

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 20
№ 3

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
№ 3

ASTRAKHAN – 2025

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2025 **Том 20** **№ 3**

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)
Л. 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)
Л. В. ДИКЕРЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
С. К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Донецк)
Ю. Н. ЕРМОЛАЕВА – доктор медицинских наук (Астрахань)
Б. В. ЗАВODOВСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)
С. Н. ЗАНЬКО – доктор медицинских наук, профессор (Беларусь)
С. А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
В. А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ – 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)
Л. СТОЯНОВИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)
Е. Н. СТРЕЛЬЦОВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
С. В. СУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Д. Л. ТЕПЛАЙ – доктор биологических наук, профессор (Астрахань)
О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)
И. Н. ТЮРЕНКОВ – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН (Волгоград)
Л. 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

№ 3

Editorial Board

Chairman

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

Vice Chairman

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

Editor-in-Chief

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

Members of Editorial Board

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

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

- Е. Е. Круглов, М. А. Юдин, А. Г. Анохин*
Резистентность к метронидазолу: характеристика проблемы, пути преодоления (обзор литературы)6
- В. И. Лузин, В. Н. Морозов, Е. Н. Морозова, А. В. Солин, Н. А. Мосягина*
Морфогенез верхней челюсти лабораторных крыс в онтогенезе17
- А. М. Юнусова, А. А. Жидовинов, П. Е. Пермяков, А. В. Наумов*
Оптимизация диагностики и лечения острой энтеральной недостаточности при перитоните. Обзор литературы.....34

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- М. С. Бохонов, В. Л. Розина, И. Г. Ситников, А. А. Коклюшкина*
Значение показателей биоимпедансного анализа как маркеров хронизации HCV-инфекции47
- А. Я. Ильканич, К. З. Зубаилов*
Оценка факторов риска рецидива сложных свищей заднего прохода53
- Э. М. Иутинский, Л. М. Железнов, С. А. Дворянский*
Оценка влияния перенесенных во время беременности заболеваний матери на массу новорожденного. Региональный аспект64
- Е. П. Котелевец, В. Д. Алфимова, В. В. Бирюков*
Влияние пребиотических субстратов на рост *Bifidobacterium bifidum* in vitro72
- Ю. Л. Набока, И. А. Гудима, М. И. Коган, К. Т. Джалагония, М. Л. Черницкая, Е. В. Кудря, Е. В. Иванникова, Н. Н. Белоглазова*
Биопротекторы грамотрицательных бактерий при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин78

ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ В ПРАКТИКУ

- А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, Э. М. Аскеров, В. С. Богочанов, Е. И. Нилова, Д. А. Дмитриева*
Современный биологически активный шовный материал: проблемы и перспективы.....88

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

- Т. Д. Кувшинова, И. В. Макарова, О. А. Чернявская, А. В. Осипов*
Клинический случай тяжелого течения пищевого ботулизма у беременной.....101
- Е. А. Солёнова, Э. В. Иванова, Е. В. Мартыанова, И. В. Васильева, К. Н. Илюхина, В. А. Романчук, С. Г. Иванова, С. М. Жучкова, С. И. Павлова*
Клинический случай стероидной катаракты у пациента после новой коронавирусной инфекции108

- ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ**117

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

- E. E. Kruglov, M. A. Yudin, A. G. Anokhin*
Resistance to metronidazole: characteristics of the problem, ways to overcome (literature review).....6
- V. I. Luzin, V. N. Morozov, E. N. Morozova, A. V. Solin, N. A. Mosyagina*
Morphogenesis of laboratory rat's upper jaw in ontogenesis17
- A. M. Yunusova, A. A. Zhidovinov, P. E. Permyakov, A. V. Naumov*
Optimization of diagnosis and treatment of acute enteral insufficiency
in peritonitis. Literature review34

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- M. S. Bokhonov, V. L. Rozina, I. G. Sitnikov, A. A. Koklyushkina*
The value of bioimpedance analysis indicators as markers of chronic HCV infection47
- A. Ya. Ilkanich, K. Z. Zubailov*
Assessment of risk factors for recurrence of complex anal fistulas53
- E. M. Iutinsky, L. M. Zheleznov, S. A. Dvoryansky*
Assessment of the effect of maternal diseases suffered during pregnancy
on the weight of the newborn. The regional aspect64
- E. P. Kotelevets, V. D. Alfimova, V. V. Biryukov*
The effect of prebiotic substrates on the growth of *Bifidobacterium bifidum* in vitro72
- Ju. L. Naboka, I. A. Gudima, M. I. Kogan, K. T. Jalagoniya, M. L. Chernitskaya,
E. V. Kudrya, E. V. Ivannikova, N. N. Beloglasova*
Bioprofiles of gram-negative bacteria with recurrent lower urinary tract infection78

SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS INTO PRACTICE

- A. M. Morozov, A. N. Sergeev, E. M. Askerov, V. S. Bogochanov,
E. I. Nilova, D. A. Dmitrieva*
Modern biologically active suture material: problems and prospects88

OBSERVATION FROM PRACTICE

- Kuvshinova T. D., Makarova I. V., Chernyavskaya O. A., Osipov A. V.*
A clinical case of severe nutritional botulism in a pregnant woman101
- E. A. Solenova, E. V. Ivanova, E. V. Martyanova, I. V. Vasilyeva, K. N. Ilyukhina,
V. A. Romanchuk, S. G. Ivanova, S. M. Zhuchkova, S. I. Pavlova*
A clinical case of steroid cataract in a patient after a new coronavirus infection.....108

- RULES FOR THE AUTHORS**122

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616-098;615.2;615.4-034;036

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-6-16>

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К МЕТРОНИДАЗОЛУ: ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОБЛЕМЫ, ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ

**Егор Евгеньевич Круглов^{1,2}, Михаил Анатольевич Юдин¹,
Александр Геннадьевич Анохин¹**

¹Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия

²Университет «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. На примере метронидазола систематизированы современные достижения науки в области открытия новых механизмов развития устойчивости бактерий и простейших к антибактериальным препаратам. На молекулярном уровне рассмотрена эпигенетическая вариабельность развития резистентности к метронидазолу, а также ее протеомная составляющая в ряду лиганд-фермент-субстрат-ассоциированной специфичности взаимодействия. На экспериментальных моделях со штаммами бактерий показаны перспективы преодоления механизмов антибиотикорезистентности с использованием современных наноматериалов и металлорганических каркасных полимеров. Отмечена возможность подбора условий и матрицы металлорганических каркасных полимеров для достижения адресной доставки лекарственных средств. Применение наноматериалов позволяет потенцировать эффект антибактериального препарата.

Ключевые слова: факторы резистентности, антибиотикорезистентность, метронидазол, металлорганические каркасные полимеры, механизмы резистентности бактерий

Для цитирования: Круглов Е. Е., Юдин М. А., Анохин А. Г. Резистентность к метронидазолу: характеристика проблемы, пути преодоления (обзор литературы) // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 3. С. 6–16. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-6-16>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

RESISTANCE TO METRONIDAZOLE: CHARACTERISTICS OF THE PROBLEM, WAYS TO OVERCOME

Egor E. Kruglov^{1,2}, Mikhail A. Yudin¹, Alexander G. Anokhin¹

¹State Research and Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia

²Reaviz University, St. Petersburg, Russia

Abstract. Using the example of metronidazole, modern scientific achievements in the field of discovering new mechanisms for the development of resistance of bacteria and protozoa to antibacterial drugs are systematized. At the molecular level, the epigenetic variability of the development of resistance to metronidazole, as well as its proteomic component in the series of ligand-enzyme-substrate-associated specificity of interaction, is considered. Experimental models with bacterial strains show the prospects of overcoming the mechanisms of antibiotic resistance using modern nanomaterials and organometallic framework polymers. The possibility of selecting conditions and a matrix of metal-organic framework polymers to achieve targeted drug delivery is noted. The use of nanomaterials makes it possible to potentiate the effect of an anti-bacterial drug.

Key words: resistance factors, antibiotic resistance, metronidazole, metal-organic frameworks, mechanisms of bacterial resistance

For citation: Kruglov E. E., Yudin M. A., Anokhin A. G. Resistance to metronidazole: characteristics of the problem, ways to overcome (literature review). Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (3): 6–16. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-6-16> (In Russ.).

Введение. Развитие устойчивости к антибактериальным препаратам сегодня представляется неминуемым явлением повседневной клинической практики. Селекция же изолятов микробиоты и выработка ими механизмов противодействия химическому веществу, поступившему в микроорганизм, является эволюционно обусловленным процессом, развитие которого остается лишь вопросом времени для всего медицинского сообщества. Результатом такой эволюции служит утрата возможности для практического применения целых поколений или классов антибактериальных препаратов. Поэтому слежение за структурой и циркулирующими механизмами антибиотикорезистентности в популяции патогенной микробиоты или паразитов остаются приоритетными задачами эпидемиологов и микробиологов.

Выявление спектра устойчивых штаммов к лекарственному препарату и скрининг вероятных механизмов их устойчивости не могло быть осуществлено без анализа исходных данных в ряду встречаемости резистентной флоры и связи с тяжестью инфекционного процесса. Категориальной величиной таких сравнительных оценок может служить интерпретация относительно стандартного образца антибиотика, в частности метронидазола. Считается, что этот антибиотик обладает «универсальным» действием в отношении большинства патогенов бактериальной природы, а чувствительность к нему микроорганизмов различного спектра можно принять за константу. Метронидазол активно применяется при стоматологических операциях в качестве превентивных мероприятий до или после инвазивных вмешательств, в дерматовенерологии, гастроэнтерологии, широко используется для лечения клостридиальной инфекции и паразитарных заболеваний (*Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*).

До настоящего времени пополнение сведений о наличии резистентности к метронидазолу происходит фрагментарно, зачастую оно синхронизировано с вновь выявляемыми случаями резистентности к перспективным антибактериальным препаратам первой линии выбора. Сопоставление данных в одном срезе наблюдений за разные промежутки времени позволяет более глубоко установить причины нарастания устойчивости в популяции штаммов, в отношении которых применялся метронидазол. Само существование проблемы антибиотикорезистентности требует заблаговременного поиска средств и способов к ее решению при постоянном практическом использовании метода контроля чувствительности антибактериальных препаратов.

Цель: проанализировать биологическое разнообразие факторов резистентности и оценить возможность использования металлоорганических каркасных полимеров для преодоления устойчивости к метронидазолу.

Результаты исследования и их обсуждение. Научные исследования последних 10 лет в области применения антибактериальных средств, к которым относится метронидазол, ставят перед собой задачу не только подбора эффективных схем лечения и новых синтетических препаратов, но и преодоления механизмов резистентности микроорганизмов. Принцип преодоления механизмов развития устойчивости к антибактериальным химиопрепаратам носит «догоняющий» характер, так как появление новых фармакологических классов происходит крайне редко, а горизонтальный перенос генетических элементов происходит регулярно, что и обуславливает естественный отбор полирезистентных штаммов.

Метронидазол активно используется в отношении как микроорганизмов, например, штаммов *Helicobacter pylori*, так и простейших – возбудителей инфекций мочеполового тракта и кишечных протозоозов. Механизм действия препарата сопряжен с проникновением через клеточную стенку бактерий/простейших и превращением в нитрозосвободный радикал посредством переноса электрона к нитрогруппе. За счет выраженных окислительных свойств этот радикал обеспечивает повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) прокариот. Низкий восстановительный потенциал метронидазола обеспечивает его активность только при низких значениях окислительно-восстановительных реакций. Этот процесс может быть использован микробной клеткой для реализации механизма резистентности – повышение способности поглощения кислорода через активацию каталазы, супероксиддисмутазы и пероксидазы. В качестве другого механизма бактериальной устойчивости рассматривают процессы эффлюкса или обратного транспорта вещества из клетки, а также повышения активности ферментной системы репарации ДНК [1].

Не менее значимым фактором резистентности признают миссенс-мутации в отношении гена *rdxA*, кодирующего нечувствительную к кислороду нитроредуктазу. За счет нее обеспечивается перенос электронов на прометаболит, что обуславливает низкую чувствительность к данному препарату у изолятов *Helicobacter pylori*. Широкое применение метронидазола в клинической практике

позволило выявить резистентные штаммы с генами *nim*, которые способствуют горизонтальному распространению среди широкого спектра штаммов [2].

В исследовании Н. К. Leigos с соавт. [3] была раскрыта и охарактеризована белковая структура фактора патогенности NimA – редуктазы, кодируемой плазмидой pIP417, а также открыт хромосомный фактор NimB и другие плазмиды, определяющие детерминанты устойчивости к метронидазолу – pIP419 (NimC) и pIP421 (NimD) [3]. Сегодня известны гены, кодирующие 11 вариантов нитроимидазолредуктаз – от NimA до NimK [4]. Антибиотикорезистентность в их присутствии реализуется в несколько этапов: сначала димер NimA ковалентно связывается с молекулой пирувата (димер NimA-Pyr), а потом происходит окисление гистонового белка His-71 и пирувата с образованием комплекса His-71-Pyr (рис. 1) и высвобождением двух электронов ($2e^-$), а также положительно заряженного иона водорода (H^+). Высвободившиеся электроны восстанавливают антибиотик и предотвращают образование цитотоксичного для прокариота радикала [3]. Характеристика кристаллической структуры и экспериментальное обоснование роли двух нитроредуктаз (CDR20291_0684, 26 кДа, и CDR20291_0767, 23 кДа), реализующих устойчивость к метронидазолу у штамма *Clostridium difficile*, были впервые описаны в исследовании В. Wang с соавт. [5], что подчеркивает важность поиска путей преодоления данного механизма антибиотикорезистентности.

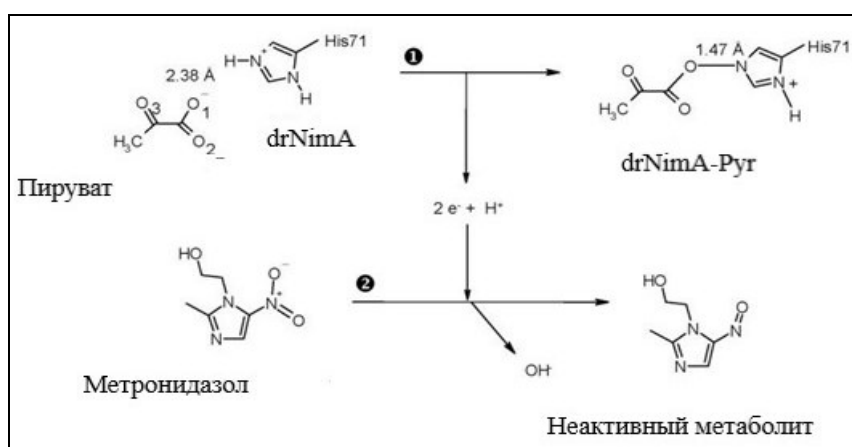


Рисунок 1. Механизм реализации устойчивости к метронидазолу через активность

нитроимидазолредуктазы: drNimA – гомодимер нитроимидазолредуктазы, полученный из штамма *Deinococcus radiodurans*; drNimA-Pyr – димер редуктазы *nimA*, связанный с молекулой пирувата

Figure 1. The mechanism of realization of resistance to metronidazole through the activity of nitroimidazole reductase: drNimA – nitroimidazole reductase homodimer derived from the *Deinococcus radiodurans* strain; drNimA-Pyr – reductase dimer bound to a pyruvate molecule

В клинических рекомендациях, посвященных лечению инфекции, вызванной *Cl. difficile*, отмечается низкая эффективность метронидазола в качестве монотерапии при обострении хронического заболевания, а также в тяжелых и среднетяжелых случаях. Указанные наблюдения представляют собой частные случаи антибиотикорезистентности [6]. Так, подпороговое действие метронидазола на бактериальную культуру *Cl. difficile* может приводить к пленкообразованию. Предположительный механизм данного явления заключается в ингибировании гена *fliC*, ответственного за образование жгутиков на цитолемме и конгломерацию бактерий [7].

Реализация механизма устойчивости к метронидазолу также описана посредством инактивации белков транспортеров двухвалентного железа, кодируемого генами *feoB1*, *feoB2*, *feoB3*. Последний сопровождается блокированием доставки железа в клетку и переноса электрона на метронидазол соответственно [7, 8]. Отмечено, что наибольший уровень реализации устойчивости к метронидазолу наблюдался при дефекте гена *nifJ*, кодирующего образование комплекса пируват-ферредоксина и флаводоксин-оксидоредуктазы, ксантиндегидрогеназой (кодируется геном *xdh*), а также кластерным регулятором железо-сульфидной структуры (Fe-S) геном *iscR* [9].

Схема возможного механизма реализации устойчивости *in vitro* к метронидазолу представлена на рисунке 2. На культуре неустойчивых к метронидазолу клеток процесс начинается с поступления молекул антибиотика внутрь бактериальной клетки и активации оксидоредуктазами (Ox-Red; например, пируват-ферредоксин/флаводоксин-оксидоредуктаз (PFOR, кодируется геном *nifJ*), что приводит к повреждению ДНК свободными радикалами и денатурацией белков. Активность механизма сопряжена с поглощением ионов Fe^{2+} транспортерами, в основном FeoB1 (основной переносчик

железа), и белком-переносчиком электронов ферредоксином (Fdx), обладающими низким окислительно-восстановительным потенциалом. В резистентных к метронидазолу штаммах инактивация гена *feoB1* и как следствие – отсутствие целевого белка, снижает внутриклеточное содержание железа, вероятно, переводя клетки с метаболизма, опосредованного ферредоксином (Fdx), на флаводоксин (Fldx). Fldx менее эффективен в активации метронидазола, так как хуже переносит электроны от оксидоредуктаз (PFOR) ввиду более высокой окислительно-восстановительной способности, что было показано в эксперименте. Потеря регулятора железосерного кластера *iscR* (представлен оперонами *isc*, *suf* – последний, представлен не у всех бактерий) у резистентных штаммов по механизму обратной отрицательной связи запускает защитные механизмы: усиливает антиоксидантную защиту, повышая концентрацию цистеина и небелковых тиолов, которые также могут увеличиваться при снижении уровня ионов железа в бактериальной клетке. Эти изменения усиливаются по мере эволюционного накопления механизмов антибиотикорезистентности, а в сочетании с дефектным геном *feoB1* тормозят переход метронидазола в активное состояние. Точный механизм действия метронидазола на модели изолятов *C. difficile* по данному пути остается до конца не выясненным, так как не найден точный гомолог ферредоксина, инициирующий активацию антибактериального препарата у чувствительных штаммов [10].

Эпидемиологические данные показывают, что уровень антибиотикорезистентности к метронидазолу у анаэробов сравнительно невысок и колеблется в пределах 3–8 % в зависимости от штамма с тенденцией к нарастанию за последние пять лет [11, 12]. Однако широкое представительство штаммов *Bacteroides fragilis*, *Cl. difficile* (до 50 % от популяции) [13], *Prevotella spp.*, *Fingoldia magna*, *Veillonella spp.* и *Cutibacterium acnes* с высокой устойчивостью к метронидазолу обуславливает необходимость разработки подходов по ее преодолению и сохранению препарата в арсенале лекарственных средств первой линии терапии инфекционных заболеваний [14]. Одним из высокотехнологичных решений к преодолению резистентности можно считать применение наноструктур металлов, а также металлорганических каркасных полимеров (МОКП, MOF).

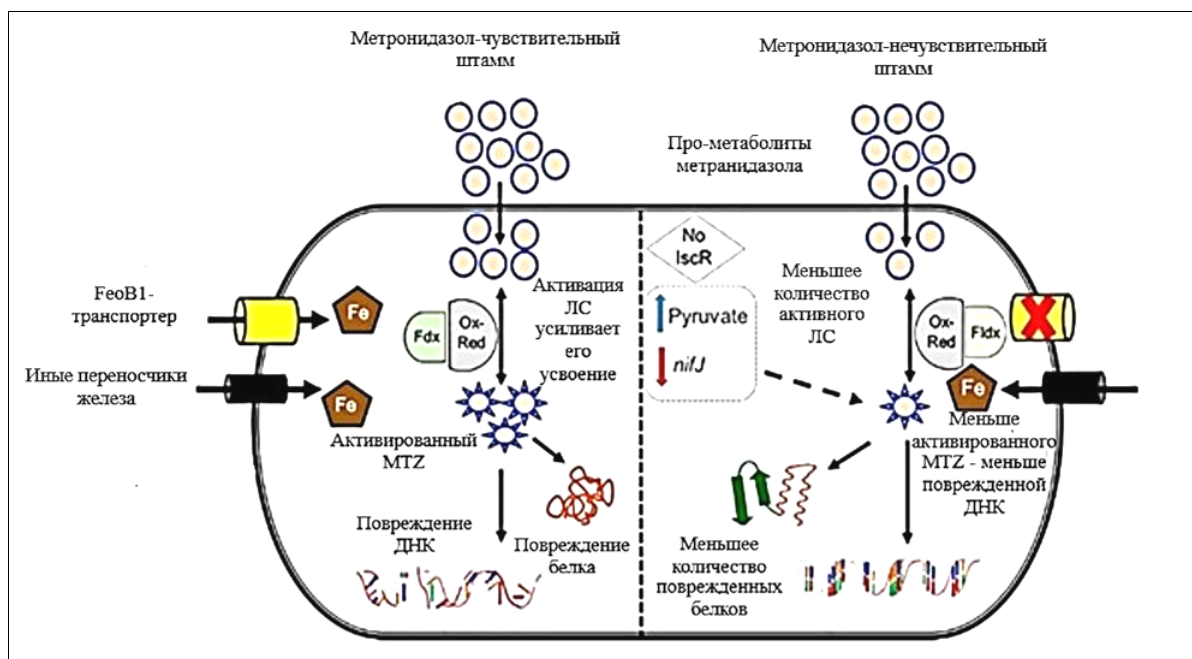


Рисунок 2. Механизм реализации устойчивости к метронидазолу у анаэробных бактерий (на примере штамма *Cl. difficile*): MTZ – метронидазол; ЛС – лекарственное средство

Figure 2. The mechanism of metronidazole resistance in anaerobic bacteria (using the example of the *Cl. difficile* strain): MTZ – metronidazole; ЛС (LS) – medicinal product

Сегодня опыт применения композитных материалов носит преимущественно экспериментальный характер в условиях *in vitro*, а сведения о его эффективности весьма противоречивы. Вместе с тем существенно возросла доля наблюдений, описывающих различный спектр практического приложения матриц на основе МОКП для «адресной» доставки физиологически активных веществ. Так, в литературе приведено достаточно большое количество сведений по оценке антибактериальной активности МОКП инкорпорированными антибактериальными средствами. Вариант классификации антибактериального применения МОКП впервые представлен в статье L. Yan с соавт. [15] и приведен на рисунке 3.

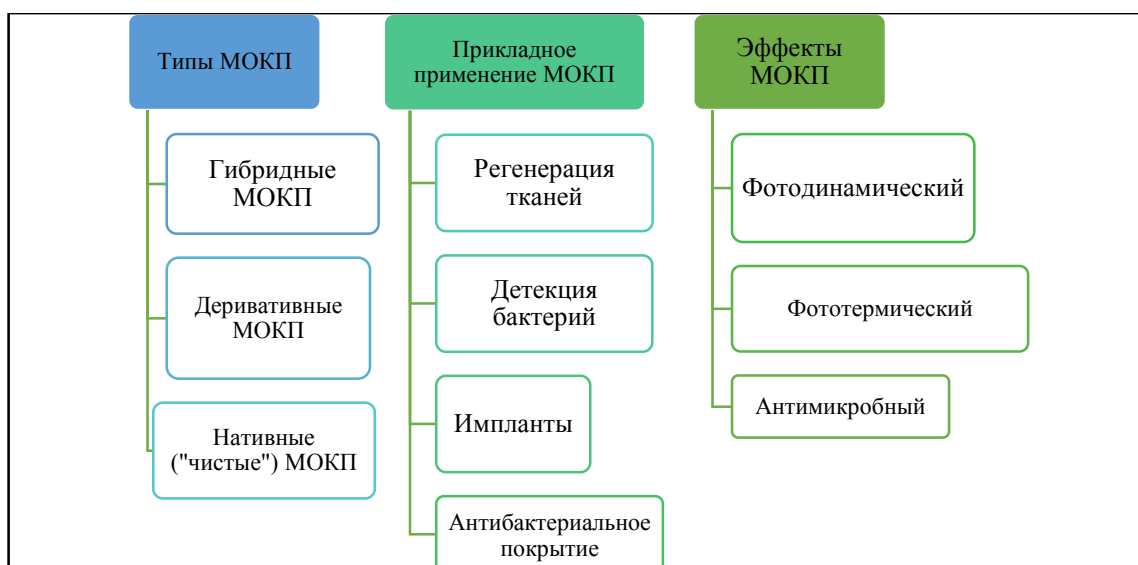


Рисунок 3. Классификация металлорганических каркасных полимеров по составу, прикладному применению и механизму действия в отношении к антибактериальной активности
 Figure 3. Classification of metalorganic framework polymers by composition, application, and mechanism of action in relation to antibacterial activity

Испытание нанокompозита $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PAA}@\text{ZIF-8}$ с загруженным в него ципрофлоксацином позволило добиться высвобождения антибиотика в физиологических концентрациях, обеспечив более высокую антибактериальную активность по сравнению со свободной фракцией действующего вещества в отношении штаммов *E. coli* и *St. aureus* [16]. Схожие данные были получены в отношении гентамицина, инкапсулированного в железосодержащие и цирконийсодержащие ($\text{UiO-66}(\text{Zr})\text{COOH}$) МОКП. Оптимальные показатели высвобождения последнего определили снижение цитотоксических свойств в отношении клеточных культур эукариот, что предполагает возможное безопасное применение *in vivo* [17]. Подход к преодолению резистентности или снижению дозы вводимого антибактериального агента в эксперименте также достигается за счет применения наночастиц на основе оксидов других металлов [18, 19]. Для МОКП показана собственная бактерицидная активность. Так, в отношении грамотрицательных штаммов бактерий (*E. coli*, *Kl. pneumonia*, *St. aureus*, *St. saprophyticus*) наибольшим целевым действием обладал МОКП на основе $[\text{Ba}(\text{H}_2\text{btec})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ [20]. Борьба с бактериями со множественной лекарственной устойчивостью путем изолированного применения наночастиц детально рассмотрена в обзоре P. V. Baptista с соавт. [21], где было также отмечено, что основной проблемой широкого внедрения данной технологии остаются вопросы малого объема исследований влияния наночастиц на здоровье человека, а также дороговизна реагентов [21]. В работе A. Paunkov с соавт. [22] прослежено влияние МОКП на транспорт ионов железа без корреляции с активностью пируват-ферредоксиноксидоредуктазы (PFOR) и уровнем резистентности к метронидазолу среди штаммов *B. fragilis*. В условиях обеднения среды ионами железа также было показано отсутствие влияния на штаммы с генами *nimA*, что подкрепляет предположения об иных механизмах бактериостатической активности МОКП. Отмеченные обстоятельства могут быть весьма полезны при разработке на основе МОКП систем адресной доставки антибиотиков против штаммов с известными детерминантами резистентности [22]. Последний же подход поможет решить такие вопросы, как создание максимально высокой концентрации внутри бактериальной клетки, дозированное высвобождение препарата, целевая доставка в микробную клетку внутриклеточных паразитов [23].

