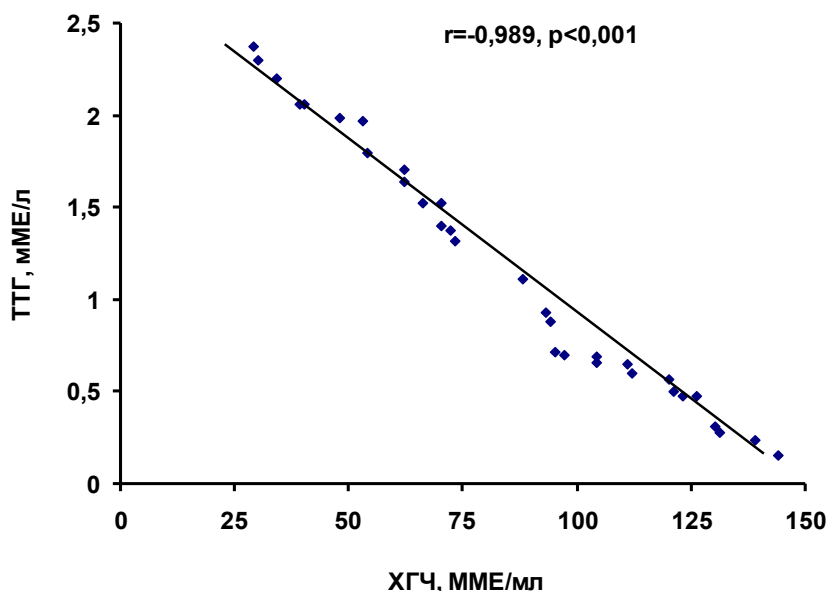


Рисунок 1. Корреляционная обратная зависимость между уровнем ХГЧ и ТТГ у женщин 1 группы с экстрасистолией на 1 неделе беременности

Figure 1. Correlation inverse relationship between the level of human chorionic gonadotropin and thyroid-stimulating hormone in women of group 1 with extrasystole in the first week of pregnancy

Из таблицы 1 видно, что на 1 неделе уровень ХГЧ у беременных 1 и 2 групп не оказывает влияния на ЭКГ- и гемодинамические показатели сердца ($p > 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ выявил отсутствие связи между уровнем ХГЧ и количеством выявления экстрасистолической аритмии (рис. 2).

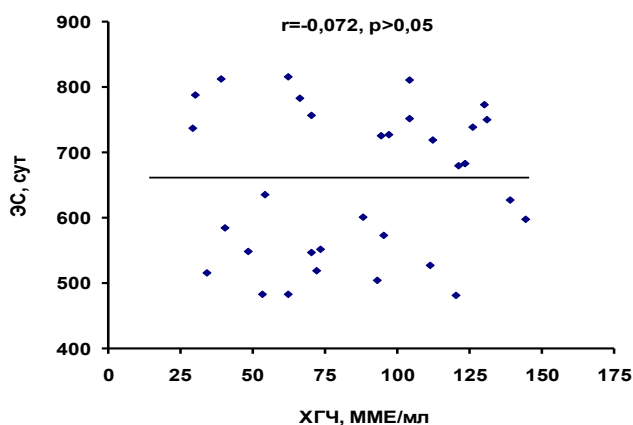


Рисунок 2. Корреляционный анализ связи уровня ХГЧ и желудочковой экстрасистолии у женщин 1 группы с экстрасистолией на 1 неделе беременности
Figure 2. Correlation analysis of the relationship between the level of human chorionic gonadotropin and ventricular extrasystole in women of group 1 with extrasystole in the first week of pregnancy

Динамика показателей ХГЧ, ТТГ, ЭКГ и гемодинамики на 2 неделе беременности в исследуемых группах представлена в таблице 2.

Таблица 2. Динамика ХГЧ, ТТГ, показателей ЭКГ и гемодинамики на 2 неделе беременности у женщин в группах сравнения ($M \pm m$)

Table 2. Dynamics of hCG, thyroid hormones, ECG parameters and hemodynamics in the second week of pregnancy in women in comparison groups ($M \pm m$)

Показатели	1 группа ($n = 36$)	2 группа ($n = 34$)	p
ХГЧ, ММЕ/мл	$175,5 \pm 13,8$	$128,5 \pm 9,6$	$< 0,01$
ТТГ, мМЕ/л	$1,25 \pm 0,128$	$1,17 \pm 0,107$	$> 0,05$
Т4св, пмоль/л	$20,8 \pm 0,93$	$18,6 \pm 0,91$	$> 0,05$
ЧСС, уд/мин	$65,4 \pm 0,75$	$64,8 \pm 0,71$	$> 0,05$
P, мс	$88,6 \pm 0,86$	$78,6 \pm 1,02$	$> 0,05$
PQ, мс	$148,7 \pm 2,8$	$145,6 \pm 2,4$	$> 0,05$
QRS, мс	$74,2 \pm 0,9$	$75,6 \pm 0,82$	$> 0,05$
QT, мс	$392,3 \pm 3,8$	$390,8 \pm 3,2$	$> 0,05$
КДР, мм	$46,1 \pm 1,26$	$43,7 \pm 0,79$	$> 0,05$
КСР, мм	$28,4 \pm 0,72$	$27,2 \pm 0,82$	$> 0,05$
ИММЛЖ, г/м ²	$60,4 \pm 1,68$	$64,3 \pm 1,76$	$> 0,05$
Индекс объема ЛП, мл/м ²	$25,0 \pm 0,89$	$24,8 \pm 0,91$	$> 0,05$
Е/А	$1,42 \pm 0,0050$	$1,41 \pm 0,0053$	$> 0,05$
Количество экстрасистол, сут	$687,5 \pm 21,4$	$54,2 \pm 2,9$	$< 0,001$
Количество пароксизмов ФП, сут	$1,63 \pm 0,093$	$1,58 \pm 0,096$	$> 0,05$
Длительность пароксизма ФП, сек	$6,2 \pm 0,38$	$5,8 \pm 0,34$	$> 0,05$
Симптомная экстрасистолия, n (%)	24 (67)	9 (26)	$\chi^2 = 9,78$ $p = 0,0018$
Бессимптомная экстрасистолия, n (%)	12 (33)	25 (74)	

При анализе динамики уровня гормонов и показателей сердечно-сосудистой системы на 2 неделе беременности, по сравнению с 1 неделей, выявлено увеличение уровня ХГЧ у беременных 1 группы на 55,8 % ($p < 0,001$), 2 группы – на 51,6 % ($p < 0,001$). Следует также отметить увеличение количества симптомных экстрасистол у исследуемых 1 группы до 67 % и их уменьшение во 2 группе до 26 % ($\chi^2 = 9,78$, $p = 0,0018$). В то же время показатели ЭКГ, гемодинамики достоверно не изменялись ($p > 0,05$).

В таблице 3 приведены данные, отражающие уровень ХГЧ, ТТГ, показателей ЭКГ и гемодинамики на 3 неделе беременности.

Таблица 3. Динамика ХГЧ, ТТГ, показателей ЭКГ и гемодинамики на 3 неделе беременности у женщин в группах сравнения ($M \pm m$)

Table 3. Dynamics of hCG, thyroid hormones, ECG parameters and hemodynamics in the third week of pregnancy in women in comparison groups ($M \pm m$)

Показатели	1 группа ($n = 36$)	2 группа ($n = 34$)	p
ХГЧ, ММЕ/мл	3451,5 $\pm$ 168,4	2635,9 $\pm$ 142,8	< 0,001
ТТГ, мМЕ/л	1,33 $\pm$ 0,122	1,08 $\pm$ 0,114	> 0,05
Т4св, пмоль/л	17,9 $\pm$ 0,96	16,8 $\pm$ 0,88	> 0,05
ЧСС, уд/мин	62,7 $\pm$ 0,73	63,6 $\pm$ 0,82	> 0,05
P, мс	75,3 $\pm$ 0,95	73,3 $\pm$ 0,91	> 0,05
PQ, мс	143,2 $\pm$ 2,5	141,2 $\pm$ 2,6	> 0,05
QRS, мс	74,5 $\pm$ 1,17	75,7 $\pm$ 1,06	> 0,05
QT, мс	384,9 $\pm$ 3,6	374,1 $\pm$ 3,4	> 0,05
КДР, мм	45,4 $\pm$ 1,35	43,2 $\pm$ 0,93	> 0,05
КСР, мм	27,4 $\pm$ 0,84	26,8 $\pm$ 0,72	> 0,05
ИММЛЖ, г/м ²	60,7 $\pm$ 1,56	59,9 $\pm$ 1,78	> 0,05
Индекс объема ЛП, мл/м ²	24,4 $\pm$ 0,92	22,9 $\pm$ 0,98	> 0,05
Е/А	1,37 $\pm$ 0,0084	1,32 $\pm$ 0,0051	> 0,05
Количество экстрасистол, сут	906,4 $\pm$ 29,6	61,1 $\pm$ 3,2	< 0,001
Количество пароксизмов ФП, сут	1,56 $\pm$ 0,089	1,50 $\pm$ 0,090	> 0,05
Длительность пароксизма ФП, сек	6,1 $\pm$ 0,36	4,8 $\pm$ 0,31	> 0,05
Симптомная экстрасистолия, n (%)	25 (69)	7 (21)	$\chi^2 = 14,91$ $p = 0,001$
Бессимптомная экстрасистолия, n (%)	11 (31)	27 (79)	

Полученные данные показывают динамику увеличения ХГЧ и симптомных проявлений нарушений сердечного ритма. По сравнению со 2 неделей беременности, к концу 3 недели уровень ХГЧ увеличился у беременных 1 группы на 91,8 % ($p < 0,001$), во 2 группе – на 92,7 % ($p < 0,001$). Количество симптомных аритмий увеличилось у беременных 1 группы до 69 %, а во 2 группе уменьшилось до 21 % ($\chi^2 = 14,9$, $p = 0,001$). Как видно из табл. 3, на 3 неделе беременности уровень ТТГ, показатели ЭКГ и гемодинамики достоверно не варьируются ($p > 0,05$). В то же время количество экстрасистол достоверно увеличилось в 1 группе ($p < 0,05$).

Итоги анализа динамики ХГЧ, гормонов щитовидной железы, показателей ЭКГ и гемодинамики на 4 неделе беременности представлены в таблице 4.

Таблица 4. Динамика ХГЧ, ТТГ, показателей ЭКГ и гемодинамики на 4 неделе беременности у женщин в группах сравнения ($M \pm m$)

Table 4. Dynamics of hCG, thyroid hormones, ECG parameters and hemodynamics in the fourth week of pregnancy in women in comparison groups ($M \pm m$)

Показатели	1 группа ($n = 36$)	2 группа ($n = 34$)	p
ХГЧ, ММЕ/мл	18768,2 $\pm$ 1051,8	16040,4 $\pm$ 631,2	< 0,05
ТТГ, мМЕ/л	1,2 $\pm$ 0,107	2,35 $\pm$ 0,183	< 0,001
Т4св, пмоль/л	20,5 $\pm$ 0,94	16,4 $\pm$ 0,87	< 0,01
ЧСС, уд/мин	73,6 $\pm$ 1,12	64,1 $\pm$ 1,08	< 0,001
P, мс	90,8 $\pm$ 1,04	76,8 $\pm$ 0,96	< 0,01
PQ, мс	152,6 $\pm$ 2,2	140,7 $\pm$ 1,8	< 0,01
QRS, мс	82,3 $\pm$ 1,3	78,7 $\pm$ 0,96	< 0,05
QT, мс	417,1 $\pm$ 2,7	399,8 $\pm$ 2,62	< 0,01
КДР, мм	46,4 $\pm$ 1,2	47,5 $\pm$ 0,72	> 0,05
КСР, мм	30,4 $\pm$ 0,68	29,2 $\pm$ 0,79	> 0,05
ИММЛЖ, г/м ²	67,3 $\pm$ 1,60	63,8 $\pm$ 1,47	> 0,05
Индекс объема ЛП, мл/м ²	26,5 $\pm$ 0,96	25,3 $\pm$ 1,06	> 0,05
Е/А	1,45 $\pm$ 0,003	1,50 $\pm$ 0,006	< 0,001
Количество экстрасистол, сут	1081,7 $\pm$ 17,4	59,6 $\pm$ 3,6	< 0,001
Количество пароксизмов ФП, сут	3,3 $\pm$ 0,22	1,4 $\pm$ 0,09	< 0,001
Длительность пароксизма ФП, сек	19,2 $\pm$ 0,72	8,1 $\pm$ 0,63	< 0,001
Симптомная экстрасистолия, n (%)	26 (72)	6 (18)	$\chi^2 = 18,8$ $p = 0,00001$
Бессимптомная экстрасистолия, n (%)	10 (28)	28 (82)	

Данные таблицы 4 позволяют оценить динамику влияния ХГЧ на уровень ТТГ, электрокардиографические и гемодинамические показатели. Уровень ХГЧ у беременных женщин 1 группы по сравнению со 2 группой был больше на 17,2 % ($p < 0,05$), тогда как ТТГ был меньше на 48,5 % ($p < 0,001$). Между уровнем ХГЧ и Т4св. взаимосвязь не прослеживается.

У беременных женщин 1 группы на 4 неделе беременности, по сравнению со 2 группой, ЧСС увеличилась на 14,8 % ($p < 0,001$), ширина зубца Р на 18,4 % ($p < 0,001$), интервал PQ на 8,5 % ($p < 0,001$). Также выявлено усиление диастолической дисфункции левого желудочка ($p < 0,001$) и увеличение количества экстрасистолической аритмии ($p < 0,001$).

У беременных женщин 1 группы преобладала симптомная экстрасистолия (72 %), а во 2 группе – бессимптомная (82 %) ($\chi^2 = 18,8, p = 0,00001$).

На 4 неделе беременности возникает тесная отрицательная корреляционная зависимость ($p < 0,001$) между уровнем ХГЧ и ТТГ, желудочковой экстрасистолией и диастолической дисфункцией левого желудочка первого типа (рис. 3–5).

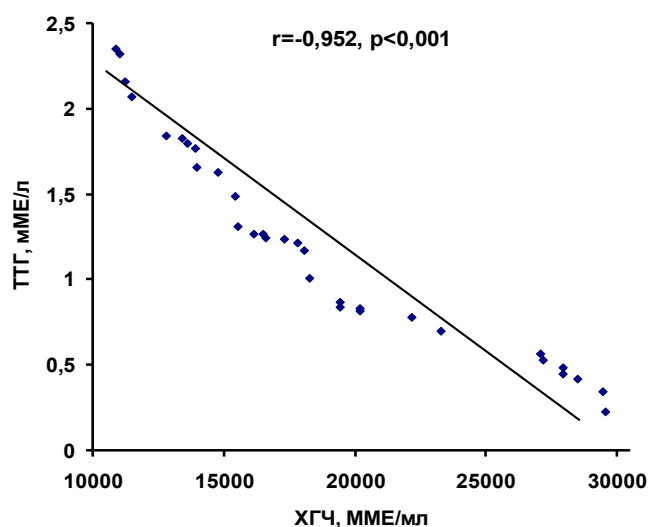


Рисунок 3. Корреляционный анализ связи уровня ХГЧ и ТТГ у женщин с желудочковой экстрасистолией на 4 неделе беременности

Figure 3. Correlation analysis of the relationship between the level of human chorionic gonadotropin and thyroid-stimulating hormone in women with ventricular extrasystole in the fourth week of pregnancy

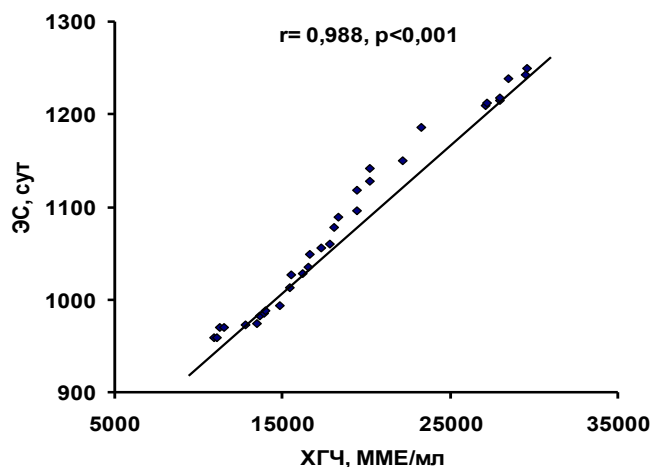


Рисунок 4. Корреляционный анализ связи уровня ХГЧ и желудочковой экстрасистолии у женщин на 4 неделе беременности

Figure 4. Correlation analysis of the relationship between the level of human chorionic gonadotropin and ventricular extrasystole in women in the fourth week of pregnancy

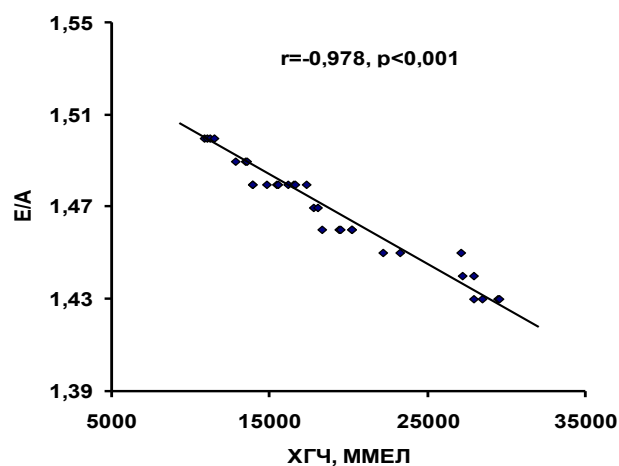


Рисунок 5. Корреляционный анализ связи уровня ХГЧ и Е/А у женщин с желудочковой экстрасистолией на 4 неделе беременности
 Figure 5. Correlation analysis of the relationship between the level of human chorionic gonadotropin and the ratio of the peak velocity of early diastolic filling to the peak velocity of late filling (E/A) in women with ventricular extrasystole in the fourth week of pregnancy

Тесная связь желудочковой экстрасистолии с уровнем ХГЧ (рис. 5), диастолической дисфункцией первого типа (рис. 6) свидетельствует о сложном патогенезе возникновения нарушений сердечного ритма у беременных женщин.

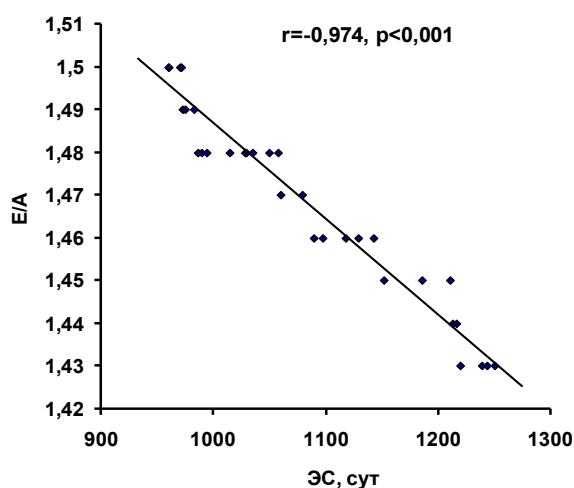
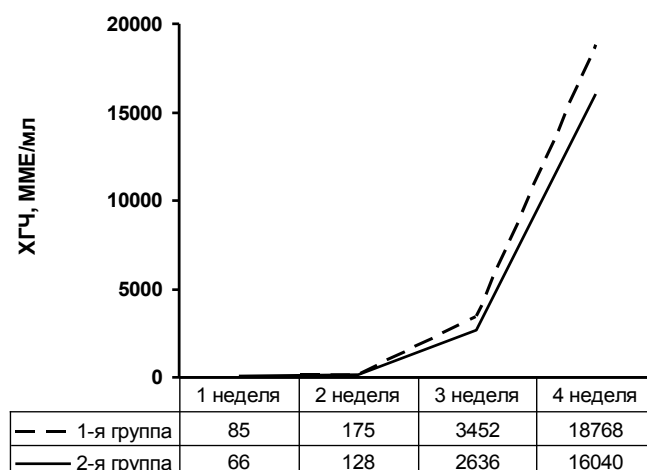


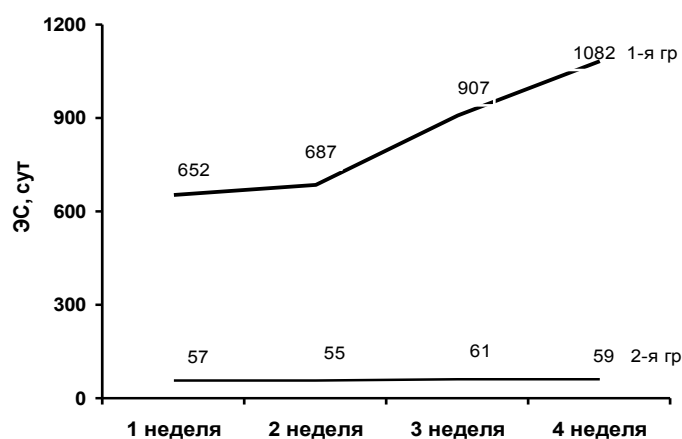
Рисунок 6. Корреляционная зависимость между экстрасистолией и Е/А у женщин с желудочковой экстрасистолией на 4 неделе беременности
 Figure 6. Correlation between extrasystole and the ratio of peak early diastolic filling velocity to peak late filling velocity (E/A) in women with ventricular extrasystole in the fourth week of pregnancy

В возникновении желудочковой экстрасистолии у беременных женщин имеет значение уровень ХГЧ. Как видно из рисунка 3, на 4 неделе у беременных 1 группы повышение уровня ХГЧ с $3451,5 \pm 168,4$ до $18768,2 \pm 1051,8$ ММЕ/мл ($p < 0,001$) сопровождалось увеличением количества экстрасистолической аритмии с $59,8 \pm 2,3$ до $1081,7 \pm 17,4$ в сутки ($p < 0,001$). В то же время у пациенток 2 группы уровень ХГЧ увеличился с $2635,9 \pm 142,8$ до $12580,4 \pm 631,2$ ММЕ/мл ($p < 0,001$), а количество экстрасистолической аритмии с $59,8 \pm 2,3$ до $59,2 \pm 3,6$ в сутки ($p > 0,05$).



Недели беременности

Рисунок 7. Уровень ХГЧ в 1 и 2 группах на 1, 2, 3 и 4 неделях беременности
Figure 7. The level of human chorionic gonadotropin in the first and second groups at the 1st, 2nd, 3rd and 4th weeks of pregnancy



Недели беременности

Рисунок 7. Динамика экстрасистолической аритмии в 1 и 2 группах на 1, 2, 3 и 4 неделях беременности
Figure 7. Dynamics of extrasystolic arrhythmia in the first and second groups in the 1st, 2nd, 3rd and 4th weeks of pregnancy

Результаты множественной регрессии представлены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты регрессионного анализа
Table 5. Results of regression analysis

Показатели	Первая неделя	Вторая неделя	Третья неделя	Четвертая неделя
R-КМК	0,987	0,978	0,971	0,989
R2-КД	0,973	0,954	0,943	0,978
F-индекс Фишера	1201,5 $p < 0,001$	680,06 $p < 0,001$	526,66 $p < 0,001$	1447,5 $p < 0,001$
β	0,986	0,977	0,971	0,989
b	0,582	0,037	0,014	0,016

Продолжение таблицы 5

Показатели	Первая неделя	Вторая неделя	Третья неделя	Четвертая неделя
T	34,7	26,07	22,95	38,05
P	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Примечание: R – коэффициент множественной корреляции (КМК); R² – КД коэффициент детерминации (КД); β – коэффициент (коэффициент наклона); b – коэффициент регрессии; t – критерий Стьюдента; p – уровень значимости.

Note: R – the coefficient of multiple correlation (CMC); R² – the coefficient of determination (CD); β – the coefficient (slope coefficient); b – the regression coefficient; Student's t-test, p – the significance level.

Из таблицы 5 видно, что коэффициент множественной корреляции равной 0,987 для первой недели беременности, 0,978 – для второй недели беременности, 0,971 – для третьей недели беременности и 0,989 – для четвертой и коэффициент детерминации равные 0,973, 0,954, 0,943 и 0,978, соответственно, указывают на тесную связь ХГЧ и частоты экстрасистолий. Значение F-критерия Фишера равное 1201,5 ($p < 0,001$) для первой недели, 680,06 ($p < 0,001$) – для 2-й, 526,66 ($p < 0,001$) – для 3-й, 1447,5 – для 4-й свидетельствуют об адекватности указанной регрессионной модели.

По итогам множественной регрессии установлено, что уровень ХГЧ оказывает влияние на частоту экстрасистолий на первой ($\beta = 0,986$, $p < 0,001$), второй ($\beta = 0,977$, $p < 0,001$), третьей ($\beta = 0,989$, $p < 0,001$) и четвертой неделях ($\beta = 0,989$, $p < 0,001$).

Проведенный ROC-анализ показал, что у беременных женщин с экстрасистолической аритмией при повышении уровня ХГЧ на первой неделе беременности более, чем 78,65 ММЕ/мл с чувствительностью 100 % и специфичностью 89,5 % (AUC = 0,993 (95 % ДИ 0,975–1,0), $p = 0,009$) (рис. 9).

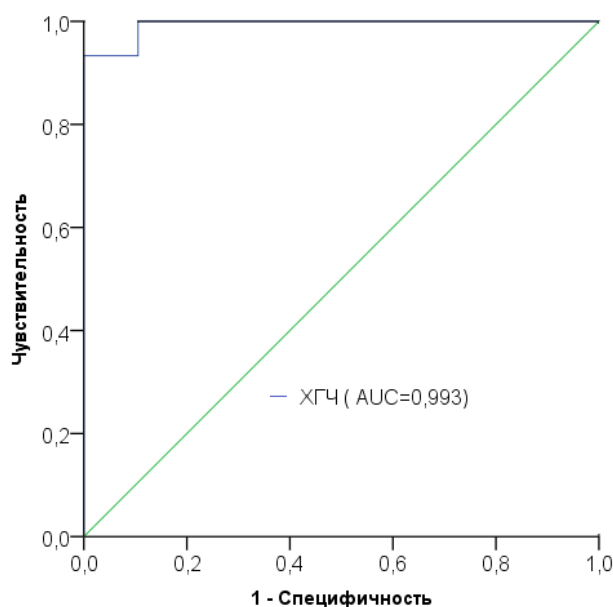


Рисунок 9. ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность ХГЧ в выявлении экстрасистолической аритмии у беременных женщин на первой неделе беременности

Figure 9. ROC curve reflecting the sensitivity and specificity of hCG in detecting extrasystolic arrhythmia in pregnant women in the first week of pregnancy

На второй неделе беременности при повышении уровня ХГЧ выше 155,2 ММЕ/мл происходит увеличении частоты пароксизма (чувствительность 94,1 %, специфичность 76,5 %, AUC = 0,958; $p = 0,029$, ДИ 0,9–1,0) (рис. 10).

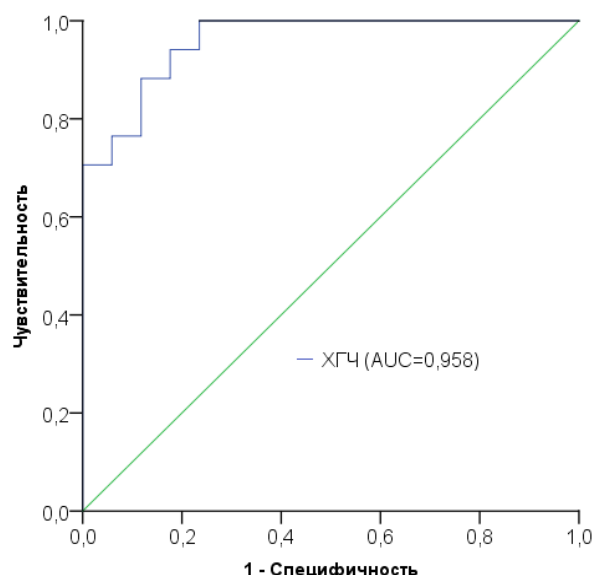


Рисунок 10. ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность ХГЧ в выявлении экстрасистолической аритмии у беременных женщин на второй неделе беременности
Figure 10. ROC curve reflecting the sensitivity and specificity of hCG in detecting extrasystolic arrhythmia in pregnant women in the second week of pregnancy

На третьей неделе беременности при повышении ХГЧ выше 3538,05 ММЕ/мл увеличивается частота экстрасистолии (чувствительность – 86,7 %, специфичность – 89,5 % (AUC = 0,982, 95 % ДИ 0,95–1,0, $p = 0,017$) (рис. 11).

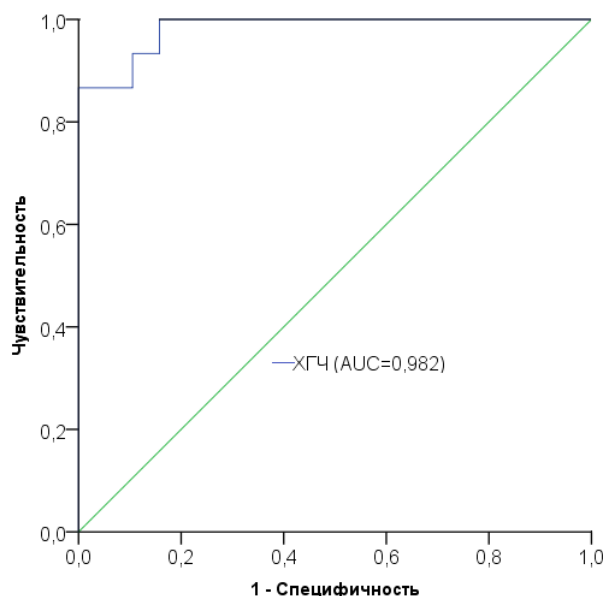


Рисунок 11. ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность ХГЧ в выявлении экстрасистолической аритмии у беременных женщин на третьей неделе беременности
Figure 11. ROC curve reflecting the sensitivity and specificity of hCG in detecting extrasystolic arrhythmia in pregnant women in the third week of pregnancy

На четвертой неделе беременности пороговое значение ХГЧ, связанное с увеличением частоты экстрасистолической аритмии равно 19714 ММЕ/мл, чувствительность – 60 %, специфичность – 85,7 % (AUC = 0,843, 95 % ДИ 0,712-0,973, $p = 0,067$) (рис. 12).

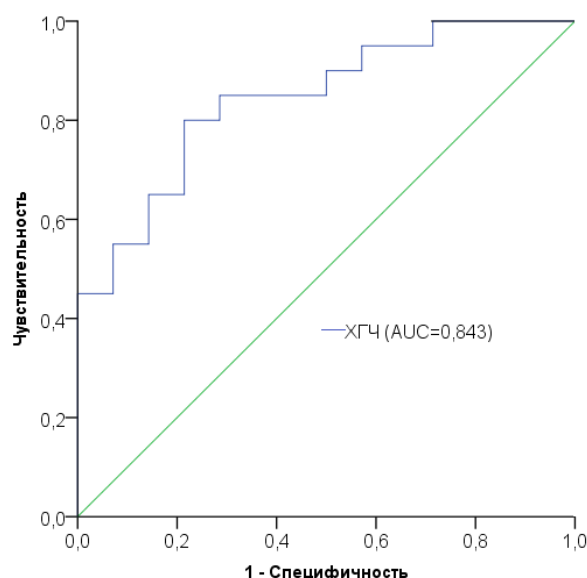


Рисунок 12. ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность ХГЧ в выявлении экстрасистолической аритмии у беременных женщин на четвертой неделе беременности
Figure 12. ROC curve reflecting the sensitivity and specificity of hCG in detecting extrasystolic arrhythmia in pregnant women in the fourth week of pregnancy

Таким образом, установлена связь и пороговые значения ХГЧ, влияющие на количество экстрасистолической аритмии на этапе имплантации (нидации) эмбриобласта (1–2 недели) и в период начала плацентации (3 и 4 недели). Полученные данные имеют важное значение для прогнозирования течения экстрасистолической аритмии у беременных женщин.

Выводы:

1. С увеличением срока беременности происходит увеличение количества симптомных экстрасистол. На 1-й неделе беременности из 36 пациенток 1-й группы у 22 (61,0 %) аритмия имела симптомное течение, у 14 (39,0 %) – бессимптомное, у пациенток 2-й группы это соотношение составило 10 (29,0 %) и 24 (71,0 %) ($\chi^2 = 5,86, p = 0,0155$). На 2-й неделе беременности это соотношение составило в 1-й группе 61,0 и 39,0 %, а во 2-й – 29,0 и 71,0 % ($\chi^2 = 5,86, p = 0,0155$), на 3-й неделе – 69,0 и 31,0 %, 21,0 и 70,0 % ($\chi^2 = 14,9, p = 0,001$), а на 4-й неделе – 72,0 и 28,0 %, 18,0 и 82,0 % ($\chi^2 = 18,8, p = 0,00001$).

2. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем хорионического гонадотропина человека и тиреотропного гормона на 1-й ($r = 0,989, p < 0,001$), 2-й ($r = 0,973, p < 0,001$), 3-й ($r = 0,964, p < 0,001$) и 4-й ($r = 0,952, p < 0,001$) неделях беременности. Установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем хорионического гонадотропина человека и количеством экстрасистолической аритмии.

3. С помощью ROC – анализа, выявлено пороговое значение для уровня хорионического гонадотропина человека, указывающее на увеличение количества экстрасистолической аритмии у беременных женщин. При повышении уровня хорионического гонадотропина человека на первой неделе выше 78,65 ММЕ/мл (чувствительность 100,0 %, специфичность 89,5 %, AUC 0,993), на второй неделе выше 155,2 ММЕ/мл (чувствительностью 94,1 %, специфичность 100,0 %, AUC 0,958) на третьей неделе выше 3538,05 ММЕ/мл, (чувствительность 86,7 %, специфичность 89,5 %, AUC 0,982) на четвертой неделе выше 19714 ММЕ/мл (чувствительностью 60,0 % и специфичностью 85,7 %, AUC 0,843) увеличивается частота пароксизмов.

Раскрытие информации. Авторы заявляют отсутствие видимых и возможных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure. The authors declare the absence of visible and possible conflicts of interest associated with the publication of this article.

Вклад авторов. Авторы сообщают о соответствии 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 report on the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: the development of the concept of the

article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

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. Бокерия Е. Л. Фетальные тахикардии: современное состояние проблемы // Доктор.ру. 2021. № 20 (8). С. 64–69.
2. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy // European Heart Journal. 2018. № 39 (34). С. 3165–3241.
3. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2018. № 3. С. 91–134.
4. 2023 HRS Expert Consensus Statement on the Management of Arrhythmias During Pregnancy // Heart Rhythm. 2023. doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.05.017.
5. Narayanan M., Elkayam U., Naqvi T. Z. Echocardiography in Pregnancy: Part 2 // Current Cardiology Reports. 2016. No. 18 (9). P. 90–93.
6. De Haas S., Ghossein-Doha C., Geerts L., van Kuijk S. M. J., van Drongelen J., Spaanderman M. E. A. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis // Ultrasound in obstetrics and gynecology. 2017. Vol. 50 (6). P. 683–696.
7. Arany Z. Understanding Peripartum Cardiomyopathy / Z. Arany // Annual Review of Medicine. 2018. Vol. 69. P. 165–176.
8. Горохова С. Г., Морозова Т. Е., Аракелянц А. А., Барабанова Е. А., Дьяконова Е. Г. Алгоритм эхокардиографического исследования у беременных // Российский кардиологический журнал. 2018. № 23 (12). С. 75–82.
9. Дедова И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР Медиа, 2021. С. 1042.
10. Попов С. В., Цуринова Е. А., Тихоненко В. М. Применение многосуточного мониторинга электрокардиограммы в ведении беременной с желудочковыми аритмиями // Вестник аритмологии. 2015. № 81. С. 60–65.
11. Хаджан-Тилаки К. Анализ кривой «приём-передача» (ROC) для оценки результатов медицинских диагностических тестов // Caspian Journal of Internal Medicine. 2013. Vol. 4 (2). P. 627–635.
12. Хаджан-Тилаки К. Выбор методов определения оптимального порогового значения для количественной оценки результатов диагностического теста // Статистические методы медицинских исследований. 2018. Т. 27 (8). С. 2374–2383.
13. Пандей М., Джайн А. Р. Кривая ROC: путь к правильной диагностике. 2016.
14. Бёнинг Д., Холлинг Х., Патила В. Ограничение коэффициента диагностической вероятности при определении оптимального порогового значения для непрерывного диагностического теста // Статистические методы в медицинских исследованиях. 2011. Т. 20 (5). С. 541–550.

References

1. Bokeria E. L. Fetal tachyarrhythmias: current state of the problem. Doctor.ru. 2021; 20 (8): 64–69.
2. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Heart Journal. 2018; 39 (34): 3165–3241.
3. Diagnostics and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy. National recommendations. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian journal of cardiology. 2018; 3: 91–134.
4. 2023 HRS Expert Consensus Statement on the Management of Arrhythmias During Pregnancy. Heart Rhythm. 2023. doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.05.017.
5. Narayanan M., Elkayam U., Naqvi T. Z. Echocardiography in Pregnancy: Part 2. Current Cardiology Reports. 2016; 18 (9): 90–93.
6. De Haas S., Ghossein-Doha C., Geerts L., van Kuijk S. M. J., van Drongelen J., Spaanderman M. E. A. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis // Ultrasound in obstetrics and gynecology. 2017; 50 (6): 683–696.
7. Arany Z. Understanding Peripartum Cardiomyopathy // Annual Review of Medicine. 2018; 69: 165–176.
8. Gorokhova S. G., Morozova T. E., Arakelyants A. A., Barabanova E. A., Dyakonova E. G. Algorithm of echocardiographic examination in pregnant women. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2018; 23 (12): 75–82.
9. Dedova I. I., Melnichenko G. A. Endokrinologiya: natsionalnoe rukovodstvo = Endocrinology: national guidelines. 2nd ed., revised. and additional. Moscow: GEOTAR Media; 2021: 1042.

10. Popov S. V., Tsurinova E. A., Tikhonenko V. M. Use of multi-day electrocardiogram monitoring in the management of a pregnant woman with ventricular arrhythmias. *Vestnik aritmologii* = *Bulletin of Arrhythmology*. 2015; 81: 60–65.
11. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2013; 4 (2): 627–635.
12. Hajian-Tilaki K. The choice of methods in determining the optimal cut-off value for quantitative diagnostic test evaluation. *Statisticheskie metody meditsinskikh issledovaniy* = *Statistical Methods in Medical Research*. 2018; 27 (8): 2374–2383.
13. Pandey M., Jain A. R. ROC Curve: Making way for correct diagnosis. 2016.
14. Böhning D., Holling H., Patilea V. A limitation of the diagnostic-odds ratio in determining an optimal cut-off value for a continuous diagnostic test. *Statisticheskie metody meditsinskikh issledovaniy* = *Statistical Methods in Medical Research*. 2011; 20 (5): 541–550.

Информация об авторах

О. П. Виноградова, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерство и гинекология, Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия, ORCID: 0000-0002-9094-8772, e-mail: o_vinogradova69@mail.ru;

Р. Ф. Рахматуллов, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренние болезни, Пензенский государственный университет, Пенза, Россия, ORCID: 0000-0002-2157-544X, e-mail: pgu-vb2004@mail.ru.

Ф. К. Рахматуллов, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренние болезни, Пензенский государственный университет, Пенза, Россия, ORCID: 0000-0002-0253-6904, e-mail: pgu-vb2004@mail.ru;

Ю. А. Кандрашкина, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Пензенский государственный университет, Пенза, Россия, ORCID: 0000-0002-5537-5729, e-mail: novikova10l@mail.ru;

М. А. Останин, врач акушер-гинеколог, Пензенский городской родильный дом, Пенза, Россия, ORCID: 0009-0000-3937-6724, e-mail: mr.ostanin.maksim@mail.ru.

Information about the authors

O. P. Vinogradova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Penza Institute of Advanced Training, Penza, Russia, ORCID: 0000-0002-9094-8772, e-mail: o_vinogradova69@mail.ru;

R. F. Rakhmatullov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Penza State University, Penza, Russia, ORCID: 0000-0002-2157-544X, e-mail: pgu-vb2004@mail.ru.

F. K. Rakhmatullov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Penza State University, Penza, Russia, ORCID: 0000-0002-0253-6904, e-mail: pgu-vb2004@mail.ru;

Y. A. Kandrashkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Penza State University, Penza, Russia, ORCID: 0000-0002-5537-5729, e-mail: noviko-val0l@mail.ru;

M. A. Ostanin, obstetrician-gynecologist, State Budgetary Healthcare Institution Penza City Maternity Hospital, Penza, Russia, ORCID: 0009-0000-3937-6724, e-mail: mr.ostanin.maksim@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 07.08.2024; одобрена после рецензирования 18.11.2024; принята к публикации 02.06.2025.