На рисунке 4 отображены процессы взаимодействия антибактериальных препаратов, защищенных наночастицами, с бактериальными клетками: прямое взаимодействие со стенкой бактериальной клетки (1.1, 1.2); ингибирование образования биопленки (2); запуск как врожденных, так и адаптивных иммунных ответов хозяина (3.1, 3.2); образование активных форм кислорода (АФК) (4.1, 4.2); индукция внутриклеточных эффектов – взаимодействие с ДНК и/или белками (5.1–5.3).

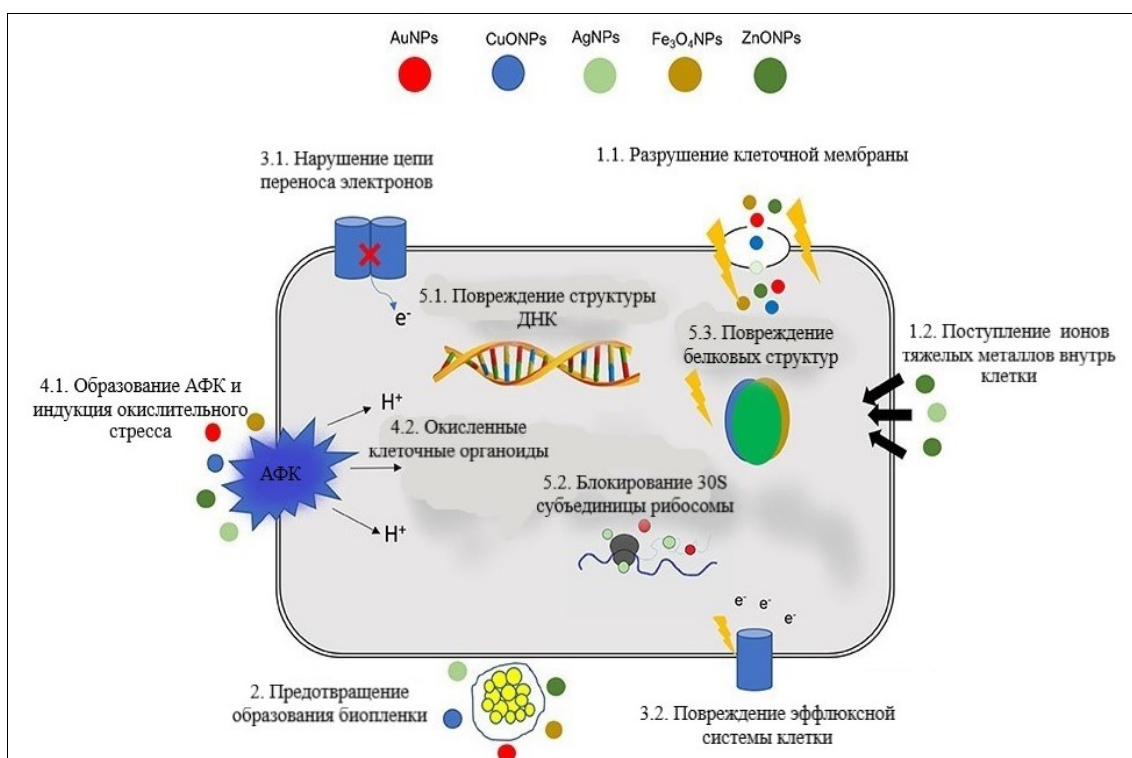


Рисунок 4. Варианты взаимодействия наночастиц с бактериальной клеткой.

Примечание: NP – наночастица (НЧ, англ. – nanoparticle (NP)); AuNP – золотые НЧ; CuONP – оксидные НЧ меди; AgNP – серебряные НЧ; Fe₃O₄ NP – оксидные НЧ железа; ZnONP – оксидные НЧ цинка; АФК – активные формы кислорода

Figure 4. Variants of interaction of nanoparticles with a bacterial cell.

Note: NP – nanoparticle (NP); AuNP – gold nanoparticles; CuONP – copper oxide nanoparticles; AgNP – silver nanoparticles; Fe₃O₄ NP – iron oxide nanoparticles; ZnONP – zinc oxide nanoparticles; ROS – reactive oxygen species

В настоящее время в качестве форм для инкапсуляции предлагаются липосомальные, твердо-липидные НЧ, полимерные мицеллы, дендримерные НЧ, неорганические каркасные соединения [24–28]. Так, эффективная доставка в желудок или тонкую кишку при длительном высвобождении метронидазола (до 84 ч) была достигнута при использовании бионаноконструктивных гранул на основе хитозана и оксида графена [29]. Показано, что наносистемы на основе комплексообразующих циклодекстринов (ЦД) повышают растворимость метронидазола от 3,7 до 35,1 раза и выше, а сочетание с N-диэтилглицинатаметронидазолом может увеличивать его растворимость в 29,1 раз. Сочетание ЦД с галогенами еще больше увеличивает биодоступность, что было апробировано при лечении трипаносомоза. Добавление растворов витаминов С, РР и В6 позволяет существенно повысить растворимость метронидазола, а также улучшить его основной эффект, снизить побочные реакции. Продление эффекта действия метронидазола было достигнуто при комбинировании его с поливинилпирролидоном, сополимером стирола с малеиновым ангидридом, сополимером эфиров акриловой и метакриловой кислот, блок-сополимера 20 % полиэтиленоксида, каррагинана, композиции на основе глициратов кремния Si(C₃H₇O₃)₄·xC₃H₈O₃. Высокой транскутанной активности при применении в стоматологической практике добились сочетанием метронидазола с диметилдиглицероксисиланом (CH₃)₂Si(C₃H₇O₃)₂·C₃H₈O₃), а также искусственными гидроксипатитами. Высвобождения препарата в конкретном локусе можно достичь путем использования наночастиц некрахмальных полисахаридов: пектина, альгиновой кислоты, хитозана и их химических модификаций [30].

Несмотря на значительное количество комбинаций антибактериального средства с биоорганическими соединениями существует потребность в более существенной модуляции эффектов препарата. Поэтому определенный пул исследований посвящен изучению свойств метронидазола и носителей на основе металлокаркасов. Значительный диапазон нанотранспортных свойств и пролонгация фармакологического эффекта были продемонстрированы МОКП на основе цинка. Его применение обеспечило высокую долю высвобождения метронидазола в моделях кислотно-щелочной среды желудка и кишечника [31].

Применение наноструктурных материалов позволяет не только обеспечивать доставку лекарственных средств в место приложения, но и обеспечивать преодоление резистоста микроорганизмов, о чем свидетельствует ряд исследований. Постановка диско-диффузионного теста на чувствительность штаммов *P. aeruginosa*, *St. aureus* с никеле-кобальтовым MOF, содержащим метронидазол и оксид азота (II) – NO, показала его значительную бактерицидную активность. Кроме того, отмечалось удлинение активности во времени – до 10 дней, отсутствие NO при загрузке препарата в МОКП существенно снижало бактерицидную активность системы [32]. В ходе исследования медьсодержащих МОКП М-СРО-27 и HKUST-1, заполненных метронидазолом против штаммов *P. aeruginosa* (PAO1, Pa058) и *St. aureus* (DSMZ11729), показано существенное увеличение активности в несколько раз против изолированного применения МОКП или метронидазола. Вместе с тем результаты тестирования на цитотоксичность (на культурах клеток дермальных фибробластов и эритроцитах) обнаруживают необходимость изучения хронического токсического действия металлов и линкеров на организм эукариот. Отмечено небольшое терапевтическое окно для ряда МОКП, однако эти матрицы рекомендовано использовать в качестве пленчатого покрытия венозных катетеров [32].

Широкое применение метронидазола в клинической практике на фоне достаточной эффективности позволяет успешно использовать его на протяжении десятилетий. Однако, несмотря на значительное количество молекулярно-генетических и фармакологических исследований, проблема антибиотикорезистентности штаммов микроорганизмов к метронидазолу остается актуальной и требует систематизации и уточнения отдельных вопросов. Преодоление факторов антибиотикорезистентности изолятов в отношении клинически эффективных и безопасных по отношению к пациенту препаратов остается одной из важнейших проблем фармакологии. Наряду с поиском и разработкой новых классов и типов веществ, проявляющих антибактериальную активность, перспективным направлением является попытка использования нанотехнологий для усиления действия уже известных субстанций. МОКП сегодня по праву можно отнести к перспективному классу соединений, проявляющих широкий спектр свойств, в частности – антимикробную активность, способность к инкапсуляции, направленному транспорту и высвобождению веществ. Однако безопасность применения *in vivo* у биологических объектов, подбор пула идеальных МОКП для медико-биологического применения во многом относятся к спектру нерешенных задач, требующих проработки. Анализ существующей информации диктует необходимость системных исследований, выработку единой методологии оценки пригодности наноструктур к использованию в различных целях, включая задачи преодоления лекарственной антибиотикорезистентности.

Выводы:

1. Постоянное расширение механизмов резистентности к метронидазолу у штаммов бактерий и простейших и сложность их экспериментального моделирования *in vitro* являются значимой проблемой в борьбе с динамическим нарастанием устойчивости к данному препарату.
2. Воздействие на процессы, регулирующие окисление прометаболита (метронидазола) в клетке бактерии, является основой для сохранения лекарственной чувствительности и дальнейшему применению препарата во врачебной практике.
3. Металлорганические каркасные полимеры позволяют адресно высвобождать значительное количество антибактериального препарата в целевом локусе и обеспечивать необходимую внутриклеточную биодоступность.
4. Использование нанотехнологий при повышении фармакологического эффекта антибактериальных средств позволит выработать эффективную линию защиты в борьбе с нарастающей антибиотикорезистентностью в популяции микробиоты.

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, анализ данных публикаций, 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. Dhand A., Snyderman D. R. Mechanism of Resistance in Metronidazole // *Antimicrobial Drug Resistance. Infectious Disease* / eds D. L. Mayers, S. A. Lerner, M. Oullette, J. D. Sobel. Humana Press, 2009. 692 p. doi: 10.1007/978-1-59745-180-2_19.
2. Smith A. Metronidazole resistance: a hidden epidemic? // *British Dental Journal*. 2018. Vol. 224, no. 6. P. 403–404. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.221.
3. Leiros H. K., Kozielski-Stuhrmann S., Kapp U., Terradot L., Leonard G. A., McSweeney S. M. Structural basis of 5-nitroimidazole antibiotic resistance: the crystal structure of NimA from *Deinococcus radiodurans* // *The Journal of biological chemistry*. 2004. Vol. 279, no. 53. P. 55840–55849.
4. Alauzet C., Lozniewski A., Marchandin H. Metronidazole resistance and nim genes in anaerobes: A review // *Anaerobe*. 2019. Vol. 55. P. 40–53. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.10.004.
5. Wang B., Powell S. M., Hessami N., Najaf F. Z., Thomas L. M., Karr E. A., West A. H., Richter-Addo G. B. Crystal structures of two nitroreductases from hypervirulent *Clostridium difficile* and functionally related interactions with the antibiotic metronidazole // *Nitric oxide: biology and chemistry*. 2016. Vol. 60. P. 32–39. doi: 10.1016/j.niox.2016.09.003.
6. McDonald L. C., Gerding D. N., Johnson S., Bakken J. S., Carroll K. C., Coffin S. E., Dubberke E. R., Garey K. W., Gould C. V., Kelly C., Loo V., Shaklee S. J., Sandora T. J., Wilcox M. H. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018. Vol. 66, no. 7. P. 987–994. doi: 10.1093/cid/ciy149.
7. Doan T. H., Bernet-Camard M. F., Hoys S., Janoir C., Péchiné S. Impact of Subinhibitory Concentrations of Metronidazole on Morphology, Motility, Biofilm Formation and Colonization of *Clostridioides difficile* // *Antibiotics (Basel)*. 2022. Vol. 11, no. 5. P. 624. doi: 10.3390/antibiotics11050624.
8. Yeom J., Imlay J. A., Park W. Iron homeostasis affects antibiotic-mediated cell death in *Pseudomonas* species // *The Journal of biological chemistry*. 2010. Vol. 285, no. 29. P. 22689–22695. doi: 10.1074/jbc.M110.127456.
9. Xu T., Zhou F., Wang L., Wu S., Huang H. Metronidazole-resistant *Clostridioides difficile*: genomic and transcriptomic traits acquired under in-vitro metronidazole induction // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2022. Vol. 59, no. 5. P. 106570. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106570.
10. Deshpande A., Wu X., Huo W., Palmer K. L., Hurdle J. G. Chromosomal Resistance to Metronidazole in *Clostridioides difficile* Can Be Mediated by Epistasis between Iron Homeostasis and Oxidoreductases // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020. Vol. 64, no. 8. P. e00415–00420. doi: 10.1128/AAC.00415-20.
11. Freeman J., Vernon J., Pilling S., Morris K., Nicholson S., Shearman S., Longshaw C., Wilcox M. H. The CloSER study: results from a three-year pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes, 2011–2014 // *Clinical Microbiology and Infection*. 2018. Vol. 24, no. 7. P. 724–731. doi: 10.1016/j.cmi.2017.10.008.
12. Ghotaslou R., Bannazadeh Baghi H., Alizadeh N., Yekani M., Arbabi S., Memar M. Y. Mechanisms of *Bacteroides fragilis* resistance to metronidazole // *Infection, Genetics and Evolution*. 2018. Vol. 64. P. 156–163. doi: 10.1016/j.meegid.2018.06.020.
13. Boyanova L., Markovska R., Mitov I. Multidrug resistance in anaerobes // *Future Microbiology*. 2019. Vol. 14. P. 1055–1064. doi: 10.2217/fmb-2019-0132.
14. Tan T. Y., Ng L. S., Kwang L. L., Rao S., Eng L. C. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibilities of anaerobic bacteremia in an acute care hospital // *Anaerobe*. 2017. Vol. 43. P. 69–74. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.11.009.
15. Yan L., Gopal A., Kashif S., Hazelton P., Lan M., Zhang W., Chen X. Metal organic frameworks for antibacterial applications // *Chemical Engineering Journal*. 2022. Vol. 435, no. 2. P. 134975. doi: 10.1016/j.cej.2022.134975.
16. Esfahanian M., Ghasemzadeh M. A., Razavian S. M. H. Synthesis, identification and application of the novel metal-organic framework Fe₃O₄@PAA@ZIF-8 for the drug delivery of ciprofloxacin and investigation of antibacterial activity // *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2019. Vol. 47, no. 1. P. 2024–2030. doi: 10.1080/21691401.2019.1617729.
17. Unamuno X., Imbulzqueta E., Salles F., Horcajada P., Blanco-Prieto M. J. Biocompatible porous metal-organic framework nanoparticles based on Fe or Zr for gentamicin vectorization // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018. Vol. 132. P. 11–18. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.08.013.
18. Chavan C., Kamble S., Murthy A. V. R., Kale S. N. Ampicillin-mediated functionalized gold nanoparticles against ampicillin-resistant bacteria: strategy, preparation and interaction studies // *Nanotechnology*. 2020. Vol. 31, no. 21. P. 215604. doi: 10.1088/1361-6528/ab72b4.
19. Tang H., Zhou H., Zhang R. Antibiotic Resistance and Mechanisms of Pathogenic Bacteria in Tubo- Ovarian Abscess // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022. Vol. 12. P. 958210. doi: 10.3389/fcimb.2022.958210.
20. Aghaee M., Alishahi M. A., Manteghi F. Antimicrobial Activity of Ba-MOF // *Chemistry Proceedings*. 2022. Vol. 12, no. 1. P. 75. doi: 10.3390/ecsoc-26-13725.

21. Baptista P. V., McCusker M. P., Carvalho A., Ferreira D. A., Mohan N., Martins M., Fernandes A. R. Nano-strategies to fight multidrug resistant bacteria – “A battle of the titans” // *Frontiers In Microbiology*. 2018. Vol. 9. P. 1441. doi: 10.3389/fmicb.2018.01441.
22. Paunkov A., Sóni J., Leitsch D. Modulation of Iron Import and Metronidazole Resistance in *Bacteroides fragilis* Harboring a nimA Gene // *Frontiers in microbiology*. 2022. Vol. 13. P. 898453. doi: 10.3389/fmicb.2022.898453.
23. Wang L., Hu C., Shao L. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future // *International journal of nanomedicine*. 2017. Vol. 12. P. 1227–1249. doi: 10.2147/IJN.S121956.
24. Daeihamed M., Dadashzadeh S., Haeri A., Akhlaghi M. F. Potential of liposomes for enhancement of oral drug absorption // *Current drug delivery*. 2016. Vol. 14, no. 2. P. 852. doi: 10.2174/1567201813666160115125756.
25. Naseri N., Valizadeh H., Zakeri-Milani P. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: structure, preparation and application // *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2015. Vol. 5, no. 3. P. 305–313. doi: 10.15171/apb.2015.043.
26. Thukral D. K., Dumoga S., Mishra A. K. Solid lipid nanoparticles: promising therapeutic nanocarriers for drug delivery // *Current drug delivery*. 2014. Vol. 11, no. 6. P. 771–791.
27. Abed N., Couvreur P. Nanocarriers for antibiotics: a promising solution to treat intracellular bacterial infections // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014. Vol. 43, no. 6. P. 485–496.
28. Liu Y., Tee J. K., Chiu G. N. Dendrimers in oral drug delivery application: current explorations, toxicity issues and strategies for improvement // *Current pharmaceutical design*. 2015. Vol. 21, no. 19. P. 2629–2642.
29. Kumar G., Chaudhary K., Mogha N. K., Kant A., Masram D. T. Extended Release of Metronidazole Drug Using Chitosan/Graphene Oxide Bionanocomposite Beads as the Drug Carrier // *ACS Omega*. 2021. Vol. 6, no. 31. P. 20433–20444. doi: 10.1021/acsomega.1c02422.
30. Ялкаев А. Г., Катаев В. А., Кильдияров Ф. Х. Лекарственные формы метронидазола с модифицируемым высвобождением // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014. Т. 9, № 6. С. 112–115.
31. Kumar G., Kant A., Kumar M., Masram D.T. Synthesis, characterizations and kinetic study of metal organic framework nanocomposite excipient used as extended release delivery vehicle for an antibiotic drug // *Inorganica Chimica Acta*. 2019. Vol. 496. P. 119036. doi: 10.1016/j.ica.2019.119036.
32. McKinlay A. C., Allan P., Renouf C. L., Duncan M. J., Wheatley P. S., Warrender S. J., Dawson D. M., Ashbrook S. E., Gil B., Marszalek B., Düren T., Williams J. J., Charrier C., Mercer D. K., Teat S. J., Morris R. E. Multitargeted delivery of multiple therapeutic agents from metal-organic frameworks // *APL Materials*. 2014. Vol. 2, no. 12. P. 124108. doi: 10.1063/1.4903290.

References

1. Dhand A., Snyderman D. R. Mechanism of Resistance in Metronidazole // *Antimicrobial Drug Resistance. Infectious Disease*. Ed. by D. L. Mayers, S. A. Lerner, M. Oullette, J. D. Sobel. Humana Press; 2009: 692 p. doi: 10.1007/978-1-59745-180-2_19.
2. Smith A. Metronidazole resistance: a hidden epidemic? *British Dental Journal*. 2018; 224 (6): 403–404. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.221.
3. Leiros H. K., Kozielski-Stuhrmann S., Kapp U., Terradot L., Leonard G. A., McSweeney S. M. Structural basis of 5-nitroimidazole antibiotic resistance: the crystal structure of NimA from *Deinococcus radiodurans*. *The Journal of biological chemistry*. 2004; 279 (53): 55840–55849.
4. Alauzet C., Lozniewski A., Marchandin H. Metronidazole resistance and nim genes in anaerobes: A review. *Anaerobe*. 2019; 55: 40–53. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.10.004.
5. Wang B., Powell S. M., Hessami N., Najjar F. Z., Thomas L. M., Karr E. A., West A. H., Richter-Addo G. B. Crystal structures of two nitroreductases from hypervirulent *Clostridium difficile* and functionally related interactions with the antibiotic metronidazole. *Nitric oxide: biology and chemistry*. 2016; 60: 32–39. doi: 10.1016/j.niox.2016.09.003.
6. McDonald L. C., Gerding D. N., Johnson S., Bakken J. S., Carroll K. C., Coffin S. E., Dubberke E. R., Garvey K. W., Gould C. V., Kelly C., Loo V., Shaklee Sammons J., Sandora T. J., Wilcox M. H. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018; 66 (7): 987–994. doi: 10.1093/cid/ciy149.
7. Doan T. H., Bernet-Camard M. F., Hoys S., Janoir C., Péchiné S. Impact of Subinhibitory Concentrations of Metronidazole on Morphology, Motility, Biofilm Formation and Colonization of *Clostridioides difficile*. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11 (5): 624. doi: 10.3390/antibiotics11050624.
8. Yeom J., Imlay J. A., Park W. Iron homeostasis affects antibiotic-mediated cell death in *Pseudomonas* species. *The Journal of biological chemistry*. 2010; 285 (29): 22689–22695. doi: 10.1074/jbc.M110.127456.
9. Xu T., Zhou F., Wang L., Wu S., Huang H. Metronidazole-resistant *Clostridioides difficile*: genomic and transcriptomic traits acquired under in-vitro metronidazole induction. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2022; 59 (5): 106570. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106570.