The article was submitted 07.08.2024; approved after reviewing 18.11.2024; accepted for publication 02.06.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 579.61

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-105-114>

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ И АНТИБИОПЛЕНОЧНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ВАГИНАЛЬНЫХ ИЗОЛЯТОВ *CORYNEBACTERIUM AMYCOLATUM*

Ирина Вячеславовна Гладышева, Сергей Викторович Черкасов

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН – структурное научное подразделение Оренбургского федерального исследовательского центра, Оренбург, Россия

Аннотация. Глобальной мировой проблемой XXI века является борьба с бактериальными инфекциями, вызванными микроорганизмами со множественной лекарственной устойчивостью. Учеными постоянно ведутся поиски новых терапевтических средств, активных в отношении антибиотикорезистентных штаммов. Вторичные метаболиты микробного происхождения исторически доказали свою значимость в качестве источника ценных соединений с антимикробной активностью. Род *Corynebacterium* spp., который в последнее время привлекает внимание исследователей благодаря открытию отдельных видов с пробиотическим потенциалом, ранее не был изучен в данном аспекте. **Цель исследования.** Изучение антимикробной и антибиопленочной активности экстрактов трех вагинальных изолятов *Corynebacterium amycolatum*. **Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили экстракты трех вагинальных изолятов *C. amycolatum* ICIS 5, ICIS 9 и ICIS 53. Антимикробную активность экстрактов изучали в условиях *in vitro* в отношении 4 тест-штаммов патогенных микроорганизмов с помощью метода бумажных дисков. Исследование влияния экстрактов на предварительно сформированные биопленки тест-штаммов проводили в 96-луночных полистироловых планшетах. Морфологию биопленок тест-штаммов после предварительной обработки экстрактами *C. amycolatum* изучали с помощью сканирующей электронной микроскопии. Экспериментальные данные были обработаны методами вариационной статистики с вычислением из трех измерений средней арифметической и ее ошибки ($M \pm m$). **Результаты исследования.** Установлена антибактериальная и антибиопленочная активность всех тестируемых экстрактов *C. amycolatum* в отношении *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Enterococcus faecium* ATCC 19434. Выраженность антибактериальной активности и степень разрушения сформированной биопленки зависела от вида тестируемого микроорганизма. Исследования, выполненные с помощью сканирующей электронной микроскопии, выявили плоскую, разбросанную и неструктурированную архитектуру биопленок тест-штаммов. **Заключение.** Полученные данные открывают перспективу изучения метаболического профиля экстрактов *C. amycolatum* для понимания природы и механизма обнаруженного антибактериального и антибиопленочного действия.

Ключевые слова: *Corynebacterium amycolatum*, органические экстракты, вагинальный биотоп, антимикробная активность, антибиопленочная активность

Для цитирования: Гладышева И. В., Черкасов С. В. Антибактериальная и антибиопленочная активность экстрактов вагинальных изолятов *Corynebacterium amycolatum* // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 2. С. 105–114. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-105-114>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

ANTIBACTERIAL AND ANTIBIOFILM ACTIVITY OF EXTRACTS OF VAGINAL ISOLETS OF *CORYNEBACTERIUM AMYCOLATUM*

Irina V. Gladysheva, Sergey V. Cherkasov

Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the RAS – a structural scientific unit of the Orenburg Federal Research Center, Orenburg, Russia

Abstract. A serious global problem of the 21st century is the fight against bacterial infections caused by microorganisms with multiple drug resistance. Scientists are constantly searching for new therapeutic agents active against antibiotic-resistant strains. Secondary metabolites of microbial origin have historically proven their importance as a source of valuable compounds with antimicrobial activity. The genus *Corynebacterium* spp., which has recently attracted the attention of scientists due to the discovery of individual species with probiotic potential, has not been previously studied in this aspect. **Purpose of the study:** to study the antimicrobial and antibiofilm activity of extracts of vaginal isolates of *Corynebacterium amycolatum*. **Material and methods.** The material for the study were extracts of three vaginal isolates of *C. amycolatum* ICIS 5, ICIS 9 and ICIS 53. The antimicrobial activity of the extracts was studied in vitro against 4 test strains of pathogenic microorganisms using the paper disk method. The effect of the extracts on pre-formed biofilms of the test strains was studied in 96-well polystyrene plates. The morphology of the test strain biofilms after pre-treatment with *C. amycolatum* extracts was studied using scanning electron microscopy. The experimental data were processed using variation statistics methods with the calculation of the arithmetic mean and its error ($M \pm m$) from 3 measurements. **Research results.** The antibacterial and antibiofilm activity of all tested *C. amycolatum* extracts was established against *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 and *Enterococcus faecium* ATCC 19434. The severity of antibacterial activity and the degree of destruction of the formed biofilm depended on the type of the tested microorganism. Scanning electron microscopy studies revealed a flat, scattered and unstructured architecture of the biofilms of the test strains. **Conclusion.** The data obtained open the prospect of studying the metabolic profile of *C. amycolatum* extracts to understand the nature and mechanism of the detected antibacterial and antibiofilm activity.

Key words: *Corynebacterium amycolatum*, organic extracts, vaginal biotope, antimicrobial activity, antibiofilm activity

For citation: Gladysheva I. V., Cherkasov S. V. Antibacterial and antibiofilm activity of extracts of vaginal isolates of *Corynebacterium amycolatum*. Astrakhan Medical Journal. 2025. 20 (2): 105–114. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-105-114> (In Russ.).

Введение. Глобальной мировой проблемой XXI века является борьба с бактериальными инфекциями, вызванными микроорганизмами со множественной лекарственной устойчивостью [1, 2]. Старение, иммуносупрессия и инвазивные хирургические процедуры повышают риск заражения тяжелыми инфекциями и способствуют быстрому распространению устойчивых к множеству лекарственных препаратов патогенов [3]. Эта насущная проблема подчеркивает острую необходимость в инновационных стратегиях противомикробной терапии для борьбы с развивающимися механизмами устойчивости. Исследования по поиску и разработке терапевтических средств эффективного контроля антибиотикорезистентных штаммов ведутся учеными во всем мире, однако на сегодняшний день четкого алгоритма решения этого вопроса не найдено, поскольку бактериальные патогены постоянно приобретают устойчивость к новым антибактериальным агентам.

Перспективным источником новых биологически активных соединений с антимикробной активностью могут являться вторичные метаболиты микробного происхождения [4]. Лидерами в продукции широкого спектра биологически активных соединений стали представители класса *Actinomycetes* [5]. *Corynebacterium* – род грамположительных бактерий, который классифицируется как *Actinomycetes*, в последнее время он привлекает внимание ученых благодаря открытию отдельных видов с антимикробным и пробиотическим потенциалом [6, 7]. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* – представитель нормальной носовой микробиоты, обладает бактерицидной активностью в отношении *Staphylococcus aureus*, включая устойчивый к метициллину *S. aureus* (MRSA) [8], а также ингибирует рост *Moraxella catarrhalis* [9]. *Corynebacterium propinquum* использует сидерофоры для ограничения доступности железа для коагулазоотрицательных стафилококков [10]. *Corynebacterium* CDC G1 ZMF 3P13, выделенный с поверхности кожи человека, обладает антимикробной активностью в отношении *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium diphtheriae* и *Propionibacterium* spp. [11].

Проведенные ранее исследования по антимикробной активности вагинальных изолятов *Corynebacterium amycolatum* показали многообещающие результаты. Было выявлено, что бесклеточные супернатанты этих штаммов подавляют прирост планктонной культуры и биопленкообразование *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* [12]. Анализ данных полногеномного секвенирования показал, что вагинальные изоляты *C. amycolatum* содержат кластеры генов, кодирующие нерибосомальные пептиды, терпены и поликетиды, которые, согласно литературным данным, могут обладать выявленной антибактериальной активностью [13]. С учетом полученных результатов вагинальные изоляты *C. amycolatum* могут являться перспективным источником новых биологически-активных соединений с антимикробной активностью.

Цель: изучить антимикробную и антибиопленочную активность экстрактов вагинальных изолятов *C. amycolatum*.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования послужили 3 штамма *Corynebacterium amycolatum* ICIS 5, ICIS 9 и ICIS 53, ранее выделенные из вагинального содержимого здоровых женщин репродуктивного возраста и входящие в состав Сетевой коллекции симбионтных микроорганизмов и их консорциумов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук — обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Оренбургского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (ИКВС УрО РАН). Фенотипические и генотипические характеристики этих штаммов подробно описаны ранее [13, 14]. Штаммы депонированы во Всероссийской коллекции микроорганизмов (ВКМ, Пушкино, Россия). Аннотированные последовательности геномов депонированы в базе данных GenBank под номерами SSOR00000000, MTRPT00000000 и MIFV00000000 для *C. amycolatum* ICIS 5, ICIS 9 и ICIS 53 соответственно.

Культивирование штаммов проводили в сердечно-мозговом бульоне (ВНІ) (HiMedia Laboratories Pvt. Ltd., Мумбаи, Индия, Мэриленд, США) в течение 24 ч при 37 °С. Для оценки продукции вторичных метаболитов штаммы *C. amycolatum* выращивали в колбах Эрленмейера объемом 750 мл, которые содержали 100 мл ВНІ. Культуру выдерживали при орбитальном перемешивании при 220 об/мин, 37 °С в течение 48 ч. Объем посевного материала составлял 10 %.

Получение экстрактов культуральной жидкости проводили согласно методике, описанной ранее [15]. Изучение антимикробной активности экстрактов проводили в условиях *in vitro* с помощью метода бумажных дисков на тест-культурах штаммов *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Enterococcus faecium* ATCC 19434 [16]. Органические сырые экстракты, полученные от каждого изолята, растворяли в 30 % водном растворе диметилсульфоксида (ДМСО) (Компонент «Реагент», Россия). Далее стерильные бумажные диски (бумага фильтровальная Ф ГОСТ 12026-76, Россия) пропитывали 10 мкл экстракта и сушили в стерильных условиях в течение одного часа при комнатной температуре. Затем каждый диск помещали на чашки с триптон-соевым агаром (ТСА) (HiMedia Laboratories Pvt. Ltd., Мумбаи, Индия), предварительно засеянные суспензией тестируемых патогенных микроорганизмов ($1,5 \cdot 10^8$ клеток/мл). В качестве положительного контроля использовали амоксициллин (20 мкг/мл) («НИЦФ», Россия). Диаметры зон ингибирования измеряли через 24 часа инкубации при 37 °С.

Изучение влияния экстрактов на предварительно сформированные биопленки тест-штаммов проводили в 96-луночных полистироловых планшетах согласно методике, описанной D. Dalili с соавторами с небольшими изменениями [17]. Аликвоты по 200 мкл суточных агаровых культур тест-штаммов ($5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл), приготовленных на триптон-соевом бульоне (ТСБ), переносили в каждую лунку 96-луночного планшета и инкубировали в течение 24 ч при 37 °С. После инкубирования среду сливали, а планктонные клетки удаляли из каждой лунки путем двойной осторожной промывки стерильным фосфатно-солевым буфером. После этого добавляли 200 мкл экстракта каждого штамма *C. amycolatum* и планшеты инкубировали при 37 °С в течение 24 часов. В контроле к клиническим изолятам добавляли ТСБ. После инкубирования биопленки фиксировали 200 мкл метанола в течение 10 мин, окрашивали 200 мкл 0,1 % кристаллического фиолетового в течение 10 мин и аккуратно трижды промывали водой. Далее в каждую лунку добавляли 150 мкл 33 % уксусной кислоты и измеряли поглощение при 570 нм с использованием микропланшетного спектрофотометра (Molecular Devices, LLC, Сан-Хосе, Калифорния, США) как величину, отражающую выраженность биопленки. Разрушение сформированной биопленки (%) рассчитывали согласно формуле:

$$\text{Степень разрушения сформированной биопленки (\%)} = (1 - \text{ОП опыт}) / \text{ОП контроль} \cdot 100,$$

где ОП опыт — поглощение в опыте (с экстрактом); ОП контроль — поглощение в контроле (с ТСБ).

Морфологию биопленок патогенных микроорганизмов после предварительной обработки экстрактами *C. amycolatum* изучали с помощью сканирующей электронной микроскопии на микроскопе TESCAN MIRA 3 (Чехия) в Центре выявления и поддержки одаренных детей имени Ю. А. Гагарина (Оренбург, Россия). Подробная методика по подготовке образцов описана ранее [12]. Все эксперименты повторялись трижды. Экспериментальные данные обработаны методами вариационной статистики с вычислением из трех измерений средней арифметической и ее ошибки ($M \pm m$).

Результаты исследования и их обсуждение. В результате проведения экстракции культуральной жидкости вагинальных изолятов *C. amycolatum* получен конечный продукт — органический неочищенный экстракт. Продуктивность биомассы по органическому экстракту зависела от штамма и составила у *C. amycolatum* ICIS 5 – 53,68 мг на 1 г абсолютной сухой биомассы, у *C. amycolatum* ICIS 9 – 104,075 мг, у *C. amycolatum* ICIS 53 – 93 мг. Неочищенные экстракты тестировали на антибак-

териальную активность. Заметную антибактериальную активность по отношению ко всем тест-штаммам проявлял экстракт *C. amycolatum* ICIS 53. Зона ингибирования экстракта против *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *E. faecium* составила 12, 11, 14 и 10 мм соответственно. Экстракт *C. amycolatum* ICIS 5 проявлял незначительную активность только в отношении *E. faecium*. Зона ингибирования экстракта составила 6 мм. Экстракт *C. amycolatum* ICIS 9 проявлял незначительную активность в отношении *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *E. faecium*. Зона ингибирования экстракта против всех тест-штаммов составила не более 6 мм (рис. 1).

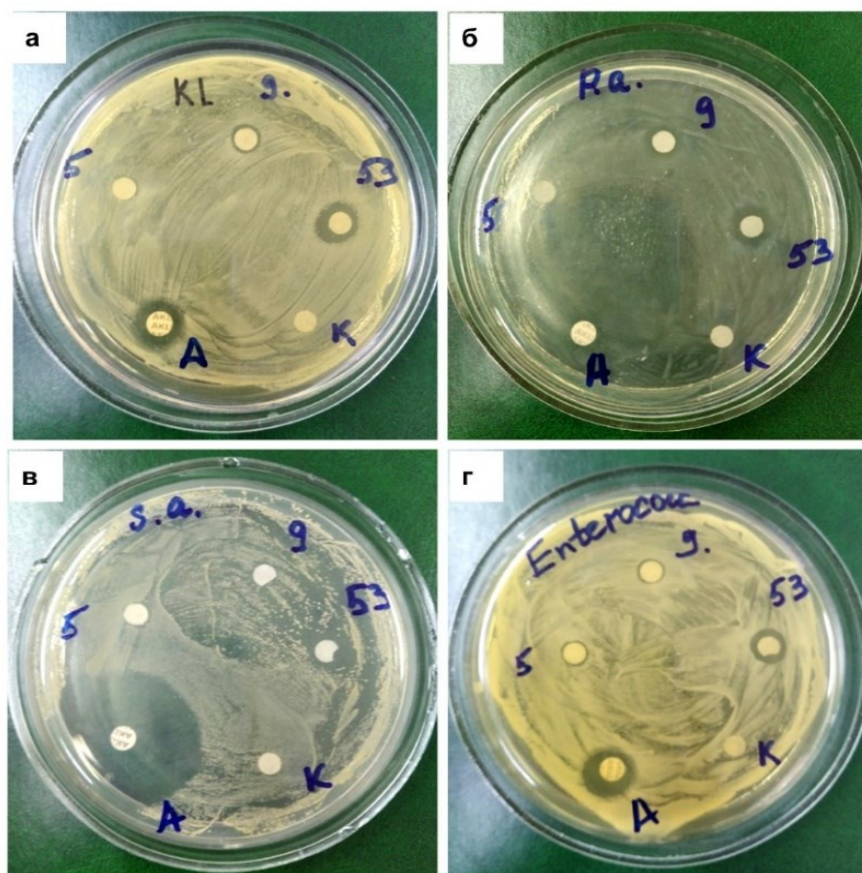


Рисунок 1. Антимикробная активность экстрактов вагинальных изолятов *C. amycolatum* при использовании метода дисковой диффузии против (а) *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, (б) *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, (в) *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, (г) *Enterococcus faecium* ATCC 19434; А – положительный контроль (амоксциллин), К – отрицательный контроль (ДМСО)
Figure 1. Antimicrobial activity of extracts of vaginal isolates of *C. amycolatum* using the disk diffusion method against (a) *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, (b) *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, (c) *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, (d) *Enterococcus faecium* ATCC 19434; А – positive control (amoxicillin), К – negative control (DMSO)

Исследование антибиопленочной активности органических экстрактов показало, что все экстракты были способны разрушать 24-часовые сформированные биопленки всех тест-штаммов. Результаты представлены на рисунке 2. Степень разрушения зависела от выделенного экстракта и вида тестируемого микроорганизма. Высокая способность разрушать предварительно сформированные биопленки была обнаружена для всех органических экстрактов по отношению к *P. aeruginosa* и *S. aureus*, что составило от 76,24 до 82,98 % и от 78,25 до 86,37 % соответственно. Низкую активность экстракты проявили в отношении сформированной биопленки *E. faecium*. Процент разрушения составил от 22,19 до 39,54 %. В отношении *K. pneumoniae* степень разрушения биопленки варьировала от 38,47 до 56,22 %.

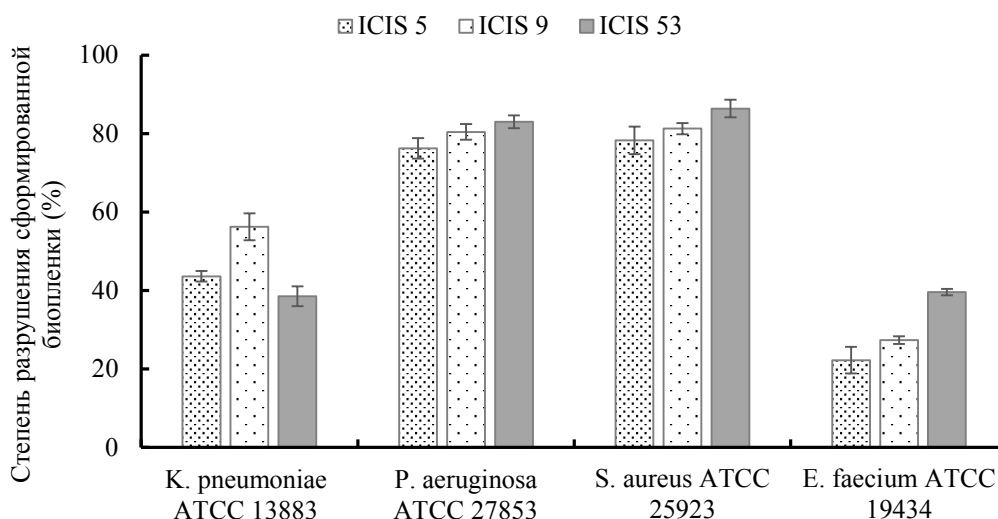


Рисунок 2. Влияние экстрактов вагинальных изолятов *C. amycolatium* на сформированные биопленки тест-штаммов

Figure 2. Effect of extracts of vaginal isolates of *C. amycolatium* on formed biofilms of test strains

Полученные результаты согласуются с более ранними исследованиями по антимикробной активности и влиянию на биопленки патогенных микроорганизмов различными штаммами коринебактерий. М. А. Menberu с соавторами продемонстрировали, что бесклеточные супернатанты *Corynebacterium accolens* вызвали значительное снижение метаболической активности и биомассы биопленки *S. aureus* и MRSA [18]. D. Dalili с соавторами сообщили, что липопептидный биосурфактант из *Corynebacterium xerosis* проявил ингибирующую и разрушающую активность в отношении сформированных биопленок *S. aureus*, *S. mutans*, *E. coli* и *P. aeruginosa* [17].

Морфологию биопленок после обработки органическими экстрактами вагинальных изолятов *C. amycolatium* наблюдали с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Биопленки *K. pneumoniae* и *S. aureus* имели комковатую структуру с наличием волокон и спаек между клетками. Клетки были гладкими, мембрана не была повреждена (рис. 3а, 3в). Когда предварительно сформированные биопленки обрабатывались органическими экстрактами, микроскопические наблюдения показали плоскую, разбросанную и неструктурированную архитектуру биопленки. Клетки *K. pneumoniae* были плоскими и относительно неструктурированными. Вероятно, произошел отток внутриклеточного содержимого. Мембрана клеток *S. aureus* была повреждена (рис. 3б, г).

Согласно литературным данным, катионные антимикробные пептиды имеют схожий механизм действия, взаимодействуя с отрицательно заряженной бактериальной мембраной, увеличивают проницаемость мембраны, приводя к ее лизису и высвобождению клеточного содержимого [19]. В настоящее время существуют единичные исследования, описывающие продукцию антимикробных пептидов коринебактериями, однако их бактерицидный эффект не связан с образованием пор в бактериальной мембране [20–22]. Известно, что биосурфактанты могут влиять на проницаемость цитоплазматической мембраны [23]. Например, софоролипиды представляют собой класс биосурфактантов, которые действуют против биопленок, увеличивая проницаемость мембран [24, 25]. Согласно литературным данным, коринебактерии способны продуцировать биосурфактанты. R. Thavasi с соавторами продемонстрировали, что *Corynebacterium kutscheri*, выделенный из морской воды, проявляет эмульгирующую способность за счет продукции биосурфактанта [26]. S. Muthukamalam с соавторами сообщили, что *Corynebacterium aurimucosum*, высушенный из почвы, продуцировал биосурфактант гликолипидной природы [27]. P. S. Martins с соавторами продемонстрировали, что *Corynebacterium aquaticum* продуцировал новый липопептид, обладающий выраженной эмульгирующей активностью [28]. Основываясь на полученных данных, предполагаем, что выявленный результат связан с присутствием в экстрактах биологически-активных соединений, схожих по механизму действия с бактериоцинами и/или биосурфактантами.

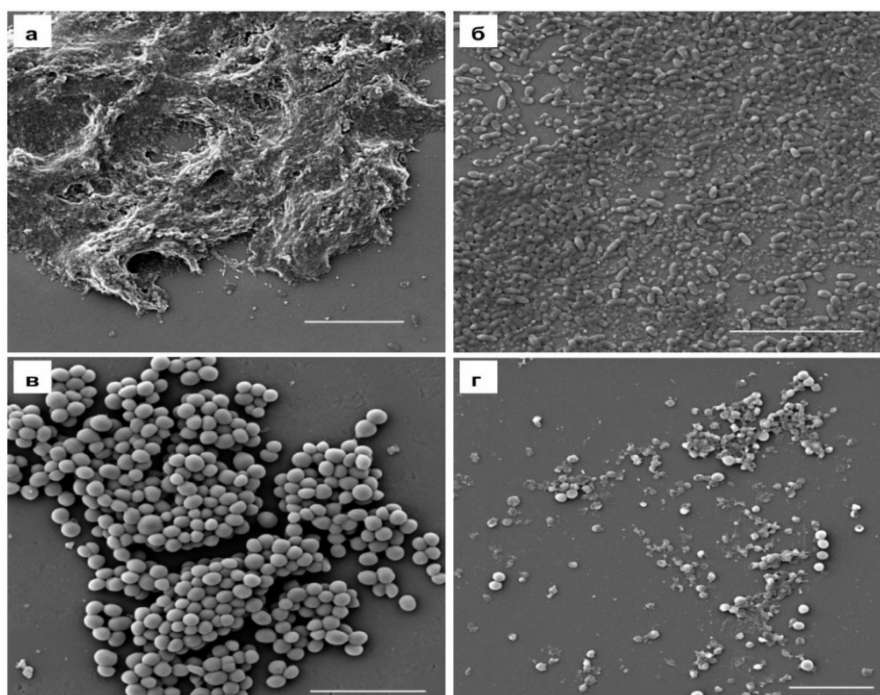


Рисунок 3. Снимки, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа, иллюстрирующие влияние экстракта *C. amycolatum* ICIS 53 на сформированные биопленки: *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 (а) контроль, (б) разрушение сформированной биопленки после воздействия экстракта; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (в) контроль, (г) разрушение сформированной биопленки после воздействия экстракта.

Масштабная линейка: а, в – 5 мкм; б, г – 10 мкм

Figure 3. Scanning electron microscope images depicting the effect of extract of *C. amycolatum* ICIS 53 on formed biofilms: *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 (a) control, (b) destruction of formed biofilm after exposure to the extract; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (c) control, (d) destruction of formed biofilm after exposure to the extract.

Scale bar: a, c – 5 μ m; b, d – 10 μ m

Закключение. В результате исследования было установлено, что неочищенные органические экстракты вагинальных изолятов *Corynebacterium amycolatum* обладают антибактериальной активностью в отношении клинически-значимых патогенов, а также разрушают их сформированные биопленки. Полученные данные открывают перспективу изучения метаболического профиля экстрактов *Corynebacterium amycolatum* для понимания природы и механизма обнаруженного антибактериального и антибиопленочного действия.

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.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Марине Игнатенко, сотруднику Центра выявления и поддержки одаренных детей «Гагаринский» Оренбургской области, Россия, за проведение сканирующей электронной микроскопии образцов.

Acknowledgements. The authors are grateful to Marina Ignatenko, employee of the Center for Revealing and Support of Gifted Children "Gagarin", Orenburg region, Russia, for conducting scanning electron microscopy of the samples.

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

Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interests.

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. Tang K. W. K., Millar B. C., Moore J. E. Antimicrobial Resistance (AMR) // *British Journal of Biomedical Science*. 2023. Vol. 28, no. 80. P. 11387. doi: 10.3389/bjbs.2023.1138.
2. Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon // *Pathogens and Global Health*. 2015. Vol. 109, no. 7. P. 309–318. doi: 10.1179/2047773215Y.0000000030.
3. Monciardini P., Iorio M., Maffioli S., Sosio M., Donadio S. Discovering new bioactive molecules from microbial sources // *Microbial Biotechnology*. 2014. Vol. 7, no. 3. P. 209–220. doi: 10.1111/1751-7915.12123.
4. Fouillaud M., Dufossé L. Microbial Secondary Metabolism and Biotechnology // *Microorganisms*. 2022. Vol. 10, no. 1. P. 123. doi: 10.3390/microorganisms10010123.
5. Tiwari K., Gupta R. K. Rare actinomycetes: a potential storehouse for novel antibiotics // *Critical Reviews in Biotechnology*. 2012. Vol. 32, no. 2. P. 108–132. doi: 10.3109/07388551.2011.562482.
6. Bernard K. A., Funke G. “*Corynebacterium*,” in *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria* / eds. Whitman W. B., Rainey F., Kämpfer P., Trujillo M., Chun J., Devos P. John Wiley & Sons, Inc, 2020. P. 1–70.
7. Oliveira A., Oliveira L. C., Aburjaile F., Benevides L., Tiwari S., Jamal S. B., Silva A., Figueiredo H. C. P., Ghosh P., Portela R. W., Azevedo V. A-D. C., Wattam A.R. Insight of genus *Corynebacterium*: ascertaining the role of pathogenic and non-pathogenic species // *Frontiers in Microbiology*. 2017. Vol. 8. P. 1937. doi: 10.3389/fmicb.2017.01937.
8. Hardy B. L., Dickey S. W., Plaut R. D., Riggins D. P., Stibitz S., Otto M., Merrell D. S. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* Exploits *Staphylococcus aureus* Virulence Components in a Novel Polymicrobial Defense Strategy // *mBio*. 2019. Vol. 10, no. 1. P. e02491–18. doi: 10.1128/mBio.02491-18.
9. Lappan R., Peacock C. S. *Corynebacterium* and *Dolosigranulum*: future probiotic candidates for upper respiratory tract infections // *Microbiology Australia*. 2019. Vol. 40, no. 4. P. 172–177. <https://doi.org/10.1071/MA19051>.
10. Stubbendieck R. M., May D. S., Chevette M. G., Temkin M. I., Wendt-Pienkowski E., Cagnazzo J., Carlson C. M., Gern J. E., Currie C. R. Competition among nasal bacteria suggests a role for siderophore-mediated interactions in shaping the human nasal microbiota // *Applied and Environmental Microbiology*. 2019. Vol. 85, no. 10. P. e02406–e02418. doi: 10.1128/AEM.02406-18.
11. Wysocki P., Kwaszewska A. K., Szewczyk E. M. Influence of substances produced by lipophilic *Corynebacterium* CDC G1 ZMF 3P13 on the microorganisms inhabiting human skin // *Medycyna doświadczalna i mikrobiologia*. 2007. Vol. 63. P. 45–52.
12. Gladysheva I. V., Cherkasov S. V. Antibiofilm activity of cell-free supernatants of vaginal isolates of *Corynebacterium amycolatum* against *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* // *Archives of Microbiology*. 2023. Vol. 205, no. 4. P. 158. doi: 10.1007/s00203-023-03498-9.
13. Gladysheva I.V., Cherkasov V.S., Khlopko Y.A., Plotnikov A.O. Genome Characterization and Probiotic Potential of *Corynebacterium amycolatum* Human Vaginal Isolates // *Microorganisms*. 2022. Vol. 10, no. 2. P. 249. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020249>.
14. Gladysheva I. V., Chertkov K. L., Cherkasov S. V., Kataev V. Y., Valyshev A. V. Probiotic Potential, Safety Properties, and Antifungal Activities of *Corynebacterium amycolatum* ICIS 9 and *Corynebacterium amycolatum* ICIS 53 Strains // *Probiotics and antimicrobial proteins*. 2023. Vol. 15, no. 3. P. 588–600. doi: 10.1007/s12602-021-09876-3.
15. Пат. 2802776. Рос. Федерация. МПК C12N 1/20, C12P 13/00, C12R 1/15 Средство для продуцирования органических соединений, обладающих антибактериальной и антиоксидантной активностью / Строганова Е. А., Гладышева И. В., Черкасов С. В.; Заявитель и патентообладатель ФГБУН ОФИЦ УрО РАН. № 2023101178; заявл. 20.01.2023; опубл. 01.09.2023. Бюл. № 25.
16. Егоров Н. С. Основы учения об антибиотиках. Москва: МГУ: Наука, 2004. 528 с.
17. Dalili D., Amini M., Faramarzi M. A., Fazeli M. R., Khoshayand M. R., Samadi N. Isolation and structural characterization of Coryxin, a novel cyclic lipopeptide from *Corynebacterium xerosis* NS5 having emulsifying and antibiofilm activity // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2015. Vol. 1, no. 135. P. 425–432. doi: 10.1016/j.colsurfb.2015.07.005.
18. Menberu M. A., Liu S., Cooksley C., Hayes A. J., Psaltis A. J., Wormald P-J., Vreugde S. *Corynebacterium accolens* has antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* pathogens isolated from the sinonasal niche of chronic rhinosinusitis patients // *Pathogens*. 2021. Vol. 10, no. 2. P. 207. doi: 10.3390/pathogens10020207.
19. Zhang Q-Y., Zhi-Bin Y., Meng Y-M., Hong X-Y., Shao G., Ma J-J., Cheng X-R., Liu J., Kang J., Cai-Yun Fu C-Y. Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential // *Military Medical Research*. 2021. Vol. 8. P. 48. doi: 10.1186/s40779-021-00343-2.
20. Abreham K., Zamiri I. Production of a bacteriocin, ulceracin 378, by *Corynebacterium ulcerans* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1983. Vol. 24. P. 262–267.
21. Pátek M., Hochmannová J., Nešvera J., Stránský J. Glutamicin CBII, a bacteriocin-like substance produced by *Corynebacterium glutamicum* // *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1986. Vol. 52. P. 129–140.
22. Pashou E., Reich S. J., Reiter A., Weixler D., Eikmanns B. J., Oldiges M., Riedel C. U., Goldbeck O. Identification and Characterization of Corynaridin, a Novel Linaridin from *Corynebacterium lactis* // *Microbiology Spectrum*. 2023. Vol. 14, no. 11 (1). P. e0175622. doi: 10.1128/spectrum.01756-22.

23. Rodrigues L., Banat I. M., Teixeira J., Oliveira R. Biosurfactants: potential applications in medicine // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2006. Vol. 57. P. 609–618. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKL024>.
24. Joshi-Navare K., Prabhune A. A biosurfactant-sophorolipid acts in synergy with antibiotics to enhance their efficiency // BioMed Research International. 2013. Vol. 2013:512495. doi: 10.1155/2013/512495.
25. Díaz De Rienzo M.A., Banat I.M., Dolman B., Winterburn J., Martin P. J. Sophorolipid biosurfactants: Possible uses as antibacterial and antibiofilm agent // New Biotechnology. 2015. Vol. 32, no. 6. P. 720–726. doi: 10.1016/j.nbt.2015.02.009.
26. Thavasi R., Jayalakshmi S., Balasubramanian T., Banat I. M. Biosurfactant production by *Corynebacterium kutscheri* from waste motor lubricant oil and peanut oil cake // Letters in Applied Microbiology. 2007. Vol. 45, no. 6. P. 686–691. doi: 10.1111/j.1472-765X.2007.02256.x.
27. Muthukamalam S., Sivagangavathi S., Dhrishya D., Rani S. R. Characterization of dioxygenases and biosurfactants produced by crude oil degrading soil bacteria // Brazilian journal of microbiology. 2017. Vol. 48, no. 4. P. 637–647. doi: 10.1016/j.bjm.2017.02.007.
28. Martins P. C., Bastos C. G., Granjeiro P. A., Martins V. G. New lipopeptide produced by *Corynebacterium aquaticum* from a low-cost substrate // Bioprocess and Biosystems Engineering. 2018. Vol. 41, no. 8. P. 1177–1183. doi: 10.1007/s00449-018-1946-8.

References

1. Tang K. W. K., Millar B. C., Moore J. E. Antimicrobial Resistance (AMR). British Journal of Biomedical Science. 2023; 28 (80): 11387. doi: 10.3389/bjbs.2023.11387.
2. Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. Pathogens and Global Health. 2015; 109 (7): 309–318. doi: 10.1179/2047773215Y.0000000030.
3. Monciardini P., Iorio M., Maffioli S., Sosio M., Donadio S. Discovering new bioactive molecules from microbial sources. Microbial Biotechnology. 2014; 7 (3): 209–220. doi: 10.1111/1751-7915.12123.
4. Fouillaud M., Dufossé L. Microbial Secondary Metabolism and Biotechnology. Microorganisms. 2022; 10 (1): 123. doi: 10.3390/microorganisms10010123.
5. Tiwari K., Gupta R. K. Rare actinomycetes: a potential storehouse for novel antibiotics. Critical Reviews in Biotechnology. 2012; 32 (2): 108–132. doi: 10.3109/07388551.2011.562482.
6. Bernard K. A., Funke G. “*Corynebacterium*,” in Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria. Eds. Whitman W. B., Rainey F., Kämpfer P., Trujillo M., Chun J., Devos P. John Wiley & Sons, Inc; 2020: 1–70.
7. Oliveira A., Oliveira L. C., Aburjaile F., Benevides L., Tiwari S., Jamal S. B., Silva A., Figueiredo H. C. P., Ghosh P., Portela R. W., Azevedo V. A-D. C., Wattam A.R. Insight of genus *Corynebacterium*: ascertaining the role of pathogenic and non-pathogenic species. Frontiers in Microbiology. 2017; 12 (8): 1937. doi: 10.3389/fmicb.2017.01937.
8. Hardy B. L., Dickey S. W., Plaut R. D., Riggins D. P., Stibitz S., Otto M., Merrell D. S. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* Exploits *Staphylococcus aureus* Virulence Components in a Novel Polymicrobial Defense Strategy. mBio. 2019; 10 (1): e02491–18. doi: 10.1128/mBio.02491-18.
9. Lappan R., Peacock C. S. *Corynebacterium* and *Dolosigranulum*: future probiotic candidates for upper respiratory tract infections. Microbiology Australia. 2019; 40 (4): 172–177. <https://doi.org/10.1071/MA19051>.
10. Stubbendieck R. M., May D. S., Chevette M. G., Temkin M. I., Wendt-Pienkowski E., Cagnazzo J., Carlson C. M., Gern J. E., Currie C. R. Competition among nasal bacteria suggests a role for siderophore-mediated interactions in shaping the human nasal microbiota. Applied and Environmental Microbiology. 2019; 85 (10): e02406-18. doi: 10.1128/AEM.02406-18.
11. Wysocki P., Kwaszewska A. K., Szewczyk E. M. Influence of substances produced by lipophilic *Corynebacterium* CDC G1 ZMF 3P13 on the microorganisms inhabiting human skin. Medycyna doświadczalna i mikrobiologia. 2011; 63 (1): 45–52.
12. Gladysheva I. V., Cherkasov S. V. Antibiofilm activity of cell-free supernatants of vaginal isolates of *Corynebacterium amycolatum* against *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*. Archives of Microbiology. 2023; 205 (4): 158. doi: 10.1007/s00203-023-03498-9.
13. Gladysheva I.V., Cherkasov V.S., Khlopko Y.A., Plotnikov A.O. Genome Characterization and Probiotic Potential of *Corynebacterium amycolatum* Human Vaginal Isolates. Microorganisms. 2022; 10 (2): 249. doi: 10.3390/microorganisms10020249.
14. Gladysheva I. V., Chertkov K. L., Cherkasov S. V., Kataev V. Y., Valyshev A. V. Probiotic Potential, Safety Properties, and Antifungal Activities of *Corynebacterium amycolatum* ICIS 9 and *Corynebacterium amycolatum* ICIS 53 Strains. Probiotics and antimicrobial proteins. 2023; 15 (3): 588–600. doi: 10.1007/s12602-021-09876-3.
15. Stroganova E. A., Gladysheva I. V., Cherkasov S. V. Product for production of organic compounds having antibacterial and antioxidant activity. Patent RF, no. 2802776. 2023 (In Russ.).
16. Egorov N. S. Fundamentals of the doctrine of antibiotics. Moscow: Moscow State University Publishing House: Nauka; 2004: 528 p. (In Russ.).
17. Dalili D., Amini M., Faramarzi M. A., Fazeli M. R., Khoshayand M. R., Samadi N. Isolation and structural characterization of Coryxin, a novel cyclic lipopeptide from *Corynebacterium xerosis* NS5 having emulsifying and antibiofilm activity. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2015; 135: 425–432. doi: 10.1016/j.colsurfb.2015.07.005.

18. Menberu M. A., Liu S., Cooksley C., Hayes A. J., Psaltis A. J., Wormald P.-J., Vreugde S. *Corynebacterium accolens* has antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* pathogens isolated from the sinonasal niche of chronic rhinosinusitis patients. *Pathogens*. 2021; 10 (2): 207. doi: 10.3390/pathogens10020207.
19. Zhang Q.-Y., Zhi-Bin Y., Meng Y.-M., Hong X.-Y., Shao G., Ma J.-J., Cheng X.-R., Liu J., Kang J., Cai-Yun Fu C.-Y.: Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential. *Military Medical Research*. 2021; 8 (1): 48. doi: 10.1186/s40779-021-00343-2.
20. Abreham K., Zamiri I. Production of a bacteriocin, ulceracin 378, by *Corynebacterium ulcerans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1983; 24 (2): 262–267. doi: 10.1128/AAC.24.2.262.
21. Pátek M., Hochmannová J., Nešvera J., Stránský J. Glutamicin CBII, a bacteriocin-like substance produced by *Corynebacterium glutamicum* // *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1986; 52 (2): 129–140. doi: 10.1007/BF00429316.
22. Pashou E., Reich S. J., Reiter A., Weixler D., Eikmanns B. J., Oldiges M., Riedel C. U., Goldbeck O. Identification and Characterization of Corynaridin, a Novel Linaridin from *Corynebacterium lactis*. *Microbiology Spectrum*. 2023; 11 (1): e0175622. doi: 10.1128/spectrum.01756-22.
23. Rodrigues L., Banat I. M., Teixeira J., Oliveira R. Biosurfactants: potential applications in medicine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006; 57 (4): 609–618. doi: 10.1093/jac/dkl024.
24. Joshi-Navare K., Prabhune A. A biosurfactant-sophorolipid acts in synergy with antibiotics to enhance their efficiency. *BioMed Research International*. 2013; 2013: 512495. doi: 10.1155/2013/512495.
25. Díaz De Rienzo M.A., Banat I.M., Dolman B., Winterburn J., Martin P. J. Sophorolipid biosurfactants: Possible uses as antibacterial and antibiofilm agent. *New Biotechnology*. 2015; 32 (6): 720–726. doi: 10.1016/j.nbt.2015.02.009.
26. Thavasi R., Jayalakshmi S., Balasubramanian T., Banat I. M. Biosurfactant production by *Corynebacterium kutscheri* from waste motor lubricant oil and peanut oil cake. *Letters in Applied Microbiology*. 2007; 45 (6): 686–691. doi: 10.1111/j.1472-765X.2007.02256.x.
27. Muthukamalam S., Sivagangavathi S., Dhreshya D., Rani S. R. Characterization of dioxygenases and biosurfactants produced by crude oil degrading soil bacteria. *Brazilian journal of microbiology*. 2017; 48 (4): 637–647. doi: 10.1016/j.bjm.2017.02.007.
28. Martins P. C., Bastos C. G., Granjeiro P. A., Martins V. G. New lipopeptide produced by *Corynebacterium aquaticum* from a low-cost substrate. *Bioprocess and Biosystems Engineering*. 2018; 41 (8): 1177–1183. doi: 10.1007/s00449-018-1946-8.