10. Deshpande A., Wu X., Huo W., Palmer K. L., Hurdle J. G. Chromosomal Resistance to Metronidazole in *Clostridioides difficile* Can Be Mediated by Epistasis between Iron Homeostasis and Oxidoreductases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020; 64 (8): e00415–00420. doi: 10.1128/AAC.00415-20.
11. Freeman J., Vernon J., Pilling S., Morris K., Nicholson S., Shearman S., Longshaw C., Wilcox M. H. The ClosER study: results from a three-year pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes, 2011–2014. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018; 24 (7): 724–731. doi: 10.1016/j.cmi.2017.10.008.
12. Ghotaslou R., Bannazadeh Baghi H., Alizadeh N., Yekani M., Arbabi S., Memar M. Y., Mechanisms of *Bacteroides fragilis* resistance to metronidazole. *Infection, Genetics and Evolution*. 2018; 64: 156–163. doi: 10.1016/j.meegid.2018.06.020.
13. Boyanova L., Markovska R., Mitov I. Multidrug resistance in anaerobes. *Future Microbiology*. 2019; 14: 1055–1064. doi: 10.2217/fmb-2019-0132.
14. Tan T. Y., Ng L. S., Kwang L. L., Rao S., Eng L. C. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibilities of anaerobic bacteremia in an acute care hospital. *Anaerobe*. 2017; 43: 69–74. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.11.009.
15. Yan L., Gopal A., Kashif S., Hazelton P., Lan M., Zhang W., Chen X. Metal organic frameworks for antibacterial applications. *Chemical Engineering Journal*. 2022; 435 (2): 134975. doi: 10.1016/j.cej.2022.134975.
16. Esfahanian M., Ghasemzadeh M. A., Razavian S. M. H. Synthesis, identification and application of the novel metal-organic framework Fe₃O₄@PAA@ZIF-8 for the drug delivery of ciprofloxacin and investigation of antibacterial activity. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2019; 47 (1): 2024–2030. doi: 10.1080/21691401.2019.1617729.
17. Unamuno X., Imbuluzqueta E., Salles F., Horcajada P., Blanco-Prieto M. J. Biocompatible porous metal-organic framework nanoparticles based on Fe or Zr for gentamicin vectorization. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2018; 132: 11–18. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.08.013.
18. Chavan C., Kamble S., Murthy A. V. R., Kale S. N. Ampicillin-mediated functionalized gold nanoparticles against ampicillin-resistant bacteria: strategy, preparation and interaction studies. *Nanotechnology*. 2020; 31 (21): 215604. doi: 10.1088/1361-6528/ab72b4.
19. Tang H., Zhou H., Zhang R. Antibiotic Resistance and Mechanisms of Pathogenic Bacteria in Tubo- Ovarian Abscess. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022; 12: 958210. doi: 10.3389/fcimb.2022.958210.
20. Aghaee M., Alishahi M.A., Manteghi F. Antimicrobial Activity of Ba-MOF. *Chemistry Proceedings*. 2022; 12 (1): 75. doi: 10.3390/ecsoc-26-13725.
21. Baptista P. V., McCusker M. P., Carvalho A., Ferreira D. A., Mohan N., Martins M., Fernandes A. R. Nano-strategies to fight multidrug resistant bacteria – “A battle of the titans”. *Frontiers In Microbiology*. 2018; 9: 1441. doi: 10.3389/fmicb.2018.01441.
22. Paunkov A., SÓki J., Leitsch D. Modulation of Iron Import and Metronidazole Resistance in *Bacteroides fragilis* Harboring a nimA Gene. *Frontiers in microbiology*. 2022; 13: 898453. doi: 10.3389/fmicb.2022.898453.
23. Wang L., Hu C., Shao L. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *International journal of nanomedicine*. 2017; 12: 1227-1249. doi: 10.2147/IJN.S121956.
24. Daeihamed M., Dadashzadeh S., Haeri A., Akhlaghi M. F. Potential of liposomes for enhancement of oral drug absorption. *Current drug delivery*. 2016; 14 (2): 852. doi: 10.2174/1567201813666160115125756.
25. Naseri N., Valizadeh H., Zakeri-Milani P. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: structure, preparation and application. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2015; 5 (3): 305–313. doi: 10.15171/apb.2015.043.
26. Thukral D. K., Dumoga S., Mishra A. K. Solid lipid nanoparticles: promising therapeutic nanocarriers for drug delivery. *Current drug delivery*. 2014; 11 (6): 771–791.
27. Abed N., Couvreur P. Nanocarriers for antibiotics: a promising solution to treat intracellular bacterial infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014; 43 (6): 485–496.
28. Liu Y., Tee J. K., Chiu G. N. Dendrimers in oral drug delivery application: current explorations, toxicity issues and strategies for improvement. *Current pharmaceutical design*. 2015; 21 (19): 2629–2642.
29. Kumar G., Chaudhary K., Mogha N. K., Kant A., Masram D. T. Extended Release of Metronidazole Drug Using Chitosan/Graphene Oxide Bionanocomposite Beads as the Drug Carrier. *ACS Omega*. 2021; 6 (31): 20433–20444. doi: 10.1021/acsomega.1c02422.
30. Yalkaev A. G., Kataev V. A., Kildiyarov F. Kh. Metronidazole-based dosage forms with modified release. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal*. 2014; 9 (6): 112–115 (In Russ.).
31. Kumar G., Kant A., Kumar M., Masram D.T. Synthesis, characterizations and kinetic study of metal organic framework nanocomposite excipient used as extended release delivery vehicle for an antibiotic drug. *Inorganica Chimica Acta*. 2019; 496: 119036. doi: 10.1016/j.ica.2019.119036.
32. McKinlay A. C., Allan P., Renouf C. L., Duncan M. J., Wheatley P. S., Warrender S. J., Dawson D. M., Ashbrook S. E., Gil B., Marszalek B., Dürren T., Williams J. J., Charrier C., Mercer D. K., Teat S. J., Morris R. E. Multitargeted delivery of multiple therapeutic agents from metal-organic frameworks. *APL Materials*. 2014; 2 (12): 124108. doi: 10.1063/1.4903290.

Информация об авторах

Е. Е. Круглов, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры клинической медицины, Университет «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-6955-1025, e-mail: krugegr@rambler.ru;

М. А. Юдин, доктор медицинских наук, профессор, начальник центра, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-5646-0880, e-mail: gniiivm_2@mil.ru;

А. Г. Анохин, кандидат медицинских наук, начальник управления, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0009-0001-7342-7721, e-mail: gniiivm_2@mil.ru.

Information about the authors

E. E. Kruglov, Cand. Sci. (Med.), Researcher, State Research and Testing Military Medical Institute, St. Petersburg, Russia; Associate Professor, Department of Clinical Medicine at Reaviz University, St. Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-6955-1025, e-mail: krugegr@rambler.ru;

M. A. Yudin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Center, State Research and Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-5646-0880, e-mail: gniiivm_2@mil.ru;

A. G. Anohin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, State Research and Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia, ORCID: 0009-0001-7342-7721, e-mail: gniiivm_2@mil.ru.

Статья поступила в редакцию 14.03.2025; одобрена после рецензирования 26.09.2025; принята к публикации 10.10.2025.

The article was submitted 14.03.2025; approved after reviewing 26.09.2025; accepted for publication 10.10.2025.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Научная статья

УДК 591.3/4

3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-17-33>

МОРФОГЕНЕЗ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС В ОНТОГЕНЕЗЕ

**Владислав Игоревич Лузин¹, Виталий Николаевич Морозов²,
Елена Николаевна Морозова², Алексей Владимирович Солин²,
Надежда Александровна Мосягина¹**

¹Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия

²Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Аннотация. Верхняя челюсть крыс является уникальным экспериментальным объектом в медико-биологических исследованиях и используется для моделирования различных патологических процессов: переломов, постменопаузального остеопороза, нарушений дентиногенеза и энамелогенеза. Верхняя челюсть крыс и человека отличаются по ряду морфофункциональных аспектов, связанных с особенностями питания и строением резцов у грызунов, однако всестороннее изучение процессов ее развития, роста и формообразования у крыс в эксперименте будет способствовать дальнейшему пониманию особенностей ее организации у человека. **Цель исследования:** провести анализ отечественной и зарубежной литературы, обобщить и систематизировать сведения о строении верхней челюсти лабораторных крыс на различных этапах онтогенеза. Поиск литературы по тематике представленной работы был проведен с использованием баз данных Elibrary и PubMed до 10.09.2024 г. включительно. Источники литературы были проанализированы вне зависимости от даты, языка и типа (полнотекстовый или только аннотации). Всесторонне рассмотрены вопросы, касающиеся источников и периодов развития, макроскопического строения верхней челюсти, особенностей строения альвеолярной кости и ее реакции на экзогенные стимулы, особенностей структурной организации эмалевого органа, дентина, цемента, пульпы, периодонта, их кровоснабжения и иннервации в различные периоды онтогенеза. Несмотря на различия в структурно-функциональной организации верхней челюсти человека и крыс, базовое устройство их альвеолярной кости, дентина, эмали, периодонта и пульпы имеет много общего.

Ключевые слова: лабораторная крыса, верхняя челюсть, резец, моляры, альвеолярная кость

Для цитирования: Лузин В. И., Морозов В. Н., Морозова Е. Н., Солин А. В., Мосягина Н. А. Морфогенез верхней челюсти лабораторных крыс в онтогенезе // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 3. С. 17–33. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-17-33>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

MORPHOGENESIS OF LABORATORY RAT'S UPPER JAW IN ONTOGENESIS

**Vladyslav I. Luzin¹, Vitaliy N. Morozov², Elena N. Morozova²,
Alexey V. Solin², Nadezhda A. Mosyagina¹**

¹Sent Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

²Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Abstract. The rat's upper jaw of is a unique experimental object in biomedical research and is used to model various pathological conditions: fractures, postmenopausal osteoporosis, disorders of dentinogenesis and enamelogenesis. The rat's upper jaw and humans differ in a number of morpho-functional aspects related to the peculiarities of nutrition and the structure of incisors in rodents. However, a comprehensive study of the processes of its development, growth and formation in rats in the experiment will contribute to further understanding of the features of its organization in humans. The purpose of the research: to analyze the existing domestic and foreign literature, to summarize and systematize the available information about the structure of the laboratory rat's upper jaw at various

stages of ontogenesis. The literature search on the subject of the presented article was conducted using the Elibrary and PubMed databases, inclusive, until 09.10.2024. Literature sources were analyzed regardless of date, language and type (full text or abstract only). The presented work comprehensively examines issues related to the sources and periods of development, the macroscopic structure of the upper jaw, the structural features of the alveolar bone and its response to exogenous stimuli, the structural organization of the enamel organ, dentin, cement, pulp, periodontium, their blood supply and innervation during various periods of ontogenesis. Despite the differences in structural and functional organization of the upper jaw of humans and rats, the basic structure of their alveolar bone, dentin, enamel, periodontium and pulp has much in common.

Key words: laboratory rat, upper jaw, incisor, molars, alveolar bone

For citation: Luzin V. I., Morozov V. N., Morozova E. N., Solin A. V., Mosyagina N. A. Morphogenesis of laboratory rat's upper jaw in ontogenesis. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (3): 17–33. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-17-33> (In Russ.).

Введение. Верхняя челюсть крыс (*Rattus norvegicus*) является уникальным экспериментальным объектом в медико-биологических исследованиях и используется для моделирования различных патологических процессов. Данная кость скелета используется для изучения особенностей заживления ее переломов после имплантации различных костно-пластических материалов, особенностей строения альвеолярной кости в постменопаузальном периоде, нарушений дентиногенеза и энамелогенеза при различных экзогенных и эндогенных влияниях [1–4]. При этом особое значение имеет знание исследователем макро- и микроскопических особенностей строения верхней челюсти крыс с целью избежания ложной интерпретации морфологических изменений в этом органе на органном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях организации у человека.

Цель: провести анализ отечественной и зарубежной литературы, обобщить и систематизировать сведения о строении верхней челюсти лабораторных крыс на различных этапах онтогенеза.

Поиск литературы по тематике представленной статьи был проведен с использованием баз данных Elibrary и PubMed до 10.09.2024 г. включительно. Источники анализировали вне зависимости от даты, языка и типа публикации (полнотекстовый или только аннотации). В анализируемых публикациях были изучены списки цитируемой литературы для расширения объема информации, включаемой в обзор. Информационный поиск проводили по следующим ключевым словам: «верхняя челюсть крысы», «резец верхней челюсти крысы», «моляры верхней челюсти крысы», «альвеолярная кость верхней челюсти крысы». Критериями исключения стали аналогичные составляющие верхней челюсти у других животных. В работу были включены результаты оригинальных исследований отечественных и зарубежных авторов по анализируемой тематике, исключены обзоры и метаанализы.

Крысы входят в состав отряда грызунов (Rodentia), который представляет собой самую многочисленную и разнообразную группу млекопитающих (около 40 % от всех видов). Они характеризуются наличием на верхних и нижних челюстях двух хорошо развитых резцов, которые не имеют корней, постоянно растут и прорезываются в течение жизни, что является характерной особенностью зубочелюстного аппарата у представителей этого отряда. В зубной формуле крыс отсутствуют клыки и премоляры [5].

Анатомия верхней челюсти. Макроскопически верхняя челюсть крысы состоит из двух костей с каждой стороны – предчелюстной (premaxilla, os incisivum) и челюстной (maxilla) (рис. 1). С каждой стороны эти кости соединены при помощи sutura premaxillo-maxillaris или sutura incisiva. Сзади верхняя челюсть соединяется с крыловидной костью при помощи sutura pterygomaxillaris, а также соединена с базисфеноидом и небной костью при помощи швов. Участок верхней челюсти от вогнутой стороны резца до первого моляра называется диастемой, а расстояние от альвеолярного гребня на вогнутой (язычной) стороне резца до самой передней точки первого моляра используется в качестве показателя для определения сагиттального роста верхней челюсти [6].

Анатомическими образованиями предчелюстной кости являются альвеола для резца и носослезный канал. Альвеола для резца расположена на верхней поверхности ее тела и заканчивается спереди от верхушки передне-мезиального корня первого моляра. Она содержит базальную пятую часть резца и повторяет его форму. Латеральная стенка альвеолы для резца образует медиальную сторону носослезного канала. Дополнительная костная пластинка окружает данную часть альвеолы, формируя латеральную стенку носослезного канала, а также переднюю границу нижней глазничной щели.

Подглазничная пластинка является вогнутой, гладкой, четырехугольной и начинается от переднелатеральной поверхности тела, направляясь вверх и латерально. Она формирует нижнюю и латеральную стенку подглазничного отверстия, ее передний край образует заднюю границу нижней глазничной щели. Подглазничная пластинка дает начало двум отросткам – лобному, менее крупному, направленному кверху и медиально от ее верхней поверхности и более крупному скуловому, направленному вниз и назад.

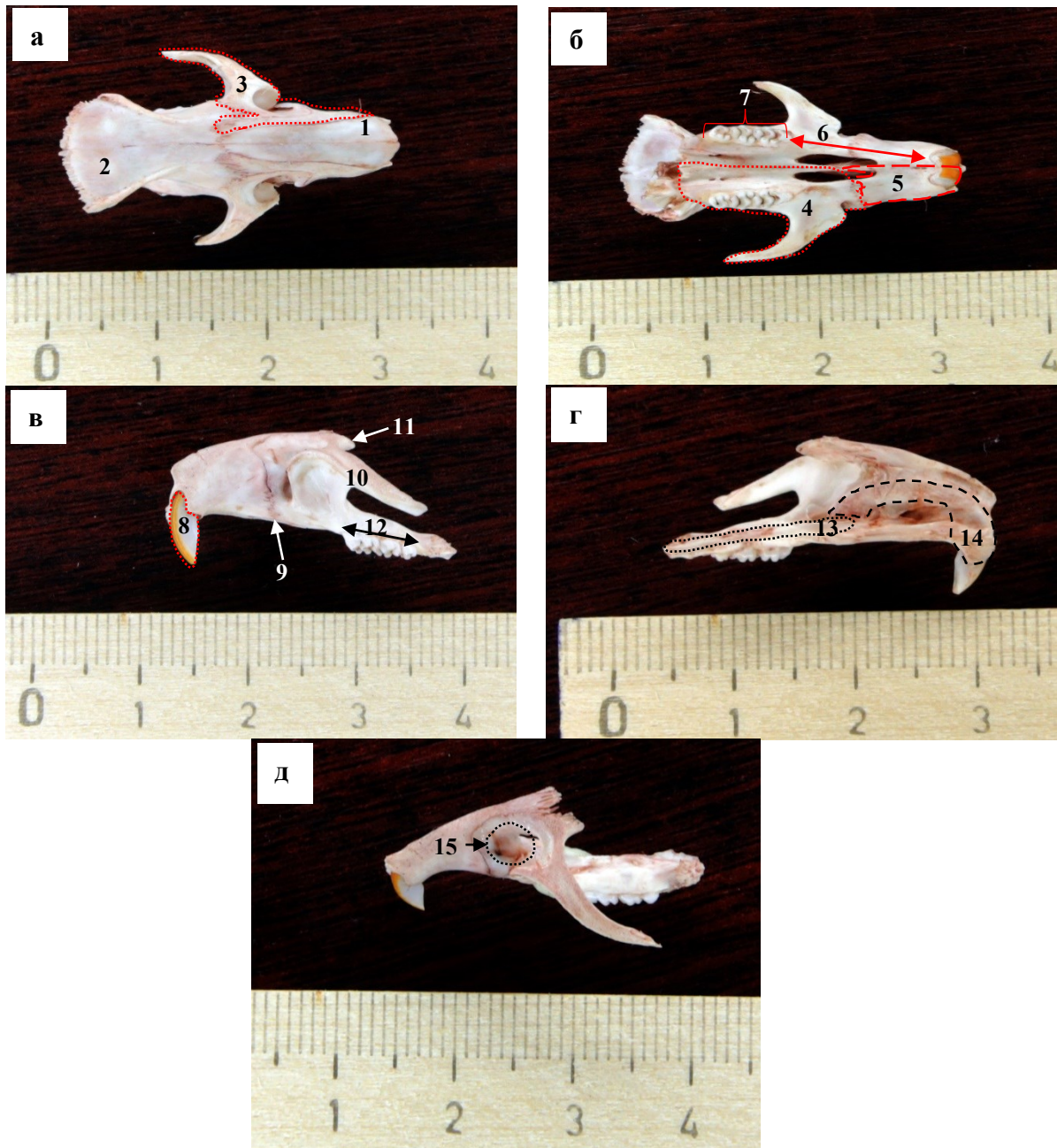


Рисунок 1*. Особенности строения черепа белой беспородной половозрелой крысы-самца:

а – череп (вид сверху); б – череп (вид снизу); в – верхняя челюсть (вид сбоку); г – верхняя челюсть (вид изнутри); д – верхняя челюсть (вид сверху и сбоку): 1 – носовая кость, 2 – лобная кость, 3 – верхняя челюсть, которая состоит из 4 – maxilla, 5 – premaxilla (os incisivum), 6 – диастема, 7 – молярный ряд, 8 – резец, 9 – sutura premaxillo-maxillaris, 10 – скуловой отросток, 11 – лобный отросток, 12 – альвеолярный отросток, 13 – небный отросток, 14 – альвеола резца, 15 – подглазничное отверстие

Figure 1. Features of the skull structure of a white outbred mature male rat: а – skull (top view); б – skull (bottom view); в – upper jaw (side view); г – upper jaw (inside view); д – upper jaw (top and side view): 1 – nasal bone, 2 – frontal bone, 3 – upper jaw, which consists of 4 – maxilla, 5 – premaxilla (os incisivum), 6 – diastema, 7 – molar row, 8 – incisor, 9 – sutura premaxillo-maxillaris, 10 – zygomatic process, 11 – frontal process, 12 – alveolar process, 13 – palatine process, 14 – alveolus of the incisor, 15 – infraorbital foramen

*Фотографии взяты из архива кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии Луганского государственного медицинского университета им. Святителя Луки.

Photographs taken from the archive of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic anatomy of Sent Luke Lugansk State Medical University.

Альвеолярный отросток шире спереди, чем сзади, отходит вниз от тела верхней челюсти и содержит альвеолы для корней трех моляров.

Небный отросток отходит медиально от тела верхней челюсти и соединяется с аналогичным отростком противоположной верхней челюсти, вместе формируя большую часть костного неба. Спереди небный отросток визуализируется как небольшая ость и соединяется с аналогичной структурой предчелюстной кости, образуя носонебный канал.

Решетчатый отросток является тонкой костной пластинкой, начинается позади альвеолы резца, идет вверх и латерально и при помощи шва соединяется с решетчатой костью сразу ниже ее продырявленной пластинки [7].

В развитии верхней челюсти можно выделить три периода:

- первый начинается с 16 дня эмбрионального развития и характеризуется скоплением мезенхимальных клеток, формирующих зачатки стенки носовой полости и верхней челюсти;
- второй (от 17 до 20 дней) соответствует началу роста верхней челюсти до периода образования швов;
- третий (от 20 дня эмбрионального развития до 30 дней после рождения) характеризуется преобладанием роста в области швов.

На 17 день эмбрионального развития в соединительнотканной закладке верхней челюсти появляется одна точка окостенения, расположенная впереди от молярной зубной пластинки и снаружи латерального хряща носа. В этот срок большинство отростков верхней челюсти уже различимы. Необходимо учитывать то, что верхняя челюсть не является самостоятельным образованием, а представляет собой часть черепа, растет и формируется в гармонии с ростом и перемещением других его структурных компонентов. В ранние сроки развития рост этого органа в различных направлениях является результатом аппозиции костной ткани на поверхностях верхней челюсти и в области ее швов. Процесс аппозиции костной ткани уравнивается процессом костной резорбции. Также верхняя челюсть в процессе своего развития синхронно с окружающими структурами осуществляет свое перемещение в черепе.

Под аппозиционным ростом в области швов подразумевается костеобразование не в месте соединения костей, а под ними. Швы верхней челюсти играют важную роль в процессе ее роста. В продольном направлении верхняя челюсть растет за счет *sutura premaxillo-maxillaris*, *sutura zygomatico-maxillaris* и *sutura maxillo-palatinus*. Рост верхней челюсти в высоту и ее смещение книзу в процессе развития обеспечивается *sutura fronto-maxillaris* и *sutura ethmoido-maxillaris*, а в ширину – *sutura palatina mediana*. Дополнительную роль в поперечном росте верхней челюсти играет аппозиция костной ткани вдоль верхнелатеральной поверхности скулового отростка с соответствующей резорбцией на его нижнемедиальном крае. *Sutura palatina mediana*, расположенный по срединной линии между небными отростками верхних челюстей, представляет собой хрящ и образует так называемый верхнечелюстной симфиз. К 4-дневному возрасту в участке хряща, прилежащего к небному отростку, обнаруживается отек хондроцитов и увеличивается базофилия межклеточного вещества. В медиальных участках хряща определяются признаки его аппозиционного роста, который продолжается до 30 дней после рождения [7].

Особенности строения альвеолярной кости. Альвеолярная кость является специализированной частью верхней челюсти и служит механической опорой зуба. Стенка зубной альвеолы, сформированная из альвеолярной кости, является местом прикрепления волокон периодонтальной связки, которые передают механическую нагрузку от зуба к ней [8].

Установлено, что альвеолярная кость реагирует на метаболические изменения организма иначе, чем костная ткань других костей скелета [9]. В частности, альвеолярная кость, формирующая стенку зубной альвеолы, обладает способностью к быстрому обновлению своей структуры, а также адаптируется к новому положению зубов при функциональной нагрузке на них или физиологических смещениях, что имеет место в процессе роста челюсти [10].

Гистологически альвеолярная кость, по сравнению с губчатым веществом трубчатой кости, имеет большую костную массу, меньшее число костномозговых полостей, которые более узки, а также более минерализованные костные трабекулы. По гистоархитектонике альвеолярная кость больше напоминает компактный слой кости, чем губчатый [11].

Нагрузка, которая воздействует на отдельные зубы, может оказывать влияние не только на прилежащую альвеолярную кость, но и на слой окружающей ее компактной кости. Остеоциты воспринимают нагрузку через интерстициальную жидкость, присутствующую в канальцах и собственных лакунах, и генерируют сигналы, воздействующие на близлежащие клетки, а также на те, которые

расположены на отдалении [12]. В исследовании показано, что слой компактной кости на уровне первого моляра у крыс в возрасте 8 месяцев толстый и гистологически состоит из остеоцитов, остеобластов, остеокластов умеренной функциональной активности. При создании ортодонтических нагрузок слой компактной кости истончается и увеличивается активность остеобластов. В условиях дефицита эстрогенов после проведенной овариэктомии слой компактной кости также истончается и на одну треть ширины состоит из грубоволокнистой костной ткани с низкой активностью остеобластов, остеокластов и сниженным количеством остеоцитов [13].

В исследованиях установлена прогрессирующая с возрастом потеря массы альвеолярной кости. У крыс-самцов наиболее быстрое снижение параметров, характеризующих костеобразование и резорбцию, зафиксировано с 6-недельного до 30–40-недельного возраста. После 40 недель значения параметров продолжают снижаться до 100-недельного возраста, однако не статистически значимо. Также установлено, что в ходе наблюдения в мезиальной стенке зубной альвеолы наблюдаются более высокие, чем в дистальной, значения параметров, характеризующих костеобразование, а в дистальной стенке – более высокие значения параметров, характеризующих костную резорбцию. Это свидетельствует о том, что процессы ремоделирования в альвеолярной кости являются сайто-специфичными [8].

В исследовании на крысах-самках в возрасте 30–60 дней (молодые), 220–430 дней (взрослые), 640–850 дней (среднего возраста) и более 850 дней (сенильные) установлено, что резорбция альвеолярной кости верхней челюсти постепенно прогрессирует до достижения ими возраста 850 дней, а затем ее темпы снижаются [14].

С возрастом наблюдается изменение гистоархитектоники и минеральной плотности альвеолярной кости между корнями моляров. У крыс к возрасту 30 дней в межкорневой альвеолярной кости наблюдается незначительное преобладание площади костномозговых полостей над площадью, занимаемой костными трабекулами. К 90 дню имеет место увеличение минеральной плотности костной ткани, а к 180 дню относительное количество межкорневой альвеолярной кости составляет около 70 % от такового в возрасте 1 года. В возрасте от 360 до 720 дней минеральная плотность межкорневой альвеолярной кости постепенно уменьшается. При световой микроскопии показано, что у молодых животных костномозговые полости широкие и более чем на половину заняты красным костным мозгом. У крыс старшего возраста узкие костномозговые полости занимают меньшую площадь межкорневой альвеолярной кости и содержат желтый костный мозг или соединительную ткань. У животных после 1 года эти полости в одной четвертой или третьей пришеечной части межкорневой альвеолярной кости содержат соединительную ткань, иногда определяется эпителий и признаки воспаления. Встречаются большие по площади полости в альвеолярной кости между корнями зубов [15].

В процессе ремоделирования альвеолярной кости верхней челюсти крыс клетки остеогенной линии неизбежно погибают и преобразуются в апоптозные тельца, элимируемые остеобластами. В исследовании показано, что у крыс в возрасте 11–19 дней после рождения на начальных стадиях формирования альвеолярной кости выявляется большое количество крупных остеобластов с выраженной полярностью, сплошным слоем расположенных на поверхности кости. На гистологических препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином, обнаружены образования округлой или овальной формы, содержащие плотные тельца, которые интенсивно окрашены гематоксилином. В некоторых случаях данные образования располагаются в непосредственной близости к остеобластам типичной морфологии, а иногда цитоплазматические отростки крупных остеобластов окружают эти структуры. Часто эти плотные тельца были окружены прозрачным светлым ободком. Электронно-микроскопически в цитоплазме некоторых типичных по морфологии остеобластов определялись округлые или овальные структуры. Одни представляют собой компактные электронно-темные тельца, а другие содержат остатки органелл. Иногда в остеобластах обнаруживались крупные вакуоли, содержащие зернистый материал и электронно-темные тельца неправильной формы, похожие на конденсированный хроматин. Метод TUNEL показывает фрагментацию ДНК, которая является обязательной частью каскада событий, происходящих во время гибели клеток. Предполагается, что выявленные тельца являются апоптозными и, вероятно, происходят от погибающих костных клеток, которые поглощаются остеобластами на поверхности кости на ранних стадиях формирования альвеолярной кости вокруг моляров [16].

Особенности строения зубов. У резцов верхней челюсти крыс губная поверхность покрыта эмалью, а язычная – цементом. Из-за этого предполагается, что у крыс дентин со стороны губной поверхности соответствует дентину коронки зуба человека, а дентин со стороны язычной поверхности – дентину корня зуба. Дентин коронки зуба образуется одонтобластами после их индукции со стороны

эпителиоцитов внутреннего эмалевого эпителия, а дентин корня – одонтобластами, стимулированными эпителием корня зуба (рис. 2). В связи с этим дентин корня зуба и дентин коронки отличаются как по составу органического матрикса, так и по механизму кальцификации [17].

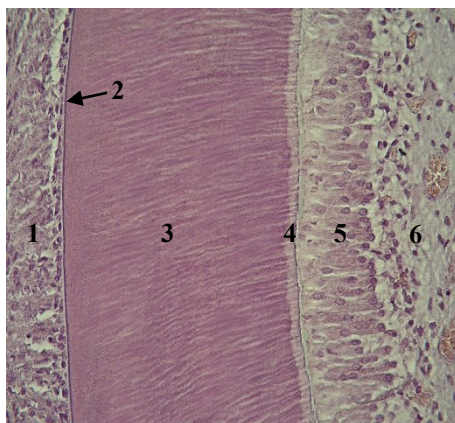


Рисунок 2*. Микроскопическое строение участка резца верхней челюсти половозрелой беспородной крысы-самца: 1 – периодонт; 2 – эмаль; 3 – дентин; 4 – предентин; 5 – одонтобласты; 6 – пульпа. Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 40×, окуляр 10×

Figure 2. Microscopic structure of a section of the upper jaw incisor of outbred mature male rat: 1 – periodontium; 2 – enamel; 3 – dentin; 4 – predentin; 5 – odontoblasts; 6 – pulp. Staining: hematoxylin and eosin. Objective 40×, eyepiece 10×

В исследовании на крысах половозрелого возраста было установлено, что гистологически при окраске гематоксилин-эозином в язычном дентине кальцосфериты (участки минерализованного дентина) в предентине были плоскими, небольшими (средний диаметр 4,5 мкм), распределенными неравномерно. В язычном дентине инкрементальные линии (контурные линии Оуэна), отражающие суточный ритм отложения дентина одонтобластами, были интенсивно окрашены гематоксилином. В губном дентине кальцосфериты в предентине были шаровидными, крупными (средний диаметр 9,8 мкм), их по числу значительно больше, чем в язычном дентине. Флюоресцентное окрашивание с тетрациклином и импрегнация серебром по Бильшовскому показали идентичные результаты: в язычном дентине инкрементальные линии были линейными, а в губном дентине они волнообразно проходили от среднего слоя к поверхностному (обходя крупные кальцосфериты), но были линейными в глубоком слое.

Методом поляризационной световой микроскопии установлено, что в язычном дентине коллагеновые волокна и кристаллы гидроксиапатита расположены почти перпендикулярно дентинным канальцам и ориентируются параллельно продольной оси резца верхней челюсти. При этом ориентация коллагеновых волокон и кристаллов гидроксиапатита в губном дентине была разной в его поверхностном, среднем и глубоком слоях.

При сканирующей электронной микроскопии установлено, что в язычном дентине отростки одонтобластов (волокна Томса) присутствовали в его глубоком слое и были менее заметны в поверхностном, кальцосфериты отсутствовали. В губном дентине отростки одонтобластов располагались перпендикулярно его поверхности. В среднем слое выявляется межглобулярный дентин и кальцосфериты [18].

Непрерывное постоянное прорезывание и дентиногенез в резцах верхней челюсти крыс уравниваются их стиранием. У крыс в возрасте 150 дней было обнаружено, что интенсивность дентиногенеза увеличивается в направлении от верхушечной части резца, достигая максимума в его средней части, а затем уменьшается в направлении базальной части. В частности, скорость дентиногенеза в верхушечной части резца составляет 12 мкм/сут., в средней – 28 мкм/сут., в базальной – 8 мкм/сут. Полное обновление резцов происходит примерно каждые 50 сут. [19].

Для обеспечения дентиногенеза важное значение имеет быстрое и достаточное поступление необходимых веществ с кровотоком по сосудам пульпы. В исследовании дентиногенеза в молярах

*Фотографии взяты из архива кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии Луганского государственного медицинского университета им. Святителя Луки.

Photographs taken from the archive of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic anatomy of Sent Luke Lugansk State Medical University.

верхней челюсти у крыс в возрасте от 18,5 дней эмбрионального развития до 100 дней после рождения установлено, что скорость отложения дентина в мезиальной части коронки постепенно увеличивается с момента начала дентиногенеза, через 25–30 дней снижается и через 60 дней практически прекращается. Наибольшая скорость отложения дентина была зафиксирована на 15–20 дни и равнялась 17–20 мкм/сутки. На ранней стадии развития моляров кровеносные сосуды, проникающие в пульпу, формировали крупнопетлистую сеть, состоящую из капилляров диаметром 20–40 мкм. На стадии дифференцировки одонтобластов плотность капиллярной сети постепенно увеличивается, а их диаметр уменьшается (10–15 мкм) по сравнению с предыдущей стадией. На этапе начала дентиногенеза плотность капиллярной сети увеличивается, наружный контур капилляров становится волнистым. Однако через некоторое время последняя особенность исчезает, капиллярная сеть становится плоской, плотной и состоит из капилляров диаметром около 5 мкм. Венозная сеть в пульпе моляров верхней челюсти развита слабо [20].

До момента дифференцировки одонтобластов и в ее начале кровеносные капилляры не имеют тесной связи с одонтобластами. Ультрамикроскопически на поперечном срезе капилляр состоит из нескольких эндотелиальных клеток. В процессе дифференцировки одонтобластов кровеносные капилляры постепенно смещаются к периферическим отделам пульпы, уменьшаются в диаметре и располагаются уже непосредственно под слоем одонтобластов. Последние после старта дентиногенеза лежат в один слой и приобретают призматическую форму (высота 30–40 мкм). Ядра одонтобластов локализируются в проксимальной части клеток, их органеллы развиты. На поперечном срезе капилляры состоят из 2–3 слоев эндотелиальных клеток и залегают под слоем одонтобластов, но не проникают в этот слой. По мере секреции предентина высота одонтобластов постепенно увеличивается. При достижении общей ширины предентина и дентина значения 30 мкм капилляры начинают проникать в слой одонтобластов, их просвет суживается, и они вплотную достигают слоя предентина.

В процессе активной секреции предентина одонтобласты достигают высоты 60–90 мкм, их синтетический аппарат развит. По мере секреции предентина полость пульпы уменьшается из-за его смещения внутрь, одонтобласты прижимаются друг к другу и образуют картину многорядного эпителия. Капилляры, состоящие из 1–2 эндотелиальных клеток, располагаются близко к предентину, а большинство ядер этих клеток смещено в сторону пульпы. В дальнейшем капилляры возле слоя предентина приобретают фенестрированный вид, а количество фенестр возрастает по мере увеличения активности дентиногенеза.

Через 40–50 дней после рождения капилляры также располагаются в слое одонтобластов, однако число фенестр постепенно уменьшается с момента уменьшения высоты одонтобласта до 40–50 мкм в центральной части коронки моляра. Через 60–70 дней высота одонтобластов уже составляет 30–40 мкм, капилляры постепенно смещаются от границы с предентином до одонтобласта, в них выявляются единичные фенестры. Через 100 дней одонтобласты заметно уменьшаются в высоту до 10–20 мкм, капилляры в их слое отсутствуют, они локализируются только под слоем одонтобластов и имеют строение соматического капилляра [20]. В процессе формирования репаративного дентина проникновения кровеносных капилляров в слой одонтобластов и приобретения ими фенестр не происходит [21]. Одонтобласты соединяются друг с другом при помощи плотных контактов только спустя некоторое время с момента начала процесса дентиногенеза [22]. Вышеуказанные изменения свидетельствуют о том, что изменения скорости дентиногенеза тесно связаны с высотой одонтобластов и положением кровеносных капилляров.

В исследовании на крысах в возрасте 10, 15, 30, 60, 90, 125 и 400 дней установлены возрастные особенности гистологического строения пульпы моляров верхней челюсти.

В возрасте животного 10 дней первый моляр не полностью сформирован и не прорезывается в ротовую полость. Форма коронки имеет дефинитивный вид таковой у зрелого моляра, развитие корня зуба еще не начинается. Объем пульпы большой, она характеризуется высокой плотностью клеток. Ее окружает тонкий слой дентина. Одонтобласты сплошным слоем занимают положение в периферическом отделе пульпы. Эти клетки имеют призматическую форму (длина 50–70 мкм, ширина 10 мкм), овальной формы базофильное ядро с сетчатой структурой хроматина и базофильную цитоплазму. Мезенхимальные клетки равномерно распределены в пульпе за исключением области, прилегающей к внутреннему корневому эпителиальному влагалитцу и дну пульпарной камеры. В этих областях плотность клеток выше. В участках пульпы, примыкающих к слою одонтобластов, мезенхимальные клетки имеют грушевидную и веретеновидную форму. Капилляры равномерно распределены в пульпе, некоторые из них определяются между одонтобластами. Клеточный состав пульпы представлен гистиоцитами, макрофагами, фибробластами и экстравазальными эритроцитами.

Преобладают тонкие ретикулярные волокна, равномерно распределенные в пульпе. Возле зубного фолликула выявляются пучки коллагеновых волокон, которые начинаются от эпителиального корневого влагалища Гертвига и покрывают конец формирующегося корня. Эпителиальное корневое влагалище Гертвига представляет собой группу активно делящихся клеток в области шейной петли развивающегося зуба, которые инициируют дентиногенез в корне путем дифференцировки клеток зубного сосочка в одонтобласты. Впоследствии это корневое влагалище исчезает в процессе развития зуба. Между одонтобластами определяются волокна Корфа, которые начинаются от зубного сосочка и в спиральном направлении окружают эти клетки. Считается, что появление этих волокон в пульпе является признаком начала дентиногенеза.

В возрасте 15 дней начинается формирование корня, но прорезыванием зуба оно не сопровождается. Ширина слоя дентина в коронке в несколько раз больше, чем преддентина, а в корне ширина дентина и преддентина практически аналогичная. Распределение клеток в пульпе, их видовые предшественники такие же, как и на 10 день наблюдения, однако их пролиферативная активность достигает пика в этот срок наблюдения. Коллагеновые волокна выявляются в пульпе формирующихся корней.

В возрасте 30 дней вторичный дентин в области рогов пульпы четко отделяется базофильной линией. Эта линия является интенсивно окрашенной контурной линией Оуэна и отделяет каждый кальцифицированный слой дентина. Вторичный дентин окрашивается светлее, чем первичный дентин и содержит меньше дентинных канальцев. После 30 дней формирования дентина корня зуба завершается, и он прорезывается в ротовую полость. Это событие сопряжено с резким падением популяции клеток пульпы примерно на 50 % [23].

В ходе следующих сроков наблюдения – 30, 60, 90 и 125 дней – слой вторичного дентина утолщается, объем пульпы уменьшается, а ее клеточный состав остается относительно постоянным. К 400 дню вторичный дентин в области рогов пульпы образует конус, верхушкой направленный в сторону пульпарной камеры, плотность клеток здесь более высокая, чем в предыдущих возрастных группах, и они концентрируются ближе к ее стенкам. Эта скученность клеток в пульпе напоминает внешне аналогичную в слое одонтобластов, дающую вид многорядного эпителия. Хотя к 400 дню плотность клеток была выше, их общий размер, как и размер ядер, был меньше, чем в младших возрастных группах. При этом с возрастом ядра клеток пульпы окрашиваются красителями более интенсивно, а их границы становятся более размытыми. Число коллагеновых волокон увеличивается пропорционально ретикулярным волокнам, особенно в пульпе корня моляра, по сравнению с возрастом 10–15 дней. В целом отмечается тенденция к утолщению волокон и преобладанию коллагеновых над ретикулярными как в пульпе корня, так и в коронке [23].

В исследовании на крысах сходных возрастных групп в пульпе моляров верхней челюсти были обнаружены митотически активные клетки, что свидетельствует о том, что пульпа моляров способна к обновлению клеток по меньшей мере в течение 400 дней. В возрасте 10 дней наблюдается значительная активность пролиферации клеток мезенхимального происхождения и признаки ее увеличения к 15 дням. Этот период совпадает с началом формирования корней моляров, что ведет к увеличению объема пульпы. Часть пролиферирующих клеток дифференцируется в одонтобласты, но большинство остается в пределах пульпы. Вышеуказанное является важным физическим фактором, способствующим прорезыванию зуба в ротовую полость. В возрасте от 15 до 30 дней при завершении формирования корней активность пролиферации клеток резко снижается, как и клеточный состав пульпы. В 30-дневном возрасте завершается прорезывание первого моляра в ротовую полость, и пульпа обеспечивает низкое, но постоянное обновление популяции мезенхимальных клеток и клеток, дифференцирующихся из них. Пульпарная полость уменьшается в размерах из-за вторичной аппозиции дентина, однако количество клеток на единицу площади в ней с течением времени увеличивается из-за повышения плотности расположения клеток и уменьшения содержания межклеточного вещества. На 400 день скорость обновления популяции клеток пульпы лишь немногим меньше таковой в возрасте 60, 90, 125 дней [24].

Становление иннервации пульпы моляров верхней челюсти крыс состоит из двух этапов: линейная инвазия нервных волокон в пульпарную камеру параллельно кровеносным сосудам и распространение нервных волокон к дентину коронки. При этом проникновение нервных волокон в пульпарную камеру резца может остановиться на первом этапе. В исследовании показано, что у крыс 3-дневного возраста пульпа резцов и моляров еще не иннервирована, а в возрасте 7 дней нервные волокна обнаружены по ходу кровеносных сосудов пульпы. Характер иннервации резца и моляров сходен в этом возрасте. У крыс в возрасте 15, 27 и 41 день после рождения в пульпе моляров выявляется хорошо выраженное сплетение нервных волокон под слоем одонтобластов пульпы (субодонтальное

сплетение), которое проникает в дентин, а в пульпе резцов аналогичное сплетение отсутствует и не участвует в иннервации дентина [25].

Активность пролиферации клеток тканей резца верхней челюсти крыс зависит от времени суток. В исследовании на крысах в возрасте 32 дней установлено, что митотическая активность преамелобластов, клеток промежуточного слоя эмали, одонтобластов и клеток пульпы резцов верхней челюсти крысы подвергается выраженным циклическим изменениям в течение суток. Циркадные ритмы преамелобластов и клеток пульпы очень сходны. При этом аналогичные ритмы клеток промежуточного слоя и одонтобластов менее похожи с циркадными ритмами у преамелобластов и клеток пульпы. Однако при сравнении таковых всех четырех типов клеток выявлены некоторые сходства: наибольшая митотическая активность наблюдается в 11 часов утра и в 3 часа ночи с максимальным значением в 11 часов дня, а наиболее низкая – с 6 до 10 часов утра, в 3 часа дня и в 1 час ночи [26].

Корни моляров верхней челюсти крыс покрыты твердой минерализованной тканью – цементом. Микроскопически выделяется клеточный и бесклеточный цемент. В клеточном цементе содержатся цементоциты в собственных полостях – лакунах. Данные клетки характеризуются наличием многочисленных отростков, отходящих от их тел и проходящих в каналцах. Отростки цементоцитов, в свою очередь, ветвятся и контактируют с аналогичными отростками соседних клеток при помощи щелевых контактов, что показывает их сходство в этой особенности с остеоцитами костной ткани [27].

Однако в исследовании моляров верхней челюсти у крыс в возрасте 10 недель установлено, что плотность каналцев в матриксе цемента меньше, чем в костной ткани, выявляется много участков без их наличия. В отличие от цемента зубов человека, у моляров верхней челюсти крыс отсутствуют каналцы, идущие в радиальном направлении от цементобластов к поверхности цемента [28, 29]. Форма лакун, в которых локализуются цементоциты, варьирует от овальной до трубчатой, в то время как лакуны остеоцитов бывают неизменно овальной формы [28]. Как и в костной ткани, процесс минерализации цемента подразделяется на первичную и вторичную фазы. Первичная фаза находится под контролем цементобластов, покрывающих цемент, а во вторичной установлена возможная роль цементоцитов в этом процессе, как и остеоцитов в костной ткани [30]. Также в исследованиях показано, что цемент не подвергается резорбции при физиологических движениях зубов (напротив, осуществляется формирование неминерализованного цемента), в отличие от костной ткани, которая рассасывается в участках, подверженных компрессии [31]. Предполагается, что это может быть связано с вышеуказанной меньшей плотностью каналцев в матриксе цемента, что сказывается на активности трансдукции сигнала между цементоцитами и меньшей чувствительностью их к физиологическим воздействиям, чем в костной ткани [28].

В цементе выделено два типа волокон периодонтальной связки. Шарпеевские волокна – главные волокна цемента, концы которых в него погружены, и собственные волокна, которые ориентированы параллельно его поверхности. Бесклеточный цемент содержит только Шарпеевские волокна, а клеточный содержит оба вида волокон [32].

В резце верхней челюсти крыс слой цемента тонкий в области базального конца и утолщается к верхушечному концу зуба. Пучки волокон периодонтальной связки прикрепляются к цементу и проходят в регулярном правильном порядке в плоскости, перпендикулярной к продольной оси зуба. Цементобласты расположены близко к поверхности цемента и выявляются между пучками волокон периодонтальной связки. Ближе к центру связки определяются фибробласты. В стенке альвеолы, напротив язычного изгиба резца имеются многочисленные отверстия. Через них сосуды и нервы входят в периодонтальное пространство. От сосудов, входящих в периодонтальное пространство, отходят сосуды большего диаметра, которые идут вдоль стенки зубной альвеолы до эмалево-цементной границы. В местах прохождения сосудов и нервов остаются только небольшие участки стенки зубной альвеолы, в которые веерообразно вплетаются волокна периодонтальной связки. Эти участки стенки альвеолы имеют фестончатые края из-за постоянно протекающих процессов аппозиции и резорбции костной ткани. В местах резорбции костной ткани происходит отложение новой костной ткани, в которое вплетаются пучки коллагеновых волокон.

В средней части резца, по сравнению с базальной, более заметна разница между более клеточным составом центра периодонтальной связки и более фибриллярным строением ее периферической части. На стенках зубной альвеолы, обращенных к боковым поверхностям резца, определяется меньше отверстий для кровеносных сосудов и нервов, поэтому площади прикрепления волокон связки больше, чем в базальной части зуба.

В резцовой трети коронки зуба пучки периодонтальной связки, прикрепляющиеся к цементу, состоят из небольшого количества волокон. Ядра фибробластов, расположенных ближе к поверхности

зуба гиперхромные, а ближе к центру связки – гипохромные. Уменьшается диаметр отверстий в альвеолярной кости в области язычного изгиба резца и латеральных сторон в направлении к верхушечному концу зуба. Это создает большую площадь для прикрепления волокон периодонтальной связки [33].

Кроме фибробластов в периодонтальной связке, соответствующей язычной поверхности резца, иммуногистохимически в большом количестве выявлены антигенпредставляющие клетки – макрофаги и дендритные клетки [34].

Имуногистохимически волокна периодонтальной связки состоят из коллагена первого и третьего типов. Основное вещество периодонтальной связки состоит из протеогликанов – хондритинсульфата и дерматансульфата, которые играют важную роль в передаче давления и, как следствие, в уменьшении механического воздействия на клетки [35].

Периодонтальная связка моляров верхней челюсти крысы состоит из веретенообразных фибробластоподобных клеток и коллагеновых фибрилл. Коллагеновые фибриллы идут параллельно друг другу, образуя волокна диаметром около 1 мкм, а фибробластоподобные клетки локализуются в промежутках между ними. Микроскопически коллагеновые фибриллы состоят из субъединиц шириной 10 нм, проходящих параллельно их длинной оси, но в некоторых участках они спиралевидно ориентированы. Некоторые субъединицы отделяются от коллагеновой фибриллы и сливаются с соседней. Промежутки между коллагеновыми фибриллами соединены стержнеобразными структурами шириной около 10 нм. Данные структуры не определяются на поверхности коллагеновых фибрилл. Местами стержнеобразные структуры одной ширины локализуются в более широких промежутках между коллагеновыми фибриллами и образуют сетчатые образования [36].

В процессе развития зуба, формирование сосудистой сети периодонтальной связки тесно взаимосвязано с таковым в эмалевом органе. В сосудистой сети эмалевого органа сосуды впервые появляются в области шейной петли в начале стадии формирования корня моляра (10 день после рождения). Сосудистая сеть эмалевого органа представляет собой мелкоячеистую структуру, в то время как сосудистая сеть периодонтальной связки состоит из сосудов, идущих параллельно оси корня зуба. Граница между сосудистыми сетями периодонтальной связки и эмалевого органа становится все более очевидной по мере роста корня, поскольку добавляются боковые сосудистые соединения в области шейной петли эмалевого органа. У основания зачатка зуба имеется корзинообразная сосудистая сеть с несколькими капиллярными петлями.

По мере продвижения зачатка зуба к эпителию ротовой полости (к 15 дню после рождения) сосуды периодонтальной связки также вытянуты в продольном направлении вдоль длинной оси корня и соединены друг с другом боковыми ответвлениями, образующими крупную сеть. Граница сосудистой сети эмалевого органа и периодонтальной связки четкая, они соединяются в области шейной петли эмалевого органа. Граница между этими двумя сетями проходит по эмалево-цементному соединению. Сосуды, проходящие через каналы Фолькмана альвеолярной кости, разветвляются в обеих сетях. Сосудистая сеть в базальной области все еще имеет корзинообразную структуру с несколькими капиллярными петлями.

На 20 день после рождения животного коронка моляра прорезывается в ротовую полость и корни зуба удлиняются. Это приводит к смещению сосудистой сети эмалевого органа в направлении ротовой полости и ее расположению на уровне сосудистой сети внутреннего эпителия десны. Строение сосудистой сети периодонтальной связки в целом соответствует таковому на 15 день после рождения, однако она еще более вытянута в продольном направлении от сосудистой сети внутреннего эпителия десны. В области средней части корня сосудистая сеть периодонтальной связки имеет меньшую плотность кровеносных сосудов.

На 30 день после полного прорезывания зуба сосудистая сеть периодонтальной связки продолжает вытягиваться в продольном направлении, плотность сосудов в ней продолжает уменьшаться, особенно в области средней трети корня. При этом в базальной части сосудистая сеть продолжает быть корзинообразной с выраженными петлями кровеносных капилляров. Граница между сосудистой сетью периодонтальной связки и внутреннего эпителия десны остается на уровне эмалево-цементного соединения.

После полного прорезывания моляра в ротовую полость периодонтальная связка получает новый источник кровоснабжения из сосудистой сети наружного эпителия десны [37]. Последняя формирует связи с сосудистым сплетением внутреннего эпителия десны [38].

Распределение нервных волокон в периодонте резцов и их терминали сильно отличается от такового в молярах. Толстые пучки нервных волокон проникают в периодонтальную связку со стороны язычной поверхности резца через щели в середине зубной альвеолы и заканчиваются тельцами,

напоминающими тельца Руффини. Со стороны губной поверхности периодонтальная связка содержит нервные волокна, заканчивающиеся свободными окончаниями. Выявление телец, напоминающих тельца Руффини (рецепторов растяжения), со стороны язычной поверхности обусловлено постоянным растяжением этой области при жевании. В отличие от моляров, нервные волокна (часть из них имеет бисерообразную форму) периодонтальной связки резца проходят в центре пульпы в направлении верхушечного конца и не образуют субдонтального сплетения Рашкова. Иммуногистохимически показано, что нервные волокна в периодонтальной связке резца в основном миелиновые [39].