Информация об авторах

И. В. Гладышева, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биомедицинских технологий, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН – структурное научное подразделение Оренбургского федерального исследовательского центра, Оренбург, Россия, ORCID: 0000-0001-6231-7028, e-mail: gladishevaiv@yandex.ru;

С. В. Черкасов, доктор медицинских наук, академик Российской академии наук, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских технологий, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН – структурное научное подразделение Оренбургского федерального исследовательского центра, Оренбург, Россия, ORCID: 0000-0002-0707-2977, e-mail: cherkasovsv@yandex.ru.

Information about the authors

I. V. Gladysheva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Biomedical Technologies, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the RAS – structural scientific unit of the Orenburg Federal Research Center, Orenburg, Russia, ORCID: 0000-0001-6231-7028, e-mail: gladishevaiv@yandex.ru;

S. V. Cherkasov, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher of the Laboratory of Biomedical Technologies, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis of the Ural Branch of the RAS – a structural scientific unit of the Orenburg Federal Research Center, Orenburg, Russia, ORCID: 0000-0002-0707-2977, e-mail: cherkasovsv@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 11.06.2024; одобрена после рецензирования 05.06.2025; принята к публикации 17.06.2025.

The article was submitted 11.06.2024; approved after reviewing 05.06.2025; accepted for publication 17.06.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 572.087-055.1:340.626.6

3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-114-120>

ОСОБЕННОСТИ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ МУЖЧИН, УМЕРШИХ ОТ ИНФАРКТА МИОКАРДА РАЗНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Николай Станиславович Горбунов¹, Дмитрий Николаевич Горбунов^{1,3},
Сергей Викторович Архипкин¹, Илона Евгеньевна Милехина^{1,2},
Дарья Игоревна Бовтюк¹, Ирина Николаевна Панина¹

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

²Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

³Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, Россия

Аннотация. Сегодня актуальной задачей представляется выявление у больных с инфарктом миокарда предикторов таких смертельных осложнений, как кардиогенный шок, отек легких, разрыв сердца, асистолия. Известно, что развитие вышеописанных осложнений в определенной степени связано с локализацией инфаркта миокарда. **Цель:** выявить конституциональные особенности у мужчин, умерших от острого инфаркта миокарда разной локализации. **Материалы и методы.** Проведено антропометрическое исследование 82 трупов мужчин второго периода зрелого возраста (36–60 лет), умерших от инфаркта миокарда разной локализации. Типы телосложения определяли после измерения по методикам, предложенным В. Н. Шевкуненко, L. Rees – Н. J. Eisenk, В. М. Черноруцким, J. Tanner, форму живота – по методике В. М. Жукова, массу тела – по А. Quetelet и плотность тела – по Н. Rohrer. Полученные данные занесли в программу MS Excel 12.0 (Microsoft Corporation). С помощью программы Statistica for Windows 12.0 был проведен анализ данных, при этом оценивали среднюю, ошибку средней и стандартное отклонение, а разницу (при $p < 0,05$) между долями рассчитывали с помощью критерия Пирсона χ^2 . **Результаты.** Проведенное исследование выявило, что у мужчин, умерших от инфаркта миокарда, в 56,1 % случаев очаг некроза локализовался в передней стенке сердца, в 25,6 % – задней, в 7,2 % – боковой, в 3,7 % – верхней, в 1,2% – нижней, а в 6,2 % – межжелудочковой перегородке. Выявлена преобладающая (60 %) передняя локализации некроза в сердце у мужчин, умерших от острого инфаркта миокарда, а при повторном инфаркте миокарда – передняя (48,1 %) и задняя (40,8 %). При использовании методики соматотипирования по L. Rees, Н. J. Eisenk установлено, что среди мужчин, умерших от инфаркта миокарда передней локализации некроза, значимо реже в 3 раза встречаются лица нормостенического телосложения, но в 6 раз чаще – астенического. Для мужчин с задней локализацией инфаркта миокарда характерно обратное соотношение, а именно – в 3 раза чаще встречаются лица нормостенического телосложения и в 6 раз реже – астенического. **Заключение.** У мужчин, умерших от инфаркта миокарда с передней локализацией некроза, чаще встречается астенический тип телосложения (по классификации L. Rees, Н. J. Eisenk), а с задней – нормостенический.

Ключевые слова: трупы мужчин, типы телосложения, инфаркт миокарда, передняя и задняя локализация

Для цитирования: Горбунов Н. С., Горбунов Д. Н., Архипкин С. В., Милехина И. Е., Бовтюк Д. И., Панина И. Н. Особенности телосложения мужчин, умерших от инфаркта миокарда разной локализации // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 2. С. 114–120. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-114-120>.

FEATURES OF THE CONSTITUTION OF THE MEN DIED OF THE MYOCARDIAL INFARCTION OF DIFFERENT LOCALIZATION

Nikolai S. Gorbunov¹, Dmitriy N. Gorbunov^{1,3}, Sergey V. Arhipkin¹,
Ilona E. Milekhina^{1,2}, Darya I. Bovtyuk¹, Irina N. Panina¹

¹Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

³Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia

Abstract. Today, the urgent task is to identify predictors of such fatal complications as cardiogenic shock, pulmonary edema, cardiac rupture, asystole in patients with myocardial infarction. It is known that the development of the above complications is to a certain extent associated with the localization of myocardial infarction. **The aim** is to identify constitutional features in men who died from acute myocardial infarction of different localization. **Materials and methods.** An anthropometric study of 82 corpses of men of the second period of adulthood (36–60 years old) who died of myocardial infarction of various localization was conducted. After measurement, the body types of the corpses were determined by V. N. Shevkunenko, L. Rees - H. J. Eisenk, V. M. Chernorutsky, J. Tanner, the shape of the abdomen by V. M. Zhukov, body weight – according to A. Quetelet and body density – according to H. Rohrer. The data obtained was entered into the MS Excel 12.0 program (Microsoft Corporation) and the analysis of the generated data was carried out using the Statistica for Windows 12.0 program. The mean, mean error, and standard deviation were estimated, and the difference (at $p < 0.05$) between the fractions was calculated using the Pearsons χ^2 criterion. **Results.** The study revealed that in men who died from myocardial infarction, in 56.1 % of cases, the necrosis focus was localized in the anterior wall of the heart, in 25.6 % – the posterior, in 7.2 % – the lateral, in 3.7% – the upper, in 1.2 % – the lower, and in 6.2 % – the interventricular septum. The predominant (60 %) anterior localization of necrosis in the heart was revealed in men who died from acute myocardial infarction, and in case of repeated myocardial infarction – anterior (48.1 %) and posterior (40.8 %). When using the somatotyping technique according to L. Rees, H. J. Eisenk found that among men who died from myocardial infarction of anterior localization of necrosis, persons of normosthenic physique are significantly 3 times less common, but 6 times more common than asthenic ones. For men with posterior localization of myocardial infarction, the opposite ratio is characteristic, namely, persons of normosthenic physique are 3 times more common and 6 times less common than asthenic ones. **Conclusion.** Men who died from myocardial infarction with anterior localization of necrosis are more likely to have an asthenic (according to the classification of L. Rees, H. J. Eisenk) body type, and with a posterior – normosthenic.

Key words: corpses of men, body types, myocardial infarction, anterior and posterior localization

For citation: Gorbunov N. S., Gorbunov D. N., Arhipkin S. V., Milekhina I. E., Bovtyuk D. I., Panina I. N. Features of the constitution of the men died of the myocardial infarction of different localization. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (2): 114–120. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-114-120> (In Russ.).

Введение. Сегодня актуальной задачей представляется выявление у больных с инфарктом миокарда (ИМ) предикторов таких смертельных осложнений, как кардиогенный шок, отек легких, разрыв сердца, асистолия [1]. Известно, что развитие вышеописанных осложнений в определенной степени связано с локализацией ИМ. По данным В. А. Аргунова с соавторами [2], ИМ наиболее часто локализуется в передней стенке левого желудочка (43,5 %), в том числе переднебоковой – 12,2 % и передне-верхушечной (5,3 %) стенках, в свою очередь, поражение межжелудочковой перегородки отмечено в 36,6 %, задней стенки – в 8,4 % случаев. Общая летальность при ИМ находится в среднем диапазоне по РФ – 15,5 %. Как правило, у больных, перенесших инфаркт миокарда, высокий риск развития повторных сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятного прогноза [3, 4]. Н. Н. Ярошно [5] с соавторами отмечают, что у больных с ИМ передняя локализация некроза имела место в 47,5 % случаев, нижняя – в 38,5 %, боковая – в 12,5 % наблюдений. В изученной литературе не выявлено работ, раскрывающих зависимость локализации ИМ от конституции человека.

Цель: выявить конституциональные особенности мужчин, умерших от острого инфаркта миокарда разной локализации.

Материалы и методы исследования. Антропометрическое исследование 82 трупов мужчин второго периода зрелого возраста (36–60 лет) выполнено в отделении экспертизы трупов краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы» (КГБУЗ «Красноярское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы»).

Критерий включения в исследование: смерть мужчин 36–60 лет лишь по причине ИМ, критерий исключения: летальный исход вследствие иных причин.

С помощью стандартизованных антропометрических инструментов проводили измерение роста, веса, поперечных диаметров плеч и таза, поперечного и задне-переднего диаметров и обхвата грудной клетки, длины туловища умерших мужчин. На основании полученных габаритных размеров осуществлена трехмерная оценка конституциональных особенностей трупов с определением типов телосложения по В. Н. Шевкуненко, В. Н. Черноруцкому, J. Tanner, L. Rees - H. J. Eisenk, формы живота – по В. М. Жукову, массы тела – по А. Quetelet и плотности тела – по Н. Rohrer.

Тип телосложения по В. Н. Шевкуненко характеризует продольные пропорции тела с помощью индекса, который определяется путем умножения длины туловища (см) на 100 и деления этого значения на рост (см) [6]. Выделение типов телосложения проводилось по значениям этого продольного индекса: меньше 28,5 – долихоморфный, 28,5–31,5 – мезоморфный и больше 31,5 – брахиморфный. (индекс без единиц измерения).

Тип телосложения по В. М. Черноруцкому характеризует продольные, весовые и обхватные характеристики тела с помощью индекса Пинье, который определяется путем разности роста (см) и суммы веса (кг) и окружности грудной клетки (см) [7]. Типы телосложения распределяли по результатам индекса Пинье [7]: больше 30 – астенический, меньше или равно 30, но больше или равно 10 – нормостенический, меньше 10 – гиперстенический.

Половой диморфизм по J. Tanner характеризует пропорции поперечных размеров тела по индексу, который определяется путем умножения коэффициента 3 на разность поперечных диаметров плеч (мм) и таза (мм) [8]. Типы полового диморфизма выявляли по результатам этого индекса: меньше 836 – гинекоморфный, 836–930 – мезоморфный, больше 930 – андроморфный.

Тип телосложения по L. Rees – H. J. Eisenk характеризует продольные и поперечные пропорции тела по индексу, который определяется путем умножения роста (см) на 100 и деления этого значения на произведение коэффициента 6 и поперечного диаметра грудной клетки (см) [9]. В зависимости от результатов индекса выделяли следующие типы телосложения: 96 – пикнический, 96–106 – нормостенический, больше 106 – астенический.

Частную конституцию определяли по индексу В. М. Жукова, который определяется путем умножения расстояния между нижними точками X ребер (см) на 100 и деления этого значения на расстояние между передними верхними подвздошными остями (см) [3]. Формы живота определяли следующим образом: больше 102,5 – расширенная вверх, 97,5–102,5 – овоидная, меньше 97,5 – расширенная вниз.

Тип массы тела по А. Quetelet характеризует продольные и весовые пропорции тела и определяются с помощью индекса, как частное веса (кг) к росту в квадрате (m^2). По индексу Quetelet выявляли: больше 40 – ожирение 3 степени, 35,1–40 – ожирение 2 степени, 30,1–35 – ожирение 1 степени, 25,1–30 – избыточная масса, 18,6–25 – норма, 16,1–18,5 – недостаточная масса тела, а 16 и меньше – дефицит массы тела.

Тип массы тела по Н. Rohrer характеризует плотность тела и определяется как частное веса (кг) к росту в кубе (m^3) [5]. По индексу Н. Rohrer выявляли: более 13,7 kg/m^3 – плотность тела высокая, 10,7–13,7 kg/m^3 – средняя, 10,7 kg/m^3 – низкая.

Оценивая результаты антропометрического исследования, учитывали региональные особенности телосложения мужчин [10, 11].

Данные, полученные при проведении исследования, занесены в программу MS Excel 12.0 (Microsoft Corporation). С помощью программы Statistica for Windows 12.0 был проведен анализ сформированных данных. Оценивали такие показатели, как средняя, средняя ошибка, стандартное отклонение [9]. Кроме того, разницу между долями рассчитывали с помощью критерия Пирсона χ^2 . Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Судебно-медицинским экспертом при вскрытии 82 трупов мужчин зрелого возраста, умерших от ИМ разной локализации, выявлено, что в 56,1 % случаев очаг поражения локализовался в передней стенке сердца, в 25,6 % – задней, в 7,2 % – боковой, в 3,7 % – верхней, в 1,2 % – нижней, а в 6,2 % – межжелудочковой перегородке (табл. 1).

Таблица 1. Частота встречаемости трупов мужчин с разной локализацией очага некроза в сердце (в %)
 Table 1. Frequency of male corpses with different localization of the necrosis in the heart (in %)

Локализация	ИМ (n = 82)	Острый ИМ (n = 55)	Повторный ИМ (n = 27)
Передняя стенка	56,1 ± 5,4	60 ± 6,6	48,1 ± 9,6
Задняя стенка	25,6 ± 4,7	16,3 ± 4,9*	40,8 ± 9,4*
Боковая стенка	7,2 ± 2,8	7,3 ± 3,5	7,4 ± 5,0
Верхняя стенка	3,7 ± 2,4	7,3 ± 3,5*	—*
Нижняя стенка	1,2 ± 1,2	—	3,7 ± 3,6
Межжелудочковая перегородка	6,2 ± 2,6	9,1 ± 3,8*	—*

Примечание: *показатели значимо ($p < 0,05$) отличаются друг от друга по столбцам.

Note: *the indicators differ significantly ($p < 0.05$) from each other by columns.

По результатам анализа данных таблицы 1 отмечены особенности локализации некроза в сердце у мужчин, умерших от острого и повторного ИМ. У мужчин, умерших от острого ИМ, в большей степени наблюдается развитие некроза в передней стенке, в 3,7 раза реже – в задней, в 8,2 раза – в боковой и верхней, в 6,6 раза – в межжелудочковой перегородке и не встречается – в нижней. У мужчин, умерших от повторного ИМ, преимущественная локализация некроза наблюдается в передней и задней стенках, в 5,5–18,4 раза реже – в боковой и нижней и не встречается – в верхней перегородке.

В связи с тем, что из всей выборки ($n = 82$) очаг некроза преимущественно (81,7 %) локализуется в передней ($n = 46$) и задней ($n = 21$) стенках, у этих двух групп мужчин изучена частота встречаемости разных анатомических типов. На оставшихся трупах ($n = 15$) с редкой локализацией очага некроза дальнейшие исследования не проводились.

Результаты антропометрического исследования трупов мужчин зрелого возраста (36–60 лет) представлены в табл. 2. Как следует из таблицы, при соматотипировании трупов по методикам В. Н. Шевкуненко, В. М. Черноруцкого, J. Tanner, лапаротипировании по В. М. Жукову, при определении типов массы тела по А. Quetelet и плотности тела и Н. Rohrer среди мужчин, умерших от ИМ, не выявлено значимых отличий частоты встречаемости лиц с разными анатомическими типами и неодинаковой локализацией некроза.

Таблица 2. Частота встречаемости трупов мужчин с разными типами телосложения (в %)
 Table 2. Frequency of the occurrence of male bodies with different body types (in %)

Анатомический тип	ИМ (<i>n</i> = 82)	Локализация некроза	
		Передняя (<i>n</i> = 46)	Задняя (<i>n</i> = 21)
Тип телосложения по методике В. Н. Шевкуненко			
Брахиморфный	6,7 ± 2,6	6,5 ± 3,6	4,8 ± 4,6
Мезоморфный	77,6 ± 4,4	78,3 ± 6,1	90,4 ± 6,4
Долихоморфный	15,7 ± 3,8	15,2 ± 5,2	4,8 ± 4,6
Тип телосложения по методике В. М. Черноруцкого			
Гиперстенический	49,4 ± 5,2	34,8 ± 7,0	57,1 ± 10,6
Нормостенический	47,2 ± 5,3	58,7 ± 7,2	42,9 ± 10,8
Астенический	3,4 ± 1,5	6,5 ± 3,6	–
Тип телосложения по методике J. Tanner			
Андроморфный	58,4 ± 5,2	65,2 ± 7,0	47,6 ± 10,8
Мезоморфный	33,7 ± 4,9	23,9 ± 6,3	42,9 ± 10,8
Гинекоморфный	7,9 ± 2,8	10,9 ± 4,5	9,5 ± 6,3
Соматотип по методике L. Rees, H. J. Eisenk			
Пикнический	22,5 ± 4,4	17,8 ± 5,6	23,8 ± 9,3
Нормостенический	41,5 ± 5,2	22,2 ± 6,1***	66,7 ± 10,2***
Астенический	36 ± 5	60,0 ± 7,2***	9,5 ± 6,3***
Форма живота по методике В. М. Жукова			
Расширенная вверх	25,8 ± 4,6	16,6 ± 5,4	38,1 ± 10,5
Овоидная	6,7 ± 2,6	4,3 ± 2,9	4,8 ± 4,6
Расширенная вниз	67,5 ± 4,9	76,1 ± 6,2	57,1 ± 10,8

Продолжение таблицы 2

Анатомический тип	ИМ (<i>n</i> = 82)	Локализация некроза	
		Передняя (<i>n</i> = 46)	Задняя (<i>n</i> = 21)
Тип массы тела по методике А. Quetelet			
Ожирение 3 ст.	–	–	–
Ожирение 2 ст.	2,2 ± 1,5	–	–
Ожирение 1 ст.	11,2 ± 3,3	8,9 ± 4,2	19,0 ± 10,6
Избыточная	58,5 ± 5,2	6,7 ± 6,9	42,9 ± 10,8
Норма	25,7±4,6	22,2 ± 6,1	38,1 ± 10,6
Недостаточная	1,1 ± 1,1	2,2 ± 2,1	–
Дефицит	1,1 ± 1,1	–	–
Тип плотности тела по методике Н. Rohrer			
Высокая	77,6 ± 4,4	84,5 ± 5,3	66,7 ± 10,2
Средняя	20,2 ± 4,2	13,3 ± 5,0	33,3 ± 10,3
Низкая	2,2 ± 1,5	2,2 ± 2,1	0

Примечание: *** показатели значимо ($p < 0,001$) отличаются друг от друга по столбцам.

Note: *** indicators differ significantly ($p < 0.001$) from each other by columns.

При передней и задней локализации некроза среди мужчин значимо ($p < 0,05$) чаще встречаются лица мезоморфного типа телосложения по методике В. Н. Шевкуненко, андроморфного – по J. Tanner, с расширенной вниз формой живота – по В. М. Жукову, избыточной массой тела – по А. Quetelet и высокой плотностью тела – по Н. Rohrer. По индексу Пинье (В. М. Черноруцкий), среди мужчин, умерших от ИМ передней локализации, значимо чаще встречаются лица с нормостеническим телосложением, а при задней локализации – одинаково часто только либо гиперстенический, либо нормостенический типы телосложения.

При использовании методики L. Rees-Н. J. Eisenk установлено, что среди мужчин, умерших от ИМ передней локализации некроза, значимо реже в 3 раза встречаются лица нормостенического телосложения, но в 6 раз чаще – астенического. Для мужчин с задней локализацией ИМ характерно обратное соотношение, а именно – в 3 раза чаще встречаются лица нормостенического телосложения и в 6 раз реже – астенического.

В ходе исследования отмечена содержательность методики соматотипирования по L. Rees – Н. J. Eisenk, в связи с чем изучение конституциональных особенностей мужчин, умерших от ИМ разной локализации, продолжено (табл. 3).

Таблица 3. Частота встречаемости мужчин с разными антропометрическими особенностями (в %)

Table 3. Frequency of meeting men with different anthropometric features (in %)

Форма живота	ИМ (n = 84)	Локализация некроза	
		Передняя стенка (n = 45)	Задняя стенка (n = 21)
Пикнический тип телосложения			
Расширенная верх	50 ± 5,4	37,5 ± 7,2	60 ± 10,7
Овоидная	18,8 ± 4,2	25 ± 6,4***	—***
Расширенная вниз	31,2 ± 5	37,5 ± 7,2	40 ± 10,7
Нормостенический тип телосложения			
Расширенная вверх	27,8 ± 4,8	30 ± 6,8	35,7 ± 10,4
Овоидная	8,3 ± 3,0**	0**	7,1 ± 5,6
Расширенная вниз	63,9 ± 5,2	70 ± 6,8	57,2 ± 10,8
Астенический тип телосложения			
Расширенная вверх	3,7 ± 2,1	6,6 ± 3,7	—
Овоидная	—	—	—
Расширенная вниз	96,3 ± 2,1	93,4 ± 3,7	100

Примечание: показатели значимо отличаются друг от друга по столбцам ** ($p < 0,01$), *** ($p < 0,001$).

Note: the indicators differ significantly from each other in the columns ** ($p < 0.01$), *** ($p < 0.001$).

Установлено, что у мужчин, умерших от ИМ передней локализации очага некроза, значительно чаще встречаются лица пикнического телосложения с овоидной формой живота и не встречаются лица нормостенического телосложения с овоидной формой живота. Наоборот, с локализацией

некроза в задней стенке сердца лиц с пикническим типом телосложения и овоидной формой живота не выявлено, но наиболее часто при овоидной форме живота наблюдается нормостенический тип телосложения.

Заключение. Проведенное исследование позволило выявить различия в конституционных особенностях мужчин, умерших от инфаркта миокарда с разной локализацией поражения. У мужчин, умерших от инфаркта миокарда с передней локализацией, чаще встречается астенический (по L. Rees – H. J. Eisenk) тип телосложения. При задней локализации наблюдается нормостенический тип телосложения.

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. Рудакова Л. Е., Рахматуллин Ф. К., Бондаренко Л. А., Фаткаббаров М. Ф., Фаткаббарова А. М. Предикторы разрыва сердца в остром периоде инфаркта миокарда (результаты ретроспективного исследования) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2009. № 1 (9). С. 102–110.
2. Аргунов В. А., Башарин К. Г., Жиркова В. Н., Толстякова Е. Н., Труфанов А. С. Атеросклероз коронарных артерий и ишемическая болезнь сердца в Якутии: вопросы патологической анатомии // Сибирский медицинский журнал. 2007. Приложение № 2. С. 45–47.
3. Черняева М. С., Петрова М. М., Савченко А. А., Шимохина Н. Ю., Каскаева Д. С., Пронина Е. А. Острый инфаркт миокарда и расстройства аффективного спектра // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 3. С. 5–14.
4. Мартиросов Э. Г., Николаев Д. В., Руднев С. Г. Технологии и методы определения состава тела человека. Москва: Наука, 2006. 148 с.
5. Ярошно Н. Н., Рифель А. А., Бураков А. А., Морозова О. В., Морозова Л. В., Терентьева Г. Б., Мартынова Л. В. Эффективность метаболической терапии в комплексном лечении инфаркта миокарда // Бюллетень СО РАМН. 2006. № 3 (121). С. 107–111.
6. Шевкуненко В. Н., Геселевич А. М. Типовая анатомия человека. Ленинград, 1935. 232 с.
7. Черноуцкий В. М. Учение о конституции в клинике внутренних болезней // Труды 17-го съезда Российских терапевтов. Ленинград, 1925. С. 304–312.
8. Tanner J. M. Physical development // British Medical Bulletin. 1986. Vol. 42, no. 2. P. 131–138.
9. Rees L., Eisenk H. J. A factorial study of some morphological aspects of human constitution // Journal of Mental Science. 1945. Vol. 91, no. 383. P. 8–21.
10. Горбунов Н. С., Чикун В. И., Мишанин М. Н. Региональные особенности определения типа телосложения мужчин // Морфологические ведомости. 2008. Т. 1, № 1–2. С. 148–149.
11. Горбунов Н. С., Чикун В. И., Мишанин М. Н., Мишанина И. А. Женский живот (формы, размеры, изменчивость). Красноярск: КрасГМА, 2004. 125 с.

References

1. Rudakova L. E., Rakhmatullov F. K., Bondarenko L. A., Fatkabbarov M. F., Fatkabbarova A. M. Predictors of cardiac rupture in the acute period of myocardial infarction (results of a retrospective study). Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy = News of higher educational institutions. Povolzhskiy region. 2009; 1 (9): 102–110 (In Russ.).
2. Argunov V. A., Basharin K. G., Zhirkova V. N., Tolstyakova E. N., Trufanov A. S. Atherosclerosis of the coronary arteries and coronary heart disease in Yakutia: issues of pathological anatomy. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal. 2007; 2: 45–47 (In Russ.).
3. Chernyaeva M. S., Petrova M. M., Savchenko A. A., Shimokhina N. Yu., Kaskaeva D. S., Pronina E. A. Acute myocardial infarction and affective spectrum disorders. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review. 2015; 3: 5–14 (In Russ.).
4. Martirosov E. G., Nikolaev D. V., Rudnev S. G. Technologies and methods for determining the composition of the human body. Moscow: Nauka; 2006: 148 p. (In Russ.).

5. Yarokhno N. N., Rifel A. A., Burakov A. A., Morozova O. V., Morozova L. V., Terentyeva G. B., Martynova L. V. Efficiency of metabolic therapy in the complex treatment of myocardial infarction / N. N. Yarokhno // Byulleten' SO RAMN = Bulletin of the SB RAMS. 2006; 3 (121): 107–111 (In Russ.).
6. Shevkunenko V. N., Geselevich A. M. Typical human anatomy. Leningrad; 1935: 232 p. (In Russ.).
7. Chernorutskiy V. M. The doctrine of the constitution in the clinic of internal diseases / V. M. Chernorutskiy // Trudy 17-go sezda Rossiyskikh terapevtov = Proceedings of the 17th Congress of Russian Therapists. Leningrad; 1925: 304–312.
8. Tanner J. M. Physical development. British Medical Bulletin. 1986; 42 (2): 131–138.
9. Rees L., Eisenck H. J. A factorial study of some morphological aspects of human constitution. Journal of Mental Science. 1945; 91 (383): 8–21.
10. Gorbunov N. S., Chikun V. I., Mishanin M. N. Regional features of determining the body type of men. Morfologicheskie vedomosti = Morphological statements. 2008; 1 (1–2): 148–149 (In Russ.).
11. Gorbunov N. S., Chikun V. I., Mishanin M. N., Mishanina I. A. Female belly (shapes, sizes, variability). Krasnoyarsk: Krasnoyarsk State Medical University; 2004: 125 p. (In Russ.).

Информация об авторах

Н. С. Горбунов, доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, профессор кафедры анатомии человека, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, ORCID: 0000-0003-4809-4491, e-mail: gorbunov ns@mail.ru;

Д. Н. Горбунов, кандидат медицинских наук, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; врач сердечно-сосудистый хирург, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, Россия, ORCID: 0000-0002-5570-5425, e-mail: Dr_gorbunov@mail.ru;

С. В. Архипкин, старший преподаватель кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, ORCID: 0000-0002-5839-1732, e-mail: sergey1510@ya.ru;

И. Е. Милехина, кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; врач нейрохирург, Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия, ORCID: 0000-0002-3275-614X, e-mail: eie-89@mail.ru;

Д. И. Бовтюк, студент, лаборант кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, ORCID: 0009-0000-2875-8639, e-mail: daryabovtyuk@mail.ru;

И. Н. Панина, студент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, ORCID: 0009-0009-8594-7458, e-mail: panina.1516@gmail.com.

Information about the authors

N. S. Gorbunov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Professor of the Department of Human Anatomy, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0000-0003-4809-4491, e-mail: gorbunov ns@mail.ru;

D. N. Gorbunov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, Cardiovascular surgeon Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0000-0002-5570-5425, e-mail: Dr_gorbunov@mail.ru;

S. V. Arhipkin, Senior Lecturer in Operative Surgery and Topographic Anatomy, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0000-0002-5839-1732, e-mail: sergey1510@ya.ru;

I. E. Milekhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery with a course of postgraduate education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Neurosurgeon Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3275-614X, e-mail: eie-89@mail.ru;

D. I. Bovtyuk, student, laboratory assistant of the department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery with a course of postgraduate education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0009-0000-2875-8639, e-mail: daryabovtyuk@mail.ru;

I. N. Panina, student, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0009-0009-8594-7458, e-mail: panina.1516@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 13.01.2024; одобрена после рецензирования 09.10.2024; принята к публикации 12.05.2025.

The article was submitted 13.01.2024; approved after reviewing 09.10.2024; accepted for publication 12.05.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья
УДК 616-001.45

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-121-130>

**ПРИМЕНЕНИЕ РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ
НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА С ИММОБИЛИЗОВАННЫМ ХИМОТРИПСИНОМ
В ЛЕЧЕНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАН**

Алексей Владимирович Комаров¹, Сергей Викторович Поройский²,
Евгений Викторович Брюзгин³, Никита Сергеевич Власенко³,
Сергей Витальевич Рытченков²

¹413-й Военный госпиталь Министерства обороны России, Волгоград, Россия

²Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

³Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Огнестрельная рана является наиболее сложным видом «острой» раны как в морфологическом и патофизиологическом аспектах, так и в прилагаемых усилиях по ее лечению. Исследования хитозана в качестве материала для лечения ран актуальны, несмотря на большое количество публикаций, что обусловлено его свойствами (биоинертность, биоразлагаемость, гидрофильность, антимикробная и прорегенераторная активность). **Цель:** определить эффективность применения гидрофильной хитозановой губки с ферментативной активностью в лечении огнестрельных ран. **Материалы и методы.** Пациенты с огнестрельными ранениями мягких тканей конечностей, требующими проведения местного лечения, были рандомизированно распределены на две группы. В основной группе ($n = 25$) применяли повязки на основе хитозановой губки с химотрипсином, в контрольной группе ($n = 23$) – марлевые повязки с лиофилизатом химотрипсина и мазью левомеколь. В процессе лечения выполняли планиметрические, волюмометрические, термометрические измерения, фиксировали морфологические характеристики раны, осуществляли микроскопическое исследование мазков-отпечатков из раны. **Результаты.** В первую фазу раневого процесса были отмечены статистически достоверно более высокие показатели скорости заживления ран в основной группе, чем в контрольной (уменьшение площади раны) в основной группе составило $5,2 \pm 2,1$ % в сутки, в контрольной группе – $3,8 \pm 2,4$ % в сутки, $p \leq 0,05$). Выявлено достоверно большее $p \leq 0,05$ количество случаев изменения типа цитограммы раневого мазка-отпечатка в первую фазу раневого процесса в сторону регенераторного типа в основной группе. Отмечено статистически достоверное различие в увеличении скорости изменения относительной температуры раны в первую фазу раневого процесса ($0,5 \pm 0,7^\circ\text{C}$ в сутки – в основной группе, $0,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в сутки – в контрольной группе, $p \leq 0,01$), что может свидетельствовать об уменьшении сроков очищения раны и регенерации тканей в основной группе. **Заключение.** Хитозановая губка с ферментативной активностью при применении ее в качестве раневого покрытия огнестрельных ран в первой фазе раневого процесса способствует уменьшению сроков очищения раны и регенерации тканей по сравнению с лиофилизированным химотрипсином и мазью левомеколь на основе марлевой повязки.

Ключевые слова: хитозан, огнестрельная рана, хитозановая губка, химотрипсин, термография

Для цитирования: Комаров А. В., Поройский С. В., Брюзгин Е. В., Власенко Н. С., Рытченков С. В. Применение раневого покрытия на основе хитозана с иммобилизованным химотрипсином в лечении огнестрельных ран // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 2. С. 121–130. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-121-130>.

APPLICATION OF CHITOSAN-BASED WOUND DRESSING WITH IMMOBILIZED CHYMOTRYPSIN IN THE TREATMENT OF GUNSHOT WOUNDS

Aleksey V. Komarov¹, Sergey V. Poroykiy², Evgeny V. Bryuzgin³,
Nikita S. Vlasenko³, Sergey V. Rytchenkov²

¹413th Military Hospital of the Ministry of Defense of Russia, Volgograd, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

³Volgograd State Technical University, Volgograd, Russia

Abstract. A gunshot wound is the most complex type of "acute" wound both in morphological and pathophysiological aspects, and in the efforts made to treat it. Studies of chitosan as a material for wound treatment are relevant, despite the large number of publications, due to its properties (bioinertness, biodegradability, hydrophilicity, antimicrobial and pro-regenerative activity). **Objective.** To determine the efficiency of hydrophilic chitosan sponge with enzymatic activity in treatment of gunshot wounds. **Materials and methods.** Patients with gunshot wounds of soft tissues of the extremities requiring local treatment were randomly divided into two groups. Patients of the main group ($n = 25$) used dressings based on chitosan sponge with chymotrypsin. Patients of the control group ($n = 23$) used gauze dressings with chymotrypsin lyophilisate and levomekol ointment. During treatment, planimetric, volumetric, thermometric measurements were performed, morphological characteristics of the wound were recorded, microscopic examination of smears-imprints from the wound was performed. **Results.** In the first phase of the wound healing process, statistically significantly higher rates of wound healing were noted in the main group than in the control group (area decrease of 5.2 ± 2.1 % per day in the main group, area decrease of 3.8 ± 2.4 % per day in the control group, $p \leq 0.05$). A significantly higher number of cases of change in the type of wound smear-imprint cytogram in the first phase of the wound healing process towards the regenerative type in the main group was revealed ($p \leq 0.05$). A statistically significant difference was noted in the increase in the rate of change in the relative temperature of the wound in the first phase of the wound healing process ($0.5 \pm 0.7^\circ\text{C}$ per day in the main group, $0.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ per day in the control group, $p \leq 0.01$), which may indicate a decrease in the time of wound cleansing and tissue regeneration in the main group. **Conclusion.** Chitosan sponge with enzymatic activity when used as a wound covering for gunshot wounds in the first phase of the wound healing process helps to reduce the time of wound cleansing and tissue regeneration in comparison with lyophilized chymotrypsin and Levomekol ointment based on a gauze bandage.

Key words: chitosan, gunshot wound, chitosan sponge, chymotrypsin, thermography

For citation: Komarov A. V., Poroykiy S. V., Rytchenkov S. V. Use of a wound covering based on chitosan with immobilized chymotrypsin in the treatment of gunshot wounds. Astrakhan Medical Journal. 2025, 20 (2): 121–130. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-121-130> (In Russ.).

Введение. Раны, будь то непреднамеренная или хирургическая травма, сопровождают жизнедеятельность человека. Огнестрельная рана является наиболее сложным видом «острой» раны как в морфологическом и патофизиологическом аспектах, так и в прилагаемых усилиях по ее лечению. Осложнения, связанные с ранами и течением раневого процесса, в настоящее время заставляют вести поиск наиболее эффективных методов лечения. В последние десятилетия все больший интерес вызывают раневые покрытия на основе синтетических биополимеров [1].

Исследования хитозана в качестве материала для лечения ран актуальны, несмотря на большое количество публикаций [2, 3], что обусловлено его свойствами (биоинертность, биоразлагаемость, гидрофильность, антимикробная и прорегенераторная активность) [4]. Кроме того, возможность модификации хитозана в различные физико-химические формы позволяет использовать его в качестве матрикса для иммобилизации лекарственных веществ [5–8].

Раневой процесс в огнестрельных ранах имеет особенности в виду наличия зоны первичного некроза, зоны «молекулярного сотрясения», или «потенциального» вторичного некроза, сложной конфигурации раневой полости, что признано предрасполагающими факторами к гнойным осложнениям. В военно-полевой хирургии принята активная хирургическая тактика, направленная на предупреждение прогрессирования некротических процессов при первичной и повторной хирургических обработках, а также при смене повязок [9]. Одним из известных и распространенных в практике методов удаления некротического компонента при лечении ран является применение ферментативных препаратов (трипсин, химотрипсин), обеспечивающих избирательный протеолиз раневого детрита, содержащего исключительно некротизированные ткани [10, 11]. Однако последующие перевязки

с применением марлевого материала, наиболее распространенного в практике ведения ран, зачастую сопровождаются повреждением молодой грануляционной ткани в раневой полости и «островков» эпителия на поверхности раны, что является одной из причин увеличения сроков заживления. Сорбционные и дренажные свойства марли полностью не отвечают предъявляемым требованиям, зачастую создают тампонаду раны, блокирующую отток экссудата. При этом лекарственные препараты, вводимые в раневую полость, не задерживаются на повязке и в короткий срок вымываются экссудатом.

Указанные особенности раневого процесса определили целесообразность разработки способа ведения ран с некротическим компонентом, используя свойства модифицированного хитозана с интегрированным в его структуру химотрипсином – гидрофильной хитозановой губки с ферментативной активностью.

Цель: определить эффективность применения гидрофильной хитозановой губки с ферментативной активностью в лечении огнестрельных ран.

Материалы и методы. В исследование были включены 48 пациентов с пулевыми и осколочными ранениями, соответствующие следующим условиям:

- менее 0,4 балла по шкале Военно-полевой хирургии огнестрельных ранений (ВПХ-ОР), что соответствует изолированным и множественным ранениям легкой степени тяжести, – ранениям мягких тканей, либо с краевыми или дырчатыми переломами костей, не проникающими в полости, без повреждений внутренних органов [9];
- наличие экссудации раны, что свидетельствует о первой фазе раневого процесса.

В исследование не были включены больные с ранами под струпом небольших размеров, не требующими наложения повязок и местного лечения. Пациенты поступали после прохождения предыдущих этапов лечения, где им выполняли либо туалет раны, либо по показаниям элементы первичной хирургической обработки с последующей сменой повязки один раз в день или в два дня.

При поступлении пациенты были рандомизированно распределены в одну из двух групп: основная ($n = 25$) получала местное лечение с применением гидрофильной хитозановой губки с химотрипсином, контрольная ($n = 23$) получала местное лечение с применением лиофилизата химотрипсина и мази левомеколь. Группы были однородны по полу (мужской), возрасту, характеристикам ран, общему состоянию, не имели сопутствующих заболеваний (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп в первые сутки наблюдения

Table 1. Characteristics of groups on the first day of observation

Параметр	Группы	
	Основная ($n = 25$)	Контрольная ($n = 23$)
Средний возраст, лет	$34,5 \pm 8,9$	$33 \pm 7,9$
Средний балл по шкале ВПХ-ОР	$0,11 \pm 0,06$	$0,09 \pm 0,04$
Средняя площадь раны, мм ²	$820,4 \pm 1156,2$	$792,9 \pm 840,9$
Средний объем раны, мл	$3,9 \pm 2,5$	$3,9 \pm 3,2$
Средняя относительная температура раны, °C	$-0,3 \pm 2,5$	$-0,3 \pm 1,9$
Боль при контакте раны с марлей, средний балл визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) боли	$4,6 \pm 1,3$	$4,5 \pm 1,5$
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, среднее значение	$2,81 \pm 1,26$	$2,64 \pm 1,08$
Время с момента ранения до момента поступления, сутки	$5,5 \pm 2,0$	$5,9 \pm 1,6$
Среднее время наблюдения, сутки	$10,8 \pm 2,3$	$11,3 \pm 1,6$
Тип цитограммы раневого мазка-отпечатка		
I	0	0
II	4	2
III	11	13
IV	10	8

Пациенты поступали в сроки от 2 до 9 суток после ранения. Им назначали антибактериальную и симптоматическую терапию. При поступлении в перевязочном кабинете производили снятие повязок, обработку кожи вокруг раны, удаление экссудата из раны марлевым тампоном. Измеряли площадь раны при помощи прозрачной миллиметровой пленки, прикладываемой к ране, с последующей фотографированием и подсчетом. Фиксировали наличие признаков воспаления, количество

и характер экссудата, характер раневой поверхности – наличие живой и девитализированной ткани, фибрина, грануляций. Интенсивность болевого синдрома измеряли с применением ВАШ [12] – в покое и при контакте с марлевым тампоном. С помощью бытового тепловизора (модель 8833, AMG, Китай) с точностью до десятой доли градуса Цельсия измеряли температуру в ране и в контрлатеральной зоне тела. Далее брали мазки-отпечатки из раны на предметное стекло по методике М.П. Покровской и М.С. Макарова [13]. В случаях ран сложной конфигурации, с узким и глубоким раневым каналом, мазок-отпечаток переносили на стекло при помощи предварительно вырезанных металлическим трубчатым трафаретом, стерилизованных цилиндрических фрагментов из поливинилхлорида диаметром 5 мм и длиной 2 см, изготовленных из канцелярского ластика. Мазки-отпечатки фиксировали и окрашивали по Паппенгейму. Объем полости раневого канала в обеих группах измеряли путем введения в него мази левомеколь из градуированного шприца до полного заполнения раны. Полученные данные заносили в индивидуальную карту учета.