Резец крысы является удобной модельной системой для изучения вопросов, связанных с амелогенезом. При этом результаты, полученные на крысах, не могут в полной мере быть экстраполированы на человека, что связано с постоянным прорезыванием резца и особым расположением эмалевых призм. В сформированном, зрелом состоянии эмаль, начиная от дентина, на губной поверхности резца состоит из четырех слоев: начального, наружного, внутреннего и конечного. Эмалевые призмы являются линейными структурами, которые четко очерчены и могут быть реконструированы в серийных срезах для световой микроскопии во внутреннем и наружном слоях. Межпризменное вещество располагается между эмалевыми призмами, имеется во всех слоях эмали и полностью образует начальный и конечный слои. В наружном и внутреннем слоях межпризменное вещество разделяет отдельные эмалевые призмы. Различие между эмалевыми призмами и межпризменным веществом определяется как на светооптическом, так и ультрамикроскопическом уровнях.

В начальном слое амелобласты, примыкающие к дентину, обладают призматической формой и не имеют отростков Томса. Эти клетки расположены рядами до начала своей секреторной активности. Старт секреции эмали сопряжен с появлением очаговых кальцифицированных участков между концами коллагеновых волокон в дентино-эмалевом соединении, которые расположены в углублениях на неровной апикальной поверхности амелобластов. В этих участках кристаллы лежат параллельно друг другу, но перпендикулярно поверхности дентина. В дальнейшем данные кальцифицированные участки сливаются и формируют начальный сплошной слой эмали, секретируемый амелобластами без отростков Томса. С завершением формирования этого слоя межклеточное пространство между боковыми поверхностями амелобластов возле их верхушек начинает заполняться эмалью, продолжаясь в начальный слой эмали. При этом кристаллиты последнего можно проследить до эмали (имеет вид «зубцов»), формирующие межпризменное вещество. Каждый зубец заканчивается возле боковой складчатости плазмолеммы амелобластов или выступающего участка их цитоплазмы (участки роста межпризменного вещества). В трехмерном изображении зубцы представляют собой перегородки межпризменного вещества, которые отделяют контактирующие части отростков Томса и очерчивают боковые стенки полостей, содержащие эти отростки. Появление зубцов знаменует начало процесса формирования внутреннего слоя эмали.

Внутренний слой. В стадии формирования внутреннего слоя поверхность эмали состоит из ряда ямкообразных углублений, расположенных правильными поперечными рядами параллельно плоскости поперечного сечения резца. Отдельные углубления имеют прямоугольную форму, длинные стороны которых находятся внутри рядов, а короткие – между соседними рядами. В пределах каждого ряда внутренние поверхности углублений наклонены либо в мезиальном, либо дистальном направлении и чередуются в соседних рядах. В этих углублениях отростки Томса повторяют направление наклона углублений и пересекают друг друга в соседних рядах. Эмалевые призмы формируются внутри полости межпризменного вещества, когда стенки этой полости завершают формирование. Эмалевые призмы начинают формироваться на одной поверхности волокна Томса и начинаются от стенки прямоугольной полости, расположенной наиболее близко от апикального конца зуба. Плазмолемма амелобласта, прилегающая к формирующимся эмалевым призмам, имеет неправильную складчатость, а прилегающий к ней участок эмали называется зоной её роста. Последняя формируется только с апикальной поверхности отростков Томса, поэтому другая поверхность данных отростков гладкая и прилежит к сформированной ранее межпризменной эмали. Края всех перегородок являются межпризменными зонами роста, где наружная их сторона контактирует со складчатой мембраной на апикальной части боковых поверхностей амелобластов, а внутренняя сторона перегородок прилежит к отростку Томса. Следует отметить, что боковая складчатость мембраны амелобласта связана со складчатостью отростков Томса, что объясняет сходную ориентацию кристаллитов в межпризменной эмали и следующей за ней формирующейся призматической эмали, но только вначале. По мере роста и увеличения в ширину эмалевых призм ориентация кристаллитов меняется по отношению к межпризменной эмали. Односторонний рост эмалевой призмы относительно отростка Томса выталкивает последний на противоположную сторону полости, в конце концов он исчезает.

Наружный слой. Отростки Томса в данном слое становятся тонкими и уплощаются, соответственно поверхность наружной эмали имеет ямки яйцевидной формы, которые окружены толстыми перегородками межпризменной эмали и не расположены поперечными рядами.

Конечный слой. Амелобласты имеют гладкую апикальную поверхность, поэтому эмаль состоит только из межпризменного вещества, а их кристаллиты заканчиваются перпендикулярно верхушкам амелобластов [40].

У резцов крыс амелобласты в зоне созревания выполняют дополнительную функцию: они выделяют железосодержащий пигмент и откладывают его в поверхностном слое зрелой эмали. Пигмент был обнаружен на губной поверхности прорезавшейся части резцов крысы, что позволило предположить, что его количество постепенно увеличивается с возрастом крысы [41, 42]. Выявлено, что пигмент состоит из неорганического соединения железа. Железосодержащее соединение в эмали крыс встречается в виде отдельного кристаллического образования, представляющего собой оксид железа. С другой стороны, исследования с помощью электронной микроскопии показали, что железо находится внутри амелобластов и оно может быть связано с кристаллами гидроксиапатита [43].

В базальном конце резца верхней челюсти крыс в возрасте 5 месяцев на поздней стадии формирования матрикса эмали в области соединения амелобластов с эмалью концентрация кальция и фосфора составляет 1–2 и 0,5–1 % соответственно, на расстоянии 15–18 мкм от амелобластов вглубь эмали – около 7 и 3 %, а вблизи эмалево-дентинной границы – 18 и 9 %. В направлении от базального до верхушечного конца резца концентрация кальция и фосфора постепенно увеличивается. В зрелой эмали резца (от верхушечного конца до конца пигментированной части резца) содержание кальция и фосфора колеблется на уровне 35 и 17 % соответственно [44].

Известно, что размер зубов зависит от генетических факторов, после прорезывания размеры зубов остаются постоянными при условии отсутствия их патологических изменений, которые не зависят от условий окружающей среды, за исключением стирания [45]. Однако установлены данные, свидетельствующие о том, что факторы окружающей среды, например, особенности пищевого рациона, влияют на размеры зубов [46].

У крыс размеры моляров верхней челюсти в целом увеличиваются с 20 по 360 дни наблюдения: для мезиодистального диаметра коронки моляров среднее общее увеличение составляет 3,5 %, а для щечно-язычных диаметров коронки – 5,8 %. Наибольшее изменение мезиодистального диаметра коронки имеет место у вторых моляров верхней челюсти, тогда как для щечно-язычных диаметров коронки наибольшие изменения происходят в третьем и первом больших коренных зубах верхней челюсти. При этом имеются данные, противоречащие этому утверждению. Согласно им, амелогенез завершается в возрасте 11 дней для первого, 13 дней для второго и 21 день для третьего моляра [47].

Заключение. Верхняя челюсть лабораторных крыс в процессе онтогенеза подвергается выраженным изменениям морфофункциональной организации, которые касаются не только ее альвеолярной кости, но и твердых, мягких тканей резца и моляров. Несмотря на различные эмбриональные источники развития альвеолярной кости и тканей зубов, процессы их дифференцировки, роста, формообразования протекают параллельно в процессе онтогенеза и оказывают влияние друг на друга. Дефинитивное строение верхней челюсти и ее положение в черепе является результатом не только внутренних структурных преобразований ее составляющих, но и результатом роста, формообразования и перемещения других костей черепа в процессе онтогенеза. Несмотря на имеющиеся различия в структурно-функциональной организации верхней челюсти человека и крыс, в первую очередь, связанные с постоянным прорезыванием и стачиванием резцов при употреблении твердой пищи последними, базовое устройство альвеолярной кости, дентина, эмали, периодонта и пульпы имеет много общего. Данное обстоятельство обуславливает непрекращающийся интерес исследователей к этому органу как объекту для моделирования различных экзо- и эндогенных влияний в медико-биологических исследованиях.

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. В. И. Лузин: концепция и дизайн исследования, написание текста статьи. В. Н. Морозов, Е. Н. Морозова: сбор, анализ и обобщение литературных данных, написание текста статьи. А. В. Солин, Н. А. Мосягина: анализ и обобщение литературных данных, написание текста статьи.

Authors contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMUE criteria. V. I. Luzin: the concept and design of the study, writing the text of the article. V. N. Morozov,

E. N. Morozova: collection, analysis and generalization of literature data, writing the text of the article. A. V. Solin, N. A. Mosyagina: analysis and generalization of literature data, writing the text of the article.

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. Соловьева И. В., Пилавов А. М., Рябков В. С., Труфанова М. С. Влияние имплантации в дефект альвеолярных костей гидроксилалюминатного материала ОК-015 на структуру межрадикулярной альвеолярной кости верхней челюсти // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. 2023. Т. 21, № 2. С. 79–84.
2. Соловьева И. В., Пилавов А. М., Рябков В. С., Труфанова М. С. Влияние имплантации в дефект альвеолярных костей гидроксилалюминатного материала ОК-015 на формирование верхней челюсти белых крыс // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. 2023. Т. 21, № 3. С. 80–85.
3. Yang H., Pan H., Yu F., Chen K., Shang G., Xu Y. A novel model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in rats // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015. Vol. 8, no. 5. P. 5161–5167.
4. Akiba Y., Eguchi K., Akiba N., Uoshima K. Biological Evaluation of Implant Drill Made from Zirconium Dioxide // *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2017. Vol. 19, no. 2. P. 306–315. doi: 10.1111/cid.12452.
5. Mancinelli E., Capello V. Anatomy and Disorders of the Oral Cavity of Rat-like and Squirrel-like Rodents // *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. 2016. Vol. 19, no. 3. P. 871–900. doi: 10.1016/j.cvex.2016.04.008.
6. Yamada S. Inhibitory action of sodium salicylate on the growth of upper jaw and tibia in rats // *Japanese Journal of Pharmacology*. 1977. Vol. 27, no. 2. P. 303–310. doi: 10.1254/jjp.27.303.
7. Mohammed C. I. Growth pattern of the rat maxilla from 16 days' insemination age to 30 days after birth // *American Journal of Anatomy*. 1957. Vol. 100, no. 1. P. 115–165. doi: 10.1002/aja.1001000106.
8. Misawa Y., Kageyama T., Moriyama K., Kurihara S., Yagasaki H., Deguchi T., Ozawa H., Sahara N. Effect of age on alveolar bone turnover adjacent to maxillary molar roots in male rats: A histomorphometric study // *Archives of Oral Biology*. 2007. Vol. 52, no. 1. P. 44–50. doi: 10.1016/j.archoralbio.2006.06.012.
9. Liu C. C., Baylink D. J. Differential response in alveolar bone osteoclasts residing at two different bone sites // *Calcified Tissue International*. 1984. Vol. 36. P. 182–188.
10. Sodek J., Mckee M. D. Molecular and cellular biology of alveolar bone // *Periodontology*. 2000. Vol. 24. P. 99–126.
11. Zhou S., Yang Y., Ha N., Zhang P., Ma X., Gong X., Hong Y., Yang X., Yang S., Dai Q., Jiang L. The Specific Morphological Features of Alveolar Bone // *Journal of Craniofacial Surgery*. 2018. Vol. 29, no. 5. P. 1216–1219. doi: 10.1097/SCS.0000000000004395.
12. Gluhak-Heinrich J., Gu S., Pavlin D., Jiang J. X. Mechanical loading stimulates expression of connexin 43 in alveolar bone cells in the tooth movement model // *Cell Communication & Adhesion*. 2006. Vol. 13. P. 115–125.
13. Tsolakis A. I., Khaldi L., Makou M., Lyritis G. P., Spyropoulos M. N., Dontas I. A. Cortical bone response adjacent to applied light orthodontic forces in ovariectomized rats // *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*. 2008. Vol. 8, no. 4. P. 375–378.
14. Arai K., Tanaka S., Yamamoto-Sawamura T., Sone K., Miyaishi O., Sumi Y. Aging changes in the periodontal bone of F344/N rat // *Archives Gerontology and Geriatrics*. 2005. Vol. 40, no. 3. P. 225–229. doi: 10.1016/j.archger.2004.08.005.
15. López Otero R., Carranza F. A. Jr, Cabrini R. L. Histometric study of age changes in interradicular bone of Wistar rats // *Journal of Periodontal Research*. 1967. Vol. 2, no. 1. P. 40–45. doi: 10.1111/j.1600-0765.1967.tb01994.x.
16. Cerri P. S. Osteoblasts engulf apoptotic bodies during alveolar bone formation in the rat maxilla // *Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*. 2005. Vol. 286, no. 1. P. 833–840. doi: 10.1002/ar.a.20220.
17. Suzuki A. Ultrastructural and cytochemical studies on the dentinogenesis of rat incisors at the lingual side // *Japanese Journal of Oral Biology*. 1985. Vol. 27. P. 215–253.
18. Mishima H., Sakae T. Demonstration of structural variation in rat incisor dentin as determined by the x-ray Laue method // *Journal of Dental Research*. 1986. Vol. 65, no. 6. P. 932–934. doi: 10.1177/00220345860650061501.
19. Ahlgren S. A. Normal rate of formation of dentine in upper incisors of white rats // *Archives of Oral Biology*. 1967. Vol. 12, no. 7. P. 907–908. doi: 10.1016/0003-9969(67)90113-6.
20. Yoshida S., Ohshima H. Distribution and organization of peripheral capillaries in dental pulp and their relationship to odontoblasts // *Anatomical Record*. 1996. Vol. 245, no. 2. P. 313–326. doi: 10.1002/(SICI)1097-0185(199606)245:2<313::AID-AR14>3.0.CO;2-S.
21. Ohshima H. Ultrastructural changes in odontoblasts and pulp capillaries following cavity preparation in rat molars // *Archives of Histology and Cytology*. 1990. Vol. 53, no. 4. P. 423–438. doi: 10.1679/aohc.53.423.

22. Turner D. F., Marfurt C. F., Sattelberg C. Demonstration of physiological barrier between pulpal odontoblasts and its perturbation following routine restorative procedures: A horseradish peroxidase tracing study in the rat // *Journal of Dental Research*. 1989. Vol. 68. P. 1262–1268.
23. Pinzon R. D., Kozlov M., Burch W. P. Histology of rat molar pulp at different ages // *Journal of Dental Research*. 1967. Vol. 46, no. 1. P. 202–208. doi: 10.1177/00220345670460011101.
24. Pinzon R. D., Toto P. D., O'Malley J. J. Kinetics of rat molar pulp cells at various ages // *Journal of Dental Research*. 1966. Vol. 45, no. 3. P. 934–938. doi: 10.1177/00220345660450037101.
25. Nishikawa S. Developmental changes in pulpal sensory innervation of rat incisors and molars shown on a single injection of the fluorescent dye AM1-43 // *Anatomical Science International*. 2007. Vol. 82, no. 4. P. 227–232. doi: 10.1111/j.1447-073X.2007.00190.x.
26. Kiely M. L., Wilde J. L. Circadian mitotic rhythms in the cervical tissues of the rat maxillary incisor // *Journal of Dental Research*. 1974. Vol. 53, no. 6. P. 1432–1438. doi: 10.1177/00220345740530062401.
27. MacNeil R. L., Somerman M. J. Molecular factors regulating development and regeneration of cementum // *Journal of Periodontal Research*. 1993. Vol. 28 (6 Pt 2). P. 550–559. doi: 10.1111/j.1600-0765.1993.tb02123.x.
28. Kagayama M., Sasano Y., Mizoguchi I., Takahashi I. Confocal microscopy of cementocytes and their lacunae and canaliculi in rat molars // *Anatomy and Embryology (Berlin)*. 1997. Vol. 195, no. 6. P. 491–496. doi: 10.1007/s004290050068.
29. Armitage G. C. Cementum // *Orban's Oral histology and embryology* / ed. S. N. Bhaskar. Mosby: London, 1990. 180–203.
30. Kagayama M., Sasano Y., Hirata M., Mizoguchi I., Takahashi I. An improved mounting method for observation of thick specimen using confocal microscopy // *Biotechnic and Histochemistry*. 1996. Vol. 71. P. 231–233.
31. Kagayama M., Akita H., Sasano Y., Kindaichi K. Localization of uncalcified cementum in adult rat molar roots and its relation to physiological tooth movement // *Archives of Oral Biology*. 1994. Vol. 39. P. 829–832.
32. Schroeder H. E. Periodontal ligament // *The periodontium* / ed. H. E. Schroeder. Springer, Berlin, 1986b. S. 170–232.
33. Matena V. Periodontal ligament of a rat incisor tooth // *Journal of Periodontology*. 1973. Vol. 44, no. 10. P. 629–635. doi: 10.1902/jop.1973.44.10.629.
34. Kawahara I., Takano Y., Sato O., Maeda T., Kannari K. Histochemical and immunohistochemical demonstration of macrophages and dendritic cells in the lingual periodontal ligament of rat incisors // *Archives of Histology and Cytology*. 1992. Vol. 55, no. 2. P. 211–217. doi: 10.1679/aohc.55.211.
35. Häkkinen L., Oksala O., Salo T., Rahemtulla F., Larjava H. Immunohistochemical localization of proteoglycans in human periodontium // *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 1993. Vol. 41. P. 1689–1699.
36. Kuroiwa M., Tachikawa T., Izumiyama N., Takubo K., Yoshiki S., Higashi S. Ultrastructure of the rat periodontal ligament as observed with quick-freeze, deep-etch and replica methods: arrangement of collagen and related structures // *Acta Anatomica (Basel)*. 1996. Vol. 157, no. 4. P. 291–302. doi: 10.1159/000147891.
37. Imai H., Ri S., Nobuto T., Tanda H., Yanagawa K., Yamaoka A. A Study on periodontal microvasculature // *Journal of Japanese Society of Periodontology*. 1994. Vol. 36. P. 578–585.
38. Yoshida S. Changes in the vasculature during tooth eruption of the rat molar // *Japanese Association for Oral Biology*. 1984. Vol. 26. P. 94–115.
39. Sato O., Maeda T., Kobayashi S., Iwanaga T., Fujita T., Takahashi Y. Innervation of periodontal ligament and dental pulp in the rat incisor: an immunohistochemical investigation of neurofilament protein and glia-specific S-100 protein // *Cell and Tissue Research*. 1988. Vol. 251, no. 1. P. 13–21. doi: 10.1007/BF00215442.
40. Warshawsky H., Josephsen K., Thylstrup A., Fejerskov O. The development of enamel structure in rat incisors as compared to the teeth of monkey and man // *Anatomical Record*. 1981. Vol. 200, no. 4. P. 371–399. doi: 10.1002/ar.1092000402.
41. Halse A. Location and first appearance of rat incisor pigmentation // *Scandinavian Journal of Dental Research*. 1972. Vol. 80, no. 5. P. 428–433. doi: 10.1111/j.1600-0722.1972.tb00308.x
42. Halse A., Selvig K. A. Incorporation of iron in rat incisor enamel // *Scandinavian Journal of Dental Research*. 1974. Vol. 82, no. 1. P. 47–56. doi: 10.1111/j.1600-0722.1974.tb01900.x.
43. Selvig K. A., Halse A. The ultrastructural localization of iron in rat incisor enamel // *Scandinavian Journal of Dental Research*. 1975. Vol. 83, no. 2. P. 88–95. doi: 10.1111/j.1600-0722.1975.tb00423.x.
44. Halse A., Selvig K. A. Mineral content of developing rat incisor enamel // *Scandinavian Journal of Dental Research*. 1974. Vol. 82, no. 1. P. 40–46. doi: 10.1111/j.1600-0722.1974.tb01899.x.
45. Moorrees C. F. A., Reed R. B. Changes in dental arch dimensions expressed on the basis of tooth eruption as a measure of biologic age // *Journal of Dental Research*. 1965. Vol. 44. P. 129–141.
46. Garn S. M., Lewis A. B., Kerewsky R. S. Genetic, nutritional and maturational correlates of dental development // *Journal of Dental Research*. 1965. Vol. 44. P. 228–242.
47. Schour I., Massler M. The teeth // Farris E. J., Griffith, J. Q. *The rat in laboratory investigation*. 2nd ed. Lippincott: Philadelphia, 1949. P. 104–165.

References

1. Soloveva I. V., Pilavov A. M., Ryabkov V. S., Trufanova M. S. The effect of implantation of hydroxylapatite material OK-015 into the tibial defect on the structure of the maxillar interradicular alveolar bone. *Morfologicheskii almanakh imeni V. G. Koveshnikova = V. G. Koveshnikov Morphological Almanac*. 2023; 21 (2): 79–84.
2. Soloveva I. V., Pilavov A. M., Ryabkov V. S., Trufanova M. S. The effect of implantation of hydroxylapatite material OK-015 into the tibial defect on the form formation of the maxilla. *Morfologicheskii almanakh imeni V. G. Koveshnikova = V. G. Koveshnikov Morphological Almanac*. 2023; 21 (3): 80–85.
3. Yang H., Pan H., Yu F., Chen K., Shang G., Xu Y. A novel model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in rats. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015; 8 (5): 5161–5167.
4. Akiba Y., Eguchi K., Akiba N., Uoshima K. Biological Evaluation of Implant Drill Made from Zirconium Dioxide. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2017; 19 (2): 306–315. doi: 10.1111/cid.12452.
5. Mancinelli E., Capello V. Anatomy and Disorders of the Oral Cavity of Rat-like and Squirrel-like Rodents. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. 2016; 19 (3): 871–900. doi: 10.1016/j.cvex.2016.04.008.
6. Yamada S. Inhibitory action of sodium salicylate on the growth of upper jaw and tibia in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*. 1977; 27 (2): 303–310. doi: 10.1254/jjp.27.303. PMID: 886661.
7. Mohammed C. I. Growth pattern of the rat maxilla from 16 days' insemination age to 30 days after birth. *American Journal of Anatomy*. 1957; 100 (1): 115–165. doi: 10.1002/aja.1001000106.
8. Misawa Y., Kageyama T., Moriyama K., Kurihara S., Yagasaki H., Deguchi T., Ozawa H., Sahara N. Effect of age on alveolar bone turnover adjacent to maxillary molar roots in male rats: A histomorphometric study. *Archives of Oral Biology*. 2007; 52 (1): 44–50. doi: 10.1016/j.archoralbio.2006.06.012.
9. Liu C. C., Baylink D. J. Differential response in alveolar bone osteoclasts residing at two different bone sites. *Calcified Tissue International*. 1984; 36: 182–188.
10. Sodek J., Mckee M. D. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontology*. 2000; 24: 99–126.
11. Zhou S., Yang Y., Ha N., Zhang P., Ma X., Gong X., Hong Y., Yang X., Yang S., Dai Q., Jiang L. The Specific Morphological Features of Alveolar Bone. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2018; 29 (5): 1216–1219. doi: 10.1097/SCS.0000000000004395.
12. Gluhak-Heinrich J., Gu S., Pavlin D., Jiang J. X. Mechanical loading stimulates expression of connexin 43 in alveolar bone cells in the tooth movement model. *Cell Communication & Adhesion*. 2006; 13: 115–125.
13. Tsolakis A. I., Khaldi L., Makou M., Lyritis G. P., Spyropoulos M. N., Dontas I. A. Cortical bone response adjacent to applied light orthodontic forces in ovariectomized rats. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*. 2008; 8 (4): 375–378.
14. Arai K., Tanaka S., Yamamoto-Sawamura T., Sone K., Miyaishi O., Sumi Y. Aging changes in the periodontal bone of F344/N rat. *Archives Gerontology and Geriatrics*. 2005; 40 (3): 225–229. doi: 10.1016/j.archger.2004.08.005.
15. López Otero R., Carranza F. A. Jr, Cabrini R. L. Histometric study of age changes in interradicular bone of Wistar rats. *Journal of Periodontal Research*. 1967; 2 (1): 40–45. doi: 10.1111/j.1600-0765.1967.tb01994.x.
16. Cerri P. S. Osteoblasts engulf apoptotic bodies during alveolar bone formation in the rat maxilla. *Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*. 2005; 286 (1): 833–840. doi: 10.1002/ar.a.20220.
17. Suzuki A. Ultrastructural and cytochemical studies on the dentinogenesis of rat incisors at the lingual side. *Japanese Journal of Oral Biology*. 1985; 27: 215–253.
18. Mishima H., Sakae T. Demonstration of structural variation in rat incisor dentin as determined by the x-ray Laue method. *J Dent Res*. 1986; 65 (6): 932–934. doi: 10.1177/00220345860650061501.
19. Ahlgren S. A. Normal rate of formation of dentine in upper incisors of white rats. *Archives of Oral Biology*. 1967; 12 (7): 907–908. doi: 10.1016/0003-9969(67)90113-6.
20. Yoshida S., Ohshima H. Distribution and organization of peripheral capillaries in dental pulp and their relationship to odontoblasts. *Anatomical Record*. 1996; 245 (2): 313–326. doi: 10.1002/(SICI)1097-0185(199606)245:2<313::AID-AR14>3.0.CO;2-S.
21. Ohshima H. Ultrastructural changes in odontoblasts and pulp capillaries following cavity preparation in rat molars. *Archives of Histology and Cytology*. 1990; 53 (4): 423–438. doi: 10.1679/aohc.53.423.
22. Turner, D. F., Marfurt C. F., Sattelberg C. Demonstration of physiological barrier between pulpal odontoblasts and its perturbation following routine restorative procedures: A horseradish peroxidase tracing study in the rat. *Journal of Dental Research*. 1989; 68: 1262–1268.
23. Pinzon R. D., Kozlov M., Burch W. P. Histology of rat molar pulp at different ages. *Journal of Dental Research*. 1967; 46 (1): 202–208. doi: 10.1177/00220345670460011101.
24. Pinzon R. D., Toto P. D., O'Malley J. J. Kinetics of rat molar pulp cells at various ages. *Journal of Dental Research*. 1966; 45 (3): 934–938. doi: 10.1177/00220345660450037101.
25. Nishikawa S. Developmental changes in pulpal sensory innervation of rat incisors and molars shown on a single injection of the fluorescent dye AM1-43. *Anatomical Science International*. 2007; 82 (4): 227–232. doi: 10.1111/j.1447-073X.2007.00190.x.
26. Kiely M. L., Wilde J. L. Circadian mitotic rhythms in the cervical tissues of the rat maxillary incisor. *Journal of Dental Research*. 1974; 53 (6): 1432–1438. doi: 10.1177/00220345740530062401.