Затем рану промывали слабой струей водного раствора хлоргексидина. Пациентам основной группы в раневой канал или на раневую поверхность помещали гидрофильную хитозановую губку с химотрипсином, предварительно смоделированную ножницами под конфигурацию раны. Затем рану закрывали асептической повязкой. Пациентам контрольной группы в раневой канал вводили лиофилизат химотрипсина в количестве от 10 до 40 мг, предварительно разведенный в 1–4 мл мази левомеколь в зависимости от объема полости раны (из расчета 10 мг препарата на 1 см³ раны). Либо наносили химотрипсин в количестве 10–20 мг на плоскую рану, а сверху укрывали марлевой салфеткой с мазью левомеколь. Раны в контрольной группе дренировали по показаниям и закрывали асептической повязкой. Цитологическое исследование окрашенных мазков проводили на микроскопе Olympus (Япония) с увеличением 1 000× (окуляры 10×, объектив 100×). Подсчитывали количество нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов, макрофагов, фибробластов в десяти полях зрения, с последующим вычислением их процентного содержания, визуально определяли фагоцитарную активность. В зависимости от клеточного состава мазка определяли тип цитограммы. К первому (некротическому) типу относились цитограммы с отсутствием клеток воспаления и признаков фагоцитоза, ко второму (дегенеративно-воспалительному) типу – со слабыми признаками фагоцитоза. Третий тип (воспалительный) характеризовался содержанием нейтрофильных гранулоцитов от 85 до 90 % клеточного состава, четвертый тип (воспалительно-регенераторный) – содержанием нейтрофилов от 50 до 85 % и наличием фибробластов. Пятый тип цитограмм (регенераторный) характеризовался преобладанием фибробластов в клеточном составе мазка [14].

В последующем пациентам обеих групп выполняли аналогичные перевязки один раз в два дня, а также на 5 сутки, при этом пациентам основной группы производили смену хитозановой губки. На 2, 5, 8 и 12 сутки наблюдения и лечения выполняли аналогичные планиметрические, волюмометрические и термометрические измерения, фиксировали морфологические характеристики раны, изготавливали мазки-отпечатки. Первые контрольные сутки констатации отсутствия экссудата в ране считались окончанием первой фазы раневого процесса. Далее был выполнен расчет суточной скорости уменьшения площади раны в процентах по методике Л.Н. Поповой [15] в каждом периоде наблюдения по формуле:

$$\frac{(S_m - S_n) \cdot 100}{S_m \cdot t}, \quad (1)$$

где S – площадь раны; n – настоящее измерение; m – предыдущее измерение; t – время в сутках, прошедшее с предыдущего по настоящее измерение.

Аналогично была рассчитана суточная скорость уменьшения объема раны. Была рассчитана разница температуры в ране и температуры в симметричной зоне тела – относительная температура раны, затем была вычислена скорость изменения относительной температуры раны в сутки ($vT_{\text{отн}}$) по формуле:

$$vT_{\text{отн}} = \frac{(T_{\text{в ране}} - T_{\text{в симм.зоне}})_n - (T_{\text{в ране}} - T_{\text{в симм.зоне}})_m}{t}, \quad (2)$$

где n – настоящее измерение; m – предыдущее измерение; t – время в сутках, прошедшее с предыдущего по настоящее измерение.

Обработку данных и статистический анализ производили с помощью компьютерной программы “Microsoft Office Excel 2007” (“Microsoft”, США) и электронных веб-ресурсов на сайтах <https://www.socscistatistics.com> (США), <https://medstatistic.ru/calculators.html> (Россия), https://www.psychol-ok.ru/statistics/mann-whitney/mann-whitney_02.html (Россия).

Результаты и обсуждение. 5 пациентов основной группы по показаниям в сроки от 15 до 20 суток после ранения подверглись наложению вторичных швов, 1 пациент на 31 сутки после ранения получил аутодермопластику расщепленным свободным перфорированным кожным лоскутом. В сроки от 20 до 22 суток после ранения 3 пациентам контрольной группы был выполнен вторичный шов. Средний срок стационарного лечения не отличался в группах, так как пациентов выписывали на амбулаторное лечение, не дожидаясь полного заживления ран. Критериями выписки являлись чистые гранулирующие раны без признаков воспаления с тенденцией к заживлению, либо неосложненное послеоперационное течение на 3 сутки после наложения вторичных швов. Средние сроки со дня ранения до дня выписки составили $21,7 \pm 4,8$ суток в основной группе и $21,9 \pm 3,2$ суток – в контрольной группе, они не имели достоверных различий. Уменьшение болевой чувствительности раны в первые двое суток не отличалось в обеих группах.

Показатели скорости заживления ран по площади и по объему имели нормальное распределение при проверке выборок с помощью критерия Колмагорова-Смирнова. Средняя скорость заживления ран (уменьшения площади и объема ран), рассчитанная за весь срок наблюдения и лечения, достоверно не отличалась в обеих группах.

Однако применение t-критерия Стьюдента выявило статистически значимое различие в средней скорости уменьшения площади ран ($t = 2,04, p \leq 0,05$), рассчитанной за сроки, когда рана продуцировала экссудат (табл. 2).

Таблица 2. Сравнение средних показателей динамики раневого процесса
Table 2. Comparison of average indicators of wound healing dynamics

Показатель	Группы		Уровень значимости p
	Основная ($n = 25$)	Контрольная ($n = 23$)	
Койко-дни	$16,3 \pm 4,7$	$16,5 \pm 3,2$	$> 0,05$
Средний срок заживления, сутки после ранения	$21,7 \pm 4,8$	$21,9 \pm 3,2$	$> 0,05$
Первая фаза раневого процесса (период экссудации), сутки	$5,0 \pm 2,6$	$5,5 \pm 3,4$	$> 0,05$
Средняя скорость уменьшения площади раны в первую фазу, %/сутки	$5,2 \pm 2,1$	$3,8 \pm 2,4$	$\leq 0,05$
Средняя скорость уменьшения объема раны в первую фазу, %/сутки	$9,2 \pm 7,0$	$8,3 \pm 6,1$	$> 0,05$
Средняя скорость уменьшения площади раны за весь период наблюдения, %/сутки	$4,4 \pm 1,4$	$3,9 \pm 1,5$	$> 0,05$
Средняя скорость уменьшения объема раны за весь период наблюдения, %/сутки	$8,2 \pm 5,6$	$6,5 \pm 2,7$	$> 0,05$
Уменьшение боли в первые двое суток, балл в сутки	$0,8 \pm 0,5$	$0,6 \pm 0,4$	$> 0,05$
Скорость изменения относительной температуры раны в первую фазу, °C/сутки	$0,5 \pm 0,7$	$0,0 \pm 0,5$	$\leq 0,01$

При микроскопическом исследовании раневых мазков-отпечатков в основной группе у 4 пациентов в первые сутки наблюдения был определен второй тип цитограммы, у 11 пациентов – третий, у 10 пациентов – четвертый тип цитограммы. В контрольной группе у 2 пациентов в первые сутки наблюдения был определен второй тип цитограммы, у 13 пациентов – третий, у 8 пациентов – четвертый тип цитограммы (табл. 1).

У пациентов со вторым и третьим типами цитограммы, определенными в первые сутки наблюдения, проведено сравнение качественного изменения типа цитограммы в первую фазу раневого процесса. Выделены пациенты, у которых тип цитограммы сменился дважды за первую фазу (с дегенеративно-воспалительного на воспалительно-регенераторный или с воспалительного на регенераторный), у которых тип цитограммы сменился один раз, и у которых тип цитограммы не изменился (табл. 3).

Выявлено достоверно большее количество случаев изменения типа цитограммы раневого мазка-отпечатка в первую фазу раневого процесса в сторону регенераторного типа в основной группе.

Таблица 3. Анализ изменения качественных показателей раневых мазков-отпечатков в первую фазу раневого процесса (таблица сопряженности)

Table 3. Analysis of changes in the qualitative indicators of wound smears-imprints in the first phase of the wound process (contingency table)

Группа	Смена типа цитогаммы дважды	Смена типа цитогаммы	Тип цитогаммы не изменился	Общее число
Первая группа	8	7	0	15
Вторая группа	3	8	4	15
Общее число	11	15	4	30

Примечание: применение критерия χ^2 выявило статистически значимое различие ($\chi^2 = 6,2744$, $p \leq 0,05$).

Note: application of the χ^2 criterion revealed a statistically significant difference ($\chi^2 = 6.2744$, $p \leq 0.05$).

Наблюдается прямая корреляционная зависимость между временем, прошедшим с момента ранения, и относительной температурой раны, измеренной как в первые сутки наблюдения ($n = 48$, коэффициент корреляции Пирсона 0,368, $p \leq 0,01$) (рис. 1), так и в совокупности всех измерений в обеих группах ($n = 230$, коэффициент корреляции Пирсона 0,301, $p \leq 0,001$) (рис. 2).

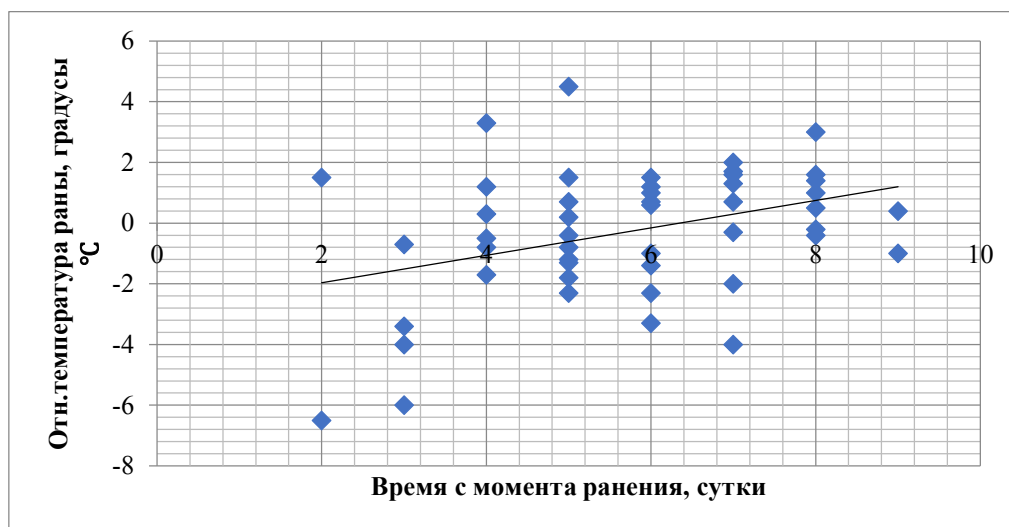


Рисунок 1. Относительная температура раны в первые сутки наблюдения
Figure 1. Relative temperature of the wound on the first day of observation

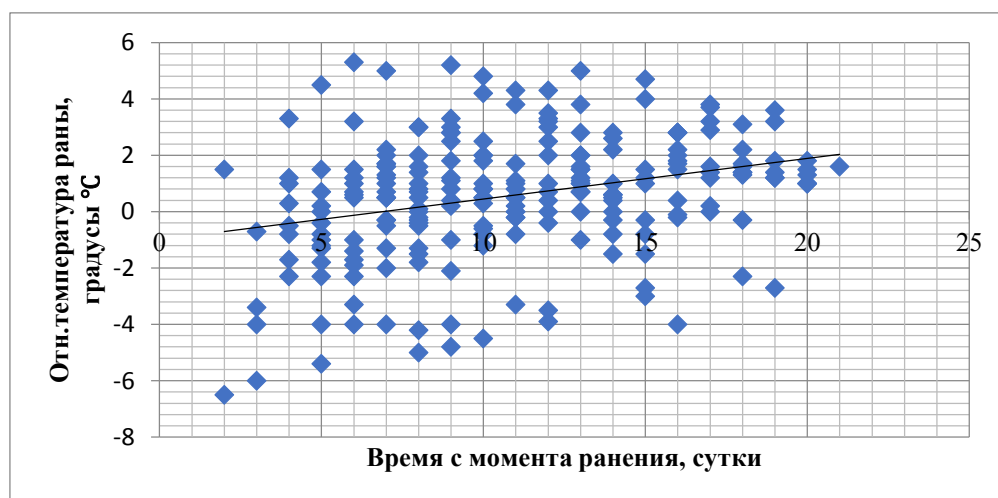


Рисунок 2. Относительная температура раны, совокупность измерений
Figure 2. Relative temperature of the wound, a set of measurements

Сказанное позволяет предположить, что относительная температура поверхности огнестрельной раны и динамика ее изменения отражают фазу и динамику раневого процесса. В первой фазе стенки раны представлены зоной первичного некроза с девитализированными тканями и фибрином, либо зоной молекулярного сотрясения, в которой стаз форменных элементов крови и нарушения микроциркуляции обуславливают относительно пониженную температуру поверхности раны (рис. 3).

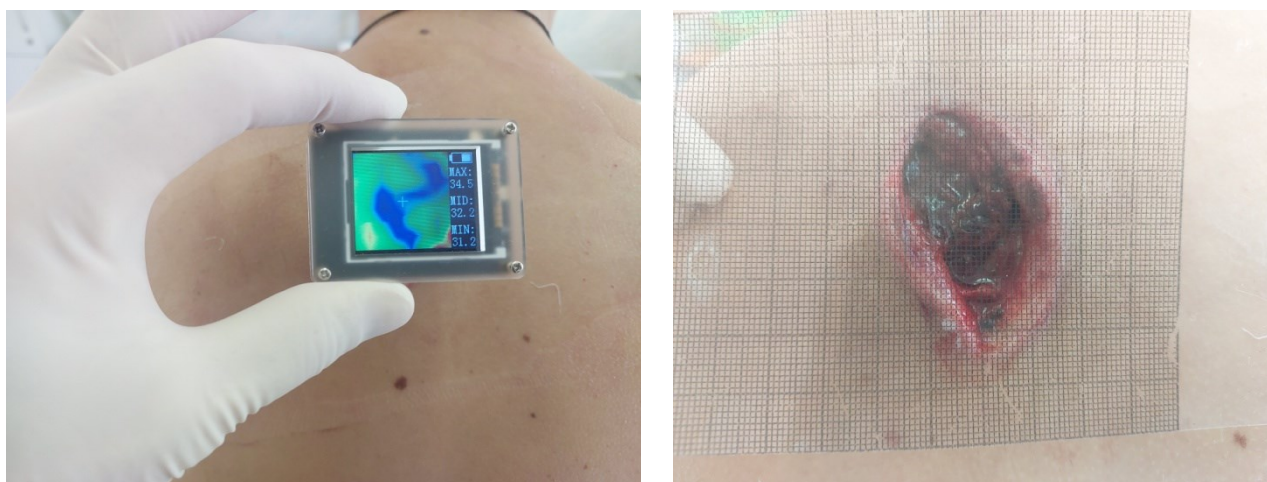


Рисунок 3. Термография раны на 5 сутки после ранения у пациента основной группы
Figure 3. Thermography of the wound on the 5th day after injury in a patient of the main group

Образование грануляционной ткани и очищение раневой полости во второй фазе раневого процесса характеризуется повышенной температурой поверхности раны как более кровоснабжаемой зоны относительно интактной кожи контрлатеральной области тела (рис. 4).

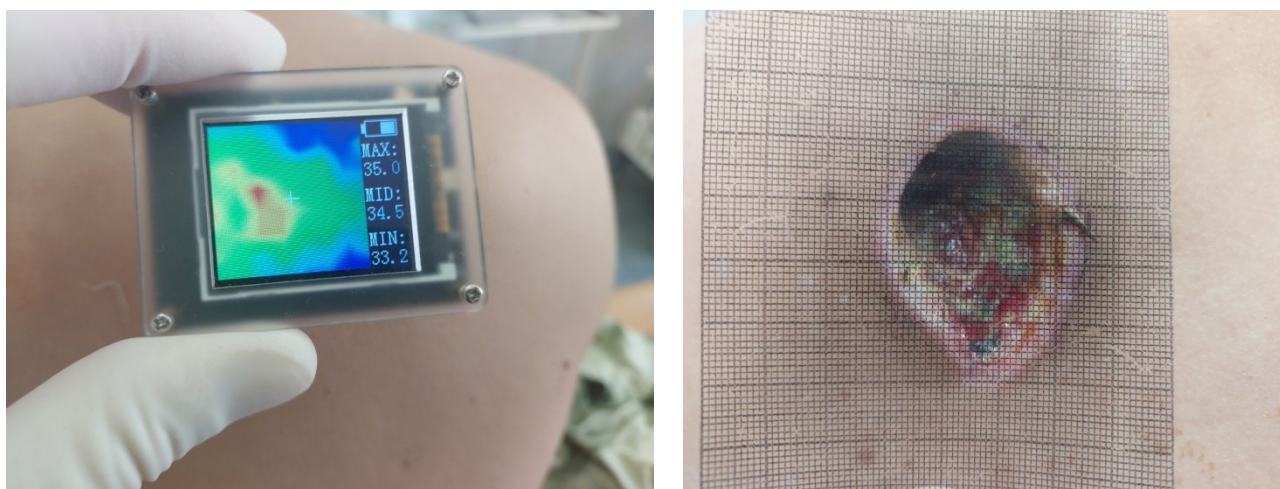


Рисунок 4. Термография раны на 13 сутки после ранения у того же пациента основной группы
Figure 4. Thermography of the wound on the 13th day after injury in the same patient of the main group

Понижение температуры раны, характеризующееся отрицательным значением скорости изменения относительной температуры раны ($vT_{\text{отн}}$), на границе первой и второй фаз раневого процесса может характеризовать в той или иной степени осложненное, либо менее благоприятное его течение – затяжное очищение раны или прогрессирование вторичного некроза. Положительное значение $vT_{\text{отн}}$ может характеризовать ее очищение и переход во вторую фазу раневого процесса. Показатели $vT_{\text{отн}}$ в первую фазу имели нормальное распределение при проверке выборок с помощью критерия Колмагорова-Смирнова. Применение t -критерия Стьюдента выявило статистически значимое различие в группах в показателях динамики раневой температуры в первую фазу раневого процесса (основная группа – $0,5 \pm 0,7$ °C/сутки, контрольная группа – $0,0 \pm 0,5$ °C/сутки, $t = 3,22$, $p \leq 0,01$). Скорость изменения относительной температуры раны в основной группе была выше, с большим количеством положительных значений (табл. 2).

Заключение. Хитозановая губка с ферментативной активностью при применении ее в качестве раневого покрытия огнестрельных ран в первой фазе раневого процесса способствует уменьшению сроков очищения раны и регенерации тканей по сравнению с лиофилизированным химотрипсином и мазью левомеколь на основе марлевой повязки. Это проявляется в статистически достоверно большей скорости уменьшения площади раны, в увеличении частоты смены цитологической картины раневых мазков-отпечатков, а также в более быстром повышении относительной температуры раны, что отражает очищение раны, развитие грануляционной ткани и переход во вторую фазу раневого процесса. Таким образом, набухание губки и растворение хитозана является условием для его биодеградации и постепенного высвобождения фермента. Выравнивание показателей скорости заживления во вторую фазу раневого процесса при отсутствии экссудата может свидетельствовать о создании более благоприятной среды для грануляционной ткани под повязками с мазью на водорастворимой основе, нежели под остающейся сухой гидрофильной хитозановой губкой.

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: А. В. Комаров – разработка дизайна, выполнение исследования, анализ полученных данных, написание текста; С. В. Поройский – разработка гипотезы и концепции исследования; Н. С. Власенко – выполнение исследования, анализ полученных данных; Е. В. Брюзгин – разработка гипотезы, анализ данных; С. В. Рытченков – анализ полученных данных, написание текста.

Author contributions: A. V. Komarov – design development, research implementation, data analysis, text writing; S. V. Poroyskiy – research hypothesis and concept development; N. S. Vlasenko – research implementation, data analysis; E. V. Bryuzgin – hypothesis development, data analysis; S. V. Rytchenkov – data analysis, text writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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. Волкова И. М., Коровина Д. Г. Трехмерные матриксы природного и синтетического происхождения для клеточной биотехнологии // Биотехнология. 2015. Т. 31, № 2. С. 8–26.
2. Bryuzgina E. B., Vlasenko N. S., Klimov V. V., Bryuzgin E. V., Poroyskiy S. V., Navrotsky A. V., Novakov I. A. Physical-Mechanical and Sorption Properties of Cross-Linked Chitosan Based Film Materials. // Russian Journal of Applied Chemistry. 2024. Vol. 97, no. 7. P. 614–622.
3. Рытченков С. В., Поройский С. В., Степанова Э. Ф., Татаренко-Козьмина Т. Ю., Плетень А. П. Фармацевтическая разработка адгезивного геля на базе биодеградируемого природного комплекса // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2024. Т. 27, № 5. С. 23–30.
4. Скрябин К. Г. Хитозан / К. Г. Скрябин, С. Н. Михайлов, В. П. Варламов. Москва: Центр Биоинженерия РАН, 2013. 582 с.
5. Владимирова О. В., Лаврешин П. М., Минаев С. В. Опыт применения покрытия «Хитокол» в лечении инфицированных ран различной этиологии // Главный врач Юга России. 2021. Т. 80, № 5. С. 38–40.
6. Гладкова Е. В., Бабушкина И. В., Белова С. В. Возможности использования хитозана и наночастиц металлов в регенерации экспериментальных ран // Фундаментальные исследования. 2013. № 7–3. С. 530–533.
7. Гладкова Е. В., Бабушкина И. В., Мамонова И. А., Норкин И. А., Пучиньян Д. М., Щуковский В. В. Особенности репаративной регенерации экспериментальных ран при использовании хитозана // Фундаментальные исследования. 2014. № 6–7. С. 1397–1400.
8. Bezhin A. I., Lipatov V. A., Blatun L. A., Fronchek E. V., Grigoryan A. Y., Naimzada M. D. Morphological evaluation of the effectiveness of the use of chitosan-collagen complex with silver nano-particles and chymotrypsin in the purulent-necrotic process in soft tissues // Wounds and wound infections. The prof. B. M. Kostyuchenok journal. 2020. Vol, no. 4. P. 14–21.
9. Самохвалов И. М. Военно-полевая хирургия. Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 1056 с.
10. Гостищев В. К. Инфекция в хирургии: Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 761 с.
11. Ефименко Н. А., Лысенко М. В., Стернин Ю. И., Новожилов А. А., Кнорринг Г. Ю. Протеолитические энзимы в хирургии: исторические аспекты и современные представления о применении // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19, № 5. С. 368–372.
12. Мохов Е. М., Кадыков В. А., Сергеев А. Н., Аскеров Э. М., Любский И. В., Морозов А. М., Радайкина, И. М. Оценочные шкалы боли и особенности их применения в медицине (обзор литературы) // Верхневолжский медицинский журнал. 2019. Т. 18, № 2. С. 34–37.

13. Покровская М. П. Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления ран / М. П. Покровская, М. С. Макаров. Москва, 1948. 44 с.
14. Borodina M. A., Naser N. R., Batyrshin I. M., Sklizkov D. S., Ryazanova E. P., Kozhevnikov V. B. Objective methods for assessing the dynamics of the wound process // Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2021. Vol. 16, no. 2. P. 61–65.
15. Попова Л. Н. Как измеряются границы вновь образующегося эпидермиса при заживлении ран: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Москва, 1942. 16 с.

References

1. Volkova I. M., Korovina D. G. Three-dimensional matrices of natural and synthetic origin for cellular biotechnology. *Biotechnologiya = Biotechnology*. 2015; 31 (2): 8–26.
2. Bryuzgina E. B., Vlasenko N. S., Klimov V. V., Bryuzgin E. V., Poroyskiy S. V., Navrotsky A. V., Novakov I. A. Physical-Mechanical and Sorption Properties of Cross-Linked Chitosan Based Film Materials. *Russian Journal of Applied Chemistry*. 2024; 97 (7): 614–622.
3. Rytchenkov S. V., Poroisky S. V., Stepanova E. F., Tatarenko-Kozmina T. Yu., Pleten A. P. Pharmaceutical development of an adhesive gel based on a biodegradable natural complex. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2024; 27 (5): 23–30.
4. Skryabin K. G., Mikhailov S. N., Varlamov V. P. *Khitozan = Chitosan*. Moscow: Center for Bioengineering of the RAS; 2013: 582 p.
5. Vladimirova O. V., Lavreshin P. M., Minaev S. V. Experience in using the "Hitokol" coating in the treatment of infected wounds of various etiologies. *Glavnyy vrach Yuga Rossii = Chief Physician of the South of Russia*. 2021; 80 (5): 38–40.
6. Gladkova E. V., Babushkina I. V., Belova S. V. Possibilities of using chitosan and metal nanoparticles in the regeneration of experimental wounds. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental research*. 2013; 7–3: 530–533.
7. Gladkova E. V., Babushkina I. V., Mamonova I. A., Norkin I. A., Puchinyan D. M., Shchukovsky V. V. Features of reparative regeneration of experimental wounds using chitosan. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental research*. 2014; 6–7: 1397–1400.
8. Bezhin A. I., Lipatov V. A., Blatun L. A., Fronchek E. V., Grigoryan A. Y., Naimzada M. D. Morphological evaluation of the effectiveness of the use of chitosan-collagen complex with silver nano-particles and chymotrypsin in the purulent-necrotic process in soft tissues. *Wounds and wound infections. The prof. B. M. Kostyuchenok journal*. 2020; 4: 14–21.
9. Samokhvalov I. M. *Voenno-polevaya khirurgiya. Natsionalnoe rukovodstvo = Military field surgery. National guidelines*. 2nd ed., revised. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2024: 1056 p.
10. Gostishchev V. K. *Infektsiya v khirurgii: Rukovodstvo dlya vrachev = Infection in surgery: A guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007: 761 p.
11. Efimenko N. A., Lysenko M. V., Sternin Yu. I., Novozhilov A. A., Knorrin G. Yu. Proteolytic enzymes in surgery: historical aspects and modern concepts of application. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2011; 19 (5): 368–372.
12. Mokhov E. M., Kadykov V. A., Sergeev A. N., Askerov E. M., Lyubsky I. V., Morozov A. M., Radaykina, I. M. Pain assessment scales and features of their application in medicine (literature review). *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal = Verkhnevolzhsky Medical Journal*. 2019; 18 (2): 34–37.
13. Pokrovskaya M. P., Makarov M. S. *Tsitologiya ranevogo ekssudata kak pokazatel protsessa zazhivleniya ran = Cytology of wound exudate as an indicator of the wound healing process*. Moscow; 1948: 44 p.
14. Borodina M. A., Naser N. R., Batyrshin I. M., Sklizkov D. S., Ryazanova E. P., Kozhevnikov V. B. Objective methods for assessing the dynamics of the wound process. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center = Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2021; 16 (2): 61–65.
15. Popova L. N. *Kak izmeryayutsya granitsy vnov obrazuyushchegosya epidermisa pri zazhivlenii ran = How are the boundaries of newly formed epidermis measured during wound healing: Abstract of the dis. candidate of medical sciences*. Moscow; 1942: 16 p.

Информация об авторах

А. В. Комаров, майор медицинской службы, ординатор хирургического отделения, 413 военный госпиталь Минобороны России, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0008-0803-7891, e-mail: koma.alex@mail.ru;

С. В. Поройский, доктор медицинских наук, доцент, и. о. ректора, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-6990-6482, e-mail: poroyskiy@mail.ru;

Е. В. Брюзгин, доктор химических наук, профессор кафедры технологии высокомолекулярных и волокнистых материалов, Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0002-2930-1910, e-mail: tvvm@vstu.ru;

Н. С. Власенко, аспирант кафедры технологии высокомолекулярных и волокнистых материалов, Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0004-2690-7070, e-mail: nik.vlasenko.2000@mail.ru;

С. В. Рытченков, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0005-7597-4138, e-mail: rytchenkovs@gmail.com.

Information about the authors

A. V. Komarov, Major of the Medical Service, Resident of the Surgical Department, 413 Military Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0008-0803-7891, e-mail: koma.alex@mail.ru;

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

E. V. Bryuzgin, Dr. Sci. (Chem.), Professor of the Department of Technology of High-Molecular and Fibrous Materials, Volgograd State Technical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0002-2930-1910, e-mail: tvvm@vstu.ru;

N. S. Vlasenko, postgraduate student, Volgograd State Technical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0004-2690-7070, e-mail: nik.vlasenko.2000@mail.ru;

S. V. Rytchenkov, Senior Lecturer, Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0005-7597-4138, e-mail: rytchenkovs@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 19.02.2025; одобрена после рецензирования 20.03.2025; принята к публикации 23.06.2025.

The article was submitted 19.02.2025; approved after reviewing 20.03.2025; accepted for publication 23.06.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 618.14-002-036.12

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-131-137>

3.1.4. Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСА САНАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

Елена Викторовна Лемякина, Олег Анатольевич Ярыгин,
Наталья Александровна Бурова, Светлана Викторовна Копань,
Юлия Александровна Шатилова, Анастасия Дмитриевна Шатилова,
Артем Владимирович Буров
Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Одной из ведущих причин нарушения имплантации плодного яйца является хронический эндометрит. В настоящее время в генезе хронического эндометрита значительная роль отводится микробно-вирусным ассоциациям. **Целью** исследования стала оценка эффективности комбинированной иммуномодулирующей санации на этапе прегравидарной подготовки у женщин с хроническим эндометритом, имеющих в анамнезе эпизод прерывания беременности в I триместре или неудачи вспомогательных репродуктивных технологий. **Материалы и методы.** Проведен сравнительный бактериологический, морфологический анализ метроаспирата, флоры цервикального канала до и после лечения. В 67,2 % случаев культуральное исследование метроаспирата не выявило в значимой концентрации этиологического агента. В то же время у всех обследуемых из цервикального канала были идентифицированы как вирусные (31,2 %), бактериальные (20,3 %), так и вирусно-бактериальные ассоциации (48,4 %). На первом этапе всем пациенткам в течение 14 дней была назначена антибактериальная терапия согласно выявленной чувствительности. Для элиминации вирусного поражения или снижения вирусной нагрузки использовалось противовирусное средство группы аналогов нуклеозидов в сочетании с местной санацией влагалища. В основной группе в течение 10 дней был применен комбинированный препарат (интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный 50 тыс. МЕ + метронидазол 250 мг + флуконазол 150 мг), в группе сравнения – деквалиния хлорид 10 мг в течение 6 дней. На втором этапе комплексной терапии в обеих группах были использованы идентичные методы реабилитации пациенток с хроническим эндометритом в виде назначения пофазной гормонотерапии и физиотерапевтического лечения. **Результаты.** Эффективность лечения оценивали через 3 месяца после окончания лечения на основании элиминации (или снижения количественной нагрузки) патогена и восстановления морфологической структуры эндометрия. У 30 (88,2 %) пациенток основной группы отмечено снижение частоты выявления лимфоидных инфильтратов и плазматических клеток в ткани эндометрия против 22 (73,3 %) пациенток из группы сравнения ($p < 0,05$). Отмечено, что у этих пациенток титры микрофлоры были в пределах референсных значений с преобладанием *Lactobacillus spp.* **Заключение.** Использование интерферона альфа-2b в составе комбинированной санационной терапии оказало синергичное воздействие и позволило улучшить деконтаминационный эффект при смешанной бактериально-вирусной инфекции как цервикального канала, так и эндометрия.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, невынашивание беременности

Для цитирования: Лемякина Е. В., Ярыгин О. А., Бурова Н. А., Копань С. В., Шатилова Ю. А., Шатилова А. Д., Буров А. В. Эффективность комплекса санационной терапии в прегравидарной подготовке женщин с хроническим эндометритом // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 2. С. 131–137. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-131-137>.

**THE EFFECTIVENESS OF A COMPLEX OF SANITATION THERAPY
IN PRECONCEPTIONAL PREPARATION OF WOMEN WITH CHRONIC ENDOMETRITIS**

Elena V. Lemyakina, Oleg A. Yarygin, Natalya A. Burova,
Svetlana V. Kopan, Yulia A. Shatilova, Anastasia D. Shatilova,
Artem V. Burov
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. One of the leading causes of impaired implantation of the fetal egg is chronic endometritis. Currently, microbial-viral associations play an increasingly important role in the genesis of chronic endometritis. **The aim** of the study was to evaluate the effectiveness of combined immunomodulatory sanitation at the stage of pre-pregnancy preparation in women with chronic endometritis who have a history of abortion in the first trimester or failure of assisted reproductive technologies. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of combined immunomodulatory sanitation at the stage of pre-pregnancy preparation in women with chronic endometritis who have a history of abortion in the first trimester or failure of assisted reproductive technologies. **Materials and methods.** A comparative bacteriological and morphological analysis of the metroaspirate and the flora of the cervical canal before and after treatment was performed. In 67.2 % of cases, cultural studies of metroaspirate did not reveal a significant concentration of the etiological agent. At the same time, both viral (31.2 %), bacterial (20.3 %), and viral-bacterial associations (48.4 %) were identified in all subjects from the cervical canal. At the first stage, all patients were prescribed antibacterial therapy within 14 days, according to the revealed sensitivity. To eliminate the viral lesion or reduce the viral load, an antiviral agent of the nucleoside analog group was used in combination with local vaginal sanitation. In the main group, a combined drug (interferon alpha-2b human recombinant 50 thousand mg) was used for 10 days. IU + metronidazole 250 mg + fluconazole 150 mg), in the comparison group - dequalinium chloride 10 mg for 6 days. At the 2nd stage of complex therapy, identical methods of rehabilitation of patients with chronic endometritis were used in both groups, in the form of prescribing phase-by-phase hormone therapy and physiotherapy. **Results.** The effectiveness of treatment was assessed 3 months after the end of treatment based on the elimination (or reduction of the quantitative load) of the pathogen and restoration of the morphological structure of the endometrium. In 30 patients of the main group (88.2 %), there was a decrease in the detection rate of lymphoid infiltrates and plasma cells in endometrial tissue compared to 22 patients (73.3%) from the comparison group ($p < 0.05$). It was noted that in these patients, the titers of microflora were within the reference values with a predominance of *Lactobacillus* spp. **Conclusion.** The use of interferon alpha-2b as part of combined rehabilitation therapy had a synergistic effect and improved the decontamination effect in mixed bacterial and viral infections of both the cervical canal and the endometrium.

Key words: chronic endometritis, infertility, miscarriage

For citation: Lemyakina E. V., Yarygin O. A., Burova N. A., Kopan S. V., Shatilova Yu. A., Shatilova A. D., Burov A. V. Efficiency of a complex of sanitation therapy in pre-gravid preparation of women with chronic endometritis. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (2): 131–137. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-131-137> (In Russ.).

Введение. Среди гинекологической патологии воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают лидирующее место и носят социально значимый характер, влияя на репродуктивный потенциал. В настоящее время клиническое течение ВЗОМТ изменилось: увеличилась частота стертых форм заболевания, в структуре возбудителей преобладает полимикробная флора, включающая в себя как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы [1, 2]. Кроме того, все большая роль отводится микробно-вирусным ассоциациям, что усиливает патогенность каждого возбудителя и приводит к их устойчивости, представляя определенные трудности диагностики воспалительного процесса и недостаточной эффективности лечения [1–4]. Известно, что вирусная инфекция снижает возможность имплантации или может даже ей препятствовать за счет нарушения регуляции иммунных взаимоотношений и сдвига соотношения Th1/Th2 в сторону Th1 [5].

Ведущей причиной нарушения репродуктивной функции у женщин, связанной с нарушением имплантации плодного яйца, является хронический эндометрит (ХЭ) [6]. Это обусловлено длительным течением воспаления во влагалище, цервикальном канале и повреждением железистого эпителия. Инфекция восходящим путем проникает в матку, вирусная нагрузка способствует хронизации заболевания и активации аутоиммунных процессов в эндометрии, тем самым нарушается соотношение

эстроген-гестагеновых рецепторов [2, 7, 8]. Таким образом, основной путь, по которому микроорганизмы колонизируют полость матки, считается восходящим из влагалища [1].

Поэтому первостепенной задачей в комплексной терапии хронического эндометрита является ликвидация инфекционного фактора и нормализация микробиоты влагалища [5, 9]. Известно, что формирование и персистенция дисбиоза во влагалище обусловлены иммунными нарушениями и ассоциированы с активацией вирусной инфекции. В связи с этим с клинической точки зрения интерес представляют препараты, оказывающие местное комбинированное воздействие как на состав флоры (микробно-вирусные ассоциации), так и на восстановление соотношения Th1/Th2 [5, 9].

Цель: оценить эффективность комбинированной иммуномодулирующей санации на этапе прегравидарной подготовки у женщин с хроническим эндометритом.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось в период с 2022 по 2024 г. на базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» и гинекологического отделения Волгоградской областной клинической больницы № 1. Исследование носило рандомизированный контролируемый (проспективный) характер, в котором приняли участие 64 пациентки с верифицированным ХЭ. В зависимости от метода санационной терапии пациентки были разделены на 2 группы: основную ($n = 34$) и сравнения ($n = 30$). Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолГМУ. Все пациентки перед началом исследования дали устное и письменное согласие на участие в исследовании [10].

Критериями включения в исследование стали: согласие на участие в исследовании, морфологически верифицированный ХЭ и репродуктивные планы женщины.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, отсутствие репродуктивных планов, обострение ХЭ, острый вагинит, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии. Все пациентки обратились с целью прегравидарной подготовки, имея в анамнезе эпизод прерывания беременности в I триместре или неудачи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [11].

Всем пациенткам до начала лечения морфологически был верифицирован диагноз ХЭ (по данным описания эндометрия в ходе гистероскопии и полученного после нее гистологического исследования или же по результатам пайпель-биопсии эндометрия, проведенного на 7–10 день менструального цикла). Полученный материал подвергался бактериологическому исследованию, диагностике с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), как и материал, взятый из цервикального канала до манипуляций в полости матки. Идентификацию этиологического фактора методом ПЦР проводили с помощью теста «имбиофлор эксперт», включающего в себя определение общей бактериальной массы, *Lactobacillus spp.*, *Prevotella spp.*, *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus curtisii*, *Mobiluncus mulieris*, *Leptotrichia amnionii group*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans*, *Candida Fungi*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida famata*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Human herpes virus 1*, *Human herpes virus 2*, *Cytomegalovirus*. Кроме, того был проведен ПЦР-скрининг на 21 тип *Human Papillomavirus* с количественной нагрузкой.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10.0. Статистически значимыми считались различия, при которых вероятность ошибки (p) составляла 0,05 или ниже. Учитывая малые количества выборки, оценку различий между выборками проводили с помощью U-критерия Манна – Уитни, а оценку эффективности – с использованием Т-критерия Вилкоксона.

Результаты исследования. Обращает на себя внимание, что в 67,2 % случаев культуральное и ПЦР-исследования метроаспирата не выявили в значимой концентрации этиологического агента, вирусное поражение констатировано у 7,8 % пациенток, бактериальное – у 9,3 % больных, а вирусно-бактериальное – у 15,6 % женщин. В то же время у всех обследуемых из цервикального канала были идентифицированы как вирусные (31,2 %), бактериальные (20,3 %), так и вирусно-бактериальные ассоциации (48,4 %). Флора эндометрия и цервикального канала пациенток до лечения представлена в таблице 1.

При анализе микробиоты цервикального канала в большинстве случаев наблюдался рост *Enterobacteriaceae* 10^7 ; *Streptococcus spp* 10^5 ; *Staphylococcus spp.* 10^4 . Кроме того, среди патогенов цервикального канала были выявлены: *Staphylococcus spp.* – 17 (26,5 %); *Gardnerella vaginalis* – 36 (56,2 %); *Prevotella spp.* – 3 (4,7 %); *Atopobium vaginae* – 7 (10,9 %); *Candida albicans* – 16 (25 %); *Fungi* – 3 (4,7 %). У всех пациенток в микробиоме установлено снижение содержания *Lactobacillus*.

Таблица 1. Флора эндометрия и цервикального канала пациенток до лечения
Table 1. Flora of the endometrium and cervical canal of patients before treatment

Вид	Эндометрий	Цервикальный канал
<i>Streptococcus spp</i>	2 (9,5 %)	12 (18,7 %)
<i>Enterococcus faecalis</i>	5 (23,8 %)	25 (39 %)
<i>Escherichia coli</i>	2 (9,5 %)	24 (37,5 %)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	1 (4,7 %)	7 (10,9 %)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1 (4,7 %)	6 (9,4 %)
<i>Ureaplasma parvum</i>	2 (9,5 %)	21 (32,8 %)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	1 (4,7 %)	6 (9,4 %)
<i>Human herpes virus 1</i>	3 (14,2 %)	5 (7,8 %)
<i>Human herpes virus 2</i>	1 (4,7 %)	9 (14 %)
<i>Cytomegalovirus</i>	4 (19 %)	14 (21,9 %)
<i>Human Papillomavirus</i>	4 (19 %)	40 (62,5 %)

По гистологическим данным морфология эндометрия у всех пациенток была стереотипной. Во всех наблюдениях до начала терапии была выявлена очаговая и диффузная лимфоцитарно-клеточная инфильтрация с наличием плазматических клеток и незначительного количества нейтрофилов, наблюдались участки фиброза стромы эндометрия, гистиоцитарные элементы, а также склерозирование кровеносных сосудов.