27. MacNeil R. L., Somerman M. J. Molecular factors regulating development and regeneration of cementum. *Journal of Periodontal Research*. 1993; 28 (6 Pt 2): 550–559. doi: 10.1111/j.1600-0765.1993.tb02123.x.
28. Kagayama M., Sasano Y., Mizoguchi I., Takahashi I. Confocal microscopy of cementocytes and their lacunae and canaliculi in rat molars. *Anatomy and Embryology (Berlin)*. 1997; 195 (6): 491–496. doi: 10.1007/s004290050068.
29. Armitage G. C. Cementum. Bhaskar S. N. (ed.) *Orban's Oral histology and embryology*. Mosby: London, 1990; 180–203.
30. Kagayama M., Sasano Y., Hirata M., Mizoguchi I., Takahashi I. An improved mounting method for observation of thick specimen using confocal microscopy. *Biotechnic and Histochemistry*. 1996; 71: 231–233.
31. Kagayama M., Akita H., Sasano Y., Kindaichi K. Localization of uncalcified cementum in adult rat molar roots and its relation to physiological tooth movement. *Archives of Oral Biology*. 1994; 39: 829–832.
32. Schroeder H. E. Periodontal ligament. In: Schroeder H.E. (Ed) *The periodontium*. Springer, Berlin, 1986b. 170–232.
33. Matena V. Periodontal ligament of a rat incisor tooth. *Journal of Periodontology*. 1973; 44 (10): 629–635. doi: 10.1902/jop.1973.44.10.629.
34. Kawahara I., Takano Y., Sato O., Maeda T., Kannari K. Histochemical and immunohistochemical demonstration of macrophages and dendritic cells in the lingual periodontal ligament of rat incisors. *Archives of Histology and Cytology*. 1992; 55 (2): 211–217. doi: 10.1679/aohc.55.211.
35. Häkkinen L., Oksala O., Salo T., Rahemtulla F., Larjava H. Immunohistochemical localization of proteoglycans in human periodontium. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 1993; 41: 1689–1699.
36. Kuroiwa M., Tachikawa T., Izumiyama N., Takubo K., Yoshiki S., Higashi S. Ultrastructure of the rat periodontal ligament as observed with quick-freeze, deep-etch and replica methods: arrangement of collagen and related structures. *Acta Anatomica (Basel)*. 1996; 157 (4): 291–302. doi: 10.1159/000147891.
37. Imai H., Ri S., Nobuto T., Tanda H., Yanagawa K., Yamaoka A. A Study on periodontal microvasculature. *Journal of Japanese Society of Periodontology*. 1994; 36: 578–585.
38. Yoshida S. Changes in the vasculature during tooth eruption of the rat molar. *Japanese Association for Oral Biology*. 1984; 26: 94–115.
39. Sato O., Maeda T., Kobayashi S., Iwanaga T., Fujita T., Takahashi Y. Innervation of periodontal ligament and dental pulp in the rat incisor: an immunohistochemical investigation of neurofilament protein and glia-specific S-100 protein. *Cell and Tissue Research*. 1988; 251 (1): 13–21. doi: 10.1007/BF00215442.
40. Warshawsky H., Josephsen K., Thylstrup A., Fejerskov O. The development of enamel structure in rat incisors as compared to the teeth of monkey and man. *Anatomical Record*. 1981; 200 (4): 371–399. doi: 10.1002/ar.1092000402.
41. Halse A. Location and first appearance of rat incisor pigmentation. *Scandinavian Journal of Dental Research*. 1972; 80 (5): 428–433. doi: 10.1111/j.1600-0722.1972.tb00308.x.
42. Halse A., Selvig K. A. Incorporation of iron in rat incisor enamel. *Scandinavian Journal of Dental Research*. 1974; 82 (1): 47–56. doi: 10.1111/j.1600-0722.1974.tb01900.x.
43. Selvig K. A., Hake H. The ultrastructural localization of iron in rat incisor enamel. *Scandinavian Journal of Dental Research*. 1975; 83 (2): 88–95.
44. Halse A., Selvig K. A. Mineral content of developing rat incisor enamel. *Scandinavian Journal of Dental Research*. 1974; 82 (1): 40–46. doi: 10.1111/j.1600-0722.1974.tb01899.x.
45. Moorrees C. F. A., Reed R. B. Changes in dental arch dimensions expressed on the basis of tooth eruption as a measure of biologic age. *Journal of Dental Research*. 1965; 44: 129–141.
46. Garn S. M., Lewis A. B., Kerewsky R. S. Genetic, nutritional and maturational correlates of dental development. *Journal of Dental Research*. 1965; 44: 228–242.
47. Schour I., Massler M. The teeth; in E. J. Farris and J. Q. Griffith, *The rat in laboratory investigation*; 2nd ed. Lippincott: Philadelphia, 1949. 104–165.

Информация об авторах

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

В. Н. Морозов, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра анатомии и гистологии человека, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия, ORCID: 0000-0002-1169-4285, e-mail: vitaliyumorozov85@mail.ru;

Е. Н. Морозова, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра анатомии и гистологии человека, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия, ORCID: 0000-0002-6117-080x, e-mail: tiger2910@rambler.ru;

А. В. Солин, доктор медицинских наук, доцент, кафедра анатомии и гистологии человека, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия, ORCID: 0000-0002-6277-3506, e-mail: medps@yandex.ru;

Н. А. Мосягина, ассистент кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия, ORCID: 0000-0001-9176-8549, e-mail: mosyaginan@bk.ru.

Information about the authors

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

V. N. Morozov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, ORCID: 0000-0002-1169-4285, e-mail: vitaliymorozov85@mail.ru;

E. N. Morozova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, ORCID: 0000-0002-6117-080x, e-mail: tiger2910@rambler.ru;

A. V. Solin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, ORCID: 0000-0002-6277-3506, e-mail: medps@yandex.ru;

N. A. Mosyagina, Assistant Professor of the Department, Sent Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia, ORCID: 0000-0001-9176-8549, e-mail: mosyaginan@bk.ru*.

Статья поступила в редакцию 09.01.2025; одобрена после рецензирования 10.06.2025; принята к публикации 13.10.2025.

The article was submitted 09.01.2025; approved after reviewing 10.06.2025; accepted for publication 13.10.2025.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616.34-008.64-089

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-34-46>

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ У ДЕТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Альбина Маратовна Юнусова, Алексей Александрович Жидовинов,
Павел Евгеньевич Пермяков, Александр Валентинович Наумов**
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Острая энтеральная недостаточность у детей представляет собой серьезное клиническое состояние, требующее глубокого изучения в контексте современных медицинских исследований. Актуальность проблемы обусловлена высокой частотой встречаемости данного состояния, а также его значимым влиянием на качество жизни пациентов и прогноз заболеваний желудочно-кишечного тракта. Исследования в этой области способствуют разработке эффективных методов диагностики, лечения и профилактики, что имеет критическое значение для улучшения исходов у детей с острой энтеральной недостаточностью. **Цель:** систематизировать исследования и выявить основные тенденции, достижения и пробелы в текущих знаниях о кишечной недостаточности у детей. Провести анализ литературных источников, освещающих проблему кишечной недостаточности у детей, на глубину около 20 лет для выявления данных по оптимизации алгоритмов диагностики и лечения этого патологического состояния у детей. **Материалы и методы.** Для выбора источников информации был проведен всесторонний поиск в нескольких специализированных базах данных, таких как PubMed, Scopus и Web of Science, различных медицинских журналах. Критериями включения материалов в обзор стали публикации, вышедшие в период с 2005 по 2024 г., написанные на русском и английском языках. Рассмотрена литература, включающая рецензируемые научные статьи, диссертации, монографии и обзоры, в которых обсуждаются ключевые аспекты кишечной недостаточности у взрослых. **Результаты.** Современная медицина достигла значительных успехов в изучении кишечной недостаточности, однако ключевые аспекты патогенеза кишечной недостаточности у детей остаются неполными, что мешает обеспечить абсолютную эффективность применяемых лечебных методов. **Заключение.** Несмотря на то, что хирургия в России обладает большими возможностями, для детской хирургии диагностика кишечной недостаточности по-прежнему остается сложной задачей. Важно продолжать исследования в этой области, чтобы приблизиться к более точному выявлению причин и разработке эффективных подходов к лечению синдрома энтеральной недостаточности.

Ключевые слова: острая энтеральная недостаточность, синдром острой кишечной недостаточности у детей, перитонит, дети, детская хирургия

Для цитирования: Юнусова А. М., Жидовинов А. А., Пермяков П. Е., Наумов А. В. Оптимизация диагностики и лечения острой энтеральной недостаточности при перитоните. Обзор литературы // Астраханский медицинский журнал 2025. Т. 20, № 3. С. 34–46. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-34-46>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE ENTERAL INSUFFICIENCY IN PERITONITIS. LITERATURE REVIEW

**Albina M. Yunusova, Aleksey A. Zhidovinov,
Pavel E. Permyakov, Aleksandr V. Naumov**
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Acute enteral insufficiency in children is a serious clinical condition that requires in-depth study in the context of modern medical research. The urgency of the problem is due to the high frequency of this condition, as well

as its significant impact on the quality of life of patients and the prognosis of diseases of the gastrointestinal tract. Research in this area contributes to the development of effective methods of diagnosis, treatment and prevention, which is crucial for improving outcomes in children with acute enteral insufficiency. **Goal.** To systematize existing research and identify the main trends, achievements and gaps in current knowledge about intestinal insufficiency in children. To analyze the literature sources covering the problem of intestinal insufficiency in children to a depth of about twenty years to identify available data on optimizing algorithms for the diagnosis and treatment of this pathological condition in children. **Materials and Methods.** A comprehensive search was conducted to select relevant literature sources, including specialized databases such as PubMed and Scopus, various medical journals, and other resources. The search criteria included publications published between 2005 and 2024 written in English and Russian, focusing on key aspects of adult intestinal insufficiency. Peer-reviewed scientific articles, dissertations, monographs, and review articles were considered for inclusion. **Results.** Modern medicine has achieved significant success in studying intestinal insufficiency. However, the key aspects of its pathogenesis in children remain incomplete, making it difficult to ensure 100 % effectiveness of applied therapeutic methods. **Conclusion:** Although surgery in Russia has great opportunities, diagnosis of intestinal insufficiency remains a difficult and time-consuming task for pediatric surgeons. It is important to continue researching this area in order to better understand the causes and develop more effective treatments.

Key words: acute enteral insufficiency, acute intestinal insufficiency syndrome in children, peritonitis, children, pediatric surgery

For citation: Yunusova A. M., Zhidovinov A. A., Permyakov P. E., Naumov A. V. Optimization of diagnosis and treatment of acute enteral insufficiency in peritonitis. Literature review. Astrakhan Medical Journal. 2025: 20 (3): 34–46. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-34-46> (In Russ.).

Введение. Острая кишечная недостаточность (ОКН) представляет собой сложный клинический синдром, обусловленный значительным снижением функциональной активности кишечника до такой степени, при которой он утрачивает способность обеспечивать адекватное усвоение макро- и микро-нутриентов, необходимых для поддержания гомеостаза и обеспечения жизнедеятельности организма. Это патологическое состояние может возникать вследствие различных факторов, включая хирургические вмешательства, врожденные аномалии, воспалительные заболевания кишечника и иные патологические процессы.

Актуальность. ОКН является серьезной проблемой для детской хирургии в целом и для специалистов нескольких педиатрических специальностей. Это объясняется трудностями диагностики, отсутствием единого подхода и алгоритмов действия, что способствует возникновению серьезных осложнений. В настоящее время критически мало достоверной информации о том, как протекает данное состояние в детском возрасте. Для более ясного понимания процессов необходимо проанализировать имеющиеся данные у взрослых пациентов.

В последние два десятилетия наблюдается возрастающий интерес к проблеме ОКН у детей, что обусловлено анализом вновь полученных данных при совершенствовании методов диагностики и лечебных стратегий. Для всестороннего изучения проблемы требуется анализ эпидемиологических аспектов, этиологических факторов, патогенеза, клинической картины, современных подходов к лечению, особенностей нутритивной поддержки, а также влияния заболевания на качество жизни пациентов детского возраста [1]. Представленное исследование направлено на систематизацию имеющихся научных данных и рассмотрение перспективных направлений в терапии данного состояния.

Цель: улучшить результаты лечения детей с перитонитом посредством оптимизации диагностики и лечения синдрома острой энтеральной недостаточности (ОЭН). Изучить механизмы развития данного симптомокомплекса с последующей разработкой алгоритма диагностики и лечения кишечной недостаточности у детей.

Материалы и методы. Для выбора источников информации был осуществлен комплексный поиск в нескольких специализированных базах данных, включая PubMed, Scopus и Web of Science, а также в различных медицинских журналах. Критерием для включения материалов в обзор стали публикации, датируемые периодом с 2005 по 2024 г., написанные на русском и английском языках. В ходе анализа была рассмотрена литература, охватывающая рецензируемые научные статьи, диссертации, монографии и обзоры, в которых обсуждаются основные аспекты кишечной недостаточности у взрослых.

Результаты. В Российской Федерации ежегодно более 300 тыс. человек подвергается оперативному вмешательству из-за острых воспалительных процессов и травм органов брюшной полости [2]. При изучении причин смерти пациентов с интраабдоминальными инфекциями были выявлены следующие основные факторы: прогрессирование перитонита и развитие абдоминального сепсиса (от 63,4 до 92,2 % случаев), инфекционно-токсический шок (от 7,3 до 16,4 %) и печеночно-почечная недостаточность (от 15,5 до 26,2 %). Также данная патология играет определяющую роль

в прогрессировании перитонита и развитии его осложнений. По данным исследований, она наблюдается у подавляющего большинства пациентов с перитонитом (от 90 до 100 % случаев). В контексте распространенного перитонита и полиорганной недостаточности развитие ОКН у детей может происходить еще до начала хирургического вмешательства, что, в свою очередь, существенно ухудшает общую клиническую картину пациента и негативно сказывается на исходах хирургического лечения.

Основные группы риска развития кишечной недостаточности у детей:

1. Новорожденные и дети раннего возраста с врожденными пороками развития кишечника (такие как атрезия, гастрошизис, омфалоцеле, болезнь Гиршпрунга), а также пациенты с некротическим энтероколитом или синдромом короткой кишки после хирургических вмешательств [3].

2. Пациенты с urgentной хирургической патологией.

3. Пациенты с тяжелыми системными заболеваниями, такими как сепсис, хроническая сердечная недостаточность, почечная недостаточность, иммунодефицитные состояния, способствующие нарушению всасывательной функции кишечника, требующие антибактериальной терапии [4, 5].

4. Дети, длительно получающие парентеральное питание, у которых возможно развитие осложнений, усугубляющих течение заболевания, включая холестаза, недостаточность поджелудочной железы, тромбоз центрального венозного катетера и бактериемию.

Несмотря на то, что ОЭН является относительно редким патологическим состоянием, определение его точной распространенности представляет собой сложную задачу, обусловленную вариативностью диагностических критериев и различиями в методах учета пациентов.

Возникновение ОКН имеет множество причин, приводящих к нарушению функции кишечника. Эти причины могут быть разделены на несколько основных категорий, каждая из которых имеет особенности и свои патофизиологические механизмы.

Синдром ОЭН чаще всего обусловлен гипоксическими состояниями как общего, так и регионального характера, а также вторичным повреждением тканей, вызванным реперфузионным синдромом. При этом парез кишечника рассматривается как одно из ключевых патогенетических звеньев в формировании ОЭН. По данным исследований, энтеральная недостаточность наблюдается у подавляющего большинства пациентов с перитонитом – от 90 до 100 % случаев.

Развитие инфекционно-воспалительных процессов в брюшной полости приводит к существенным изменениям в структуре и функциях кишечника. Одним из ключевых последствий таких патологических состояний является повышенная проницаемость кишечной стенки, которая запускает множество последовательных реакций, способствующих, в конечном счете, возникновению кишечной недостаточности.

ОКН, в свою очередь, выступает как один из основных факторов, усугубляющих эндотоксикоз и способствующих развитию системной инфекции, сепсиса, а также синдрома полиорганной недостаточности, представляющего серьезную угрозу для жизни пациента. В связи с этим диагностика, профилактические мероприятия и оперативная коррекция нарушений, возникающих из-за повреждения кишечного барьера, являются критически важными для достижения благоприятных результатов в лечении пациентов с urgentной абдоминальной патологией.

В различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) формируется уникальная микробная экосистема, поддерживаемая гуморальными и клеточными механизмами иммунной защиты, а также барьерными функциями и другими механизмами. Если возникают нарушения в работе кишечника и продвижение пищи затрудняется, то это может привести к изменениям в составе микробной экосистемы и ее перемещению. В свою очередь, этот процесс может спровоцировать миграцию бактерий, что потенциально вызовет развитие эндотоксикоза. Иными словами, отсутствие перистальтики приводит к потере колонизационной резистентности кишечника, транслокации микрофлоры и развитию сепсиса [6, 7].

Клинические проявления нарушений морфофункционального состояния кишечника тесно связаны с мембранодеструктивными процессами, возникающими из-за расстройств липидного обмена. На фоне развития синдрома ОЭН отмечается интоксикация организма эндотоксинами и проникновение микроорганизмов за пределы просвета кишечника. Эти явления рассматриваются как значимые факторы в патогенезе абдоминального сепсиса, синдрома системной воспалительной реакции, а также полиорганной и полисистемной дисфункции при развитии острой стадии перитонита. Анализ клинических данных указывает на то, что изменение липидного профиля, наблюдаемое при ней, формируется под влиянием усиления перекисного окисления липидов. Дисбаланс между интенсивностью липопероксидации и эффективностью антиоксидантной системы организма признан ключевым звеном патогенеза ОЭН. Кроме того, дефицит кислорода и энергетических субстратов приводит

к накоплению недоокисленных метаболитов, ацидозу и активации свободнорадикального окисления, что приводит к повреждению липидного бислоя клеток в различных тканях, включая кишечник [8].

Нарушения моторной функции кишечника, возникшие как на фоне болевого синдрома, так и вследствие нарушенной циркуляции, рассматриваются как пусковые механизмы развития кишечной недостаточности, что приводит к восходящей колонизации кишечника патогенными микробами и активации процессов свободнорадикального окисления. Эти процессы, в свою очередь, нарушают целостность мембран энтероцитов и способствуют формированию кишечной недостаточности.

Важным аспектом, способствующим возникновению и поддержанию метаболических нарушений и полиорганной дисфункции у хирургических пациентов в критических состояниях, являются постстрессорные морфофункциональные поражения ЖКТ. В настоящее время такие состояния чаще всего рассматриваются в контексте синдрома кишечной недостаточности. У больных в критическом состоянии развитие гипокинезии желудка создает риск таких осложнений, как регургитация, эзофагит, нозокомиальная пневмония, а также затрудняет проведение интрагастрального энтерального питания. Функциональные расстройства тонкой кишки могут способствовать транслокации бактерий, что, в свою очередь, приводит к развитию или усугублению синдрома системного воспалительного ответа, полиорганной недостаточности и сепсиса.

Синдром кишечной недостаточности представляет собой серьезное осложнение при острой кишечной непроходимости, особенно механической природы. Начальная стадия кишечной недостаточности у детей, возникающая на фоне нарушенной моторики кишечника, нередко является рефлекторной реакцией на предшествующие патологические процессы. Хирургическое вмешательство, проводимое в таких условиях, может лишь усугубить угнетение моторной функции кишечника. Ведущими факторами, обуславливающими эти нарушения, являются изменения в соотношении симпатических и парасимпатических влияний, что в условиях гиперраздражения симпатической системы приводит к угнетению парасимпатической активности.

На ранних этапах после операции, несмотря на выраженное подавление кишечной моторики, отсутствие накопления газов и жидкости в просвете кишечника объясняется сохранностью гемокрикуляции в его стенке, что предотвращает нарушения всасывания. Однако случаи, когда ОЭН сопровождается перитонитом или выраженными органными нарушениями, приводят ко второму, более тяжелому этапу синдрома кишечной недостаточности, характеризующемуся накоплением жидкости и газов в кишечнике, что обуславливает его растяжение [9].

Прогрессирующее растяжение петель кишечника и повышение внутрикишечного давления вызывают локальные и рефлекторные расстройства как в системе пищеварения, так и в других системах гомеостаза. Увеличение венозного давления приводит к ухудшению всасывающих процессов, что, в свою очередь, вызывает дальнейшее увеличение внутреннего давления, отрицательно влияющего на функции кишечника.

На третьем, терминальном, этапе кишечной недостаточности, продолжающееся растяжение вызывает физические и функциональные изменения, которые существенно ухудшают общее состояние пациента, приводя к гипоксии тканей и потенциальной полиорганной недостаточности. Проблема заключается не только в нарушении моторной функции кишечника, но и в развитии синдрома эндогенной интоксикации, что определяет необходимость комплексного лечения синдрома кишечной недостаточности, особенно в условиях операционной.

В рамках ранней (локальной) стадии энтеральной недостаточности, ассоциированной с перитонитом, отмечаются дисфункции микроциркуляторного русла тонкой кишки, включающие изменение сосудистого сопротивления, снижение активности механизмов активной регуляции кровотока в стенке кишечника и усиление пассивной регуляции как компенсаторной реакции. Данное явление обусловлено вовлечением в микроциркуляцию и усилением колебаний кровотока, зависимых от сердечно-сосудистых и дыхательных циклов, что, в свою очередь, коррелирует с развитием абдоминального компартмент-синдрома и общим токсическим воздействием на организм [10].

На стадии дегенерации энтеральной недостаточности при перитоните наблюдается выраженное ухудшение гемостаза и гемодинамических параметров микроциркуляции, связанное с прогрессирующим застоем крови в мелких сосудах и уменьшением плотности сосудистого русла на единицу объема ткани. Амплитуда высокочастотных колебаний, отражающих активный механизм модуляции кровотока, продолжает снижаться. Кроме того, дилатация сосудов и усиление локального застоя крови приводят к нарушениям реологических свойств крови и увеличению реологического фактора. Снижение активности активной регуляции транспорта жидкости (флюксмоций) компенсируется нарастанием уровня высокочастотных и пульсовых ритмических составляющих кровотока.

В универсальной фазе ОЭН, сопровождающей перитонит, наблюдается дальнейшее увеличение сосудистого сопротивления, преимущественно в дистальных отделах подвздошной кишки, застой крови в веноулярной части микроциркуляторного русла и прогрессирующее усиление пассивных механизмов модуляции микроциркуляции в стенке кишечника на фоне нарастания перитонита и компартмент-синдрома. Данная стадия может быть квалифицирована как перитонеальный сепсис, поскольку сопровождается бактериальной транслокацией и генерализацией инфекционного процесса [11, 12].

Для оценки стадии повреждения слизистой оболочки тонкой кишки, которое отражает развитие ОЭН, используется шкала Chiu C. J., McArdle A. H., Brown R., Scott H. J. и Gurd F. N. [13], которая основана на морфологических изменениях и включает следующие градации:

Стадия 0: отсутствие каких-либо изменений, ворсинки имеют нормальную структуру.

Стадия 1: появление незначительного субэпителиального пространства Грюнхагена, обычно в области верхушки ворсинки, которое часто сопровождается скоплением капилляров.

Стадия 2: увеличение размеров субэпителиального пространства и незначительный подъем эпителия над собственной пластинкой.

Стадия 3: выраженный подъем эпителиального слоя по сторонам ворсинок с возможным частичным оголением.

Стадия 4: полное обнажение ворсинок, при этом визуализируется собственная пластинка и расширенные капилляры. Отмечается тенденция к увеличению числа клеток в собственной пластинке.

Стадия 5: полное разрушение и аутолиз собственной пластинки, часто с кровоизлияниями и образованием язв.

Для определения степени выраженности энтеральной недостаточности использовали комплексный подход, включающий клиническую оценку, рентгенографическое и ультразвуковое исследование.