Учитывая результаты бактериологического исследования метроаспирата и цервикального канала, на первом этапе всем пациенткам в течение 14 дней была назначена антибактериальная терапия согласно выявленной чувствительности. Для элиминации вирусного поражения или снижения вирусной нагрузки использовалось противовирусное средство группы аналогов нуклеозидов в сочетании с местной санацией влагалища. В основной группе в течение 10 дней был применен комбинированный препарат (интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный 50 тыс. МЕ + метронидазол 250 мг + флуконазол 150 мг) («Вагиферон®», «Фирн М ООО», Россия). Метронидазол обеспечивает противопротозоный и антибактериальный эффект, флуконазол – противогрибковый, а интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный оказывает выраженное противовирусное и иммуномодулирующее действие. Кроме того, Вагиферон® содержит 400 мг борной кислоты (в качестве вспомогательного вещества), которая необходима для поддержания pH влагалищного содержимого на физиологическом уровне.

В группе сравнения аналогично при выявлении вирусов герпетического семейства был применен противовирусный препарат из группы аналогов нуклеозидов, а для местной санации – вагинальные таблетки, содержащие активное вещество деквалиния хлорид 10 мг в течение 6 дней.

На втором этапе комплексной терапии в обеих группах были использованы идентичные методы реабилитации пациенток с ХЭ в виде назначения пофазной гормонотерапии и физиотерапевтического лечения.

После проведенной терапии через 3 месяца с целью контроля излеченности повторно проводили микробиологическое исследование, ПЦР-диагностику и пайпель-биопсию эндометрия на 7–10 день менструального цикла. Эффективность лечения оценивали на основании элиминации (или снижение количественной нагрузки) патогена и восстановления морфологической структуры эндометрия.

Следует отметить положительную динамику относительно saniрующего воздействия на обсемененность цервикального канала и эндометрия комбинированного препарата с человеческим рекомбинантным интерфероном альфа-2b. Результаты микробиологического исследования показали статистически значимую эффективность в 88,2 % случаях, против группы сравнения – в 73,3 % случаях ($p < 0,05$). Отмечено, что у этих пациенток титры микрофлоры были в пределах референсных значений с преобладанием *Lactobacillus spp*.

По данным ПЦР-диагностики метроаспирата выявлена элиминация герпетических вирусов у всех женщин основной группы (100 %) и у 10 (76,9 %) пациенток группы сравнения. Вероятно, это обусловлено системным воздействием интерферона альфа-2b и его местной иммунокоррекцией при санационной терапии. В то же время в значимой концентрации *Human Papillomavirus* в биоптате эндометрия сохранился лишь у 1 (50 %) пациентки основной группы и у всех женщин в группе сравнения, что потребовало дополнительного назначения системной иммуномодуляции. Элиминация *Human Papillomavirus* в цервикальном канале в основной группе констатирована у 23 (67,6 %) женщин, а снижение вирусной нагрузки *Human Papillomavirus* – у 6 (17,6 %) пациенток. В группе

сравнения данный показатель был достоверно ниже ($p < 0,05$). Так, элиминация *Human Papillomavirus* наблюдалась у 1 (3,3 %) пациентки, а снижение вирусной нагрузки у 3 (10 %) пациенток, что может быть обусловлено самоэлиминацией на фоне повышения резистентности организма.

Согласно морфологическим характеристикам эндометрия после комплексной терапии у 30 (88,2 %) пациенток основной группы отмечено снижение частоты выявления лимфоидных инфильтратов и плазматических клеток в ткани эндометрия против 22 (73,3 %) пациенток из группы сравнения ($p < 0,05$). После проведенной терапии в обеих группах, по данным пайпель-биопсии, сохранялся фиброз стромы и склерозирование спиральных артерий.

Заключение. Патогенетическими особенностями хронического эндометрита являются сочетанное воздействие контаминации условно-патогенных бактерий и вирусов, склероза спиральных артерий и фиброза стромы. Использование интерферона альфа-2b в составе комбинированной санационной терапии оказывает синергичное воздействие и позволяет улучшить деконтаминационный эффект при смешанной бактериально-вирусной инфекции как цервикального канала, так и эндометрия. Предложенная комплексная санационная терапия оказала влияние на морфологическую структуру эндометрия в виде купирования воспалительного дисбаланса.

Раскрытие информации. Авторы заявляют отсутствие видимых и возможных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure. The authors declare the absence of visible and possible conflicts of interest associated with the publication of this article.

Вклад авторов. Авторы сообщают о соответствии своего авторства международным критериям ICMJE. Е. В. Лемякина – ведение, наблюдение за пациентами в процессе лечения, интерпретация результатов работы, оформление публикации, согласие нести ответственность за все аспекты работы, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных или целостностью всех частей статьи; О. А. Ярыгин – рецензирование и редактирование статьи; Н. А. Бурова – критический пересмотр содержания текста, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; С. В. Копань – разработка концепции и дизайна работы; Ю. А. Шатилова – ведение, наблюдение за пациентами в процессе лечения, оформление сопровождающих документов; А. Д. Шатилова – сбор и анализ материала; А. В. Буров – сбор и анализ материала.

Authors' contribution. The authors report on the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria. E. V. Lemyakina – interpretation of the results of the work, publication design, agreement to bear responsibility for all aspects of the work, proper study and resolution of issues related to the reliability of the data or the integrity of all parts of the article; O. A. Yarygin – review and editing of the article; N. A. Burova – critical revision of the content of the text, approval of the final version of the article for publication; S. V. Kopan – development of the concept and design of the work; Yu. A. Shatilova – preparation of accompanying documents; A. D. Shatilova – collection and analysis of material; A. V. Burov – collection and analysis of material.

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. Бурова Н. А., Аболонина О. В., Шумакова Н. И., Жаркин Н. А. Отдаленные результаты применения комплексной восстановительной физиотерапии в лечении воспалений женских половых органов // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. № 6 (19). С. 51–57.
2. Оразов М. Р., Михалева Л. М., Семенов П. А. Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием // Клиническая и экспериментальная морфология. 2020. Т. 9, № 2. С. 16–25. doi: 10.31088/CEM2020.9.2.16-25. EDN WYWNBS.
3. Газизова Г. Х., Ящук А. Г., Масленников А. В., Даутова Л. А., Батталова Г. Ю. Оценка эффективности различных методов лечения атрофической формы хронического эндометрита // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022. Т. 21 (4). С. 152–158. doi: 10.20953/1726-1678-2022-4-152-158.
4. Гончарова Е. А., Волкова Л. В., Пашов А. И., Рачковская В. В. Хронический эндометрит: актуальные проблемы диагностики // Сибирское медицинское обозрение. 2022. № 5 (137). С. 5–11. doi: 10.20333/25000136-2022-5-5-11. EDN SONMOM.
5. Зиновьева О. С., Гречканев Г. О., Мотовилова Т. М. Современные возможности прегравидарной подготовки «тонкого эндометрия» при гипопластическом варианте хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции // Вятский медицинский вестник. 2022. № 2 (74). С. 12–19. doi: 10.24412/2220-7880-2022-2-12-19. EDN CNPKGE.
6. Толибова Г. Х., Траль Т. Г. Хронический эндометрит – затянувшаяся дискуссия // Уральский медицинский журнал. 2023. Т. 22, № 2. С. 142–152. doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152. EDN DPKBJR.

7. Дмитриевская К. С., Опруженков А. В. Современное лечение хронического эндометрита // Охрана материнства и детства – главная задача здравоохранения. Ростов-на-Дону: Ростовский гос. мед. ун-т, 2024. С. 78–85. EDN WYNBY.
8. Тапильская Н. И. К вопросу об антимикробной стратегии при хроническом эндометрите // Эндометрий в репродукции: оценка функции и возможности коррекции: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. С. 305–314. EDN OKFSKT.
9. Лызикова Ю. А. Микробиом полости матки у пациенток с хроническим эндометритом // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2020. Т. 19, № 6. С. 79–85. doi: 10.22263/2312-4156.2020.6.79. EDN ATFUMN.
10. Комаров Р. Н., Заракушев К. Р., Тлисов Б. М., Ткачев М. И., Сейфатова Н. Б. Коронарное шунтирование на работающем сердце у пациентов с ишемической болезнью сердца и сочетанным поражением митрального клапана // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024. Т. 13 (4). С. 35–46.
11. Лемякина Е. В., Бурова Н. А., Путнина А. И. Комплексное лечение хронического эндометрита у женщин позднего репродуктивного возраста // Сумовские чтения. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и неонатологии. Саратов: Саратовский гос. мед. ун-т им. В. И. Разумовского, 2024. С. 79–84.

References

1. Burova N. A., Aboloina O. V., Shumakova N. I., Zharkin N. A. Remote results of the use of complex restorative physiotherapy in the treatment of inflammation of the female genital organs. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2019. No. 6 (19). P. 51–57.
2. Orazov M. R., Mikhaleva L. M., Semenov P. A. Chronic endometritis: pathogenesis, diagnosis, treatment and its relationship with infertility // Klinicheskaya i eksperimentalnaya morfologiya = Clinical and experimental morphology. 2020. Vol. 9, No. 2. P. 16–25. doi: 10.31088/CEM2020.9.2.16-25. EDN WYWNBS.
3. Gazizova G. Kh., Yashchuk A. G., Maslennikov A. V., Dautova L. A., Battalova G. Yu. Evaluation of the effectiveness of various methods of treating the atrophic form of chronic endometritis. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. 2022; 21 (4): 152–158. doi: 10.20953/1726-1678-2022-4-152-158.
4. Goncharova E. A., Volkova L. V., Pashkov A. I., Rachkovskaya V. V. Chronic endometritis: current diagnostic problems. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review. 2022; 5 (137): 5–11. doi: 10.20333/25000136-2022-5-5-11. EDN SONMOM.
5. Zinovieva O. S., Grechkanov G. O., Motovilova T. M. Modern possibilities of pregravid preparation of “thin endometrium” in hypoplastic variant of chronic endometritis in women with reproductive dysfunction. Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Vyatka Medical Bulletin. 2022; 2 (74): 12–19. doi: 10.24412/2220-7880-2022-2-12-19. EDN CNPKGE.
6. Tolibova G. Kh., Tral T. G. Chronic endometritis – a protracted discussion. Uralskiy medi-tsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal. 2023; 22 (2): 142–152. doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152. EDN DPKBJR.
7. Dmitrievskaya K. S., Opruzhenkov A. V. Modern treatment of chronic endometritis. Okhrana materinstva i detstva – glavnyaya zadacha zdravookhraneniya = Protection of motherhood and childhood is the main task of health care. Rostov-on-Don: Rostov State Medical University; 2024: 78–85. EDN WYNBY.
8. Tapil'skaya N. I. On the issue of antimicrobial strategy for chronic endometritis. Endomet-riy v reproduksii: otsenka funktsii i vozmozhnosti korrektsii: rukovodstvo dlya vrachey = Endometrium in reproduction: assessment of function and possibilities of correction: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2023: 305–314. EDN OKFSKT.
9. Lyzikova Yu. A. Microbiome of the uterine cavity in patients with chronic endometritis. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Vitebsk State Medical University. 2020; 19 (6): 79–85. doi: 10.22263/2312-4156.2020.6.79. EDN ATFUMN.
10. Komarov R. N., Zarakushev K. R., Tlisov B. M., Tkachev M. I., Seyfatova N. B. Coronary artery bypass grafting on a beating heart in patients with coronary heart disease and combined mitral valve disease. Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex issues of cardiovascular diseases. 2024; 13 (4): 35–46.
11. Lemyakina E. V., Burova N. A., Putnina A. I. Complex treatment of chronic endometritis in women of late reproductive age. Sumovskie chteniya. Aktualnye voprosy akusherstva, ginekologii i neonatologii = Sumovskie chteniya. Actual issues of obstetrics, gynecology and neonatology. Saratov: Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky; 2024: 79–84.

Информация об авторах

Е. В. Лемякина, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0000-1776-4822, e-mail: elenalemyakina@mail.ru;

О. А. Ярыгин, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0001-8825-1629, e-mail: oyarygin@bk.ru;

Н. А. Бурова, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0002-0546-8732, e-mail: natalia-burova@yandex.ru;

С. В. Копань, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0002-2281-8714, e-mail: sv.kopan@icloud.com;

Ю. А. Шатилова, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0000-1776-4822, e-mail: juliashatilo2012@yandex.ru;

А. Д. Шатилова, студент, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0003-8113-7112, e-mail: juliashatilo2012@yandex.ru;

А. В. Буров, студент, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0004-8194-7104, e-mail: natalia-burova@yandex.ru.

Information about the authors

E. V. Lemyakina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0000-1776-4822, e-mail: elenalemyakina@mail.ru;

O. A. Yarygin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0001-8825-1629, e-mail: oyarygin@bk.ru;

N. A. Burova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0002-0546-8732, e-mail: natalia-burova@yandex.ru;

S. V. Kopan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0002-2281-8714, e-mail: sv.kopan@icloud.com;

Yu. A. Shatilova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0000-1776-4822, e-mail: juliashatilo2012@yandex.ru;

A. D. Shatilova, student, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0003-8113-7112, e-mail: juliashatilo2012@yandex.ru;

A. V. Burov, student, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation), Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0004-8194-7104, e-mail: natalia-burova@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 06.12.2024; одобрена после рецензирования 30.05.2025; принята к публикации 16.06.2025.

The article was submitted 06.12.2024; approved after reviewing 30.05.2025; accepted for publication 16.06.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.37-002-036.11-092.9

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-138-149>

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная
диагностика (медицинские науки)

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА МОДЕЛЕЙ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ПО ИЗМЕНЕНИЯМ КОНЦЕНТРАЦИИ ФЕРМЕНТОВ И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В КРОВИ У КРЫС

**Ваха-Хажи Алиевич Сайдулаев, Айшат Рафиковна Гаджиева,
Элдар Абдурагимович Кчибеков, Мария Вячеславовна Плосконос**
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Острый панкреатит остается нерешенной проблемой абдоминальной ургентной хирургии. Поэтому сохраняется потребность в дальнейших исследованиях этиологии и патогенеза острого панкреатита, в том числе и на экспериментальных моделях острого панкреатита. **Цель исследования:** провести сравнительную оценку качества моделей острого панкреатита по изменениям концентрации ферментов и С-реактивного белка в крови крыс. **Материалы и методы.** Острый панкреатит моделировали в эксперименте на 20 беспородных белых лабораторных крысах-самцах путем подкапсульного введения неионного детергента тритон Х-100, анионного детергента додецилсульфата натрия или катионного детергента цетилпиридиний-хлорид. В контрольной группе выполняли аналогичную операцию, но вместо раствора детергента животным вводили физиологический раствор. На 1, 5, 9 и 14 сутки от момента моделирования острого панкреатита в сыворотках крови животных определяли активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, альфа-амилазы и С-реактивного белка. **Результаты исследования.** Установлено, что использованные для моделирования панкреатита 5 % концентрации тритона, додецилсульфата натрия и цетилпиридиний хлорида, вызывают у крыс развитие острого асептического панкреатита, отсутствовавшего в контрольной группе крыс, что подтверждено результатами изучения динамики уровней аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, альфа-амилазы и С-реактивного белка в сыворотках крови крыс на все три модели. При попарном сравнении между собой групп крыс с различными моделями острого асептического панкреатита статистически значимых различий между моделями не установлено. Однако следует отдать первенство модели панкреатита, индуцированного додецилсульфатом натрия, в 40 раз менее токсичного, чем цетилпиридиний-хлорид. **Заключение.** В результате проведенной работы подтверждена важность разработки новых моделей моделирования острого панкреатита. И использованные в исследовании модели обеспечили стопроцентную выживаемость подопытных животных, а отобранные биохимические показатели подтвердили развитие во всех экспериментальных группах острого асептического панкреатита. Результаты проведенного исследования могут пригодиться при изучении новых лекарственных препаратов для лечения панкреатита.

Ключевые слова: острый панкреатит, моделирование на крысах, детергенты, тритон Х-100, додецилсульфат натрия, цетилпиридиний хлорид, сыворотка крови, активность ферментов, концентрация С-реактивного белка

Для цитирования: Сайдулаев В.-Х. А., Гаджиева А. Р., Кчибеков Э. А., Плосконос М. В. Сравнительная оценка качества моделей острого панкреатита по изменениям концентрации ферментов и С-реактивного белка в крови у крыс // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 2. С. 138–149. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-138-149>.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE QUALITY OF ACUTE PANCREATITIS MODELS BY CHANGES IN THE CONCENTRATION OF ENZYMES AND C-REACTIVE PROTEIN IN THE BLOOD OF RATS

Vakha-Khazhi A. Saidulaev, Aishat R. Gadzhieva,
Eldar A. Kchibekov, Maria V. Ploskonos
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Acute pancreatitis remains an unsolved problem of abdominal urgent surgery. Therefore, there remains a need for a deep study of the etiology and pathogenesis of acute pancreatitis, including on the basis of modeling acute pancreatitis in the experiment. **The purpose of the study:** to conduct a comparative assessment of the quality of acute pancreatitis models by changes in the concentration of enzymes and C-reactive protein in the blood of rats. **Materials and methods.** Acute pancreatitis was modeled in an experiment on 20 outbred white laboratory male rats by subcapsular administration of the nonionic detergent Triton X-100, the anionic detergent sodium dodecyl sulfate, or the cationic detergent cetylpyridinium chloride. A similar operation was performed in the control group, but instead of the detergent solution, the animals were administered a physiological solution. On days 1, 5, 9, and 14 from the moment of modeling acute pancreatitis, the activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alpha-amylase, and C-reactive protein was determined in the blood serum of the animals. **Results.** It was found that 5 % concentrations of Triton, sodium dodecyl sulfate and cetylpyridinium chloride used to model pancreatitis caused the development of acute aseptic pancreatitis in rats, which was absent in the control group of rats, which was confirmed by the results of studying the dynamics of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alpha-amylase and C-reactive protein levels in rat blood serum in all three models. When pairwise comparing groups of rats with different models of acute aseptic pancreatitis, statistically significant differences between the models were not found. However, according to our observations, the model of pancreatitis induced by sodium dodecyl sulfate should be given priority, as it is forty times less toxic than cetylpyridinium chloride. **Conclusion.** The study confirmed the importance of developing new models for simulating acute pancreatitis. The models used in the study ensured 100 % survival of the experimental animals, and the selected biochemical parameters confirmed the development of acute aseptic pancreatitis in all experimental groups. The results of the study may be useful in studying new drugs for the treatment of pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, modeling on rats, detergent, triton X-100, sodium dodecyl sulfate, cetylpyridinium chloride, blood serum, enzyme activity, concentration of C-reactive protein

For citation: Saidulaev V.-Kh A., Gadzhieva A. R., Kchibekov E. A., Ploskonos M. V. Comparative assessment of the quality of acute pancreatitis models by changes in the concentration of enzymes and C-reactive protein in the blood of rats. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (2): 138–149. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-138-149> (In Russ.).

Введение. В urgentной хирургии брюшной полости панкреатиты занимают третье место следом за аппендицитом и холециститом [1–3]. Среди причин недостаточной изученности проблемы панкреатита есть причины, относящиеся к этиопатогенезу панкреатита, и есть компоненты, касающиеся диагностических и лечебных аспектов заболевания [4–6]. При этом в динамике инфицированного панкреатита широкое распространение получили не только результаты бактериологического исследования или современных высокотехнологичных хроматографических способов изучения микробного спектра возбудителей бактериальной инфекции в поджелудочной железе, но и специфические биохимические и иммунохимические маркеры, уровни которых достоверно коррелируют со степенью тяжести состояния пациента с панкреатитом [7–9].

Исторически одним из простых и доступных биохимических индикаторов, отражающих активность воспалительного процесса в поджелудочной железе, следует признать изучение уровней фермента амилазы в крови больного и диастазы в его моче. В исследованиях, описанных в работах [4, 7], было показано, что высокие значения фермента амилазы отражают только первую фазу течения острого панкреатита (ОП), а развивающийся в дальнейшем деструктивный процесс в ткани поджелудочной железы характеризуется снижением концентрации амилазы, что уменьшает диагностическое значение данного показателя. Следует отметить, что, помимо ОП, существует обширная группа воспалительных заболеваний, сопровождающихся повышенными уровнями амилазы, что существенно снижает диагностическую ценность данного показателя.

Более специфическими маркерами деструктивных процессов в поджелудочной железе могут быть активированные панкреатические ферменты, а также другие токсичные продукты деструкции

и самопереваривания панкреатоцитов, транспортированные при ОП в кровь и перитонеальную жидкость. Сначала пул этих токсикантов вызывает локальные изменения в поджелудочной железе, затем по мере генерализации реакции развиваются нарушения и других паренхиматозных органов, проявляющиеся в расстройствах микроциркуляции и серьезных изменений коагуляционных и иммунологических свойств [10–12].

Все вышеизложенное подтверждает потребность в дальнейших исследованиях этиологии и патогенеза ОП, в том числе и на его экспериментальных моделях острого панкреатита. В настоящее время для моделирования ОП среди лабораторных животных наиболее часто используются крысы. Это обосновывается тем, что эти животные имеют схожую с человеком пищеварительную систему и характер питания. Среди возможных способов моделирования ОП выделяют хирургические и нехирургические способы моделирования панкреатита. К нехирургическим моделям относят индукцию ОП алкоголем, диетой с дефицитом холина, аминокислот, церулеина. К хирургическим причисляют способы моделирования ОП путем воздействия на протоки поджелудочной железы, различные способы эмболизации, воспроизведения на животных аллергических феноменов Швартцмана или Артюса, различные способы моделирования ОП путем механического травмирования поджелудочной железы или воздействием на ее паренхиму собственной желчью животного, скипидаром, кислотами, солями, маслами и другими раздражителями [13–15].

Другой проблемой, возникающей при моделировании ОП на лабораторных животных, является выбор средств оценки качества разработанной модели. Наиболее важные функциональные изменения в поджелудочной железе, как правило, отражают изменения спектра ферментов в крови, моче и кале подопытных животных. К важнейшим биохимическим индикаторам при моделировании ОП относятся альфа-амилаза, липаза, трипсин, трансаминаза, эластаза, гамма-глутамилтранспептидаза и многие другие ферменты. Некоторые ферменты (липаза, трипсин) при остром патологическом процессе в поджелудочной железе считаются «патогенетическими», ферменты типа альфа-амилазы, трансаминазы относятся к «индикаторным», в то время как печеночные ферменты типа аспартат-, аланинаминотрансфераз, лактатдегидрогеназ и других ферментов, синтезируемых в печени, отражают общий метаболический отклик организма на процессы, происходящие при ОП [16–18].

Не утратило значения определение С-реактивного белка (СРБ) панкреатита при ОП [19, 20].

Цель исследования – провести сравнительную оценку качества моделей острого панкреатита по изменениям концентрации ферментов и С-реактивного белка в крови крыс.

Материалы и методы исследования. Исследования на животных выполнены в операционной на территории вивария ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России. ОП моделировали в эксперименте на 20 беспородных белых лабораторных крысах-самцах массой 160–200 г. В рамках экспериментов первичная рандомизация всех экспериментальных животных в группу контроля или эксперимента проводилась методом случайных чисел с помощью генератора «Рандомайзер» (ссылка <https://randomus.ru>). Моделирование ОП проводили по методу Э. С. Гульянц [14] в собственной модификации авторов. Обезболивание животных осуществляли внутривенным введением 5 % раствора Золетила 100 («Virbac», Франция) из расчета 1,5 мг на особь. Крыс поочередно фиксировали к операционному столу. Брюшную полость животного вскрывали разрезом по белой линии живота с соблюдением правил асептики и антисептики. В извлеченную из брюшной полости в операционное поле капсулу хвоста поджелудочной железы с целью моделирования ОП вводили различные виды детергентов в заранее подобранной 5 % концентрации и дозе равной 0,3 мл. Первой экспериментальной группе из 5 крыс подкапсулу железы вводили неионный детергент тритон Х-100. Второй экспериментальной группе из 5 крыс вводили анионный детергент додецилсульфат натрия (ДСН), а в третьей экспериментальной группе 5 крысам вводили катионный детергент цетилпиридиний-хлорид (ЦПХ) в аналогичных концентрации и объеме. В контрольной группе выполняли аналогичную операцию, но вместо раствора детергента животным вводили 0,3 мл стерильного физиологического раствора. Переднюю брюшную стенку всем животным в контрольной и трех опытных группах ушивали наглухо однорядными узловыми швами. Выбранные дозы детергента для моделирования ОП обеспечили выживание всех животных на протяжении двух недель эксперимента. Летальных исходов среди крыс на протяжении проведенного исследования не отмечалось.

Эксперименты на крысах проведены в соответствии с рекомендациями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются в исследовательских и других научных целях» (Strasbourg, 18.03.1986) и одобрены решением Этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России) (протокол № 4 от 19.05.2022).

На 1, 5, 9 и 14 сутки от момента моделирования ОП в сыворотке крови животных контрольной и опытной групп определяли активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), альфа-амилазы и концентрацию СРБ. Активность всех ферментов определяли на биохимическом анализаторе Microlab с набором реагентов ("Vitalab", Нидерланды). Концентрацию СРБ в сыворотке крови измеряли иммунодиффузионным методом в агаре со стандартной антисывороткой производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Чувствительность иммунодиффузионного анализа СРБ составила 3–5 мкг/мл.

Полученные данные обработаны методами описательной статистики с помощью программы Excel и представлены в таблице и графиках медианами (Me) и межквартильным размахом между первым и третьим квартилем. Учитывая, что распределение в группах и подгруппах отличалось от нормального, достоверность различий между группами оценивали по непараметрическому критерию U Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Данные по медианам активностей АЛТ, АСТ, альфа-амилаз и медианам концентраций СРБ в сыворотках крови у животных контрольной и трех экспериментальных групп представлены в таблицах 1–3.

Летальная доза тритон X-100 LD50 для крыс составляет 1 900 мг/кг, летальная доза ДСН LD50 для крыс составляет 1 288 мг/кг, а летальная доза ЦПХ LD50 для крыс составляет 30 мг/кг. С 0,3 мл 5 % раствора тритон X-100, ДСН и ЦПХ в организм крысы попадает только 0,03 мг соответствующего неионного, анионного или катионного детергента, вызывающего только локальную реакцию в ткани поджелудочной железы. Поскольку данные концентрации детергентов не только разрушают структуру панкреатоцитов, но и обеспечивают бактерицидный эффект, при всех трех способах моделирования панкреатита в организме крысы развивается острый асептический панкреатит.

Результаты моделирования ОП путем введения 5 % неионного детергента тритон X-100 и сравнения полученных данных с контрольной группой крыс с операционной травмой печени без признаков панкреатита представлены в таблице 1.

Таблица 1. Значения уровней АЛТ, АСТ, альфа-амилазы и СРБ в сыворотках крови крыс на 1, 5, 9 и 14 сутки эксперимента по моделированию ОП подкапсульной инъекцией в паренхиму поджелудочной железы 5 % неионного детергента тритон X-100 (медиана, межквартильный размах)

Table 1. Values of ALT, AST, alpha-amylase and CRP levels in rat blood serum on days 1, 5, 9 and 14 of an experiment on modeling acute pancreatitis (AP) by subcapsular injection of 5 % non-ionic detergent Triton X-100 into the pancreatic parenchyma (median, interquartile range)

Сутки эксперимента	АЛТ, ед./л Me (Q25 и Q75)	АСТ, ед./л Me (Q25 и Q75)	Альфа-амилаза, Ед./л Me (Q25 и Q75)	СРБ, мкг/мл Me (Q25 и Q75)
Контроль (физраствор), $n = 5$				
1	23,4 [19,2; 26,5]	91,6 [74,5; 104,2]	789,2 [604,6; 925,3]	0,25 [0,21; 0,33]
5	28,3 [17,6; 32,9]	88,8 [80,2; 103,6]	610,2 [397,7; 742,1]	0,15 [0,05; 0,22]
9	22,5 [18,6; 24,8]	67,4 [55,5; 74,4]	542,3 [357,6; 701,4]	0,10 [0,05; 0,15]
14	19,5 [16,2; 23,4]	59,2 [49,6; 63,3]	514,2 [357,1; 699,5]	0,05 [0,00; 0,08]
Модель ОАП с тритон X-100, $n = 5$				
1	59,8 [51,2; 71,9] $p1 < 0,05$	268,3 [228,1; 307,0] $p1 < 0,05$	3776,8 [3064,0; 4171,6] $p1 < 0,05$	3,33 [2,28; 3,50] $p1 < 0,05$
5	75,4 [53,6; 83,2] $p1 < 0,05$	211,0 [190,7; 275,5] $p1 < 0,05$	1660,3 [1271,6; 2717,0] $p1 < 0,05$	1,83 [1,60; 2,66] $p1 < 0,05$
9	47,2 [36,3; 51,1] $p1 < 0,05$	157,4 [102,5; 176,9] $p1 < 0,05$	1060,8 [835,7; 1312,9]	1,07 [0,50; 2,75]

Продолжение таблицы 1

Сутки эксперимента	АЛТ, ед./л Ме (Q25 и Q75)	АСТ, ед./л Ме (Q25 и Q75)	Альфа-амилаза, Ед./л Ме (Q25 и Q75)	СРБ, мкг/мл Ме (Q25 и Q75)
14	29,1 [21,0; 30,5]	90,2 [50,0; 97,3]	1193,7 [1001,3; 1451,2] $p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$	0,15 [0,05; 1,88]

Примечание: $p1 < 0,05$ – отмечены статистически достоверные различия с группой контроля; $p2 < 0,05$ – отмечены статистически достоверные различия с группой ДСН; $p3 < 0,05$ – отмечены статистически достоверные различия с группой ЦПХ

Note: $p1 < 0.05$ – statistically significant differences with the control group; $p2 < 0.05$ – statistically significant differences with the SDS group; $p3 < 0.05$ – statistically significant differences with the CPC group;

При сравнении уровней АЛТ в контрольной группе крыс, получавших при моделировании панкреатита подкапсульную инъекцию стерильного физиологического раствора, с подгруппой, получавшей подкапсульную инъекцию неионного детергента тритон Х-100, установлено статистически достоверное увеличение активности АЛТ в крови крыс в 2,56 раза на 1 сутки эксперимента, в 2,66 раза на 5 сутки эксперимента, в 2,1 раза на 9 сутки эксперимента и статистически незначимое увеличение в 2 раза на 14 сутки эксперимента (табл. 1).

При сравнении уровней АСТ в контрольной группе крыс, получавших при моделировании панкреатита подкапсульную инъекцию стерильного физиологического раствора, с подгруппой, получавшей подкапсульную инъекцию неионного детергента тритон Х-100, установлено статистически достоверное увеличение активности АСТ в крови крыс в 2,93 раза на 1 сутки эксперимента, в 2,38 раза на 5 сутки эксперимента и в 2,34 раза на 9 сутки эксперимента и статистически незначимое увеличение в 1,52 раза на 14 сутки эксперимента (табл. 1).

При сравнении уровней амилазы в контрольной группе крыс, получавших при моделировании панкреатита подкапсульную инъекцию стерильного физиологического раствора, с подгруппой, получавшей подкапсульную инъекцию неионного детергента тритон Х-100, установлено статистически достоверное увеличение активности амилазы в крови крыс в 4,79 раза на 1 сутки эксперимента и в 2,72 раза на 5 сутки эксперимента и в 2,32 раза на 14 сутки эксперимента и статистически незначимое увеличение в 1,96 раза на 9 сутки эксперимента (табл. 1).

При сравнении концентраций СРБ в контрольной группе крыс, получавших при моделировании панкреатита подкапсульную инъекцию стерильного физиологического раствора, с подгруппой, получавшей подкапсульную инъекцию неионного детергента тритон Х-100, установлено статистически достоверное увеличение активности амилазы в крови крыс в 13,3 раза на 1 сутки эксперимента и в 12,2 раза на 5 сутки эксперимента и статистически незначимое увеличение в 10,7 раза на 9 сутки эксперимента и в 3 раза на 14 сутки эксперимента (табл. 1).

Результаты определения концентрации трех ферментов и концентрации С-реактивного белка под влиянием анионного детергента ДСН в динамике острого асептического панкреатита представлены в таблице 2.

Таблица 2. Значения уровней АЛТ, АСТ, альфа-амилазы и СРБ в сыворотках крови крыс на 1, 5, 9 и 14 сутки эксперимента по моделированию ОП подкапсульной инъекцией в паренхиму поджелудочной железы 5 % анионного детергента ДСН

Table 2. Values of ALT, AST, alpha-amylase and CRP levels in rat blood serum on days 1, 5, 9 and 14 of an experiment on modeling acute pancreatitis (AP) by subcapsular injection of 5 % anionic detergent sodium dodecyl sulfate (SDS) into the pancreatic parenchyma (median, interquartile range)

Сутки эксперимента	АЛТ, ед./л Ме (Q25 и Q75)	АСТ, ед./л Ме (Q25 и Q75)	Альфа-амилаза, ед./л Ме (Q25 и Q75)	СРБ, мкг/мл Ме (Q25 и Q75)
Контроль (физиологический раствор), $n = 5$				
1	23,4 [19,2; 26,5]	91,6 [74,5; 104,2]	789,2 [604,6; 925,3]	0,25 [0,21; 0,33]
5	28,3 [17,6; 32,9]	88,8 [80,2; 103,6]	610,2 [397,7; 742,1]	0,15 [0,05; 0,22]
9	22,5 [18,6; 24,8]	67,4 [55,5; 74,4]	542,3 [357,6; 701,4]	0,10 [0,05; 0,15]

Продолжение таблицы 2

Сутки эксперимента	АЛТ, ед/л Ме (Q25 и Q75)	АСТ, ед/л Ме (Q25 и Q75)	Альфа-амилаза, ед/л Ме (Q25 и Q75)	СРБ, мкг/мл Ме (Q25 и Q75)
14	19,5 [16,2; 23,4]	59,2 [49,6; 63,3]	514,2 [357,1; 699,5]	0,05 [0,00; 0,08]
Модель ОАП с тритон X-100, n = 5				
1	70,2 [56,2; 94,2] p1<0,05	349,0 [271,7; 407,2] p1<0,05	4019,1 [2899,7; 5132,8] p1<0,05	2,75 [2,48; 4,98] p1<0,05
5	60,2 [34,9; 83,5] p1 < 0,05	145,4 [133,1; 196,0] p1 < 0,05	1514,6 [1165,8; 2451,3] p1 < 0,05	2,64 [1,60; 2,66] p1 < 0,05
9	57,6 [49,5; 88,7] p1 < 0,05	85,0 [69,8; 107,6]	968,3 [587,1; 1518,6]	1,80 [1,07; 2,75] p1 < 0,05
14	34,6 [29,3; 39,8]	57,7 [36,4; 69,1]	530,5 [383,8; 720,0]	1,22 [0,05; 1,88]

Примечание: p1 < 0,05 – отмечены статистически достоверные различия с группой контроля; p2 < 0,05 – отмечены статистически достоверные различия с группой тритон X-100; p3 < 0,05 – отмечены статистически достоверные различия с группой ЦПХ.

Note: p1 < 0.05 – statistically significant differences with the control group; p2 < 0.05 – statistically significant differences with the Triton X-100 group; p3 < 0.05 – statistically significant differences with the CPC group.

При сравнении уровней АЛТ в контрольной группе крыс, получавших при моделировании панкреатита подкапсульную инъекцию стерильного физиологического раствора, с подгруппой, получавшей подкапсульную инъекцию анионного детергента ДСН, установлено статистически достоверное увеличение активности АЛТ в крови крыс в 3 раза на 1 сутки эксперимента, в 2,13 раза на 5 сутки эксперимента и в 2,56 раза на 9 сутки эксперимента и статистически незначимое увеличение в 1,77 раза на 14 сутки эксперимента (табл. 2).

При сравнении уровней АСТ в контрольной группе крыс, получавших при моделировании панкреатита подкапсульную инъекцию стерильного физиологического раствора, с подгруппой, получавшей подкапсульную инъекцию анионного детергента ДСН, установлено статистически достоверное увеличение активности АСТ в крови крыс в 3,81 раза на 1 сутки эксперимента, в 1,64 раза на 5 сутки эксперимента и статистически незначимое увеличение в 1,26 раза на 9 сутки эксперимента и в 0,97 раза на 14 сутки эксперимента (табл. 2).

При сравнении уровней амилазы в контрольной группе крыс, получавших при моделировании панкреатита подкапсульную инъекцию стерильного физиологического раствора, с подгруппой, получавшей подкапсульную инъекцию анионного детергента ДСН, установлено статистически достоверное увеличение активности амилазы в крови крыс в 5,09 раза на 1 сутки эксперимента и в 2,48 раза на 5 сутки эксперимента и статистически незначимое увеличение в 1,79 раза на 9 сутки эксперимента и в 1,03 раза на 14 сутки эксперимента (табл. 2).

При сравнении концентраций СРБ в контрольной группе крыс, получавших при моделировании панкреатита подкапсульную инъекцию стерильного физиологического раствора, с подгруппой, получавшей подкапсульную инъекцию анионного детергента ДСН, установлено статистически достоверное увеличение активности амилазы в крови крыс в 11 раз на 1 сутки эксперимента, в 17,6 раза на 5 сутки эксперимента и в 18 раз на 9 сутки эксперимента и статистически незначимое увеличение в 24,4 раза на 14 сутки эксперимента (табл. 2).

Результаты определения концентрации трех ферментов и концентрации С-реактивного белка под влиянием катионного детергента ЦПХ в динамике острого асептического панкреатита представлены в таблице 3.

При сравнении уровней АЛТ в контрольной группе крыс, получавших при моделировании панкреатита подкапсульную инъекцию стерильного физиологического раствора, с подгруппой, получавшей подкапсульную инъекцию катионного детергента ЦПХ, установлено статистически достоверное увеличение активности АЛТ в крови крыс в 3,36 раза на 1 сутки эксперимента, в 2,17 раза на 5 сутки эксперимента и в 1,47 раза на 9 сутки эксперимента и статистически незначимое увеличение в 1,12 раза на 14 сутки эксперимента (табл. 3).

При сравнении уровней АСТ в контрольной группе крыс, получавших при моделировании панкреатита подкапсульную инъекцию стерильного физиологического раствора, с подгруппой, получавшей подкапсульную инъекцию катионного детергента ЦПХ, установлено статистически достоверное увеличение активности АСТ в крови крыс в 4,17 раза на 1 сутки эксперимента, в 3 раза на 5 сутки эксперимента и статистически незначимое увеличение в 1,09 раза на 9 сутки эксперимента и в 1,12 раза на 14 сутки эксперимента (табл. 3).

Таблица 3. Значения уровней АЛТ, АСТ, альфа-амилазы и СРБ в сыворотках крови крыс на 1, 5, 9 и 14 сутки эксперимента по моделированию ОП подкапсульной инъекцией в паренхиму поджелудочной железы 5 % катионного детергента ЦПХ

Table 3. Values of ALT, AST, alpha-amylase and CRP levels in rat blood serum on days 1, 5, 9 and 14 of an experiment on modeling acute pancreatitis (AP) by subcapsular injection of 5 % cationic detergent cetylpyridinium chloride (CPC) into the pancreatic parenchyma (median, interquartile range)

Сутки эксперимента	АЛТ, ед/л Me (Q25 и Q75)	АСТ, ед/л Me (Q25 и Q75)	Альфа-амилаза, ед/л Me (Q25 и Q75)	СРБ, мкг/мл Me (Q25 и Q75)
Контроль (физраствор), n = 5				
1	23,4 [19,2; 26,5]	91,6 [74,5; 104,2]	789,2 [604,6; 925,3]	0,25 [0,21; 0,33]
5	28,3 [17,6; 32,9]	88,8 [80,2; 103,6]	610,2 [397,7; 742,1]	0,15 [0,05; 0,22]
9	22,5 [18,6; 24,8]	67,4 [55,5; 74,4]	542,3 [357,6; 701,4]	0,10 [0,05; 0,15]
14	19,5 [16,2; 23,4]	59,2 [49,6; 63,3]	514,2 [357,1; 699,5]	0,05 [0,00; 0,08]
Модель ОАП с тритон X-100, n = 5				
1	78,7 [59,5; 92,8] p1<0,05	381,8 [313,7; 445,9] p1<0,05	5122,8 [3790,6; 6407,0] p1<0,05	3,56 [3,02; 3,90] p1<0,05
5	61,4 [52,5; 71,4] p1<0,05	266,2 [193,0; 287,5] p1<0,05	2159,5 [1116,6; 2652,5] p1<0,05	3,44 [2,43; 4,72] p1<0,05
9	33,1 [29,6; 46,5] p1<0,05	73,8 [45,4; 101,3]	997,9 [794,9; 1299,3] p1<0,05	2,56 [2,50; 3,54] p1<0,05
14	21,8 [17,4; 23,4]	66,4 [55,5; 78,9]	1007,0 [703,6; 1308,3]	1,60 [1,04; 2,82] p1<0,05

Примечание: p1 < 0,05 – отмечены статистически достоверные различия с группой контроля; p2 < 0,05 – отмечены статистически достоверные различия с группой тритон X-100; p3 < 0,05 – отмечены статистически достоверные различия с группой ДСН.