На основании классификации, предложенной А. С. Ермоловым, Т. С. Поповой, Г. В. Пахомовой и Н. С. Утешевым в 2005 г. [14], пациенты были разделены на три группы в зависимости от стадии синдрома энтеральной недостаточности. Каждая из групп характеризовалась определенными патофизиологическими изменениями в кишечнике. Первая стадия (I) характеризуется преимущественно нарушением моторики и эвакуации содержимого кишечника, в то время как процессы переваривания и всасывания остаются относительно стабильными. Вторая стадия (II) отличается более выраженным угнетением моторики и эвакуаторной функции, а также значительным нарушением переваривающей и всасывающей способности, что приводит к резкому перерастяжению кишечных петель скопившейся жидкостью и газами. Третья стадия (III) характеризуется нарушением всех основных функций кишечника (моторики, эвакуации, переваривания и всасывания) с преобладанием процессов трансудации и секреции, что приводит к потере жидкости и электролитов.

В основе патологических процессов при острой кишечной непроходимости лежат нарушения транспортной, секреторной и двигательной функций кишечника. Эти нарушения создают благоприятную почву для развития симптомокомплекса, известного как «острая энтеральная недостаточность» [15]. Таким образом, при кишечной непроходимости, независимо от вызвавшей ее причины, на различных стадиях развития заболевания формируется недостаточность функции кишечника различной степени выраженности, которая приводит к повышению уровня эндотоксикоза. Тяжелые нарушения микроциркуляции в стенке кишечника на фоне прогрессирующей внутрикишечной гипертензии способствуют усилению синдрома ОЭН, который проявляется в ослаблении энтерального барьера, обеспечивающего противомикробную защиту. Транслокация бактерий в сочетании с прогрессивно увеличивающимся объемом экзогенных и эндогенных токсинов, проникающих в системный кровоток через поврежденный энтеральный барьер, создает условия для повреждения многих органов и систем. Истощение компенсаторных механизмов организма происходит под влиянием токсемии, бактериемии и активированных процессов перекисного окисления липидов [16].

Большую роль в формировании замкнутого круга эндотоксикоза играет повреждение печеночного барьера, а именно – ретикулоэндотелиальной системы, обеспечивающей противомикробную защиту. Снижение дезинтоксикационной функции печени приводит к попаданию веществ, вызывающих эндогенную интоксикацию, в системный кровоток, что вызывает дисфункцию органов и часто становится причиной развития полиорганной недостаточности. Устранение внутрикишечной гипертензии имеет большое значение в лечении острой кишечной непроходимости, однако аутокаталитические процессы, запускающиеся на поздних стадиях заболевания и поддерживающие эндотоксемию, во многих случаях не позволяют рассчитывать на благоприятный исход. Ишемия кишечной стенки, реперфузионный синдром и неконтролируемый выброс медиаторов воспаления являются основными

звеньями патогенеза, прогрессирующего эндотоксикоза на уровне кишечной стенки даже после устранения причины непроходимости кишечника и снижения внутрикишечной гипертензии.

Однако важно отметить, что клиническая картина кишечной недостаточности у детей не всегда имеет специфические признаки [17]. Это означает, что заподозрить наличие кишечной недостаточности можно лишь при сочетании нескольких ключевых симптомов, таких как отсутствие или значительное уменьшение кишечной перистальтики, вздутие живота, затрудненное отхождение газов и запор. Без лабораторной и инструментальной верификации диагностика кишечной недостаточности у детей остается затруднительной, поскольку проявления этого синдрома могут перекрываться с симптомами, характерными для заболеваний поджелудочной железы и обострений хронических заболеваний ЖКТ.

По данным О. В. Карасевой [17], у детей с перитонитом и инвагинацией кишечника развитие кишечной недостаточности сопровождается двумя фазами.

Первая фаза, на которую приходится начальный период заболевания, характеризуется явной эндогенной интоксикацией и полиорганными нарушениями. В таких случаях необходима немедленная медицинская помощь, зачастую требующая хирургического вмешательства и проведения экстренных терапевтических мер. Это обеспечивается как для стабилизации состояния пациента, так и для предотвращения дальнейшего развития осложнений, угрожающих его жизни.

Во второй фазе заболевания, которая начинается после хирургического лечения, у пациента наблюдается улучшение как субъективного, так и объективного состояния. Однако не стоит забывать, что эта фаза также связана с несколькими серьезными проблемами, которые могут держать пациента в состоянии уязвимости. В частности, сохраняются признаки эндогенной интоксикации, что объясняется повышением концентрации эндотоксинов как в крови, так и в содержимом толстой кишки. Это явление часто связано с дисбиотическими состояниями, которые возникают в кишечнике, когда нарушается нормальный баланс микроорганизмов. Эти нарушения могут приводить к значительным проблемам с метаболическими функциями печени и ее функциональной депрессией, что, в свою очередь, создает условия для развития патофизиологических процессов [17].

Существуют четкие доказательства связи между этими процессами и прогрессированием эндотелиальной дисфункции, которая может являться предшественником различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз. Липидный дистресс-синдром также тесно связан с нарушениями метаболизма и может представлять собой один из механизмов, способствующих прогрессированию вышеуказанных состояний.

С целью устранения этих нарушений и улучшения клинического состояния пациента в рамках второй фазы заболевания после выписки из стационара необходимо принимать комплексные меры.

Основным патогенетическим механизмом является нарушение процессов всасывания и пищеварения, которые можно рассмотреть на примере пациентов, переживших ожоговый шок и токсемию.

По данным Ф. А. Даминова и соавт. [18], в исследовании, проведенном на 103 пациентках, было выявлено, что энтеральная недостаточность может возникать в результате различных факторов, например, термической травмы, что приводит к многократной рвоте, развитию стрессовых язв, парезу ЖКТ и возникновению многократного жидкого стула.

Частота кишечной дисфункции возрастает с увеличением площади ожога. Например, при поражении кожи до 20 % поверхности тела энтеральная дисфункция наблюдается в 37,5 % случаев, тогда как при ожогах, превышающих 40 % площади, этот показатель увеличивается до 58,6 %. Установлено, что длительность шока также влияет на проявление кишечной дисфункции: при шоке более 20 часов симптомы становятся более выраженными. Наиболее серьезные патологии выявлены у пациентов с длительностью шока свыше 60 часов, где патологические симптомы отмечаются почти у половины больных. В исследовании подчеркивается, что тяжесть термической травмы является важным фактором, определяющим частоту и тяжесть нарушений пищеварения и всасывания. Это свидетельствует о том, что наличие кишечной дисфункции может быть признаком тяжелого течения ожоговой болезни. Также было отмечено, что зондовое питание у пациентов способствовало нормализации физиологических показателей и функции ЖКТ, что позволяет сократить объем необходимой инфузионно-трансфузионной терапии и расход крови. В целом энтеральная недостаточность в условиях ожогового шока играет значительную роль в клиническом течении, и ее диагностика и коррекция являются ключевыми для улучшения исходов лечения пациентов [19].

Особое внимание привлекло исследование Кирилиной С. И. в 2009 году [5], в котором рассматривается клиническое нарушение работы ЖКТ у пациентов, подвергшихся хирургическим вмешательствам в области позвоночника и крупных суставов, что может явиться одним из патогенетических механизмов энтеральной недостаточности. На примере данного и следующего примеров можно

грамотно оценить и объяснить определенные патогенетические звенья кишечной недостаточности. Отмечается, что у людей старше 60 лет с дегенеративными заболеваниями позвоночника наблюдаются изменения в функции ЖКТ, в частности, атрофические гастроэнтероколонопатии. Продолжительное использование нестероидных противовоспалительных средств на фоне этих патологий может привести к развитию выраженной хронической кишечной недостаточности с проявлениями, имеющими клиническое значение. У данных пациентов хроническая энтеральная недостаточность может ухудшить общее состояние и стать причиной острых нарушений в функции ЖКТ, среди которых можно назвать синдром пареза кишки, динамическую энтеральную непроходимость и деструктивные изменения стенки кишечника.

Важным аспектом лечебной работы является акцент на необходимость диагностики и вмешательства в случаях хронической кишечной недостаточности, которая становится значимым фактором риска в предоперационный период. Исследование С. И. Кириловой [5] демонстрирует, что у 74 % пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника и крупных суставов наблюдаются клинические проявления хронической кишечной недостаточности, что увеличивает вероятность возникновения ранних послеоперационных осложнений почти вдвое. Созданная шкала для оценки состояния кишечной недостаточности является важным инструментом для прогноза и принятия решений о лечебной тактике.

Внимания заслуживает и исследование, которое подтвердило, что у больных острым панкреатитом часто развивается синдром кишечной недостаточности, а статистические данные свидетельствуют о его возникновении в 18–80 % случаев [20]. Этот синдром усугубляет эндотоксикоз, становится одной из причин системного воспалительного ответа и может способствовать инфекциям тканей поджелудочной железы, а также развитию полиорганной недостаточности, что существенно повышает риск летального исхода [21].

На сегодняшний день для диагностики кишечной недостаточности у пациентов используются различные методики, включая клинические исследования, лабораторную, ультразвуковую и рентгенологическую диагностику кишечного тракта. Важно установить причину кишечной недостаточности, оценить ее тяжесть и исключить другие заболевания.

В исследовании, проведенном Н. А. Трифановым [22], для диагностики и оценки тяжести синдрома кишечной недостаточности были применены специфические критерии. Среди них особое внимание уделено анализу уровня эндотоксина в плазме крови, а также исследованию характеристик микрофлоры из брюшной полости. Для quantification (количественная оценка) эндотоксина использовался хромогенный тест на основе LAL (Limulus Amebocyte Lysate). Этот метод основывается на реакции, которая приводит к образованию окрашенного желтого продукта, и концентрация эндотоксина определяется путем анализа изменений оптической плотности. Данный подход демонстрирует высокую чувствительность с предельной величиной 0,005 ЕЭ/мл. На основании полученных данных были сформулированы критерии, позволяющие определить стадии синдрома кишечной недостаточности.

Выделили стадии изучаемого синдрома: для первой характерно количество эндотоксина в брюшной полости в диапазоне нормы, то есть до 0,2 ЕЭ/мл. На второй стадии уровень эндотоксина поднимался до 1, на третьей показатель превышал значение 1. Интересен характер внутрибрюшного экссудата – лишь на третьей стадии он изменяется с серозного на иные патологические виды. Рост бактерий в его посевах также определяется лишь на крайней стадии. Из числа бактерий в большей степени выделялись: *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* [23].

Бактериологический анализ кала показывает увеличение колониеобразующих единиц патогенных форм кишечной палочки и стафилококков, а также снижение анаэробов, таких как бифидобактерии и лактобациллы. Однако результаты этого анализа требуют 3–5 дней, что ограничивает его применение для ранней диагностики.

Некоторые исследователи предлагают использовать инвазивные методы, такие как оценка уровня эндотоксинов грамотрицательной микрофлоры в крови, для определения состояния стенки тонкой кишки. Этот метод требует значительных финансовых затрат и не всегда подходит для применения ко всем категориям больных.

При изучении лабораторной диагностики необходимо обратить внимание на то, что данное состояние сопровождается выраженной дисрегуляцией цитокинового ответа, а это отражается на изменении баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. В рамках этого синдрома отмечается увеличение концентрации различных провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-8 и интерлейкин-10, что может быть связано с развитием различных осложнений. На стадии, предшествующей оперативному вмешательству, повышение уровня названных

провоспалительных цитокинов представляется важным прогностическим маркером, указывающим на риск неблагоприятных исходов в послеоперационном периоде. Это увеличение может говорить об активизации воспалительных процессов, предшествующих операции, что, в свою очередь, может негативно сказаться на восстановительных возможностях организма после хирургического вмешательства, ведя к более длительному и осложненному процессу заживления. Таким образом, анализ уровней этих цитокинов в дооперационном периоде имеет значительное прогностическое значение и может служить важным аспектом в ведении пациентов с синдромом ОЭН [24].

Ультразвуковая диагностика кишечной недостаточности основывается на характерных эхографических признаках. Важными характеристиками являются увеличение диаметра петель тонкой кишки, значительное снижение амплитуды перистальтических сокращений, утолщение стенки тонкой кишки, а также присутствие газа и жидкости в ее просвете. С целью повышения диагностической эффективности идентификации синдрома ОЭН рекомендуется проводить первичное ультразвуковое исследование кишечника, которое следует осуществлять при поступлении, непосредственно перед операцией и на вторые сутки после нее. Такой подход позволяет оценить динамику изменений в моторно-эвакуаторной активности кишечника и своевременно выявить патологические изменения в стенке тонкой кишки и ее полости.

Использование рентгенологических методов диагностики позволяет выявлять симптомы, характерные для нарушения функции кишечника, такие как скопление газа и жидкости в его просвете, а также наличие уровней жидкости.

Другим наиболее эффективным инструментальным методом исследования, согласно мнению ряда авторов, является периферическая компьютерная электрогастроэнтерография. Основные электрофизиологические признаки развития данного синдрома включают значительное снижение суммарной мощности базальной электрической активности в проксимальных отделах кишечника, нарушение ритмичности работы желудка и тонкой кишки, а также резкое снижение соотношения электрической активности между проксимальными и дистальными отделами кишечного тракта, что свидетельствует о нарушении пропульсивной функции [25, 26].

Однако следует учитывать, что угнетение моторики кишечника наблюдается у всех больных в первые часы развития данного симптомокомплекса, что подчеркивает важность динамического мониторинга для достижения точного диагноза.

Современные методы визуализации, такие как компьютерная и магнитно-резонансная томография, значительно улучшают диагностические возможности, позволяя более точно оценить стадию повреждения кишечника и выявить возможные причины. Это, в свою очередь, способствует более целенаправленному и индивидуализированному подходу к каждому конкретному случаю.

Вопросы, касающиеся своевременной диагностики кишечной недостаточности у детей, остаются нерешенными, и методы, используемые для определения функциональных нарушений кишечника, нуждаются в дальнейшем развитии.

Таким образом, диагностика синдрома кишечной недостаточности у детей приобретает первостепенное значение в клинической практике. Тактика лечения этого синдрома включает мероприятия по устранению пареза кишечника, использование пробиотиков и пребиотиков, а также антиоксидантную терапию. Однако эти методы требуют дальнейших исследований и более комплексного подхода в лечении и профилактике кишечных дисфункций [27].

В первую очередь, рекомендуется применение методов энтеросорбции, которые позволяют эффективно удалять эндотоксины из организма. Также важно восстановление нарушенных метаболических функций печени, что может быть достигнуто с помощью специализированного питания и медикаментозной терапии. Одним из важнейших аспектов является ликвидация дисбиоза кишечника, поскольку правильное соотношение микрофлоры непосредственно влияет на здоровье пациента и его иммунный ответ [28].

Успешная коррекция кишечной недостаточности должна включать проведение декомпрессии, промывания кишечника и энтеросорбции, начинающейся в раннем послеоперационном периоде. Использование современных методов, таких как назоинтестинальная интубация, активное аспирирование и поддержка водно-электролитного баланса, создает условия для устранения синдрома, благодаря чему достигается более быстрое восстановление функций кишечника и снижение вероятности развития экстраэнтеральных осложнений.

В дополнение к этому следует проводить эндотелиопротекцию, направленную на защиту и восстановление функции эндотелиальных клеток, а также иммуномодуляцию, чтобы оптимизировать иммунный ответ организма на патогены и токсины. Таким образом, комплексный подход к лечению

второй фазы синдрома кишечной недостаточности имеет решающее значение для предотвращения прогрессии заболевания и возвращения пациента к полноценной жизни. Это не просто терапевтическая интервенция; это необходимость для восстановления функции организма и повышения его устойчивости к будущим вызовам.

Среди методов комплексной терапии гипокинезии желудка и кишечной недостаточности важную роль играют прокинетики – лекарственные препараты, способствующие ускорению восстановления координированной моторной функции различных отделов ЖКТ. Выбор наиболее эффективного прокинетики особенно важен в случаях, когда проведение назоинтестинального зондирования невозможно. Однако до настоящего времени остаются дискуссионными вопросы оптимизации выбора прокинетиков для восстановления функциональной активности ЖКТ у хирургических пациентов в критических состояниях, поскольку показания к применению большинства стимуляторов моторики ЖКТ у этих пациентов достаточно ограничены. Временные рамки и эффективность применения различных прокинетиков в зависимости от стадии кишечной недостаточности у детей слабо исследованы, выбор препаратов часто осуществляется на основе эмпирических данных. Также еще не изучены вопросы одновременного применения прокинетиков и фармаконутриентов [29].

Результаты некоторых исследований терапии кишечной недостаточности у взрослых показали, что применение различных прокинетиков имеет большое значение для восстановления моторной функции ЖКТ. В частности, использование метоклопрамида и домперидона продемонстрировало различия в эффективности при восстановлении электрической активности ЖКТ, где домперидон оказался более эффективным в улучшающих параметрах, связанных с моторикой. Также эритромицин в сочетании с глутамином показал обнадеживающие результаты в восприятии функциональных нарушений у больных с более выраженной стадией кишечной недостаточности у взрослых.

Следовательно, диагностика и комплексный подход к лечению синдрома кишечной недостаточности у детей становятся необходимыми для улучшения исходов хирургических вмешательств и предотвращения тяжелых последствий. Тактика лечения синдрома кишечной недостаточности у детей включает не только медикаментозные и хирургические методы, но и физиотерапевтические и реабилитационные мероприятия. Эти подходы имеют решающее значение для восстановления нормальной функции кишечника, нормализации обмена веществ и улучшения общего состояния пациента [30].

При отсутствии адекватной терапии кишечная недостаточность у детей может привести к значительным метаболическим нарушениям, что является крайне опасным для жизни пациента. Это подчеркивает необходимость быстрой и эффективной оценки состояния пациента и выбора наиболее подходящей схемы лечения еще до принятия решения о хирургическом вмешательстве.

Восстановление функции кишечника после оперативного вмешательства также требует адекватной нутритивной поддержки, поскольку недостаток питательных веществ может усугубить течение заболевания. Введение парентерального или энтерального питания должно осуществляться с учетом состояния пациента и его способности к усвоению питательных веществ. В ряде случаев показано использование специализированных смесей, которые помогают более эффективно удовлетворить потребности организма [26].

Особое внимание следует уделить профилактике инфекционных осложнений, которые могут развиваться в результате нарушения барьерной функции кишечника на фоне хирургического вмешательства. Позабывшись о строгих правилах гигиены, регулярном мониторинге состояния пациента и применении по мере необходимости антибиотиков или других противомикробных препаратов, врачи могут значительно снизить риск развития инфекционных заболеваний, которые могут усугубить уже сложившуюся сложную клиническую картину.

Комплексный подход к лечению синдрома кишечной недостаточности у детей включает не только устранение причины, но и мероприятия, направленные на восстановление нормальной функции кишечника и общее улучшение состояния пациента. Это требует междисциплинарного координированного взаимодействия специалистов в области хирургии, гастроэнтерологии, питательной медицины и психологии, что позволяет существенно повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни пациентов [23, 1].

Заболевания кишечника, в частности синдром кишечной недостаточности у детей, требуют комплексного подхода в плане как диагностики и лечения, так и реабилитации. Объединение усилий специалистов различных направлений, активное участие пациента в процессе выздоровления – все это создает благоприятные условия для успешного управления заболеванием и улучшения качества жизни.

Заключение. Оптимизация диагностики и лечения синдрома кишечной недостаточности у детей при перитоните – это сложная, но крайне важная задача, требующая многогранного подхода. Настоящая работа направлена на всестороннее изучение данной проблемы, разработку новых терапевтических алгоритмов и формирование практических рекомендаций для врачей. Полученные результаты не только повысят эффективность лечения, но и внесут вклад в развитие образовательных программ для медицинских специалистов, что является важной частью современной медицинской науки.

Острая кишечная недостаточность остается значимой междисциплинарной проблемой, требующей комплексного подхода к диагностике, лечению и профилактике, а также дальнейших исследований в области патогенеза и оптимизации терапевтических стратегий.

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. Юнусова А. М.: сбор, анализ и интерпретация результатов работы, анализ и обобщение данных литературы, сбор данных литературы, применение статистических, математических методов для анализа данных. Жидовинов А. А.: руководство, управление проектом, подготовка первоначального проекта, обоснование концепции исследования (формулирование идеи, исследовательских целей и задач), разработка методологии исследования, создание модели исследования, планирование исследований, критический пересмотр текста рукописи. Наумов А. В.: дизайн. Пермяков П. Е.: рецензирование и редактирование, критический пересмотр текста рукописи.

Authors contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Yunusova A.M.: collection, analysis and interpretation of work results, analysis and generalization of literature data, collection of literature data, application of statistical and mathematical methods for data analysis. Zhidov A. A.: leadership, project management, preparation of the initial draft, substantiation of the research concept (formulation of ideas, research goals and objectives), development of research methodology, creation of a research model, research planning, critical revision of the text of the manuscript. Naumov A.V.: design. Permyakov P. E.: reviewing and editing, critical revision of the text of the manual.

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.

Благодарность. Гончаровой Л. А., д. м. н., профессору кафедры детской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

Acknowledgements. Goncharova L. A., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Surgery, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

Список источников

1. Abu-El-Haija M., Kumar S., Quiros J. A., Balakrishnan K., Barth B., Bitton S., Eisses J. F., Foglio E. J., Fox V., Francis D., Freeman A. J., Gonska T., Grover A. S., Husain S. Z., Kumar R., Lapsia S., Lin T., Liu Q. Y., Maqbool A., Sellers Z. M., Szabo F, Uc A., Werlin S. L., Morinville V. D. Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018. Vol. 66 (1). P. 159–176.
2. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / под ред. В. С. Савельева. Москва: Трида-Х, 2006. 640 с.
3. Кенарская М. В., Иванов С. А., Корымасов Е. А. Лечение энтеральной недостаточности у пациентов с распространенным перитонитом // *Наука и инновации в медицине*. 2018. № 4 (12). С. 31–35.
4. Чепурных Е. Е., Шурыгина И. А., Шурыгин М. Г., Дремина Н. Н., Трухан И. С. Способ прогнозирования энтеральной недостаточности при остром перитоните // *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского*. 2023. Т. 11, № 4 (42). С. 17–25.
5. Кирилина С. И. Хроническая кишечная недостаточность как самостоятельный фактор риска хирургического лечения дегенеративных заболеваний позвоночника и крупных суставов // *Хирургия позвоночника*. 2009. № 3. С. 071–074.
6. Исаков Ю. Ф., Разумовский А. Ю. Детская хирургия. Москва: Медицина, 2021. 1040 с.
7. Паршин Д. С., Топчиев М. А., Мисриханов М. К., Топчиев А. М., Пятаков С. Н., Чечухина О. Б., Смирнягина Е. О. Характеристика энтерального патобиома при распространенном гнойном перитоните осложненным синдромом острой энтеральной недостаточности // *Современные проблемы науки и образования*. 2021. № 4. С. 56.
8. Каримов Ш. И., Баймаков С. Р., Асраров А. А., Каримов М. Р. Пути профилактики синдрома кишечной недостаточности при острой кишечной непроходимости // *Вестник экстренной медицины*. 2016. № 3. С. 29–34.