Note: p1 < 0.05 – statistically significant differences with the control group; p2 < 0.05 – statistically significant differences with the Triton X-100 group; p3 < 0.05 – statistically significant differences with the SDS group.

При сравнении уровней амилазы в контрольной группе крыс, получавших при моделировании панкреатита подкапсульную инъекцию стерильного физиологического раствора, с подгруппой, получавшей подкапсульную инъекцию катионного детергента ЦПХ, установлено статистически достоверное увеличение активности амилазы в крови крыс в 6,49 раза на 1 сутки эксперимента, в 3,54 раза на 5 сутки эксперимента и в 1,84 раза на 9 сутки эксперимента и статистически незначимое увеличение в 1,96 раза на 14 сутки эксперимента (табл. 3).

При сравнении концентраций СРБ в контрольной группе крыс, получавших при моделировании панкреатита подкапсульную инъекцию стерильного физиологического раствора, с подгруппой, получавшей подкапсульную инъекцию катионного детергента ЦПХ, установлено статистически достоверное увеличение активности амилазы в крови крыс в 14,24 раза на 1 сутки эксперимента, в 22,93 раза на 5 сутки эксперимента, в 25,6 раза на 9 сутки эксперимента и в 32 раза на 14 сутки эксперимента (табл. 3).

При этом при попарном сравнении между собой групп крыс с различными моделями острого асептического панкреатита не установлено статистически значимых различий по АСТ и АЛТ ни в одной из четырех точек обследования. Это же касается и попарного сравнения сывороточных концентраций СРБ в группах крыс с различными моделями острого асептического панкреатита.

При сопоставлении различных моделей асептического панкреатита после инъекции детергентов различного типа установлено статистически значимое различие только в отношении активности альфа-амилазы на 14 сутки эксперимента при сравнении пары моделей ОП, индуцированного введением тритон X-100 и ДСН, за счет сохраняющихся через 2 недели высоких уровней амилазы после воздействия тритона, в отличие от нормальных уровней на 14 день при моделировании панкреатита крыс воздействием ДСН (табл. 1, рис. 1 и 2).

Наиболее важные функциональные изменения в поджелудочной железе, как правило, отражают изменения спектра ферментов в крови подопытных животных. К важнейшим биохимическим индикаторам при моделировании ОП относятся экскреторные и тканевые ферменты поджелудочной железы типа альфа-амилаз и трансаминаз, в то время как печеночные ферменты типа аспартат-, аланинаминотрансфераз, лактатдегидрогеназ и других ферментов, синтезируемых в печени, отражают общий метаболический отклик организма на процессы, происходящие при ОП [2, 8, 9].

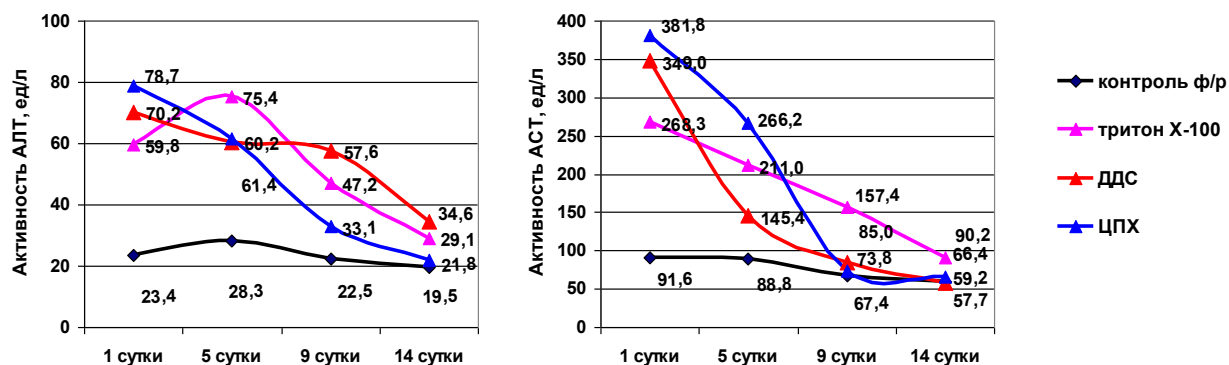


Рисунок 1. Значения уровней АЛТ и АСТ в сыворотках крови крыс на 1, 5, 9 и 14 сутки эксперимента по моделированию ОП подкапсульной инъекцией в паренхиму поджелудочной железы физраствора (контроль) и трех детергентов тритона X-100, ДСН и ЦПХ

Figure 1. Values of ALT and AST levels in rat blood serum on days 1, 5, 9 and 14 of the experiment on modeling acute pancreatitis (AP) by subcapsular injection of saline (control) and three detergents Triton X-100, DDS and CPC into the pancreatic parenchyma

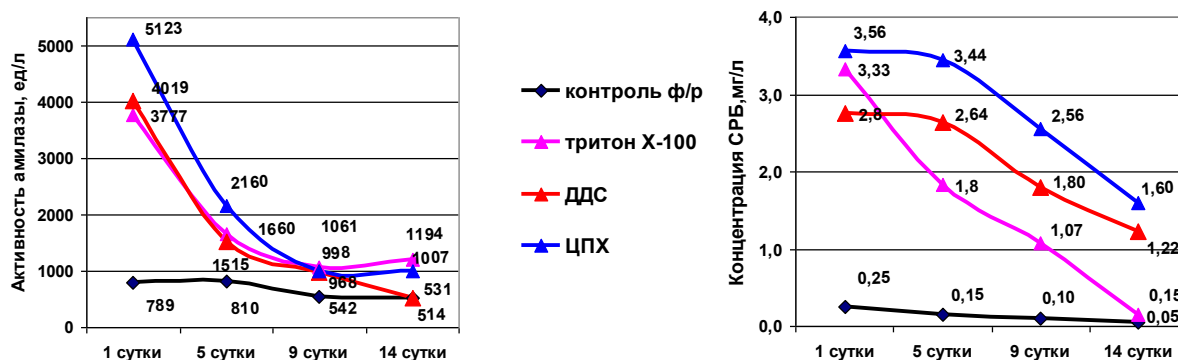


Рисунок 2. Значения уровней альфа-амилазы и СРБ в сыворотках крови крыс на 1, 5, 9 и 14 сутки эксперимента по моделированию ОП подкапсульной инъекцией в паренхиму поджелудочной железы физраствора (контроль) и трех детергентов тритона X-100, ДСН и ЦПХ

Figure 2. Values of alpha-amylase and CRP levels in rat blood serum on days 1, 5, 9 and 14 of an experiment on modeling acute pancreatitis (AP) by subcapsular injection of saline (control) and three detergents Triton X-100, DDS and CPC into the pancreatic parenchyma

Установлено, что использованные для моделирования панкреатита 5 % концентрации тритона, ДСН и ЦПХ вызывают у крыс развитие острого асептического панкреатита, отсутствовавшего в контрольной группе крыс, что подтверждено результатами изучения динамики уровней АСТ, АЛТ, альфа-амилазы и СРБ в сыворотках крови крыс на все три модели. При попарном сравнении между

собой групп крыс с различными моделями острого асептического панкреатита статистически значимых различий между моделями не установлено. Однако следует отдать первенство модели панкреатита, индуцированного ДСН, в 40 раз менее токсичного, чем ЦПХ. Недостатком применения тритона X-100 является то, что, этот неионный детергент, не реагирует напрямую с белками, а лишь образует с ними комплексы, соответственно, процесс солюбилизации мембраны, выхода активаторов протеолитических ферментов и аутолиза поджелудочной железы идет менее активно, что свидетельствует о неполном соответствии этиопатогенезу развития ОП [13–15].

В представленном исследовании применение тритона X-100 в качестве детергента для моделирования ОП у крыс приводило к длительному на протяжении 14 дней повышению активности фермента альфа-амилазы, отсутствующему при использовании в качестве детергента ДСН (табл. 1, рис. 1 и 2). Этот факт свидетельствует о переходе под действием детергента тритона X-100 ОП в хронический и подтверждает правильность выбора в качестве лучшей модели острого асептического перитонита детергент ДСН.

Моделирование ОП путем введения детергентов под капсулу хвоста поджелудочной железы в заранее подобранной 5 % концентрации и дозе равной 0,3 мл на крысу приводит к развитию асептического воспаления в поджелудочной железе. Повреждение железы после введения различных детергентов приводит к развитию энзиматических признаков цитолиза паренхимы и появлению биохимических маркеров воспаления различной степени выраженности.

Считаем, что в основе возникновения патологических изменений в поджелудочной железе после инъекции детергентов различного типа лежат повреждения ацинарной клетки с последующим выходом активированных или самоактивирующихся ферментов в интерстициальную ткань.

Данная модель отличается стабильностью воспроизведения и высокой специфичностью, так как при этом первоначально поражается лишь поджелудочная железа лабораторных животных, а установленные лабораторные сдвиги позволяют подтвердить развитие ОП у крыс.

В биохимическом анализе наиболее важными маркерами в отношении ОП являются нарастание концентрации панкреатических ферментов в крови (в настоящем исследовании – повышение альфа-амилазы), повышение маркеров воспаления, в частности СРБ, и изменения со стороны печеночных ферментов цитолиза АЛТ, АСТ [16–18].

Данная модель может быть рекомендована как универсальная для апробации новых лекарственных средств с целью лечения острого экспериментального панкреатита. Группа отобранных в исследовании биохимических маркеров позволяет оценить не только наличие, но и степень тяжести острого асептического панкреатита в эксперименте у крыс.

Благодаря простоте моделирования и дешевизне необходимых для этой модели реактивов модель острого асептического перитонита с помощью детергента ДСН может быть использована для скрининга эффективности методов лечения ОП.

Заключение. Результаты проведенного исследования обозначили важность разработки новых моделей моделирования острого панкреатита. Использованные модели обеспечили стопроцентную выживаемость подопытных животных, а отобранные биохимические показатели подтвердили развитие во всех экспериментальных группах острого асептического панкреатита. Результаты исследования могут пригодиться при изучении новых лекарственных препаратов для лечения панкреатита.

Раскрытие информации. Авторы заявляют отсутствие видимых и возможных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure. The authors declare the absence of visible and possible conflicts of interest associated with the publication of this article.

Вклад авторов. Авторы сообщают о соответствии 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 report on the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Источник финансирования. Авторы сообщают об отсутствии внешнего финансирования для проведения данного исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors report the lack of external funding for this study and the publication of the article.

Список источников

1. Затевахин И. И., Кириенко А. И., Кубышкин В. А. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 912 с.
2. Российское общество хирургов. Острый панкреатит. Национальные клинические рекомендации. Москва, 2020. 55 с.
3. Багненко С. Ф., Гольцов В. Р., Савелло В. Е., Вашетко Р. В. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы // В помощь практическому врачу. 2015. Т. 174, № 5. С. 86–92.
4. Zheng Z., Ding Y. X., Qu Y. X., Cao F., Li F. A narrative review of the mechanism of acute pancreatitis and recent advances in its clinical management // American Journal of Translational Research. 2021. Vol. 13 (3). P. 833–852.
5. Зурнаджянц В. А., Кчибеков Э. А., Гасанов К. Г., Бондарев В. А., Сайдулаев В. А., Бондарев А. В. Оптимизация диагностических подходов деструктивного панкреатита // Пермский медицинский журнал. 2023. Т. 40, № 4. С. 82–91. doi: 10.17816/pmj40482-91.
6. Горский В. А., Агапов М. А., Хорева М. В. Синдром системной воспалительной реакции и возможный путь коррекции при остром панкреатите // Врач. 2014. № 7. С. 46–49.
7. Мусагалиев А. А., Кчибеков Э. А., Зурнаджянц В. А., Луцева О. А., Коханов А. В. Сравнительная эффективность некоторых современных биохимических маркеров в оценке степени тяжести перитонита // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2018. № 1. С. 56.
8. Патент РФ на изобретение № 2793647. Способ дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреатита / Зурнаджянц В. А., Кчибеков Э. А., Сайдулаев В. А., Абдуллаев А. Я., Кчибеков А. А. Патентообладатель: ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». 2023. Бюл. № 10.
9. Зурнаджянц В. А., Кчибеков Э. А., Мусагалиев А. А., Деточкин А. Н., Воронкова М. Ю. Уровни бактерицидных белков в крови и перитонеальном экссудате у крыс при моделировании гнойного и асептического перитонита // Астраханский медицинский журнал. 2019. Т. 14, № 2. С. 41–50.
10. Долгих В. Т., Ершов А. В., Корпачева О. В., Русаков В. В., Канаева С. А. Повреждающее действие панкреатогенных метаболитов на сердце при остром панкреатите // Клиническая патофизиология. 2017. Т. 23, № 2. С. 51–59.
11. Ибраимов Д. С. Коррекция синдрома системной воспалительной реакции при остром панкреатите / Д.С. Ибраимов // Врач-аспирант. 2017. № 1. С. 108–114.
12. Серебряков А. А., Коханов А. В., Луцева О. А., Таспенова Г. К., Мулдашева Н. Р. Лактоферрин и лактоферрицин в моче и фекалиях у больных с ургентной урологической и хирургической патологией // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 5. С. 71–78. doi: 10.17513/spno.31082.
13. Рогова Л. Н., Ермак М. В., Григорьева Н. В., Экова М. Р., Попов Д. А., Шестернина Н. В., Поветкина В. Н. Сравнительная оценка методов моделирования острого экспериментального панкреатита // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2023. Т. 40, № 4. С. 82–91.
14. Масюкевич А. И., Гарелик П. В. Разработка и обоснование оптимальной модели острого деструктивного панкреатита в эксперименте // Проблемы здоровья и экологии. 2024. Т. 21, № 3. С. 66–74. doi: 10.51523/2708-6011.2024-21-3-09.
15. Назаренко П. М., Конопля А. И., Микаелян П. К., Назаренко Д. П., Локтионов А. Л., Тарасов О. Н., Самгина Т. А., Лойко Е. А., Бушмина О. Н. Экспериментальное моделирование острого панкреатита различной степени тяжести // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2019. Т. 12, № 4. С. 240–247. doi: 10.18499/2070-478X-2019-12-4-240-247.
16. Чукарев В. С., Жидовинов А. А., Коханов А. В., Луцева О. А. Кишечный изофермент щелочной фосфатазы в диагностике абдоминальной хирургической патологии // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 126–137. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.126.136.
17. Луцева О. А., Коханов А. В., Мусагалиев А. А., Кчибеков Э. А. Активность изоферментов щелочной фосфатазы при различных воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Научное обозрение. Медицинские науки. 2019. № 1. С. 26–31.
18. Коханов А. В., Зурнаджан С. А., Мусатов О. В., Луцева О. А., Серебряков А. А., Масленников И. В., Шамрина С. С. Динамика щелочной фосфатазы и ее изоферментов в крови и слезной жидкости кроликов после различных вариантов пластики печени и почки. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2023. Т. 13 (4). С. 35–42. doi: 10.29039/2224-6444-2023-13-4-35-42.
19. Фадеева Н. А., Корнеева И. А., Князев О. В., Парфенов А. И. Биомаркеры активности воспалительных заболеваний кишечника // Терапевтический архив. 2018. № 12. С. 107–111.
20. Чукарев В. С., Луцева О. А., Коханов А. В., Закаев К. Ю., Серебряков А. А., Догадина А. О., Сайдулаева В. А., Мехтиев К. Н., Мулдашева Н. Г. Антимикробный пептид лактоферрицин в сыворотке крови и фекальной эмульсии у больных с ургентной хирургической патологией // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 5. С. 91. doi:10.17513/spno.32035.

References

1. Zatevakhin I. I., Kirienko A. I., Kubyshev V. A. Abdominalnaya khirurgiya. Natsionalnoe rukovodstvo. Kratkoe izdanie = Abdominal surgery. National Guide. Short edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2016: 912 p. (In Russ.).
2. Russian Society of Surgeons. Acute pancreatitis. National Clinical guidelines. M.; 2020. 55 p. (In Russ.).
3. Bagnenko S. F., Goltsov V. R., Savello V. E., Vashetko R. V. Classification of acute pancreatitis: current state of the problem. V pomoshch prakticheskomu vrachu = To help the practicing physician. 2015; 174 (5): 86–92 (In Russ.).
4. Zheng Z., Ding Y. X., Qu Y. X., Cao F., Li F. A narrative review of the mechanism of acute pancreatitis and recent advances in its clinical management. American Journal of Translational Research. 2021; 13 (3): 833–852.
5. Zurnadzhants V. A., Kchibekov E. A., Gasanov K. G., Bondarev V. A., Saidulaev V. A., Bondarev A. V. Optimization of diagnostic approaches of destructive pancreatitis. Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal. 2023; 40 (4): 82–91. doi: 10.17816/pmj40482-91 (In Russ.).
6. Gorsky V. A., Agapov M. A., Khoreva M. V. Systemic inflammatory response syndrome and a possible way of correction in acute pancreatitis. Vrach = Doctor. 2014; 7: 46–49 (In Russ.).
7. Musagaliev A. A., Kchibekov E. A., Zurnadzhants V. A., Lutseva O. A., Kokhanov A. V. Comparative efficacy of some modern biochemical markers in assessing the severity of peritonitis. Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii = Bulletin of Surgical Gastroenterology. 2018; 1: 56 (In Russ.).
8. Zurnadzhants V. A., Kchibekov E. A., Saidulaev V. A., Abdullaev A. Ya., Kchibekov A. A. Method for differential diagnostics of sterile and infected pancreatitis. Patent RF, No. 2793647. 2023 (In Russ.).
9. Zurnadzhants V. A., Kchibekov E. A., Musagaliev A. A., Detochkie A. N., Voronkova M. Yu. Levels of bactericidal proteins in the blood and peritoneal exudate in rats during modeling of purulent and aseptic peritonitis. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2019; 14 (2): 41–50 (In Russ.).
10. Dolgikh V. T., Ershov A. V., Korpacheva O. V., Rusakov V. V., Kanaeva S. A. Damaging effect of pancreatogenic metabolites on the heart in acute pancreatitis. Klinicheskaya patofiziologiya = Clinical pathophysiology. 2017; 23 (2): 51–59.
11. Ibraimov D. S. Correction of systemic inflammatory response syndrome in acute pancreatitis. Vrach–aspirant = Doctor-postgraduate. 2017; 1: 108–114 (In Russ.).
12. Serebryakov A. A., Kokhanov A. V., Lutseva O. A., Taspenova G. K., Muldasheva N. R. Lactoferrin and lactoferricin in urine and feces in patients with urgent urological and surgical pathology. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education. 2021; 5: 71–78. doi: 10.17513/spno.31082 (In Russ.).
13. Rogova L. N., Ermak M. V., Grigorieva N. V., Ekova M. R., Popov D. A., Shesternina N. V., Povetkina V. N. Comparative assessment of methods for modeling acute experimental pancreatitis. Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Volgograd Scientific Medical Journal. 2023; 40 (4): 82–91.
14. Masyukevich A. I., Garelik P. V. Development and justification of the optimal model of acute destructive pancreatitis in the experiment. Problemy zdorov'ya i ekologii = Problems of health and ecology. 2024; 21 (3): 66–74. doi: 10.51523/2708-6011.2024-21-3-09 (In Russ.).
15. Nazarenko P. M., Konoplya A. I., Mikaelyan P. K., Nazarenko D. P., Loktionov A. L., Tarasov O. N., Samgina T. A., Loiko E. A., Bushmina O. N. Experimental modeling of acute pancreatitis of varying severity. Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii = Bulletin of Experimental and Clinical Surgery 2019; 12: 4: 240–247. doi: 10.18499/2070-478X-2019-12-4-240-247 (In Russ.).
16. Chukarev V. S., Zhidovinov A. A., Kokhanov A. V., Lutseva O. A. Intestinal isoenzyme of alkaline phosphatase in the diagnosis of abdominal surgical pathology. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 126–137. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.126.136 (In Russ.).
17. Lutseva O. A., Kokhanov A. V., Musagaliev A. A., Kchibekov E. A. Activity of alkaline phosphatase isoenzymes in various inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki = Scientific Review Medical Sciences. 2019; 1: 26–31 (In Russ.).
18. Kokhanov A. V., Zurnadzhants S. A., Musatov O. V., Lutseva O. A., Serebryakov A. A., Maslennikov I. V., Shamrina S. S. Dynamics of alkaline phosphatase and its isoenzymes in the blood and lacrimal fluid of rabbits after various types of liver and kidney plastic surgery. Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2023; 13 (4): 35–42. doi:10.29039/2224-6444-2023-13-4-35-42 (In Russ.).
19. Fadeeva N. A., Korneeva I. A., Knyazev O. V., Parfenov A. I. Biomarkers of inflammatory bowel disease activity. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive. 2018; 12: 107–111 (In Russ.).
20. Chukarev V. S., Lutseva O. A., Kokhanov A. V., Zakaev K. Yu., Serebryakov A. A., Dogadina A. O., Saidulaeva V. A., Mehtiev K. N., Muldasheva N. G. Antimicrobial peptide lactoferricin in blood serum and fecal emulsion in patients with urgent surgical pathology. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education. 2022; 5: 91. doi: 10.17513/spno.32035 (In Russ.).

Информация об авторах

В. А. Сайдулаев, аспирант кафедры фундаментальной химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0005-7853-0831, e-mail: vahahaji@mail.ru;

А. Р. Гаджиева, аспирант кафедры госпитальной хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0006-9830-592X, e-mail: Gadjieva_aishat1212@mail.ru;

Э. А. Кчибеков, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-9213-9541, e-mail: eldar2376@mail.ru;

М. В. Плосконос, доктор биологических наук, профессор кафедры фундаментальной химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-2505-924X, e-mail: aspirant.asmu@mail.ru.

Information about the authors

M. A. Saidulaev, postgraduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0005-7853-0831, e-mail: vahahaji@mail.ru;

A. R. Gadjieva, postgraduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0006-9830-592X, e-mail: Gadjieva_aishat1212@mail.ru;

E. A. Kchibekov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-9213-9541, e-mail: eldar2376@mail.ru;

M. V. Ploskonos, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-2505-924X, e-mail: aspirant.asmu@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 20.01.2025; одобрена после рецензирования 17.03.2025; принята к публикации 16.06.2025.

The article was submitted 20.01.2025; approved after reviewing 17.03.2025; accepted for publication 16.06.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

Удк 616-002,43-089.001.6

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-150-161>

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ
ХРОНИЧЕСКОЙ СРЕДИННОЙ ГРЫЖИ ЖИВОТА У СВИНЕЙ**

Михаил Андреевич Топчиев¹, Андрей Владимирович Федосеев²,
Андрей Михайлович Топчиев¹, Александр Сергеевич Инютин²

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Рязанский государственный медицинский университет, Рязань, Россия

Аннотация. Чистота тестирования имплантатов и медицинской техники зависит от создания экспериментальной модели **Цель исследования:** создать хроническую модель срединной грыжи для тестирования различных имплантатов или хирургической техники. **Материал и методы.** 23 самки свиньи массой 15–20 кг подверглись хирургическому вмешательству с целью сформировать модель послеоперационной грыжи. Были выделены 2 группы животных: первая – 12 особей и вторая группа 11 особей. Для создания малотравматичной модели грыжи использовали эндоскопическую стойку производства Эндомедиум (Казань, Россия), оптический троакар VISIPOINT (USA) 5–12 mm AutoSuture с лапароскопом. Для тестирования биологического имплантата выбрана аутокожа (патент РФ на изобретение № 2022103233 от 09.02.2022). Также проведено тестирование аппаратного устройства (вытяжного механизма) (патент РФ на изобретение № 2022131316 от 28.07.2023). **Результаты.** Через 30 дней в обеих группах диастаз соответствовал грыже W3. В первой группе (основная – 12 особей) он составил в среднем $13,14 \pm 1,33$ см ($M \pm m$). Площадь грыжевых ворот колебалась в обеих группах от $291,55 \pm 37,35$ до $666,6666$ см². Во второй группе (11 особей) диастаз соответствовал в среднем $12,8 \pm 1,29$ см ($M \pm m$) при площади $274,02 \pm 38,55$ см ($M \pm m$). Летальности в обеих группах не зарегистрировано. При анализе результатов в течение первой недели у одного животного из первой группы произошла полная эвентрация в нижнем углу раны, которая была ушита. У трех животных отмечено нагноение раны со вскрытием гноя. В течение второй недели у одного животного второй группы зафиксировано локальное нагноение около прорезавшей лигатуры, у трех особей, у которых вскрывали гнойник, определялись инфильтраты в проекции послеоперационного рубца. В течение третьей и четвертой недели у этих трех животных фиксировали наличие инфильтрата в проекции послеоперационного рубца. На втором этапе эксперимента перед грыжесечением после выкраивания кожного лоскута у этих трех животных были обнаружены хронические абсцессы. В первой группе осложнений не было. **Заключение.** Созданная хроническая модель грыжи малоинвазивным методом имеет все элементы послеоперационной грыжи W3, имеет меньшие послеоперационные осложнения в зоне ее формирования что способствует более благоприятному условию для тестирования имплантатов и хирургической техники.

Ключевые слова: послеоперационная вентральная грыжа, моделирование грыжи, тестирование имплантата и медицинской техники

Для цитирования: Топчиев М. А., Федосеев А. В., Топчиев А. М., Инютин А. С. Экспериментальная модель хронической срединной грыжи живота у свиней // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 2. С. 150–161. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-150-161>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**EXPERIMENTAL MODEL OF CHRONIC MEDIAN
ABDOMINAL HERNIA IN PIGS**

Mikhail A. Topchiev¹, Andrey V. Fedoseev²,
Andrey M. Topchiev¹, Alexander S. Inyutin²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Abstract. The purity of testing of implants and medical equipment depends on the creation of an experimental model. **The purpose of the study:** to create a chronic model of a median hernia for testing various implants or surgical

techniques. **Material and methods.** 23 female pigs weighing 15-20 kg underwent surgery to induce a postoperative hernia model. 2 groups were identified. To create a low-traumatic hernia model, an endoscopic stand manufactured by Kazan, an optical trocar VISIPOINT 5-12 mm AutoSuture with a laparoscope were used. To test the biological implant, an autotranscuted skin was chosen (Russian patent for the invention No. 2022103233 / 09.02.2022). A hardware device (exhaust mechanism) was also tested (Russian patent for the invention No. 2022131316 / 28.07.2023). **Results.** After 30 days in both groups, diastasis corresponded to hernia W3. In the first group (main - 12 individuals), it averaged 13.14 ± 1.33 cm ($M \pm m$). The hernia gate area ranged in both groups from 296.53 ± 43.32 to 666.6666 square centimeters. In the second group (11 individuals), diastasis corresponded to an average of 14.34 ± 1.33 cm ($M \pm m$) with an area of 296.53 ± 43.32 . There was no mortality in both groups. When analyzing the results during the first week, the 1st animal had a complete evisceration in the lower corner of the wound, which was sutured. In three animals, suppuration of the wound with the opening of the abscesses. During the second week, one animal of the second group had local suppuration near the cutting ligature, and in three animals in which abscesses were opened, infiltrates were detected in the projection of the postoperative scar. During the third and fourth week, the presence of infiltrate in the projection of postoperative was recorded in these three animals. At the second stage of the experiment, chronic abscesses were found in these three animals before herniation after cutting out the skin flap. There were no complications in the first group. **Conclusion.** The created chronic model of a minimally invasive hernia has all the elements of a W3 postoperative hernia, has fewer postoperative complications in the area of its formation, which contributes to a more favorable condition for testing implants and surgical techniques.

Key words: postoperative ventral hernia, hernia modeling, implant and medical equipment testing

For citation: Topchiev M. A., Fedoseev A.V., Topchiev A. M., Inyutin A. S. Experimental model of chronic median abdominal hernia in pigs. Astrakhan Medical Journal. 2025: 20 (2): 150–161. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-150-161> (In Russ.).

Введение. Поиск новых методик для тестирования как хирургической техники, так и различных имплантатов связан с предложенными многими авторами несовершенными экспериментальными моделями, от которых зависит чистота эксперимента.

Цель: создать хроническую модель срединной грыжи для тестирования различных имплантатов или хирургической техники.

Актуальность темы. Поиск и внедрение новых методов пластики передней брюшной стенки при гигантских вентральных грыжах требует проведения экспериментальных исследований, в основе которых лежит моделирование грыжевого выпячивания, что делает актуальными разработки в этом направлении.

Работы по использованию разных видов животных говорят о том, что наиболее часто практикуется участие в эксперименте крыс [1–3], кроликов [4–6], свиней [7–9].

При создании модели вентральной грыжи многие авторы отмечают, что они создают так называемый «острый» дефект брюшной стенки после рассечения и сшивания тканей. Наблюдение *in vitro* показало, что размеры грыжевого выпячивания и, следовательно, дефекта в передней брюшной стенке зависят от внутрибрюшного давления [10]. Однако созданный «острый» дефект брюшной стенки не отражает состояния хронической грыжи, возникающей после лапаротомных разрезов. Приспособление органов брюшной полости и давления в ней также имеют различия. Более того, при создании модели грыжи многие исследователи отмечают инфекционные осложнения со стороны передней брюшной стенки, что делает эксперимент не «чистым» при тестировании как имплантатов, так и хирургической техники [11–13].

Поэтому создание реальной модели грыжи, которая должна быть надежной при тестировании различных имплантатов и методик и простой при ее моделировании, является немаловажным.

Материал и методы. Экспериментальные исследования были проведены в виварии центральной научной исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Рязанского Государственного медицинского университета Минздрава России согласно проекту инициативной научно-исследовательской работы с участием кафедр общей хирургии, с курсом последипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханского Государственного медицинского университета Минздрава России федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов по утверждению заседания научно-планового Совета Рязанского государственного медицинского университета 22.06.2023, а также заседанию биоэтической комиссии (протокол № 87 от 13.12.2023).

Для создания модели срединной послеоперационной грыжи были задействованы 23 самки свиньи массой 15–20 кг, которые были разделены на две группы. В первую (основную) группу вошли 12 особей, которым проводили эндоскопическую манипуляцию по созданию модели грыжи (заявка

на изобретение: регистрационный № 2025100062 от 09.01.2025). Использовали эндоскопическую стойку производства Эндомедиум (Казань, Россия), оптический троакар “VISIPOINT 5–12 mm AutoSuture” с лапароскопом (USA). Во вторую (контрольную) группу вошли 11 животных, которым моделировали послеоперационную грыжу традиционным методом, то есть срединным доступом, не вскрывая брюшину, рассекая только кожу, подкожно-жировую клетчатку и апоневроз с последующим ушиванием только кожи узловыми швами.

Для тестирования биологического имплантата была выбрана аутокожа, полученная путем иссечения ее над местом грыжевого выпячивания и подготовкой ее к пластике (патент РФ на изобретение № 2022103233 от 09.02.2022).

Также проведено тестирование по подготовке анатомических структур передней брюшной стенки с использованием ботулотоксина типа А и вытяжного устройства (патент РФ на изобретение № 2022131316 от 28.07.2023).

Процедура анестезии и обезболивания. Операции проводили под ингаляционным наркозом (севоран в дозе МАК 2–2,5 % по объему) и общей анестезией (золетил-100 внутримышечно, 15 мг/кг) с соблюдением правил асептики.

Анестезию контролировали непрерывным мониторингом электрокардиограммы, артериального давления, капнометрии и минутным объемом дыхания.

В качестве обезболивания в послеоперационном периоде использовали раствор кеторола 10 мг/кг/сут. Антибактериальную терапию проводили цефтриаксоном в дозе 50–75 мг/кг 1 раз в сутки в/м.

Способ формирования экспериментальной модели срединной вентральной послеоперационной грыжи. Животному производится продольный разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки длиной 12 мм по срединной линии живота в 3 см ниже мечевидного отростка.

Далее через указанный разрез вводится оптический троакар “Visiport” с лапароскопом, что обеспечивает постоянный визуальный контроль при создании эндоскопического доступа. Оптический троакар вводится до предбрюшинного пространства (рис. 1).

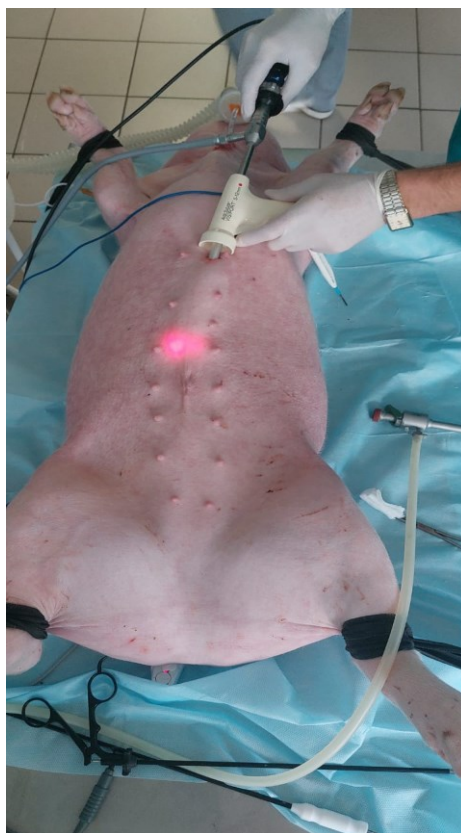


Рисунок 1. Введенный в рану эпигастральной области оптический троакар “Visiport 12 mm” с лапароскопом. Эксперимент № 6

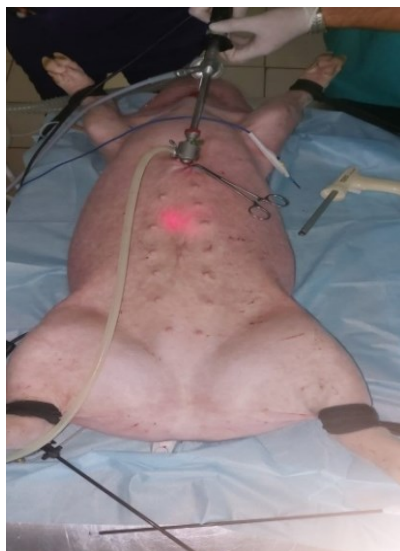
Figure 1. Inserted “Visiport 12 mm” optical trocar with laparoscope into the epigastric wound. Experiment No. 6

С помощью оптического троакара выполняется мобилизация предбрюшинного пространства до пупка (рис. 2).



Рисунок 2. Мобилизация предбрюшинного пространства с помощью оптического троакара до пупка
Figure 2. Mobilization of the preperitoneal space using an optical trocar to the navel

После чего производится смена оптического троакара на лапароскопический троакар со штуцером для подсоединения шланга подачи газа от инсуффлятора (рис. 3а, б).



а



б

Рисунок 3 (а, б). Смена оптического троакара на лапароскопический троакар со штуцером для подсоединения шланга подачи газа от инсуффлятора

Figure 3 (a, b). Change of optical trocar to laparoscopic trocar with connector for connection of gas supply hose from insufflator

Газ подается в мобилизованное преперитонеальное пространство, куда по срединной линии живота в 2 см над пупком под контролем оптики лапароскопа вводится лапароскопический троакар диаметром 5 мм. Далее через введенный троакар в направлении первого троакара проводится монополярный лапароскопический электрод в форме крючка (рис. 4).

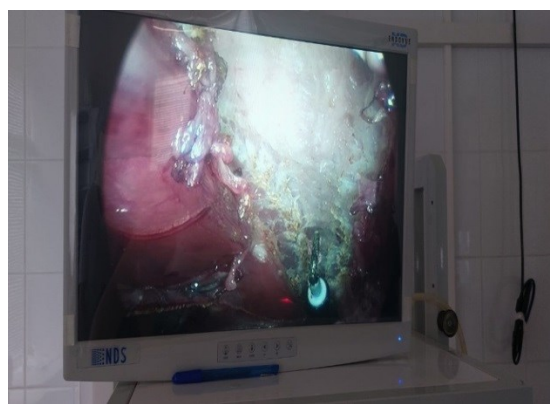


Рисунок 4. Введение второго лапароскопического троакара с монополярным лапароскопическим электродом. Эксперимент № 6
Figure 4. Introduction of a second laparoscopic trocar with a monopolar laparoscopic electrode. Experiment No. 6

Затем выполняется рассечение белой линии живота на всем протяжении между двумя троакарами в режиме резания электрокоагулятора (рис. 5а, б).



а



б

Рисунок 5. (а, б). Этапы рассечения мышечно-апоневротических структур по средней линии. Эксперимент № 6
Figure 5. (a, b). Stages of dissection of musculoaponeurotic structures along the midline. Experiment No. 6

Инструменты извлекаются, операционные раны ушиваются.

Созданная реальная модель грыжи живота для тестирования различного рода имплантатов, а также хирургической техники имеет следующие преимущества:

- быстрота, минимальная травматичность выполнения операции;
- минимальное повреждение кожных покровов, что полностью исключает эвентрацию внутренних органов в послеоперационном периоде и минимизирует инфицирование раны;
- возможность воспроизвести модель срединной вентральной грыжи «неоперационного» генеза.

Результаты способа моделирования послеоперационной срединной вентральной грыжи.

У всех экспериментальных животных (как с эндоскопической, так и открытой моделью) развилась клинически значимая грыжа (рис. 6).



Рисунок 6. Сформированная послеоперационная грыжа через 30 дней после операции. Эксперимент № 6
Figure 6. Formed postoperative hernia 30 days after surgery. Experiment No. 6

У всех животных незначительно присутствовали единичные спайки в грыжевом мешке.

Размеры грыжевого дефекта колебались от 10,8 см × 20,1 до 16,1 × 23,5 см. То есть минимальная ширина диастаза составила 10,8 см при максимальных размерах диастаза 16,1 см. Среднее значение показателей ширины грыжевых ворот составило $13,14 \pm 1,33$ см ($M \pm m$), а длины – $21,75 \pm 1,23$ см ($M \pm m$). При этом площадь грыжевых ворот составляла в среднем от $291,55 \pm 37,35$ см² ($M \pm m$), (табл. 1).

Таблица 1. Параметры грыжевых ворот, сформированной послеоперационной грыжи по предложенному способу ($M \pm m$)

Table 1. Parameters of the hernial gate formed by the postoperative hernia according to the proposed method ($M \pm m$)

Номер опыта	Ширина грыжевых ворот (см)	Длина грыжевых ворот (см)	Площадь (S) (см ²)
1	12,1	20,1	243,21
2	10,8	22,3	240,84
3	14,4	20,5	288,72
4	13,8	22,8	314,64
5	14,8	20,3	300,44
6	11,4	21,8	248,52
7	16,1	20,1	323,61
8	13,4	22,3	298,82
9	11,8	23,4	276,12
10	16,1	23,5	378,75
11	12,8	21,7	277,76
12	13,9	22,1	307,19

В результате моделирования получается выпячивание, похожее на послеоперационную вентральную грыжу человека. При этом сохраняются все анатомические структуры послеоперационной грыжи человека, то есть грыжевой мешок, грыжевое содержимое с висцеральными спайками и фиброзным заживляющим кольцом (рис. 7).

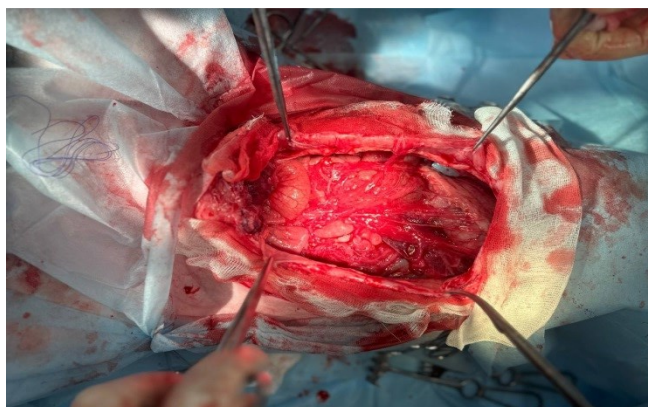


Рисунок 7. Вид грыжевых ворот после иссечения грыжевого мешка
Figure 7. Hernial orifice view after hernia sac excision

При формировании грыжевого дефекта обычным способом его параметры составили соответственно номеру опыта.

Размеры грыжевого дефекта колебались от 10,9 см × 18,8 до 14,8 × 24,2 см. То есть минимальная ширина диастаза составила 10,9 см при максимальных размерах диастаза 14,8 см. Среднее значение показателей ширины грыжевых ворот составило $12,8 \pm 1,29$ см ($M \pm m$), а длины – $21,35 \pm 1,48$ см ($M \pm m$). При этом площадь грыжевых ворот составляла в среднем от $274,02 \pm 38,55$ см² ($M \pm m$) (табл. 2).

Таблица 2. Параметры грыжевых ворот, сформированной послеоперационной грыжи по традиционному способу ($M \pm m$)

Table 2. Parameters of the hernial gate formed by the postoperative hernia according to the traditional method ($M \pm m$)

Номер опыта	Ширина грыжевых ворот (см)	Длина грыжевых ворот (см)	Площадь (S) (см ²)
13	12,1	21,3	257,73
14	11,3	22,6	255,38
15	14,4	21,1	303,84
16	13,7	20,8	284,96
17	14,8	21,0	310,80
18	10,9	19,8	215,82
19	11,8	21,5	253,70
20	12,4	20,4	252,96
21	13,4	23,4	313,56
22	11,8	18,8	221,84
23	14,2	24,2	343,64

Таким образом, при моделировании хронической модели грыжи в обеих группах диастаз апоневроза соответствовал грыже W3.

При мониторинге симптомов/сигналов было установлено, что в течение первой недели у одного животного произошла полная эвентрация в нижнем углу раны, которая была устранена. У трех животных отмечено нагноение раны со вскрытием гнойников. Все подопытные особи относились ко второй группе. В первой группе животных осложнений не зафиксировано.

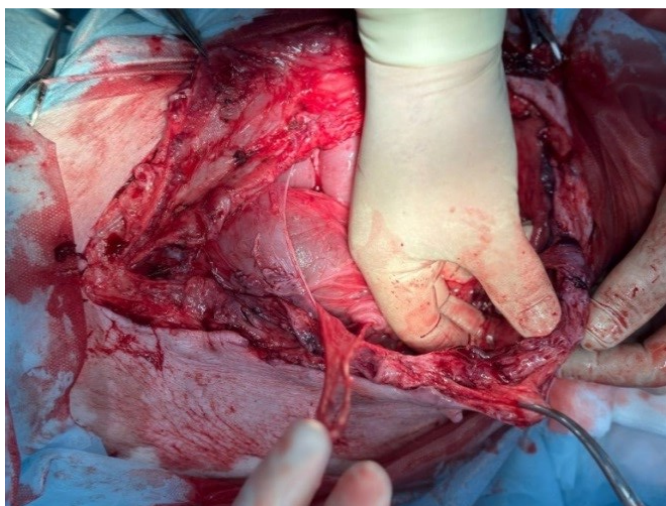
В течение второй недели у одного животного второй группы наблюдалось локальное нагноение около прорезавшей лигатуры. У трех особей, у которых вскрывали гнойник, определялись инфильтраты в проекции послеоперационного рубца. В течение третьей и четвертой недель у указанных животных второй группы фиксировали наличие инфильтрата в проекции послеоперационного рубца, хотя размеры его стали меньше. На втором этапе эксперимента перед грыжесечением после выкраивания кожного лоскута у этих трех животных были обнаружены хронические абсцессы. После вскрытия и иссечения грыжевого мешка в брюшной полости наблюдали выраженный спаечный процесс в этой группе. (рис. 8а-в).



а



б



в

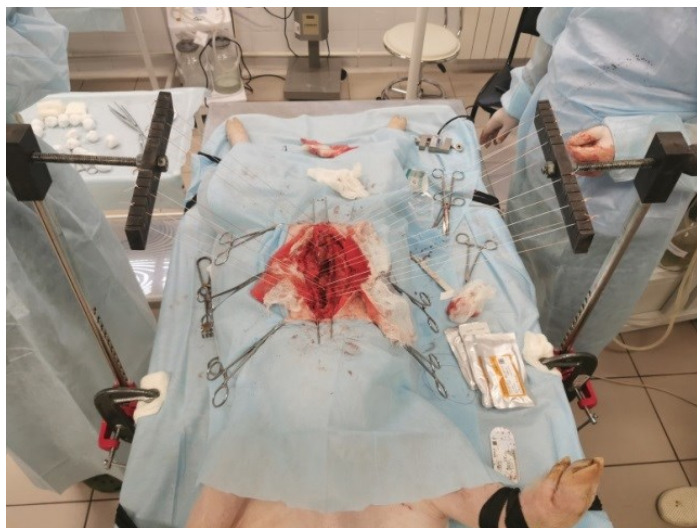
Рисунок 8 (а, б, в). Вид грыжевого выпячивания, передней брюшной стенки, органов в грыжевом мешке после создания модели грыжи обычным способом. Эксперимент № 23
Figure 8 (a, b, c). Type of hernial protrusion, anterior abdominal wall, organs in the hernial sac after creating a hernia model in the usual way. Experiment No. 23

Преимуществами эндоскопического моделирования срединной грыжи являются:

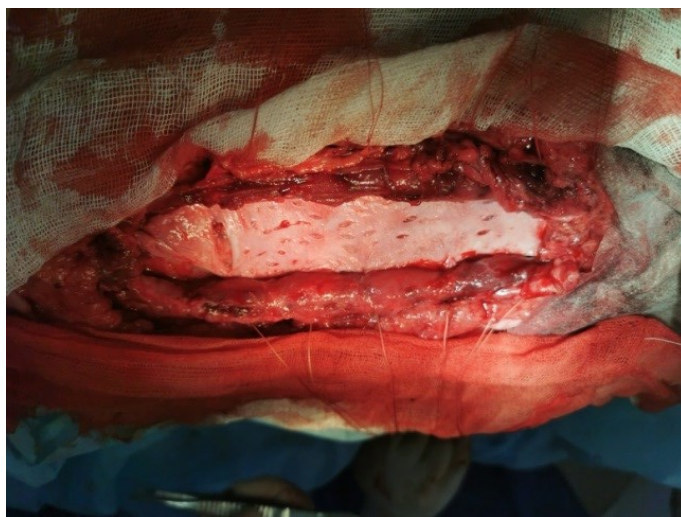
- значительное сокращение времени операции;
- уменьшение травматичности тканей, в том числе и кожных покровов, за счет минимальных разрезов на ней, полностью исключающих эвентрацию внутренних органов в послеоперационном периоде и минимизирующих инфицирование раны;

- возможность воспроизвести модель срединной вентральной грыжи «неоперационного генеза».

Созданную модель грыжи в обеих группах использовали для тестирования вытяжного устройства для подготовки анатомических структур передней брюшной стенки перед пластикой, а также биологического имплантата (деэпителизированной аутодермы, подготовленной для имплантации в насыщенной кислородом перфторуглеродной эмульсии с антибиотиком), предназначенного для укрепления анатомических структур [14, 15] (рис. 9а, б).



а



б

Рисунок 9 (а, б). Тестирование аппаратного вытяжения и дезэпителизированной аутодермы после грыжесечения

Figure 9 (a, b). Testing of hardware traction and de-epithelialized autoderma after herniation

При этом группа особей, у которых создана эндоскопическая модель грыжи, была более благоприятна для тестирования, особенно биологической ткани. Это связано с отсутствием воспаления тканей в области передней брюшной стенки и брюшной полости.

Обсуждение. Наиболее известным способом моделирования срединной вентральной грыжи в эксперименте является создание мышечно-апоневротического дефекта путем продольного послойного рассечения тканей передней брюшной стенки животного до брюшины по срединной линии

с последующим ушиванием кожи. Со временем у животного формируется грыжевое выпячивание, имитирующее послеоперационную грыжу. Однако предложенные технические варианты моделирования имеют недостатки: травматичность, вероятность инфицирования кожного шва и эвентрации внутренних органов, образование недостаточного дефекта в передней брюшной стенке в послеоперационном периоде в течение 30 дней [15].

Результаты настоящего исследования показали, что у всех животных образовалось стабильное выпячивание, а размеры полученной площади в обеих группах не выявили существенных различий.

При создании малоинвазивной модели грыжи дефект в передней брюшной стенке составил в среднем $13,14 \pm 1,33$ см ($M \pm m$), что по классификации соответствует грыже W3, при площади грыжевого дефекта $291,55 \pm 37,35$ см² ($M \pm m$). Образовавшееся фиброзное кольцо по ходу рассеченных тканей соответствует грыжевым воротам послеоперационной грыжи.

В то же время наблюдение по времени показало, что в первой группе отсутствовали такие осложнения, как эвентрация, нагноение и образование абсцессов.

Все это при тестировании, особенно имплантатов, создавало благоприятные условия в эксперименте в группе животных с эндоскопическим моделированием послеоперационной грыжи.

Заключение. Созданная реальная малоинвазивная модель срединной грыжи живота для тестирования различного рода имплантатов, а также хирургической техники имеет преимущества, которые заключаются в быстроте вмешательства и минимальной травматичности выполнения операции. Незначительное повреждение кожных покровов полностью исключает эвентрацию внутренних органов в послеоперационном периоде и минимизирует инфицирование раны, позволяя воспроизвести модель срединной вентральной грыжи «неоперационного» генеза.

Раскрытие информации. Авторы заявляют отсутствие видимых и возможных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure. The authors declare the absence of visible and possible conflicts of interest associated with the publication of this article.

Вклад авторов. Авторы сообщают о соответствии своего авторства международным критериям ICMJE. Топчиев А. М., Топчиев М. А.: руководство, управление проектом, подготовка первоначального проекта. Федосеев А. В.: рецензирование и редактирование. Инютин А. С.: дизайн. Топчиев А. М.: сбор, анализ и интерпретация результатов работы.

Authors' contribution. The authors report on the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria. Topchiev A.M., Topchiev M. A.: management, project management, preparation of the initial project. Fedoseev A.V.: reviewing and editing. Inyutin A. S.: design. Topchiev A.M.: collection, analysis and interpretation of the results of the work.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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. de VriesReilingh T. S., van Goor H., Koppe M. J., Bodegom M. E., Hendriks T., Bleichrodt R.P. Interposition of polyglactin mesh does not prevent adhesion formation between viscera and polypropylene mesh // *Journal of Surgical Research*. 2007. Vol. 140. P. 27–30.
2. Silva W. D., Fagundes D. J., Seidel A. C., Taha M. O. Animal model of chronic abdominal hernia in rabbit // *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2009 Jul-Aug. Vol. 24 (4). P. 256–261. doi: 10.1590/s0102-86502009000400003. PMID: 19705023.
3. Bellón J. M., Rodríguez M., García-Honduvilla N., Pascual G., Buján J. Partially absorbable meshes for hernia repair offer advantages over nonabsorbable meshes // *American Journal of Surgery*. 2007. Vol. 194. P. 68–74.
4. Judge T. W., Parker D. M., Dinsmore R. C. Abdominal wall hernia repair: a comparison of sepramesh and parietex composite mesh in a rabbit hernia model // *Journal of the American College of Surgeons*. 2007. Vol. 204. P. 276–281.
5. García-Ureña M. A., Vega Ruiz V., Díaz Godoy A., Báez Perea J. M., Marín Gómez L. M., Carnero Hernández F. J., Velasco García M. A. Differences in polypropylene shrinkage depending on mesh position in an experimental study // *American Journal of Surgery*. 2007. Vol. 193. P. 538–542.
6. Silverman R. P., Li E. N., Holton L. H., Sawan K. T., Goldberg N. H. Ventral hernia repair using allogenic acellular dermal matrix in a swine model // *Hernia*. 2004. Vol. 8. P. 336–342.
7. Zieren J., Proske J. M., Neuss H., Paul M., Müller J. M. Trevira: a new polyester implant for the treatment of incisional hernia. Results of an experimental study // *Annales Chirurgiae*. 2004. Vol. 129. P. 343–346.

8. Kramer K., Senninger N., Herbst H., Probst W. Effective prevention of adhesions with hyaluronate // *Archives of Surgery*. 2002. Vol. 137. P. 1313–1314.
9. Knook M. T., van Rosmalen A. C., Yoder B. E., Kleinrensink G. J., Snijders C. J., Looman C. W., van Steensel C. J. Optimal mesh size for endoscopic inguinal hernia repair: a study in a porcine model // *Surgical Endoscopy*. 2001. Vol. 15. P. 1471–1477.
10. DuBay D. A., Choi W., Urbanek M. G., Wang X., Adamson B., Dennis R. G., Kuzon W. M., Franz M. G. Incisional herniation induces decreased abdominal wall compliance via oblique muscle atrophy and fibrosis // *Annals of Surgery*. 2007. Vol. 245. P. 140–146.
11. DuBay D. A., Wang X., Adamson B., Kuzon W. M., Dennis R. G., Franz M. G. Progressive fascial wound failure impairs subsequent abdominal wall repairs: a new animal model of incisional hernia formation // *Surgery*. 2005. Vol. 137. P. 463–471.
12. Carvalho Z. M., Fagundes D. J., Rodrigues O. R., Shimidht Jr. A Incisional hernia: an experimental model in rabbits // *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2001. Vol. 16. P. 82–85.
13. Топчиев А. М., Федосеев А. В., Протасов А. В., Топчиев М. А., Паршин Д. С., Инютин А. С., Мухтаров И. А. Оценка эффективности подготовки передней брюшной стенки с целью пластики ее дефектов в эксперименте // *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал)*. 2024. Т. 8 (3). С. 14–21. <https://doi.org/10.17116/operhirurg2024803114>.
14. Топчиев А. М., Протасов А. В., Топчиев М. А., Федосеев А. В., Паршин Д. С., Мурзов В. А. Способ подготовки и возможности применения аутодермы в пластической хирургии при дефектах передней брюшной стенки // *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2023. Т. 3. С. 71–77. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202303171>.
15. Sambit Sahoo, Andrew R. Baker, Ivy N. Haskins, David M. Krpata, Michael J. Rosen, Kathleen A. Derwin. Development of a critical-sized ventral hernia model in the pig // *Surgery Research*. 2017 Apr. Vol. 210. P. 115–123. doi: 10.1016/j.jss.2016.10.026.

References

1. de VriesReilingh T. S., van Goor H., Koppe M. J., Bodegom M. E., Hendriks T., Bleichrodt R. P. Interposition of polyglactin mesh does not prevent adhesion formation between viscera and polypropylene mesh. *Journal of Surgical Research*. 2007; 140: 27–30.
2. Silva W. D., Fagundes D. J., Seidel A. C., Taha M. O. Animal model of chronic abdominal hernia in rabbit. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2009 Jul-Aug.; 24 (4): 256–261. doi: 10.1590/s0102-86502009000400003. PMID: 19705023.
3. Bellón J. M., Rodríguez M., García-Honduvilla N., Pascual G., Buján J. Partially absorbable meshes for hernia repair offer advantages over nonabsorbable meshes. *American Journal of Surgery*. 2007; 194: 68–74.
4. Judge T. W., Parker D. M., Dinsmore R. C. Abdominal wall hernia repair: a comparison of sepramesh and parietex composite mesh in a rabbit hernia model. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007; 204: 276–281.
5. García-Ureña M. A., Vega Ruiz V., Díaz Godoy A., Báez Perea J. M., Marín Gómez L. M., Carnero Hernández F. J., Velasco García M. A. Differences in polypropylene shrinkage depending on mesh position in an experimental study. *American Journal of Surgery*. 2007; 193: 538–542.
6. Silverman R. P., Li E. N., Holton L. H., Sawan K. T., Goldberg N. H. Ventral hernia repair using allogenic acellular dermal matrix in a swine model. *Hernia*. 2004; 8: 336–342.
7. Zieren J., Proske J. M., Neuss H., Paul M., Müller J. M. Trevira: a new polyester implant for the treatment of incisional hernia. Results of an experimental study. *Annales Chirurgiae*. 2004; 129: 343–346.
8. Kramer K., Senninger N., Herbst H., Probst W. Effective prevention of adhesions with hyaluronate. *Archives of Surgery*. 2002; 137: 1313–1314.
9. Knook M. T., van Rosmalen A. C., Yoder B. E., Kleinrensink G. J., Snijders C. J., Looman C. W., van Steensel C. J. Optimal mesh size for endoscopic inguinal hernia repair: a study in a porcine model. *Surgical Endoscopy*. 2001; 15: 1471–1477.
10. DuBay D. A., Choi W., Urbanek M. G., Wang X., Adamson B., Dennis R. G., Kuzon W. M., Franz M. G. Incisional herniation induces decreased abdominal wall compliance via oblique muscle atrophy and fibrosis. *Annals of Surgery*. 2007; 245: 140–146.
11. DuBay D. A., Wang X., Adamson B., Kuzon W. M., Dennis R. G., Franz M. G. Progressive fascial wound failure impairs subsequent abdominal wall repairs: a new animal model of incisional hernia formation. *Surgery*. 2005; 137: 463–471.
12. Carvalho Z. M., Fagundes D. J., Rodrigues O. R., Shimidht Jr. A Incisional hernia: an experimental model in rabbits. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2001; 16: 82–85.
13. Топчиев А. М., Федосеев А. В., Протасов А. В., Топчиев М. А., Паршин Д. С., Инютин А. С., Мухтаров И. А. Evaluation of the effectiveness of preparation of the anterior abdominal wall for the purpose of plasty of its defects in the experiment. *Operative surgery and clinical anatomy (Pirogov Scientific Journal)*. 2024; 8 (3): 14–21. <https://doi.org/10.17116/operhirurg2024803114>.
14. Топчиев А. М., Протасов А. В., Топчиев М. А., Федосеев А. В., Паршин Д. С., Мурзов В. А. Method of preparation and possibility of using autoderm in plastic surgery for defects of the anterior abdominal wall. *Plastic surgery and aesthetic medicine*. 2023; 3: 71–77. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202303171>.

15. Sambit Sahoo, Andrew R. Baker, Ivy N. Haskins, David M. Krpata, Michael J. Rosen, Kathleen A. Derwin. Development of a critical-sized ventral hernia model in the pig. *Surgery Research*. 2017 apr: 210: 115–123. doi: 10.1016/J.JSS.2016.10.026.

Сведения об авторах

М. А. Топчиев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-9162-7831, e-mail: topchievma@mail.ru;

А. В. Федосеев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, травматологии и ортопедии, Рязанский государственный медицинский университет, Рязань, Россия, ORCID: 0000-0002-6941-1997, e-mail: colobud@yandex.ru;

А. М. Топчиев, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-8402-1009, e-mail: Andrei_093@bk.ru;

А. С. Инютин, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии, травматологии и ортопедии, Рязанский государственный медицинский университет, Рязань, Россия, ORCID: 0000-0001-8812-3248, e-mail: aleksandr4007@rambler.ru.

Information about the authors

M. A. Topchiev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-9162-7831, e-mail: topchievma@mail.ru;

A. V. Fedoseev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, ORCID: 0000-0002-6941-1997, e-mail: colobud@yandex.ru;

A. M. Topchiev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-8402-1009, e-mail: Andrei_093@bk.ru;

A. S. Inyutin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, ORCID: 0000-0001-8812-3248, e-mail: aleksandr4007@rambler.ru.

Статья поступила в редакцию 11.04.2025; одобрена после рецензирования 20.05.2025; принята к публикации 26.06.2025.

The article was submitted 11.04.2025; approved after reviewing 20.05.2025; accepted for publication 26.06.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК: 616.61-002.3-036.12-053.9-076.5:616.155.33
<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-162-171>

3.3.8. Клиническая лабораторная
диагностика (медицинские науки)

**МОНОЦИТОГРАММА И МОНОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА
С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ**

Ольга Ивановна Федорова, Наталия Константиновна Игнатова,
Любовь Денисовна Власова, Ксения Алексеевна Ягодкина
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Аннотация. Хронический пиелонефрит – неспецифический воспалительный процесс преимущественно бактериальной природы, особенно опасный для пожилых пациентов, входящих в группу риска. Моноцитограмма позволяет сравнить процентное соотношение моноцитов различных классов в периферической крови у здоровых людей и пациентов с диагностированным пиелонефритом разных возрастных групп, что может быть использовано как дополнительный метод его диагностики. **Цель исследования:** изучить моноцитограмму и значения моноцитарных индексов периферической крови у пациентов с хроническим пиелонефритом пожилого возраста. **Материалы и методы.** Изучены образцы периферической крови у здоровых лиц и больных трех возрастных групп с хроническим пиелонефритом в стадии обострения: 1 группа – 18–44 года, 2 группа – 45–59 лет, 3 группа – 60–74 года. Изучали моноцитограмму, вычисляли индекс сдвига лейкоцитов крови, лейкоцитарный индекс интоксикации, индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов, индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов. **Результаты исследования.** Абсолютное количество моноцитов 1 класса в группе молодых больных и больных пожилого увеличено относительно контроля ($p < 0,05$). Относительное количество моноцитов 1 класса во всех возрастных группах не изменено по сравнению со здоровыми. Абсолютное число моноцитов 2 класса больше в 1 и 3 группах относительно группы здоровых людей ($p < 0,05$). Число моноцитов 2 класса увеличено в группе молодых больных относительно контроля ($p < 0,05$). Абсолютное число моноцитов 3 класса больше в 1 и 3 группах относительно здоровых и больных 2 группы ($p < 0,05$). Процент моноцитов 3 класса меньше в 1 и 2 группах относительно контроля и больных 3 группы ($p < 0,05$). Индекс сдвига лейкоцитов крови в группе пожилых больше, чем в контроле ($p < 0,05$). Лейкоцитарный индекс интоксикации больше, чем в контроле у пациентов пожилого возраста ($p < 0,05$). Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов уменьшен в группе молодых пациентов относительно группы больных пожилого возраста ($p < 0,05$). Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов уменьшен во всех возрастных группах относительно контроля ($p < 0,05$). **Заключение.** Изменения в моноцитарных индексах отражают увеличение пролиферации предшественников моноцитов в костном мозге с ускоренным выбросом в кровь более молодых форм, указывают на снижение реактивности защитной системы крови у пожилых пациентов с хроническим пиелонефритом, а также на выраженную реакцию системы «моноцит – макрофаг» у больных пожилого и молодого возрастов. Интегральные показатели лейкоцитограммы периферической крови отражают работу эффекторных механизмов иммунной системы, они свидетельствуют о сохранности защитных компенсаторно-приспособительных механизмов у пожилых людей и о выраженной реакции крови на воспаление в группе пожилых пациентов с хроническим пиелонефритом.

Ключевые слова: пожилые, хронический пиелонефрит, моноциты, моноцитограмма, возрастные особенности, интегральные лейкоцитарные индексы

Для цитирования: Федорова О. И., Игнатова Н. К., Власова Л. Д., Ягодкина К. А. Моноцитограмма и моноцитарные индексы периферической крови у пациентов пожилого возраста с хроническим пиелонефритом // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 2. С. 162–171. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-162-171>.

**PERIPHERAL BLOOD MONOCYTOGRAM AND MONOCYTE INDICES
IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS**

**Olga I. Fedorova, Natalia K. Ignatova,
Lyubov D. Vlasova, Ksenya A. Yagodkina**
Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract. Chronic pyelonephritis is a nonspecific inflammatory process of predominantly bacterial nature, especially dangerous for elderly patients at risk. The monocytoqram allows you to evaluate and compare the percentage of monocytes of different classes in peripheral blood in healthy people and patients with diagnosed pyelonephritis of different age groups, which can be used as an additional method of its diagnosis. **The research objective:** to study the monocytoqram and the values of monocyte indices of peripheral blood in elderly patients with chronic pyelonephritis. **Materials and research methods.** Peripheral blood samples from healthy individuals and patients of three age groups with chronic pyelonephritis in the exacerbation stage were studied: 1 group – 18–44 years old, 2 group – 45–59 years old, 3 group – 60–74 years old. The monocytoqram was studied, the blood leukocyte shift index, leukocyte intoxication index, neutrophil and monocyte ratio index, and lymphocyte and monocyte ratio index were calculated. **Research results.** The absolute number of class 1 monocytes in the group of young and elderly patients is increased compared to the control ($p < 0.05$). The relative number of class 1 monocytes in all age groups does not change compared to healthy people. The absolute number of class 2 monocytes is higher in groups 1 and 3 compared to the group of healthy people ($p < 0.05$). The number of class 2 monocytes is increased in the group of young patients compared to the control ($p < 0.05$). The absolute number of class 3 monocytes is higher in groups 1 and 3 compared to healthy people and patients of group 2 ($p < 0.05$). The percentage of class 3 monocytes is lower in groups 1 and 2 compared to the control and patients of group 3 ($p < 0.05$). The shift index of blood leukocytes in the group of the elderly is higher than in the control ($p < 0.05$). The leukocyte intoxication index is higher than in the control in elderly patients ($p < 0.05$). The neutrophil to monocyte ratio is reduced in the group of young patients relative to the group of elderly patients ($p < 0.05$). The lymphocyte to monocyte ratio is reduced in all age groups relative to the control ($p < 0.05$). **Conclusion.** Changes in monocyte indices reflect an increase in the proliferation of monocyte precursors in the bone marrow with an accelerated release of younger forms into the blood, indicate a decrease in the reactivity of the blood defense system in elderly patients with chronic pyelonephritis, along with a pronounced reaction of the monocyte-macrophage system in elderly and young patients. Integral indicators of the peripheral blood leukocytoqram reflect the work of the effector mechanisms of the immune system, they indicate the preservation of protective compensatory-adaptive mechanisms in elderly people and a pronounced blood reaction to inflammation in a group of elderly patients with chronic pyelonephritis.

Key words: elderly, chronic pyelonephritis, monocytes, monocytoqram, age-related features, integral leukocyte indices

For citation: Fedorova O. I., Ignatova N. K., Vlasova L. D., Yagodkina K. A. Peripheral blood monocytoqram and monocyte indices in elderly patients with chronic pyelonephritis. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (2): 162–171. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-162-171> (In Russ.).

Введение. В настоящее время геронтология и гериатрия достигли значительных успехов: увеличивается доля лиц пожилого и старческого возраста, растет средняя продолжительность жизни [1, 2]. Однако проблемой мирового масштаба остаются хронические заболевания, приводящие к тяжелым осложнениям и сокращающие продолжительность жизни. Значительной распространенностью отличаются болезни почек, в частности хронический пиелонефрит (ХП) – неспецифический воспалительный процесс преимущественно бактериальной природы [3], особенно опасный для пожилых пациентов, входящих в группу риска. В связи с этим актуальным является изучение физиологических и патологических процессов, происходящих в стареющем организме.

Моноцитограмма позволяет оценить и сравнить процентное соотношение моноцитов различных классов в периферической крови у здоровых людей и больных различными заболеваниями [4]. Составление моноцитограммы может быть использовано в качестве дополнительного метода диагностики ХП, а также для оценки тяжести заболевания и эффективности применяемого лечения.

Существует множество научных публикаций, посвященных исследованию роли моноцитов в развитии воспалительных процессов [5–8], однако недостаточное внимание уделяется оценке гетерогенности популяции моноцитов в периферической крови при хронических заболеваниях, в частности при ХП, у пожилых пациентов, что и определило актуальность исследования.

Пиелонефрит – это воспалительное заболевание почек, которое сопровождается повреждением интерстициальной ткани, почечной лоханки и чашечек почки. ХП нередко возникает как следствие острого пиелонефрита, который не был излечен до конца. Причиной перехода острого пиелонефрита в хронический может быть, как неадекватная антибиотикотерапия, так и несоблюдение пациентом предписаний врача. Важно также отметить, что ХП способен перетекать в терминальную стадию хронической почечной недостаточности в 4,6 % случаях среди людей в возрасте от 23 до 53 лет [9, 10]. При ХП наблюдается умеренное повышение числа лейкоцитов (в ходе обострения). Выраженная лейкоцитурия и бактериурия способны носить эпизодический характер, поэтому нередко назначается повторный анализ мочи [11].

ХП на данный момент является основной проблемой гериатрической нефрологической клиники. Основными причинами увеличения частоты возникновения пиелонефрита у пожилых людей являются возрастные изменения мочевыводящих путей, снижение иммунитета вследствие возраста, наличие хронических заболеваний, таких как сахарный диабет или гипертония, а также различные неспецифические факторы, связанные с психоэмоциональной системой, такие как стресс и одиночество [12, 13]. Частота возникновения ХП нарастает с каждым десятилетием жизни людей, и в возрастной группе 80-89 лет достигает -29,6 % – у женщин, 36,4 % – у мужчин [13].

Известно, что в раннем воспалительном ответе принимают участие макрофаги, которые образуются в результате дифференцировки моноцитов [14]. Моноциты – это форменные элементы крови, относящиеся, как и лимфоциты, к группе агранулоцитов. В норме моноциты в лейкоцитарной формуле периферической крови составляют 3–11 %, их диаметр в капле крови – 14 мкм, в мазке – 18 мкм.

Среди моноцитов периферической крови в зависимости от морфологических характеристик различают 3 класса: 1 – клетки с овальным или округлым ядром (в норме 20 %), 2 – с бобовидным или полиморфным ядром (в норме 30 %), 3 – с сегментированным лопастным ядром (в норме 50 %). Моноциты 3 класса составляют более зрелую популяцию и отличаются от первой и второй групп менее выраженной реакцией на такие ферменты, как пероксидаза, хлорацетатэстераза, и хорошо выраженной реакцией на неспецифическую эстеразу [14].

Моноциты циркулируют в крови около 20 ч, затем мигрируют в ткани, где превращаются в макрофаги, которые имеют псевдоподии для захвата бактерий, антигенов, токсинов и некоторых других веществ, которые перевариваются за счет ферментов лизосом. Макрофаги способны к выработке лизоцима, который разрушает клеточную стенку бактерий; пирогена, повышающего температуру тела; интерферона, имеющего противовирусное действие, и ряда других веществ [15]. К макрофагической системе относятся все клетки организма, которые способны к фагоцитозу, имеют рецепторы к иммуноглобулинам, антигенам и т.д. и развиваются из моноцитов [5, 6]. Необходимо отметить важность морфометрии моноцитов в ходе процесса изучения динамики и характера течения ХП.

Цель: изучить моноцитограмму и значения моноцитарных индексов периферической крови у пациентов пожилого возраста с хроническим пиелонефритом.

Материалы и методы исследования. Обследован 81 больной с ХП в фазе обострения. Все больные были разделены на три возрастные группы, согласно рекомендациям семинара геронтологов и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), (Киев, 1963):

1 группа – пациенты молодого возраста (18–44 лет);

2 группа – пациенты среднего возраста (45–59 лет);

3 группа – пациенты пожилого возраста (60–74 лет).

Возрастно-половой состав обследованных представлен в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных ХП в группах по возрасту и полу
Table 1. Distribution of patients with chronic pyelonephritis into groups by age and gender

Группа	Возраст (лет)	Пол		Всего
		Мужчины	Женщины	
1	18–44	13	29	42
2	45–59	6	11	17
3	60–74	6	16	22
Итого		25	56	81

Сопоставляя данные по трем группам пациентов с ХП, мы основывались на мнении В. М. Дильмана [16], который, рассматривая одну из моделей развития болезней – онтогенетическую, предлагает отказаться от критерия «возрастной нормы». Согласно исследователю, норма едина, поэтому необходимо основываться на критериях «идеальной нормы» (то есть соотношения возрастных

сдвигов для каждого индивидуума к его показателям в возрасте 20–25 лет) или «оптимальной нормы», при которой минимальна частота главных неинфекционных болезней и соответственно минимальны нарушения, формирующие эти болезни [16]. Поэтому контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (11 мужчин, 19 женщин) в возрасте 18–44 года.

Длительность (стаж) ХП составила $77,5 \pm 18,14$ месяцев в 1 группе, $156,7 \pm 31,52$ – во 2 группе и $130,6 \pm 28,89$ – в третьей. Боль в поясничной области встречается реже во 2 и 3 возрастных группах (70 и 68 %), чем в молодом возрасте (90 %). Асимметрия болевых ощущений более выражена у молодых больных (29 %), чем у больных среднего (23 %) и пожилого (18 %) возраста. Положительный симптом Пастернацкого выявляется чаще у молодых (66 %) больных, чем у пациентов среднего (47 %) и пожилого (55 %) возрастов. Поллакиурия чаще встречается у молодых (63 %) больных, чем у пациентов среднего (41 %) и пожилого (50 %) возрастов. Частота странгурии снижается с возрастом (от 49 до 23–14 %). Никтурия обнаруживается с частотой 22, 29 и 18 % в 1, 2 и 3 возрастных группах. Температурная реакция (38°C и выше) более выражена у больных молодого (36,6 %) и пожилого (27,3%) возрастов по сравнению с больными среднего (16,3 %) возраста. Длительная субфебрильная температура тела наблюдалась у 14,6 % больных в 1 группе, у 5,9 % больных во 2 группе и у 4,5 % больных в 3 группе. Головная боль чаще беспокоит больных среднего и пожилого возраста (65 и 45 %) по сравнению с молодыми (29 %). Артериальная гипертензия чаще сопровождает течение ХП у больных среднего (94 %) и пожилого (73 %) возрастов, чем у молодых (34 %). Таким образом, такие симптомы, как боль в поясничной области, асимметрия болевых ощущений, симптом Пастернацкого, поллакиурия, странгурия встречаются чаще у больных молодого возраста. У больных пожилого и среднего возрастов чаще наблюдаются такие симптомы, как головная боль и артериальная гипертензия. У всех обследованных пациентов был диагностирован двусторонний пиелонефрит. Соотношение больных с латентным и рецидивирующим течением одинаково во всех возрастных группах (36 к 64 %).

Необходимым элементом оценки клинического состояния пациентов является анализ сопутствующей патологии, выявленной у 67 % больных молодого возраста, 81 % больных среднего и 94 % больных пожилого возрастов. Среднее число сопутствующих заболеваний в группах пациентов молодого, среднего и пожилого возраста составило $0,8 \pm 0,21$, $1,5 \pm 0,44$, $1,6 \pm 0,30$ соответственно. Наиболее часто встречались у больных молодого возраста: хронический холецистит, хронический панкреатит, гепатиты; у больных среднего возраста – хронический бронхит, ишемическая болезнь сердца, симптоматическая гипертензия, цирроз печени, остеохондроз позвоночника; у больных пожилого возраста – ишемическая болезнь сердца, хронический бронхит, атеросклероз артерий головного мозга, хронический холецистит. Остальные заболевания имелись у наблюдаемых больных в единичных случаях.

Обследование пациентов проводили на следующий день после поступления. Кровь для проведения общего анализа и приготовления мазков брали из вены локтевого сгиба в утренние часы. Общий анализ крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе “Sysmex XN-1000” (Япония) с помощью коммерческого набора реактивов фирмы “Roch-Diagnostics” (Япония).

Подсчет лейкоцитарной формулы и моноцитограммы проводили в окрашенных по Лейшману препаратах крови с помощью микроскопа проходящего света “AxioStar+” фирмы “Carl Zeiss” (Германия) с использованием 100-кратного увеличения с масляной иммерсией.

При просмотре мазка учитывали все встретившиеся моноциты (50–100 клеток), которые относили к одному из трёх морфологических классов: 1 – с овальным или округлым ядром, 2 – с бобовидным или полиморфным ядром, 3 – с сегментированным лопастным ядром [4, 14].

На этапе статистической обработки проверяли нормальность распределения. Количественные характеристики были подвергнуты математической обработке на IBM-совместимом компьютере с использованием программы “Microsoft Excel 2021”. Определяли среднее арифметическое (M), среднее квадратическое отклонение (s), t -критерий Стьюдента. При значении p -критерия $< 0,05$ различия считались достоверными.

У всех обследованных на основе характеристик лейкоцитарной формулы периферической крови с использованием математической формулы вычисляли следующие интегральные гематологические индексы:

1. Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) (по Н. И. Яблучанскому и соавт. [17]):

$$\text{ИСЛК} = \frac{\text{Э} + \text{Б} + \text{С} + \text{П} + \text{Мл} + \text{метаМл}}{\text{Л} + \text{Мон}} \quad (1)$$

2. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛЕЙИИ) (по Я. Я. Кальф-Калифу[18]):

$$\text{ЛЕЙИИ} = \frac{(4\text{Мл} + 3\text{метаМл} + 2\text{П} + \text{С}) \times (\text{Пл} + 1)}{(\text{Л} + \text{Мон}) \times (\text{Э} + 1)} \quad (2)$$

3. Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ) (Мустафина Ж.Г. и соавт. [19])

$$\text{ИСНМ} = \frac{\text{П} + \text{С}}{\text{Мон}} \quad (3)$$

4. Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) (Мустафина Ж. Г. и соавт. [19])

$$\text{ИСЛМ} = \frac{\text{Л}}{\text{Мон}} \quad (4)$$

Примечание: Э – эозинофилы; Б – базофилы; С – сегментоядерные нейтрофилы; П – палочкоядерные нейтрофилы; Мл – миелоциты; метаМл – метамиелоциты; Л – лимфоциты; Мон – моноциты; Пл – плазматические клетки.

Note: E – eosinophils; B – basophils; C – segmented neutrophils; P – rod-shaped neutrophils; Ml – myelocytes; MetaML – metamyelocytes; L – lymphocytes; Mon – monocytes; Pl – plasma cell.

Результаты исследования и обсуждение. В результате проведенного исследования было установлено, что уровень лейкоцитов у больных ХП в 1 возрастной группе выше, чем у здоровых, не отличается от контроля во 2 возрастной группе и имеет тенденцию к повышению относительно контроля в 3 группе. Уровень моноцитов в относительных и абсолютных величинах в 1 и 3 выше, чем в контроле и имеет тенденцию к увеличению во 2 группе больных (табл. 2).

Таблица 2. Показатели лейкоцитов и моноцитов пациентов с ХП различного возраста и лиц контрольной группы

Table 2. Leukocyte and monocyte counts of patients with chronic pyelonephritis of different ages and control group individuals

Показатели	Здоровые, n = 30		1 группа, n = 42		2 группа, n = 17		3 группа, n = 22	
	M	s	M	s	M	s	M	s
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,8	1,00	7,3*	2,79	6,3	2,46	6,9	3,00
Моноциты, %	5,8	2,8	9,3*	3,6	8,1	5,4	8,0*	3,6
Моноциты абс., 10 ⁹ /л	0,335	0,178	0,6781*	0,3512	0,4711 V	0,3453	0,5325*	0,2986

Примечание: *p < 0,05 между группами больных ХП и здоровыми; V p < 0,05 между 1 и 2 группами.

Note: *p < 0.05 between groups of patients with chronic pyelonephritis and healthy; V – p < 0.05 between the 1st and 2nd groups.

Показатели моноцитограммы пациентов с ХП различного возраста и лиц контрольной группы приведены в таблице 3.

Таблица 3. Показатели моноцитограммы пациентов с ХП различного возраста и лиц контрольной группы

Table 3. Monocytogram indices of patients with chronic pyelonephritis of different ages and control group individuals

Показатели	Здоровые, n = 30		1 группа, n = 42		2 группа, n = 17		3 группа, n = 22	
	M	s	M	s	M	s	M	s
1 класс, %	18,0	7,9	16,9	8,6	18,1	15,8	16,3	9,2
1 класс, 10 ⁹ /л	0,0544	0,0301	0,1128*	0,0942	0,0852	0,1049	0,0947*	0,1008
2 класс, %	63,6	5,8	68,7*	8,6	68,4	12,7	65,0	8,7
2 класс, 10 ⁹ /л	0,2175	0,1326	0,4681*	0,2534	0,3276	0,2756	0,3438 [#]	0,1971
3 класс, %	18,4	6,7	14,4*	7,2	13,5*	6,3	18,7 [@]	8,7
3 класс, 10 ⁹ /л	0,0626	0,0400	0,0972*	0,0680	0,0582 ^V	0,0396	0,0940*	0,0680

Примечание: *p < 0,05 между группами больных ХП и здоровыми; [#]p < 0,05 между 1 и 3 группами; V – p < 0,05 между 1 и 2 группами; [@]p < 0,05 между 2 и 3 группами.

Note: *p < 0.05 between groups of patients with chronic pyelonephritis and healthy; [#]p < 0.05 between the 1st and 3rd groups; V – p < 0.05 between the 1st and 2nd groups; [@]p < 0.05 between the 2nd and 3rd groups.

Установлено, что абсолютное количество моноцитов 1 класса в группе молодых больных и пациентов пожилого возраста увеличено относительно контроля, в группе больных среднего возраста – имеет тенденцию к увеличению относительно здоровых. Относительное количество моноцитов 1 класса во всех возрастных группах не изменено по сравнению со здоровыми.

Анализ содержания моноцитов 2 класса в периферической крови показал следующие результаты: абсолютное число моноцитов 2 класса больше в 1 и 3 группах и имеет тенденцию к увеличению во 2 группе относительно группы здоровых людей. Этот показатель в 1 группе больше, чем во 2 и 3. Относительное число моноцитов 2 класса увеличено в группе молодых больных, имеет тенденцию к увеличению в группе больных среднего возраста и не изменено в группе пожилых относительно контроля. Есть тенденция к различию этого показателя в 1 и 3 группах.

Абсолютное число моноцитов 3 класса больше в 1 и 3 группах относительно здоровых и больных 2 группы. Процент моноцитов 3 класса меньше в 1 и 2 группах относительно контроля и больных 3 группы (табл. 3).

Таким образом, у наблюдаемых больных с ХП число моноцитов как относительное, так и абсолютное было увеличено, что объясняется увеличением продукции моноцитов для обеспечения возросших потребностей организма в фагоцитирующих клетках.

В группах больных молодого и среднего возраста увеличивается относительное количество моноцитов 2 класса и уменьшается количество моноцитов 3 класса, в группе пожилых нет изменений в моноцитограмме, последнее объясняется возрастным снижением реактивности иммунной системы, возможно, тяжестью течения ХП, наличием сопутствующей патологии.

В моноцитограмме больных отмечалось увеличение числа более молодых форм моноцитов (1 и 2 класса) при неизменном или уменьшенном числе более зрелых моноцитов (3 класса). Полученные результаты отражают существование обратной связи между процессами, происходящими в тканях, и усилением в костном мозге пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников моноцитопоза с ускоренным выбросом в кровь более молодых форм под воздействием факторов воспаления.

По данным литературы при компьютерном анализе моноцитограмм у больных с опухолевыми и реактивными пролиферациями моноцитов исследователями выявлен различной степени выраженности «левый» сдвиг в сторону моноцитов 1–2 класса [4, 20], что соотносится с нашими данными.

Абсолютное число моноцитов 1, 2 и 3 класса значимо увеличивается в 1 и 3 возрастных группах больных, что можно объяснить более выраженной моноцитарно-макрофагальной реакцией у пациентов с ХП молодого (с повышенной реактивностью) и пожилого (большая тяжесть заболевания) возрастов.

ИСЛК в группе пожилых пациентов (2,36) больше ($p < 0,05$), чем в контроле (1,59) и имеет тенденцию к увеличению в группе молодых (1,93) больных и пациентов среднего возраста (2,28) относительно контроля, а также в группе пожилых больных относительно молодых.

ЛЕЙИИ больше, чем в контроле (0,71) у пациентов пожилого (1,71) возраста ($p < 0,05$), имеет тенденцию к увеличению в группе больных среднего (1,51) возраста и не отличается от контроля в группе молодых (0,95) больных.

ИСНМ в группе пациентов молодого (7,60) возраста меньше, чем в группе здоровых (13,54) и больных среднего возраста (12,21) ($p < 0,05$), имеет тенденцию к уменьшению в группе молодых больных относительно группы пациентов пожилого (9,96) возраста.

ИСЛМ уменьшен во всех возрастных группах (3,52, 4,71, 4,02) относительно контроля (8,30) ($p < 0,05$). Есть тенденция к различию этого показателя в 1 и 2 группах.

Таким образом, в результате сравнения интегральных показателей лейкоцитарной формулы разных возрастных групп можно констатировать, что имеются различия в реакции крови на хроническое воспаление в почках в зависимости от возраста. Так, наиболее значимо были повышены ИСЛК, ЛЕЙИИ в группе пожилых пациентов с ХП. ИСНМ был снижен в 1 возрастной группе больных с ХП и не отличался от контроля в группах больных среднего и пожилого возрастов, что говорит о выраженной реакции крови на воспаление в группе пожилых пациентов с ХП. ИСЛМ при обострении ХП одинаково значимо изменялся во всех возрастных группах, что свидетельствует о сохранности защитных компенсаторно-приспособительных механизмов у пожилых людей.

Помимо анализа рассматриваемого воспалительного процесса, интегральные гематологические показатели могут применяться для характеристики других нозологий, в том числе для оценки тяжести состояния, прогнозирования развития бактериальных осложнений и исхода заболевания у госпитализированных больных с COVID-19 [21].

В релевантных исследованиях сообщается, что моноцитоз способствует более длительной выживаемости пациентов с неинфекционными заболеваниями [22]. Иммунофенотипирование моноцитов у пожилых пациентов с респираторными заболеваниями показало неоднозначное снижение числа CD16+-моноцитов по сравнению с молодыми пациентами [23]. Возрастные изменения также связаны со значительным снижением экспрессии CD115 и TLR4 [24]. Влияние снижения CD115 на функцию моноцитов недостаточно изучено, однако существуют предположения о том, что CD115 может вызывать нарушения дифференцировки от противовоспалительных макрофагов M2 в сторону воспалительных макрофагов M1 [24]. Исследование, направленное на оценку морфологических особенностей моноцитов периферической крови у больных внебольничной пневмонией разного возраста, продемонстрировало уменьшение размеров моноцитов и их ядер, что указывает на возрастание содержания более молодых форм моноцитов [8]. Также было выявлено, что у пожилых пациентов на меньшую степень активации моноцитов указывает отсутствие увеличения цитоплазмально-ядерного соотношения [8]. В исследовании вариаций количества моноцитов при сердечной недостаточности показало, что общее количество моноцитов является важным прогностическим фактором, который обратно пропорционален прогнозируемой долгосрочной смертности среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью, и что пациенты с низким количеством моноцитов имеют более низкие показатели выживаемости по сравнению с больными с более высоким количеством моноцитов. Высокое количество моноцитов связано с лучшим прогнозом для пациентов [22].

Результаты приведённых исследований свидетельствуют о важности изучения моноцитов для оценки развития заболевания и реактивности организма больного человека. Изменения в размере, форме и цитоплазматических характеристиках моноцитов могут отражать нарушения иммунного ответа и указывать на воспалительный процесс, возникающий при ХП и иных заболеваниях.

Заключение. Изменения в моноцитарных индексах отражают увеличение пролиферации предшественников моноцитов в костном мозге с ускоренным выбросом в кровь более молодых форм.

Получены косвенные указания на снижение реактивности защитной системы крови у пожилых пациентов с хроническим пиелонефритом, вместе с тем – на выраженную реакцию системы моноцит-макрофаг у больных пожилого и молодого возраста.

Интегральные показатели лейкоцитограммы периферической крови отражают работу эффекторных механизмов иммунной системы, они свидетельствуют о сохранности защитных компенсаторно-приспособительных механизмов у пожилых людей и о выраженной реакции крови на воспаление в группе пожилых пациентов с хроническим пиелонефритом.

Дальнейшие исследования в этой области могут привести к разработке новых методов диагностики, прогнозирования и лечения хронического пиелонефрита у пожилых пациентов, а также позволят расширить представления о состоянии периферической крови при хроническом пиелонефрите.

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 сообщают о соответствии своего авторства международным критериям ICMJE. О. И. Федорова – руководство научной работы, статистическая обработка данных; Н. К. Игнатова – разработка дизайна исследования, редактирование; Л. Д. Власова – анализ и интерпретация результатов работы, дизайн; К. А. Ягодкина – выявление релевантных исследований, анализ результатов работы.

Authors' contribution. The authors report on the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria. O. I. Fedorova – supervision of scientific work, statistical processing of data; N. K. Ignatova – development of research design, editing; L. D. Vlasova – analysis and interpretation of the results of the work, design; K. A. Yagodkina – identification of relevant studies, analysis of the results 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. Dalgaard C. J., Hansen C. W., Strulik H. Physiological aging around the World // PLoS One. 2022. Vol. 17, no. 6. e0268276. doi: 10.1371/journal.pone.0268276.
2. Van Oppen J., Conroy S. Improving outcomes for older people with emergency care needs // British Journal of Hospital Medicine. 2023. Vol. 29, №3. P. 1-7. doi: 10.12968/hmed.2022.0495
3. Зайцев А. В., Касьян Г. Р., Харчилава Р. Р. Хронический пиелонефрит // Урология. 2017. Дополнение 1. С. 27–33. doi: 10.18565/urol.2017.1-дополнение.27-33. PMID: 28406593.

4. Луговская С. А. Характеристика гемопоэза при опухолевых и реактивных пролиферациях моноцитов / макрофагов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 1998. 40 с.
5. Агафонова Е. В., Маланичева Т. Г., Зиятдинова Н. В. Роль моноцитов периферической крови в развитии пиелонефрита у детей // Практическая медицина. 2016. Т. 99 (7). С. 11–14.
6. Шерстенникова А. К., Кашутин С. Л., Калмин О. В., Неклюдова В. С. Моноциты периферической крови и псориазической папулы // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019. Т. 51 (3). С. 119–128. doi: 10.21685/2072-3032-2019-3-11.
7. Лушова А. В., Кан С. А., Абдолла Н., Тлеулиева Р. Т., Кали А., Перфильева Ю. В., Остапчук Е. О. Активность моноцитов и нейтрофилов при респираторных инфекционных заболеваниях у пожилых // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2022. Т. (2). С. 71–90. doi: 10.53065/kaznmu.24.95.005.
8. Давыдкин И. Л., Федорова О. И., Гусякова О. А., Степанова Т. Ю., Селезнева И. А., Мурский С. И. Реакция моноцитов периферической крови на системный воспалительный процесс у больных различного возраста // Гематология и трансфузиология. 2014. Т. 59, № S1. С. 91.
9. Авдеева А. А., Лимарева Л. В., Колсанов А. В., Попова С. И. Оценка рисков манифестации цитомегаловирусной инфекции у реципиентов аллопочки // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 3. С. 155.
10. Anumudu S., Eknayan G. Pyelonephritis: A Historical Reappraisal // Journal of the American Society of Nephrology. 2019 Jun. Vol. 30 (6). P. 914–917. doi: 10.1681/ASN.2019010017. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31028101; PMCID: PMC6551776.
11. Scherberich J. E. Chronische Pyelonephritis. Synopse von Labor und Ultraschall führt zur Diagnose [Chronic pyelonephritis. Synopsis of laboratory values and ultrasound lead to diagnosis] // MMW Fortschritte der Medizin. 1999 Sep 23. Vol. 141 (38). P. 28–32. German. PMID: 10904612.
12. Roderick P. J., Atkins R. J., Smeeth L. Detecting chronic kidney disease in older people; what are the implications? // Age Ageing. 2008. № 37. P. 179–186.
13. Будылев С. А., Селиванов А. Н., Горелик С. Г., Мудраковская Э. В. Течение пиелонефрита у лиц пожилого и старческого возраста: анализ клинических особенностей // Геронтология. 2015. Т. 3, № 2. С. 28–34.
14. Исследование системы крови в клинической практике / под ред. Г. И. Козинца и В. А. Макарова. Москва: Триада-Х, 1997. 480 с.
15. Шиффман Фред Дж. Патофизиология крови. Москва: Бином, 2019.
16. Дильман В. М. Четыре модели медицины. Ленинград: Медицина, 1987. 286 с.
17. Яблучанский Н. И. Индекс сдвига лейкоцитов как маркер реактивности организма при остром воспалении // Лабораторное дело. 1983. № 1. С. 60–61.
18. Кальф-Калиф Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врачебное дело. 1941. № 1. С. 31–35.
19. Мустафина Ж. Г., Крамаренко Ю. С., Кобцева В. Ю. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных офтальмопатологией // Клиническая лабораторная диагностика. 1999. Т. 5. С. 47–49.
20. Фролова О. Е., Погорелова В. П., Вердинская Н. В., Иванова И. А. Морфофункциональная характеристика моноцитов периферической крови // Клиническая лабораторная диагностика. 1998. № 8. С. 33–34.
21. Бурдакова Е. А., Мартынова Н. С., Алимова Л. К., Музыка А. Д., Понежева Ж. Б. Оценка интегральных гематологических индексов у госпитализированных пациентов с COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2024. Т. 20 (11). С. 22–26. doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-11-22-26.
22. Charach G., Rogowski O., Karniel E., Charach L., Grosskopf I., Novikov I. Monocytes may be favorable biomarker and predictor of long-term outcome in patients with chronic heart failure: A cohort study // Medicine (Baltimore). 2019 Sep. Vol. 98 (38). e17108. doi: 10.1097/MD.00000000000017108.
23. Ahoit I. M. L., Jans J., Haroutiounian L., Simonetti E. R., van der Gaast-de Jongh C., Diavatopoulos D. A., Ferwerda G. Reduced expression of HLA-DR on monocytes during severe respiratory syncytial virus infections // The Pediatric Infectious Disease Journal. 2016. Vol. 35 (3). P. e89–e96.
24. Hearps A. C., Martin G. E., Angelovich T. A., Cheng W. J., Maisa A., Landay A. L., Crowe S. M. Aging is associated with chronic innate immune activation and dysregulation of monocyte phenotype and function // Aging Cell. 2012. Vol. 11 (5). P. 867–875.

References

1. Dalgaard C. J., Hansen C. W., Strulik H. Physiological aging around the World. PLoS One. 2022; 17 (6): e0268276. doi: 10.1371/journal.pone.0268276.
2. Van Oppen J., Conroy S. Improving outcomes for older people with emergency care needs. British Journal of Hospital Medicine. 2023; 29 (3): 1–7. doi: 10.12968/hmed.2022.0495.
3. Zaitsev A. In., Kasyan G. R. Kharchilava, R. R. Chronic pyelonephritis. Urologiya = Urology. 2017; Supplement 1: 27–33. doi: 10.18565/urol.2017.1-supplement.27-33. PMID: 28406593 (In Russ.).
4. Lugovskaya S. A. Characteristics of hematopoiesis in tumor and reactive proliferations of monocytes / macrophages. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 1998: 40 p. (In Russ.).

5. Agafonova E. V., Malanicheva T. G., Ziatdinova N. V., The role of peripheral blood monocytes in the development of pyelonephritis in children. *Prakticheskaya medicina = Practical medicine*. 2016; 99 (7): 11–14 (In Russ.).
6. Sherstennikova A. K., Kashutin S. L., Kalmin O. V., Neklyudova V. S. Monocytes of peripheral blood and psoriatic papules. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy = News of higher educational institutions. The Volga region. Medical sciences*. 2019; 51 (3): 119–128. doi: 10.21685/2072-3032-2019-3-11 (In Russ.).
7. Lushova A. V., Kan S. A., Abdolla N., Tleulieva R. T., Kali A., Perfilieva Yu. V., Ostapchuk E. O. The activity of monocytes and neutrophils in respiratory infectious diseases in the elderly. *Vestnik Kazanskogo Natsionalnogo medicinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2022; 2: 71–90. doi: 10.53065/kaznmu.24.95.005 (In Russ.).
8. Davydkin I. L., Fedorova O. I., Gussyakova O. A., Stepanova T. Yu., Selezneva I. A., Mursky S. I. The reaction of peripheral blood monocytes to the systemic inflammatory process in patients of various ages. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 2014; 59 (S1): 91 (In Russ.).
9. Avdeeva A. A., Limareva L. V., Kolsanov A. V., Popova S. I. Risk assessment of cytomegalovirus infection manifestation in allotopchka recipients. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Herald of new medical technologies*. 2012; 19 (3): 155 (In Russ.).
10. Anumudu S., Eknayan G. Pyelonephritis: A Historical Reappraisal. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019 Jun; 30 (6): 914–917. doi: 10.1681/ASN.2019010017. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31028101; PMCID: PMC6551776.
11. Scherberich J. E. Chronic pyelonephritis. Synopsis of laboratory values and ultrasound lead to diagnosis. *MMW Fortschritte der Medizin*. 1999 Sep. 23; 141 (38): 28–32. PMID: 10904612.
12. Roderick P. J., Atkins R. J., Smeeth L., Nitsch D. M., Hubbard R. B., Fletcher A. E., Bulpitt C. J. Detecting chronic kidney disease in older people; what are the implications? *Age and ageing*. 2008; 37 (2): 179–186. <https://doi.org/10.1093/ageing/afm180>.
13. Budylev S. A., Selivanov A. N., Gorelik S. G., Mudrakovskaja Je. V. Pyelonephritis in elderly: analysis of clinical features *Gerontologiya nauchno-prakticheskiy zhurnal = Gerontology Scientific Journal*. 2015; 3 (2): 28–34 (In Russ.).
14. *Issledovanie sistemy krovi v klinicheskoy praktike = Research of blood system in clinical practice*. Ed. by G. I. Kozinets, V. A. Makarov. Moscow: Triada-X; 1997: 480 p. (In Russ.).
15. Shiffman Fred J. *Patofiziologiya krovi = The pathophysiology of blood*. Moscow: Binom; 2019; 432 p.
16. Dilman V. M. *Chetyre modeli meditsiny = Four models of medicine*. Leningrad: Meditsina; 1987: 286 p. (In Russ.).
17. Yabluchanskiy N. I Leukocyte shift index as a marker of the body's reactivity in acute inflammation. *Laboratornoye delo = Laboratory work*. 1983; 1: 60–61 (In Russ.).
18. Kalf-Kalif Ya. Ya. On the leukocyte index of intoxication and its practical significans. *Vrachebnoye delo = Medical work*. 1941; 1: 31–35 (In Russ.).
19. Mustafina Zh. G., Kramarenko Yu. S., Kobtseva V. Yu. Integral hematological indices in the assessment of the body's immunological reactivity in patients with ophthalmopathology. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical laboratory diagnostics*. 1999; 5: 47–49 (In Russ.).
20. Frolova O. E., Pogorelova V. P., Verdinskaya N. V., Ivanova I. A. Morphofunctional characteristics of peripheral blood monocytes. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical laboratory diagnostics*. 1998; 8: 33–34. (In Russ.).
21. Burdakova E. A., Martynova N. S., Alimova L. K., Muzyka A. D., Ponezheva ZH. B. Assessment of integral hematological indices in hospitalized patients with COVID-19. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2024; 20 (11): 22–26. doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-11-22-26 (In Russ.).
22. Charach G., Rogowski O., Karniel E., Charach L., Grosskopf I., Novikov I. Monocytes may be favorable biomarker and predictor of long-term outcome in patients with chronic heart failure: A cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Sep.; 98 (38): e17108. doi: 10.1097/MD.00000000000017108.
23. Ahout I. M. L., Jans J., Haroutiounian L., Simonetti E. R., van der Gaast-de Jongh C., Diavatopoulos D.A., Ferwerda G. Reduced expression of HLA-DR on monocytes during severe respiratory syncytial virus infections. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016; 35 (3): e89–e96.
24. Hearps A. C., Martin G. E., Angelovich T. A., Cheng W. J., Maisa A, Landay A. L., Crowe S. M. Aging is associated with chronic innate immune activation and dysregulation of monocyte phenotype and function. *Aging Cell*. 2012; 11 (5): 867–875.

Информация об авторах

О. И. Федорова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, ORCID: 0000-0002-3746-1711, e-mail: olga10174@mail.ru;

Н. К. Игнатова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, ORCID: 0000-0003-1547-2150, e-mail: n.k.ignatova@samsmu.ru;

Л. Д. Власова, студент, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, ORCID: 0009-0000-0552-2762, e-mail: ldv555555@gmail.com;

К. А. Ягодкина, студент, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, ORCID: 0009-0005-4735-5081, e-mail: yagodkina.xiusha@yandex.ru.

Information about the authors

O. I. Fedorova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Samara State Medical University, Samara, Russia, ORCID: 0000-0002-3746-1711, e-mail: olga10174@mail.ru;

N. K. Ignatova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Samara State Medical University, Samara, Russia, ORCID: 0000-0003-1547-2150, e-mail: n.k.ignatova@samsmu.ru;

L. D. Vlasova, student, Samara State Medical University, Samara, Russia, ORCID: 0009-0000-0552-2762, e-mail: ldv555555@gmail.com;

K. A. Yagodkina, student, Samara State Medical University, Samara, Russia, ORCID: 0009-0005-4735-5081, e-mail: yagodkina.xiusha@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 24.07.2024; одобрена после рецензирования 20.05.2025; принята к публикации 23.06.2025.

The article was submitted 24.07.2024; approved after reviewing 20.05.2025; accepted for publication 23.06.2025.

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.259.7-006-089

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-172-177>

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗАГРУДИННОГО ЗОБА: РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

**Владимир Владимирович Кутуков^{1,2}, Ярославна Александровна Якименко^{1,2},
Николай Петрович Лемешев¹, Яровой Владимир Юрьевич²**

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия

Аннотация. Одной из распространенных патологий щитовидной железы является зоб – стойкое увеличение паренхимы щитовидной железы, чаще расположенное в области шеи. Однако в редких случаях встречается шейно-загрудинный зоб, при котором нижние полюсы щитовидной железы опускаются ниже яремной вырезки грудины в переднее или реже в заднее средостение. В структуре заболеваемости загрудинный зоб составляет 30 % от всех доброкачественных новообразований средостения, чаще встречаясь у женщин старше 65 лет. Оперативное вмешательство является единственным радикальным методом лечения шейно-загрудинного зоба. Зачастую патологически измененная тиреоидная ткань залегает глубоко в средостении, вследствие чего хирургические вмешательства у таких пациентов являются операциями особой сложности. Некоторые авторы при проведении оперативного лечения загрудинного зоба отдают предпочтение только шейному доступу. Однако в настоящее время все чаще выявляется необходимость применения в клинической практике комбинированного шейно-стернотомного доступа у пациентов с загрудинным зобом. Важную роль в выборе данного оперативного доступа играют не столько размеры шейно-загрудинного зоба, сколько его соотношение с окружающими анатомическими образованиями. В представленном клиническом случае у пациентки К., 73 лет, на компьютерной томографии была обнаружена опухоль в переднем средостении. После комплексного обследования был выставлен диагноз «Загрудинный зоб», а мультидисциплинарный консилиум выработал тактику лечения. Бригадой хирургов-онкологов совместно с сердечно-сосудистым хирургом была проведена операция по удалению зоба с применением комбинированного шейно-стернотомного доступа. После успешной сепарации от магистрального венозного сосуда и перикарда зоб был успешно резецирован. Правильный выбор оперативного доступа и возможность интеграции в операционную бригаду специалистов смежных областей медицины обуславливает оптимальный объем лечения и его отдаленные результаты.

Ключевые слова: загрудинный зоб, шейно-загрудинный зоб, шейно-стернотомный доступ

Для цитирования: Кутуков В. В., Якименко Я. А., Лемешев Н. П., Яровой В. Ю. Шейно-загрудинный зоб: разбор клинического случая // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 2. С. 172–177. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-172-177>.

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

SURGICAL TREATMENT OF SUBSTERNAL GOITER: ANALYSIS OF THE CLINICAL CASE

**Vladimir V. Kutukov^{1,2}, Yaroslavna A. Yakimenko^{1,2},
Nikolay P. Lemeshev¹, Vladimir Yu. Yarovoy²**

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia

Abstract. One of the most common pathologies of the thyroid gland is goiter. This is a persistent enlargement of the thyroid parenchyma, more often located in the neck area. However, in rare cases, cervical-substernal goiter occurs, in which the lower poles of the thyroid gland fall below the jugular notch of the sternum into the anterior, or, less often, into the posterior mediastinum. In the structure of morbidity, retrosternal goiter accounts for 30% of all benign

neoplasms of the mediastinum, more common in women over 65 years of age. Surgical intervention is the only radical method of treating cervical-substernal goiter. Often, pathologically altered thyroid tissue lies deep in the mediastinum, as a result of which surgical interventions in such patients are operations of particular complexity. Some authors prefer only cervical access during surgical treatment of substernal goiter. However, at present, the need for combined cervical-sternotomy access in patients with retrosternal goiter is increasingly becoming apparent in clinical practice. An important role in choosing this surgical access is played not so much by the size of the cervical-substernal goiter, as by its ratio to the surrounding anatomical formations. In the presented clinical case, patient K., 73 years old, had a tumor in the anterior mediastinum on computed tomography. After a comprehensive examination, a chest goiter was diagnosed, and a multidisciplinary consultation developed treatment tactics. A team of oncological surgeons, together with a cardiovascular surgeon, performed an operation to remove the goiter using a combined cervical-sternotomy approach. After successful separation from the main venous vessel and pericardium, the goiter was successfully resected. The correct choice of operative access and the possibility of integration into the operating team of specialists in related fields of medicine determines the optimal amount of treatment and its long-term results.

Key words: substernal goiter, cervical-substernal goiter, cervical-sternotomy access

For citation: Kutukov V. V., Yakimenko Ya. A., Lemeshev N. P., Yarovoy V. Yu. Substernal goiter: analysis of the clinical case. Astrakhan Medical Journal. 2025. 20 (2): 172–177. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-172-177> (In Russ.).

Введение. Одной из распространенных патологий щитовидной железы является зоб, то есть стойкое увеличение паренхимы щитовидной железы, чаще расположенное в области шеи. Однако в редких случаях встречается шейно-загрудинный зоб, при котором нижние полюсы щитовидной железы опускаются ниже яремной вырезки грудины в переднее или реже в заднее средостение. Опущение тканей щитовидной железы в свободное загрудинное пространство обусловлено увеличением абсолютной массы железы и отсутствием фасций и связок в совокупности с присасывающей силой отрицательного давления торакальной полости при инспирации [1–3].

Частота встречаемости шейно-загрудинного зоба в среднем составляет 10–15 % от общего числа заболеваний щитовидной железы, с колебаниями значений в широких пределах от 2,6 до 30,4 % в зависимости от эндемичности района. В структуре заболеваемости загрудинный зоб составляет 30 % от всех доброкачественных новообразований средостения, чаще встречаясь у женщин старше 65 лет [1, 4, 5].

Общая характеристика. Оперативное вмешательство является единственным радикальным методом лечения шейно-загрудинного зоба. Зачастую патологически измененная тиреоидная ткань залегает глубоко в средостении, вследствие чего хирургические вмешательства у таких пациентов являются операциями особой сложности. Механическое воздействие опухолевой массы на жизненно важные органы влечет возникновение состояний, угрожающих жизни пациента или многократно увеличивающих риск оперативного вмешательства и затрудняющих проведение диагностических мероприятий. Наиболее частыми из этих состояний являются дисфагия, синдром верхней полой вены, а также одышка, иногда переходящая в асфиксию [3, 6].

Некоторые авторы при проведении оперативного лечения загрудинного зоба отдают предпочтение только шейному доступу [3, 4]. Такая тактика сопряжена с высоким риском повреждения возвратного гортанного нерва ввиду его плохой визуализации, а также с риском пересечения нижней щитовидной артерии, сопровождающегося массивным кровотечением. Применение малоинвазивной хирургии у больных загрудинным зобом ограничено вследствие проблем с достижением необходимых угловых параметров для работы. Все вышеперечисленное заставляет задуматься о применении комбинированного доступа к глубоко расположенным тканям щитовидной железы: шейный доступ в сочетании с продольно-поперечной стернотомией [7–9].

В настоящее время все чаще выявляется необходимость применения в клинической практике методики предоперационной стратификации риска выполнения продольно-поперечной стернотомии у пациентов с шейно-загрудинным зобом. Важную роль в выборе данного оперативного доступа играют не столько размеры загрудинного зоба, сколько его соотношение с окружающими анатомическими образованиями: верхней апертурой грудной клетки, наличием питающих сосудов на уровне средостения, а также сдавлением крупных магистральных сосудов и нервов [4, 10, 11].

Ввиду вышеперечисленных особенностей синтопии шейно-загрудинного зоба, а также специфики выбора комбинированного оперативного доступа совершенствование хирургических методов лечения опухоли и минимизация рисков возникновения послеоперационных осложнений является приоритетным направлением в современной онкологии. Ниже представлено клиническое наблюдение успешного хирургического лечения пациентки с шейно-загрудинным зобом комбинированным шейно-стернотомным доступом [12, 13].

Клинический случай. Пациентка К., 73 года. В мае 2023 г. обратилась в поликлинику с жалобами на приступы сухого навязчивого кашля, усиливающегося в ночное время. При сборе анамнеза стало известно, что больной была проведена гемитиреоидэктомия слева в 2008 г. по поводу узлового зоба. Выполнено комплексное обследование, на основании которого выставлен диагноз «Коклюш». При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки было выявлено новообразование средостения. От дальнейшей диагностики и лечения пациентка отказалась.

В октябре 2023 г. больная обратилась в поликлинику по месту жительства, где было проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы, по результатам которого выявлены диффузные изменения культи щитовидной железы. Выполнена повторная компьютерная томография органов грудной клетки, на которой выявлено кистозно-солидное образование передне-верхнего средостения размерами $110 \times 68 \times 50$ мм, соответствующее за груди́нному зобу, прилежащему к левой брахиоцефальной вене и перикарду (рис. 1, 2). При исследовании гормонального статуса больной уровни тиреотропного гормона и свободного тироксина находились в пределах референсных значений. Пациентка направлена в Астраханский областной клинический онкологический диспансер для дообследования и выбора тактики дальнейшего ведения.

Больная комплексно обследовалась в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества клинической онкологии. Были выполнены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, молочных желез с зонами регионарного лимфооттока и периферических лимфоузлов – признаки опухолевой патологии отсутствовали. Клинический случай обсужден на мультидисциплинарном консилиуме, где была выработана тактика дальнейшего лечения, заключающаяся в проведении хирургического лечения.

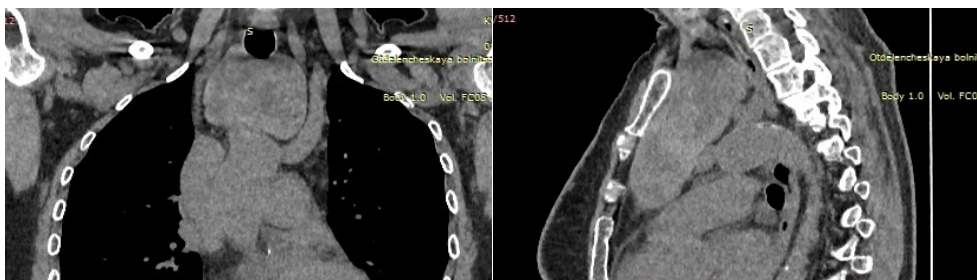


Рисунок 1. Компьютерная томография органов грудной клетки при дообследовании в Астраханском областном клиническом диспансере (фронтальная и боковая проекции)
Figure 1. Computed tomography of the chest organs during follow-up examination at the Astrakhan regional clinical oncological dispensary (front and side projection)



Рисунок 2. Компьютерная томография органов грудной клетки при дообследовании в Астраханском областном клиническом диспансере (поперечная проекция)
Figure 2. Computed tomography of the chest organs during follow-up examination at the Astrakhan regional clinical oncological dispensary (transverse projection)

В феврале 2024 г. выполнено оперативное вмешательство. Было принято решение проводить операцию с применением комбинированного шейно-стернотомного доступа мультидисциплинарной бригадой специалистов с привлечением сердечно-сосудистого хирурга ввиду прилегания опухоли к магистральному венозному сосуду и перикарду. При визуализации в переднем средостении имелась опухоль тугоэластичной консистенции размерами $120 \times 110 \times 80$ мм, расположенная между шейным отделом трахеи и перикардом, кпереди от брахиоцефальной вены. Первым этапом произвели

лигирование и пересечение правых верхних и нижних щитовидных артерий, и вен. Вторым этапом выделили зоб, располагавшийся в переднем средостении, что сопровождалось определенными трудностями в связи со спаянностью опухоли с правой брахиоцефальной веной и перикардом. Тупым и острым путями с вскрытием правой плевральной полости и применением монополярной коагуляции шейно-загрудинный зоб был удален. Правая плевральная полость и переднее средостение дренированы.



Рисунок 3. Удаленная опухоль
Figure 3. The removed tumor

Послеоперационный период протекал соответственно значительному объему хирургического вмешательства, без осложнений. При контрольном рентгенографическом исследовании на 2-е и 5-е сутки правое легкое расправлено, без инфильтративных изменений; средостение не смещено, без видимых патологических изменений. Дренажи из правой плевральной полости и переднего средостения удалены на 6-е сутки.

В результате планового гистологического исследования было получено заключение: микрофолликулярная аденома. На 8-е сутки пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога и эндокринолога по месту жительства.

Через 3 месяца после оперативного вмешательства при контрольном осмотре у онколога пациентка жалоб не предъявляла. Была выполнена контрольная томография органов грудной клетки, в результате проведения которой данных об опухолевой патологии в переднем средостении и области шеи не обнаружено.

Заключение. Анализ данных отечественной и зарубежной литературы демонстрирует, что лечение шейно-загрудинного зоба является сложной задачей, требующей мультидисциплинарного подхода. Близкое расположение к жизненно важным анатомическим структурам и, как правило, обильная васкуляризация диктуют необходимость совершенствования хирургической техники, в том числе использования в практике врача-онколога для оперативного лечения загрудинного зоба комбинированного шейно-стернотомного доступа, обеспечивающего снижение интра- и послеоперационных осложнений. В представленном клиническом случае пациентке было проведено оперативное лечение загрудинного зоба комбинированным шейно-стернотомным доступом, которое (по данным контрольной компьютерной томографии органов грудной клетки и объективному статусу больной) было эффективным и радикальным, что доказывает ведущую роль хирургического метода в лечении шейно-загрудинного зоба. Правильный выбор оперативного доступа и возможность интеграции в операционную бригаду специалистов смежных областей медицины обуславливает оптимальный объем лечения и его отдаленные результаты.

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. Агафонов Г. М., Гостимский А. В., Карпатский И. В., Матвеева З. С., Агафонова М. К., Муромцева В. А. Шейно-загрудинный зоб: алгоритм диагностики и выбора тактики хирургического лечения // *Forcipe*. 2021. Т. 4, № 3. С. 11–18.
2. Гостимский А. В., Карпатский И. В., Матвеева З. С., Шудаев И. Р., Селиханов Б. А. Диагностика и выбор хирургической тактики при шейно-загрудинном зобе // *Таврический медико-биологический вестник*. 2020. Т. 23, № 2. С. 52–58.
3. Магомедов М. М., Османов О. М. Хирургическое лечение загрудинного зоба // *Московский хирургический журнал*. 2021. № 1. С. 54–58.
4. Белоконев В. И., Ковалева З. В., Пушкин С. Ю., Галстян Н. Э., Ларина Т. В. Показания к объему операции и особенности техники тиреоидэктомии у пациентов с загрудинным зобом // *Таврический медико-биологический вестник*. 2020. Т. 23, № 2. С. 15–19.
5. Knobel M. An overview of retrosternal goiter // *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021. Т. 44, № 4. С. 679–691.
6. Wang X., Zhou Y., Li C., Cai Y., He T., Sun R., Tian W., Tang Z., Sheng J., Liu D., Gui C., Zeng D., Shui C., Jang J., Zhu G., Ning Y., Wang W. Surgery for retrosternal goiter: cervical approach // *Gland Surgery*. 2020. Vol. 9, no. 2. P. 392.
7. Sakr M. F., Sakr M. F. Retrosternal Goiter // *Thyroid Disease: Challenges and Debates*. 2020. P. 305–344.
8. Цуркан А. А., Цуркан А. Ю. Анатомические и функциональные изменения щитовидной железы при загрудинном зобе и возможности хирургического лечения // *Однораловские морфологические чтения*. Воронеж: Научная книга, 2022. С. 325–328.
9. Gorniak A., Carlson-Dexter P., Ochoa J., Carmichael A. Substernal multinodular goiter resulting in superior vena cava syndrome and tracheal compression // *BMJ Case Reports CP*. 2023. Vol. 16, no. 3. P. e252827.
10. Grubnik V. V., Parfentiev R. S., Kosovan V. M., Parfentieva N. D. Modern approaches to the treatment of retrosternal goiter // *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2021. Vol. 88, no. 1–2. P. 45–49.
11. Ваккасов М. Х., Хужамбердиев А. У., Исламова Х. Д., Мамаджанов А. И., Захидов Р. К. Шейно-загрудинный зоб: диагностика и выбор хирургической тактики // *Re-health Journal*. 2023. No. 3 (19). P. 175–186.
12. Карпатский И. В., Матвеева З. С., Шудаев И. Р., Акинчев А. Л. Роль современных методов диагностики в определении хирургической тактики у больных шейно-загрудинным зобом // *Детская медицина Северо-Запада*. 2023. Vol. 11, no. 2. P. 103–112.
13. Иванов И. В., Ломакин И. А., Колбенев Е. И., Епифанцев Е. А., Злобин А. И. Особенности планирования и выполнения хирургических операций при шейно-загрудинной локализации узлового зоба // *Новости хирургии*. 2022. Vol. 30, no. 6. P. 501–509.

References

1. Agafonov G. M., Gostimskiy A. V., Karpatskiy I. V., Matveyeva Z. S., Agafonova M. K., Muromtseva V. A. Cervical-substernal goiter: an algorithm for diagnosis and choice of surgical treatment tactics. *Forcipe*. 2021; 4 (3): 11–18 (In Russ.).
2. Gostimskiy A. V., Karpatskiy I. V., Matveyeva Z. S., Shudayev I. R., Selikhanov B. A. Diagnosis and choice of surgical tactics for cervical-substernal goiter. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik = Tauride Medical and Biological Bulletin*. 2020; 23 (2): 52–58 (In Russ.).
3. Magomedov M. M., Osmanov O. M. Surgical treatment of substernal goiter. *Moskovskiy khirurgicheskii zhurnal = Moscow Surgical Journal*. 2021; 1: 54–58 (In Russ.).
4. Belokonev V. I., Kovaleva Z. V., Pushkin S. Yu., Galstyan N. E., Larina T. V. Indications for the volume of surgery and features of thyroidectomy technique in patients with substernal goiter. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik = Tauride Medical and Biological Bulletin*. 2020; 23 (2): 15–19 (In Russ.).
5. Knobel M. An overview of retrosternal goiter. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021; 44 (4): 679–691.
6. Wang X., Zhou Y., Li C., Cai Y., He T., Sun R., Tian W., Tang Z., Sheng J., Liu D., Gui C., Zeng D., Shui C., Jang J., Zhu G., Ning Y., Wang W. Surgery for retrosternal goiter: cervical approach. *Gland Surgery*. 2020; 9 (2): 392.
7. Sakr M. F., Sakr M. F. Retrosternal Goiter. *Thyroid Disease: Challenges and Debates*. 2020: 305–344.

8. Tsurkan A. A., Tsurkan A. Yu. Anatomical and functional changes of the thyroid gland in substernal goiter and the possibility of surgical treatment. *Odnorolovskie morfologicheskie chteniya = Peer-to-peer morphological readings*. 2022; 325–328 (In Russ.).
9. Gorniak A., Carlson-Dexter P., Ochoa J., Carmichael A. Substernal multinodular goiter resulting in superior vena cava syndrome and tracheal compression. *BMJ Case Reports CP*. 2023; 16 (3): e252827.
10. Grubnik V. V., Parfentiev R. S., Kosovan V. M., Parfentieva N. D. Modern approaches to the treatment of retrosternal goiter. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2021; 88 (1–2): 45–49.
11. Vakkasov M. KH., Khuzhamberdiyev A. U., Islamova Kh. D., Mamadzhanov A. I., Zakhidov R. K. Cervical-substernal goiter: diagnosis and choice of surgical tactics. *Re-health journal*. 2023; 3 (19): 175–186 (In Russ.).
12. Karpatskiy I. V., Matveyeva Z. S., Shudayev I. R., Akinchev A. L. The role of modern diagnostic methods in determining surgical tactics in patients with cervical-substernal goiter. *Detskaya meditsina Severo-Zapada = Children's medicine of the North-West*. 2023; 11 (2): 103–112 (In Russ.).
13. Ivanov YU. V., Lomakin I. A., Kolbenev E. I., Yepifantsev E. A., Zlobin A. I. Features of planning and performing surgical operations for cervical-substernal localization of nodular goiter. *Novosti khirurgii = Surgery news*. 2022; 30 (6): 501–509 (In Russ.).

Информация об авторах

В. В. Кутуков, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-8167-2997, e-mail: kutukov2006@mail.ru;

Я. А. Якименко, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-2276-2562, e-mail: maleeva.yaroslavna@yandex.ru;

Н. П. Лемешев, клинический ординатор кафедры онкологии и лучевой терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0002-8707-5453, e-mail: nikolaslem20@gmail.com;

В. Ю. Яровой, заведующий отделением опухолей головы и шеи, Астраханский областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия, e-mail: yarovoy.62@mail.ru.

Information about the authors

V. V. Kutukov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-8167-2997, e-mail: kutukov2006@mail.ru;

Ya. A. Yakimenko, postgraduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-2276-2562, e-mail: maleeva.yaroslavna@yandex.ru;

N. P. Lemeshev, Resident of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0002-8707-5453, e-mail: nikolaslem20@gmail.com;

V. Yu. Yarovoy, Head of the Department, Astrakhan Regional Clinical Oncology Dispensary, Astrakhan, Russia, e-mail: yarovoy.62@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 22.07.2024; одобрена после рецензирования 29.05.2025; принята к публикации 31.03.2025.

The article was submitted 22.07.2024; approved after reviewing 29.05.2025; accepted for publication 31.03.2025.

**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, наблюдения из практики, 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 абзачными 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 среднеквадратическое 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 подписуемыми 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, ORCID, 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, observations from practice** 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, lg), 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:** [http:// astmedj.ru](http://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**

2025

ТОМ 20

№ 2

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

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 – 15.07.2025

Уч.-изд. л. 20,8.
Заказ № 5652
Тираж 500 экз. (первый завод – 92 экз.)
Цена свободная

Отпечатано: ИП Теплый А.Д.,
414024, г. Астрахань, ул. Ширяева, д. 3, кв. 130