9. Жидовинов Г. И., Климович И. Н., Попова И. С., Милованов А. Б., Аль-Доусари А. О. Клиника и диагностика острой кишечной недостаточности у больных острой абдоминальной хирургической патологией // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2004. № 11. С. 72–75.
10. Жидовинов А. А. Факторы риска и алгоритм прогнозирования осложнений послеоперационного периода у больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2007. 37 с.
11. Патент № 2317593 С1 Российская Федерация, МПК G09В 23/28. Способ диагностики стадий энтеральной недостаточности при распространенном перитоните в эксперименте / А. А. Жидовинов, Д. А. Алешин. № 2006122238/14; заявл. 21.06.2006; опубл. 20.02.2008.
12. Шурыгина И. А., Чепурных Е. Е., Дремина Н. Н., Шурыгин М. Г. Разработка шкалы оценки выраженности энтеральной недостаточности // *Современные проблемы науки и образования*. 2021. № 5. С. 95.
13. Chiu C. J., McArdle A. H., Brown R., Scott H. J., Gurd F. N. Intestinal mucosal lesion in lowflow states. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal // *Archives of Surgery*. 1970. vol. 101. P. 478–483.
14. Ермолов А. С., Попова Т. С., Пахомова Г. В., Утешев Н. С. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике). Москва, 2005. 460 с.
15. Савельев В. С., Петухов В. А. Новое направление в лечении нарушений липидного метаболизма // *Трудный пациент*. 2004. Т. 2, № 2. С. 3–6.
16. Карасева О. В., Уткина К. Е., Горелик А. Л., Тимофеева А. В., Голиков Д. Е., Иванова Т. Ф., Рошаль Л. М. Аппендикулярный перитонит у детей: эффективная хирургическая тактика и интенсивная терапия // *Детская хирургия*. 2020. № 2. С. 62–70.
17. Карасева О. В., Голиков Д. Е., Горелик А. Л., Харитонов А. Ю., Туманова М. В., Уткина К. Е. Протяженная тонкотолстокишечная инвагинация у ребенка в возрасте 4 месяцев // *Детская хирургия*. 2018. Т. 22, № 5. С. 272–274.
18. Даминов Ф. А., Карабаев Х. К., Хакимов Э. А., Авазов А. А., Арзиева Г. Б. Синдром кишечной недостаточности и его коррекция у тяжелообожженных // *Неотложная хирургия имени И. И. Джанелидзе*. 2021. № S1. С. 20–21.
19. Uc A., Husain S. Z. Pancreatitis in Children // *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156 (7). P. 1969–1978.
20. Дибиров М. Д., Исаев А. И., Магомедалиев А. М., Шихавов А. Р., Абдуллаев А. А. Роль энтеральной терапии при лечении распространенного перитонита // *Инфекции в хирургии*. 2024. Т. 22, № 1. С. 12–16.
21. Tian G., Zhu L., Chen S., Zhao Q., Jiang T. Etiology, case fatality, recurrence, and severity in pediatric acute pancreatitis: a meta-analysis of 48 studies // *Pediatric Research*. 2022. Vol. 91 (1). P. 56–63.
22. Трифанов Н. А. Совершенствование диагностики и лечения больных с обтурационной тонкокишечной непроходимости: дис. ... канд. мед. наук. Краснодар, 2024. 150 с.
23. Волков Д. В., Смолягин А. И., Тарасенко В. С., Балпеисова А. Б. Прогностическое значение иммунологических показателей в диагностике энтеральной недостаточности у больных с кишечной непроходимостью // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2011. № 2–1 (35). С. 119–120.
24. Али-Заде С. Г., Назаров Ш. К., Холматов П. К., Додихудоев Р. А. Комплексная диагностика и методы лечения синдрома энтеральной недостаточности у пациентов с острым панкреатитом // *Вестник Авиценны*. 2019. Т. 21, № 1. С. 136–140.
25. Климович И. Н., Маскин С. С., Левченко С. А., Земляков Д. С., Александров В. В. Диагностика и лечение синдрома кишечной недостаточности у больных с острым панкреатитом (обзор) // *Современные проблемы науки и образования*. 2014. № 5. С. 508.
26. Федосеев А. В., Бударев В. Н., Абу Варда Ф. Х., Карев Ю. В., Мордвинцев Ю. П., Кузнецов И. В., Петюшкин В. Н. Оптимизация лечения больных с энтеральной недостаточностью путем коррекции кишечного дисбиоза // *Московский хирургический журнал*. 2012. № 1 (23). С. 14–18.
27. Савельев В. С., Петухов В. А., Сон Д. А., Стернина Л. Ф., Травкин А. Е., Подачин П. В., Синякин К. И., Гостевских И. С., Иванов В. В. Новый метод энтеросорбции при синдроме кишечной недостаточности // *Анналы хирургии*. 2005. № 1. С. 29–32.
28. Миронов А. В. Синдром кишечной недостаточности при распространенном перитоните: диагностика и методы энтеральной коррекции: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2011. 156 с.
29. Стец В. В., Крюков Е. В., Шестопалов А. Е. Современные подходы к интенсивной терапии абдоминального сепсиса // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017. № 6 (23). С. 106–115.
30. Баймаков С. Р., Болтаев Ш. Ш., Юнусов С. Ш., Рисбоев Р. С., Жанибеков Ш. Ш. Современные представления о синдроме кишечной недостаточности при острой кишечной непроходимости и путях его коррекции (обзор литературы) // *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2020. № 3. С. 49–56.

References

1. Abu-El-Haija M., Kumar S., Quiros J. A., Balakrishnan K., Barth B., Bitton S., Eisses J. F., Foglio E. J., Fox V., Francis D., Freeman A. J., Gonska T., Grover A. S., Husain S. Z., Kumar R., Lapsia S., Lin T., Liu Q. Y., Maqbool A., Sellers Z. M., Szabo F., Uc A., Werlin S. L., Morinville V. D. Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018; 66(1): 159–176.

2. Rukovodstvo po neotlozhnoy khirurgii organov bryushnoy polosti = Guide to Emergency Surgery of Abdominal Organs. Ed. by V. S. Savelev. Moscow: Triada-X; 2006: 640 p. (In Russ.).
3. Kenarskaya M. V., Ivanov S. A., Korymasov E. A. Treatment of Enteral Insufficiency in Patients with Disseminated Peritonitis. *Nauka i innovatsii v meditsine = Science and Innovations in Medicine*. 2018; 4 (12): 31–35 (In Russ.).
4. Chepurnykh E. E., Shurygina I. A., Shurygin M. G., Dremina N. N., Trukhan I. S. A Method for Predicting Enteral Insufficiency in Acute Peritonitis. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika B. V. Petrovskogo = Clinical and Experimental Surgery. Journal named after Academician B. V. Petrovsky*. 2023; 11, 4 (42): 17–25 (In Russ.).
5. Kirilina S. I. Chronic intestinal insufficiency as an independent risk factor for surgical treatment of degenerative diseases of the spine and large joints. *Khirurgiya pozvonochnika = Spine Surgery*. 2009; 3: 071–074 (In Russ.).
6. Isakov Yu. F., Razumovsky A. Yu. *Detskaya khirurgiya = Pediatric Surgery*. Moscow: Meditsina; 2021: 1040 p. (In Russ.).
7. Parshin D. S., Topchiev M. A., Misrikhanov M. K., Topchiev A. M., Pyatakov S. N., Chechukhina O. B., Smirnyagina E. O. Characteristics of the enteral pathobiome in disseminated purulent peritonitis complicated by acute enteric insufficiency syndrome. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2021; 4: 56 (In Russ.).
8. Karimov Sh. I., Baimakov S. R., Asrarov A. A., Karimov M. R. Ways to prevent intestinal failure syndrome in acute intestinal obstruction. *Vestnik ekstreynoy meditsiny = Bulletin of Emergency Medicine*. 2016; 3: 29–34 (In Russ.).
9. Zhidovinov G. I., Klimovich I. N., Popova I. S., Milovanov A. B., Al-Dowsari A. O. Clinical presentation and diagnostics of acute intestinal failure in patients with acute abdominal surgical pathology. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2004; 11: 72–75 (In Russ.).
10. Zhidovinov A. A. Faktory riska i algoritm prognozirovaniya oslozhneniy posleoperatsionnogo perioda u bol'nykh s ostroy khirurgicheskoy patologiyey organov bryushnoy polosti = Risk factors and an algorithm for predicting postoperative complications in patients with acute surgical pathology of the abdominal organs: Abstract of a Doctor of Medicine dissertation. Volgograd; 2007: 37 p. (In Russ.).
11. Zhidovinov A. A., Aleshin D. A. Method for diagnosing enteric insufficiency stages in diffuse peritonitis in an experiment. Patent No. 2317593 C1 Russian Federation, IPC G09B 23/28. No. 2006122238/14; declared 21.06.2006; published 20.02.2008 (In Russ.).
12. Shurygina I. A., Chepurnykh E. E., Dremina N. N., Shurygin M. G. Development of a scale for assessing the severity of enteral insufficiency. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2021; 5: 95 (In Russ.).
13. Chiu C. J., McArdle A. H., Brown R., Scott H. J., Gurd F. N. Intestinal mucosal lesion in lowflow states. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Archives of Surgery*. 1970; 101: 478–483.
14. Ermolov A. S., Popova T. S., Pakhomova G. V., Uteshev N. S. *Sindrom kishechnoy nedostatochnosti v neotlozhnoy abdominalnoy khirurgii (ot teorii k praktike) = Intestinal insufficiency syndrome in emergency abdominal surgery (from theory to practice)*. Moscow; 2005: 460 p. (In Russ.).
15. Savelev V. S., Petukhov V. A. A New Direction in the Treatment of Lipid Metabolism Disorders. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2004; 2 (2): 3–6 (In Russ.).
16. Karaseva O. V., Utkina K. E., Gorelik A. L., Timofeeva A. V., Golikov D. E., Ivanova T. F., Roshal L. M. Appendicular Peritonitis in Children: Effective Surgical Tactics and Intensive Care. *Detskaya khirurgiya = Pediatric Surgery*. 2020; 2: 62–70 (In Russ.).
17. Karaseva O. V., Golikov D. E., Gorelik A. L., Kharitonova A. Yu., Tumanova M. V., Utkina K. E. Extended small-colonic intussusception in a 4-month-old child. *Detskaya khirurgiya = Pediatric Surgery*. 2018; 22 (5): 272–274 (In Russ.).
18. Daminov F. A., Karabaev H. K., Khakimov E. A., Avazov A. A., Arzieva G. B. Intestinal insufficiency syndrome and its correction in severely burned patients. *Neotlozhnaya khirurgiya imeni I. I. Dzhanelidze = Emergency Surgery named after I. I. Dzhanelidze*. 2021; S1: 20–21 (In Russ.).
19. Uc A., Husain S. Z. Pancreatitis in Children. *Gastroenterology*. 2019; 156 (7): 1969–1978.
20. Dibirov M. D., Isaev A. I., Magomedaliyev A. M., Shikhavov A. R., Abdullaev A. A. The role of enteral therapy in the treatment of disseminated peritonitis. *Infektsii v khirurgii = Infections in surgery*. 2024; 22 (1): 12–16 (In Russ.).
21. Tian G., Zhu L., Chen S., Zhao Q., Jiang T. Etiology, case fatality, recurrence, and severity in pediatric acute pancreatitis: a meta-analysis of 48 studies. *Pediatric Research*. 2022; 91 (1): 56–63.
22. Trifanov N. A. Improving the diagnosis and treatment of patients with obstructive small intestinal obstruction: Dissertation of Candidate of Medical Sciences. Krasnodar; 2024: 150 p. (In Russ.).
23. Volkov D. V., Smolyagin A. I., Tarasenko V. S., Balpeisova A. B. Prognostic value of immunological parameters in the diagnosis of enteral insufficiency in patients with intestinal obstruction. *Vestnik Uralskoy*

meditsinskoy akademicheskoy nauki = Bulletin of the Ural Medical Academic Science. 2011; 2–1 (35): 119–120 (In Russ.).

24. Ali-Zade S. G., Nazarov Sh. K., Kholmatov P. K., Dodikhudoev R. A. Comprehensive diagnostics and treatment methods for enteral insufficiency syndrome in patients with acute pancreatitis. Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin. 2019; 21 (1); 136–140 (In Russ.).

25. Klimovich I. N., Maskin S. S., Levchenko S. A., Zemlyakov D. S., Aleksandrov V. V. Diagnosis and treatment of intestinal insufficiency syndrome in patients with acute pancreatitis (review). Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education. 2014; 5: 508 (In Russ.).

26. Fedoseyev A. V., Budarev V. N., Abu Warda F. H., Karev Yu. V., Mordvintsev Yu. P., Kuznetsov I. V., Petyushkin V. N. Optimization of treatment of patients with enteral insufficiency by correction of intestinal dysbiosis. Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal = Moscow Surgical Journal. 2012; 1 (23): 14–18 (In Russ.).

27. Savelev V. S., Petukhov V. A., Son D. A., Sternina L. F., Travkin A. E., Podachin P. V., Sinyakin K. I., Gostevskikh I. S., Ivanov V. V. A new method of enterosorption in intestinal insufficiency syndrome. Annaly khirurgii = Annals of Surgery. 2005; 1: 29–32 (In Russ.).

28. Mironov A. V. Sindrom kishechnoy nedostatochnosti pri rasprostranennom peritonite: diagnostika i metody enteralnoy korrektsii = Intestinal insufficiency syndrome in generalized peritonitis: diagnostics and methods of enteral correction: Dissertation of Candidate of Medical Sciences. Moscow; 2011: 156 p. (In Russ.).

29. Stets V. V., Kryukov E. V., Shestopalov A. E. Modern approaches to intensive care of abdominal sepsis. Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious diseases: news, opinions, training. 2017; 6 (23): 106–115 (In Russ.).

30. Baimakov S. R., Boltayev Sh. Sh., Yunusov S. Sh., Risboev R. S., Zhanibekov Sh. Sh. Modern concepts of intestinal failure syndrome in acute intestinal obstruction and ways of its correction (literature review). Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny = Journal of Theoretical and Clinical Medicine. 2020; 3: 49–56 (In Russ.).

Информация об авторах

А. М. Юнусова, старший лаборант, ординатор кафедры детской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-1977-1484, e-mail: unusovaam8@gmail.com;

А. А. Жидовинов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань Россия, ORCID: 0000-0001-6606-1410, e-mail: zhidovinov.aleksey2014@yandex.ru;

А. В. Наумов, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической физиологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-9840-2424, e-mail: naumov_histo@mail.ru;

П. Е. Пермяков, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-7063-5787, e-mail: pep73@mail.ru.

Information about the authors

A. M. Yunusova, Senior Laboratory Assistant, Resident of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-1977-1484, e-mail: unusovaam8@gmail.com;

A. A. Zhidovinov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-6606-1410, e-mail: zhidovinov.aleksey2014@yandex.ru;

A. V. Naumov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-9840-2424, e-mail: naumov_histo@mail.ru;

P. E. Permyakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-7063-5787, e-mail: pep73@mail.ru .

Статья поступила в редакцию 14.04.2025; одобрена после рецензирования 20.08.2025; принята к публикации 02.10.2025.

The article was submitted 14.04.2025; approved after reviewing 20.08.2025; accepted for publication 02.10.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.36-002-036.12-07:616-008.9

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-47-52>

3.1.22. Инфекционные болезни
(медицинские науки)

**ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА
КАК МАРКЕРОВ ХРОНИЗАЦИИ HCV-ИНФЕКЦИИ**

**Максим Сергеевич Бохонов, Варвара Леонидовна Розина,
Иван Германович Ситников, Анастасия Андреевна Коклюшкина**
Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Аннотация. Медицинской проблемой популяционного характера остается метаболический синдром. Сочетание гепатита С и метаболического синдрома является предиктором высокой скорости прогрессирования HCV-инфекции. Метаболический синдром способствует ухудшению течения вирусного гепатита С и ускоряет переход острой формы в хроническую стадию. Биоимпедансометрия помогает выявлять нарушения компонентного состава организма у пациентов с метаболическим синдромом и хроническими формами гепатита С. **Цель исследования.** Изучить результаты биоимпедансометрии у пациентов с острым и хроническим гепатитом С и оценить факторы, способствующие хронизации воспалительного процесса в печени. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 216 пациентов. Использован прибор «Анализатор оценки баланса водных секторов организма. Изучен нутритивный статус пациентов и компоненты состава тела. **Результаты.** Исследование показало, что у больных хроническим гепатитом С уровень жировой массы и соотношение окружности талии к бедрам достоверно выше нормы ($p < 0,05$), а также выше, чем у больных с острым гепатитом. Это свидетельствует о явлении метаболического синдрома вследствие избытка жировой ткани. **Заключение.** Индекс массы тела, показатели висцерального ожирения (соотношение окружности талии и бедер) достоверно повышены у больных хронически гепатитом С. Показатель фазового угла можно рассматривать как маркер хронизации воспалительного процесса в печени.

Ключевые слова: метаболический синдром, хронический гепатит С, биоимпеданс, фазовый угол

Для цитирования: Бохонов М. С., Розина В. Л., Ситников И. Г., Коклюшкина А. А. Значение показателей биоимпедансного анализа как маркеров хронизации HCV-инфекции // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 3. С. 47–52. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-47-52>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**THE IMPORTANCE OF BIOIMPEDANCE ANALYSIS INDICATORS
AS MARKERS OF CHRONIC HCV INFECTION**

**Maxim S. Bokhonov, Varvara L. Rozina,
Ivan G. Sitnikov, Anastasia A. Koklyushkina**
Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Abstract. The combination of hepatitis C and metabolic syndrome is a predictor of a high rate of HCV infection progression. Metabolic syndrome is an unfavorable factor in the progression of the acute process in hepatitis C into chronic. Bioimpedance analysis reveals the imbalance of body composition components in patients with metabolic syndrome and chronic hepatitis C. The **purpose** was to study the parameters of bioimpedance analysis in patients with acute and chronic hepatitis C and to evaluate the prognostic factors of chronization of the process in the liver. **Material and research methods.** The study involved 216 patients. The device "Analyzer of assessment of the balance of water sectors of the body. Studied the nutritional status of patients and components of body composition. **Results.** In patients with chronic hepatitis C, the proportion of fat mass and the ratio of waist circumference to hip circumference are significantly higher than normal ($p < 0.05$), as well as higher than in patients with acute hepatitis, which can be considered as a sign of the severity of the metabolic syndrome, since excess body weight obtained by increasing the

volume of adipose tissue prevails. **Conclusion.** Body mass index and indicators of visceral obesity (waist-to-hip ratio) are significantly increased in patients with chronic hepatitis C. The phase angle indicator can be considered as a marker of chronicity of the inflammatory process in the liver.

Key words: metabolic syndrome, chronic hepatitis C, bioimpedance, phase angle

For citation: Bokhonov M. S., Rozina V. L., Sitnikov I. G., Koklyushkina A. A. The value of bioimpedance analysis indicators as markers of chronic HCV infection. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (3): 47–52. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-47-52> (In Russ.).

Введение. Метаболический синдром (МС) – это «пандемия XXI века». Раннее выявление и регулярный контроль над изменениями у пациентов из групп риска имеет огромное значение для своевременной профилактики осложнений [1].

При сочетании гепатита С и МС увеличивается скорость прогрессирования HCV-инфекции и снижается эффективность противовирусной терапии. В литературе имеются данные, о том, что HCV-инфекция способствует формированию стеатоза печени, одного из органных проявлений МС [2, 3], что позволяет некоторым авторам рассматривать хронический гепатит С (ХГС) как «метаболическое заболевание» [4, 5].

МС является неблагоприятным фактором прогрессирования острого процесса в хронический. Отмечено, что у пациентов с ХГС (длительность процесса более 6 месяцев) компоненты МС представлены в большем количестве [6].

Биоимпедансный анализ – неинвазивный и высокоинформативный диагностический метод, позволяющий оценить абсолютные и относительные значения базовых параметров тела, он показан пациентам для выявления дисбаланса в компонентном составе. Представляет интерес поиск прогностических факторов прогрессирования воспалительного процесса в печени с использованием этого метода [7].

Цель: изучить характеристики биоимпедансометрии пациентов с острым и хроническим гепатитом С и выявить прогностически значимые факторы хронизации.

Материалы и методы. Исследование проведено среди 216 пациентов с HCV-инфекцией в возрасте от 15 лет до 51 года, находившихся на лечении в государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Инфекционная клиническая больница» (ГБУЗ ЯО ИКБ) в период с 2017 по 2023 г. Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в работе после получения полной информации об исследовании.

Критериями исключения стали: наличие ко-, суперинфекции, в том числе других гепатитов (гепатита А, В, Дельта, Е), наличие других инфекций, обострение хронических заболеваний, туберкулез, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания, злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами за полгода до начала обследования. Диагнозы подтверждались обнаружением маркеров HCV с использованием иммуноферментного анализа (a-HCV-спектр: a-coг, a-NS3, a-NS4, a-NS5) и полимеразной цепной реакции (ПНК HCV).

В работе использован прибор «Анализатор оценки баланса водных секторов организма «ABC – 01 Медасс» с базовой программой оценки состава тела ABC01-03612, разработанный Научно-техническим центром «Медасс», Россия изучен нутритивный статус пациентов и компоненты состава тела. Для статистической обработки использовано программное обеспечение “STATISTICA” (версия 10.0) США.

Результаты и обсуждение. В рамках исследования было выделено две группы. Первую составили 110 пациентов с диагнозом острый гепатит С (ОГС), в которую вошли 50 женщин и 60 мужчин, средний возраст – $30,1 \pm 7,8$ лет. Вторую группу составили 106 человек с хроническим гепатитом С (ХГС), в которую вошли 50 женщин и 56 мужчин, средний возраст – $35,7 \pm 2,8$ лет. Таким образом, группы обследуемых были сопоставимы по половозрастному составу.

Были проанализированы основные параметры биоимпедансного анализа, включая фазовый угол 50 кГц, процентное содержание жировой массы и отношение окружностей талии и бедер, а также выраженность показателей в процентах от нормы.

Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) для всей выборки составило $26,12 \pm 0,39$ кг/м², что выходит за пределы стандартов ($22,8 \pm 0,24$ кг/м²; $p < 0,05$), свидетельствуя о наличии избыточного веса у исследуемых пациентов за счет высокого уровня жировой массы ($26,25 \pm 0,9$ %), превышающего норму ($7,2–14,5$ %; $p < 0,05$). Также отмечается значительное снижение доли скелетно-мышечной массы ($48,6 \pm 0,41$ %) по сравнению с нормальными значениями ($52,4–55,6$ %; $p < 0,05$) и незначительное увеличение индекса талии/бедра (Т/Б) до $0,89 \pm 0,01$ по сравнению с принятым стандартом $0,76–0,86$.

Соотношение окружности талии (ОТ) и окружности бёдер (ОБ) совместно с содержанием жировой массы (ЖМ) используется для диагностики абдоминального типа ожирения и определения рисков формирования МС. Значительный риск развития обменных нарушений следует рассматривать при превышении нормы хотя бы одного из этих параметров. В рассматриваемом случае показатели выходят за пределы нормы, что свидетельствует о повышенном риске развития метаболических расстройств у пациентов с ХГС. Анализ компонентов тела у пациентов первой группы представлен на рисунке 1.

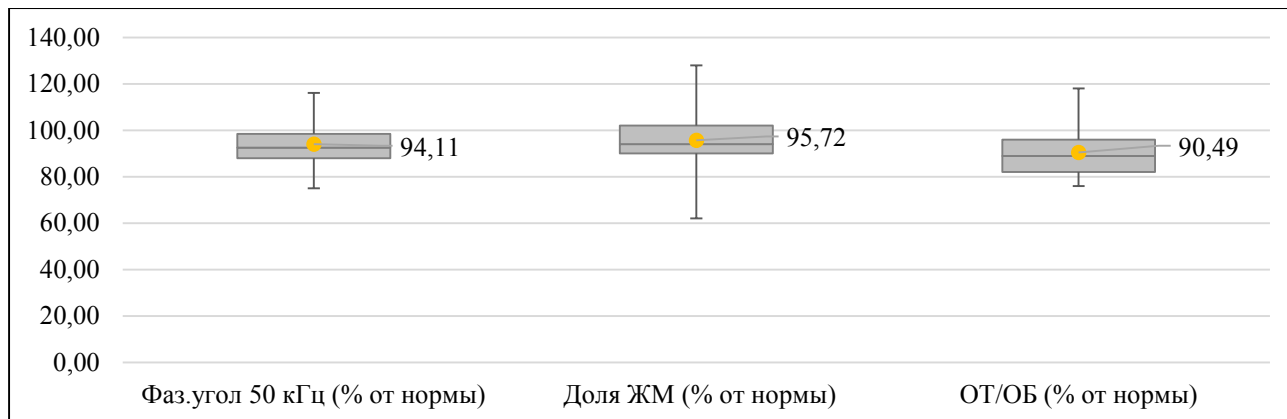


Рисунок 1. Значимые показатели состава тела у пациентов первой группы
Figure 1. Significant indicators of body composition in patients of the first group

Анализ состава тела у пациентов второй группы представлен на рисунке 2.

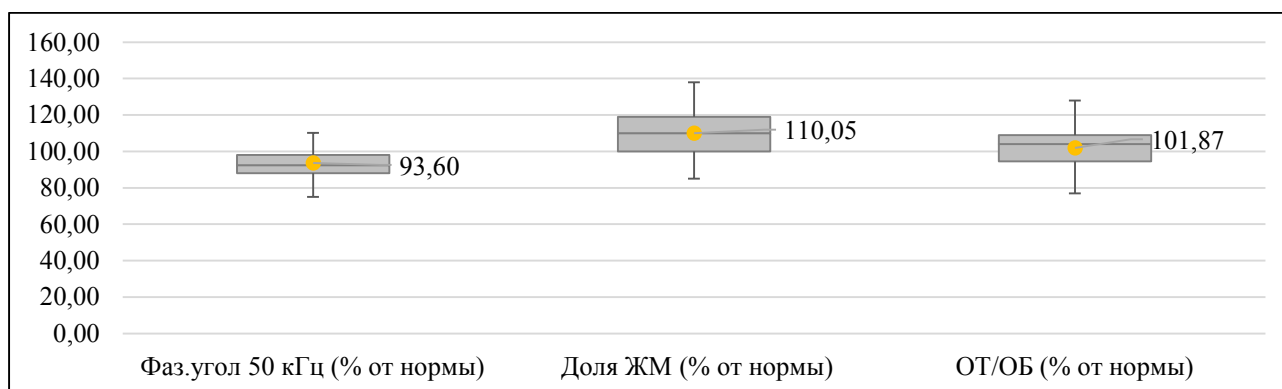


Рисунок 2. Значимые показатели состава тела у пациентов второй группы
Figure 2. Significant indicators of body composition in patients of the second group

Согласно полученным данным, у пациентов второй группы доля жировой массы и отношение окружности талии к окружности бедер достоверно выше нормы ($p < 0,05$), а также выше, чем у больных первой группы, что можно рассматривать как признак выраженности МС, так как превалирует избыточная масса тела, полученная за счет увеличения объема жировой ткани.

В то же время значение фазового угла в процентном соотношении от нормы в группе с ОГС выше, что говорит о более высоких адаптационных возможностях и уровне метаболической активности. Значения второй группы позволяют предположить явное снижение общей работоспособности, склонность к гиподинамии.

У пациентов второй группы значения фазового угла распределены согласно рисунку 3.

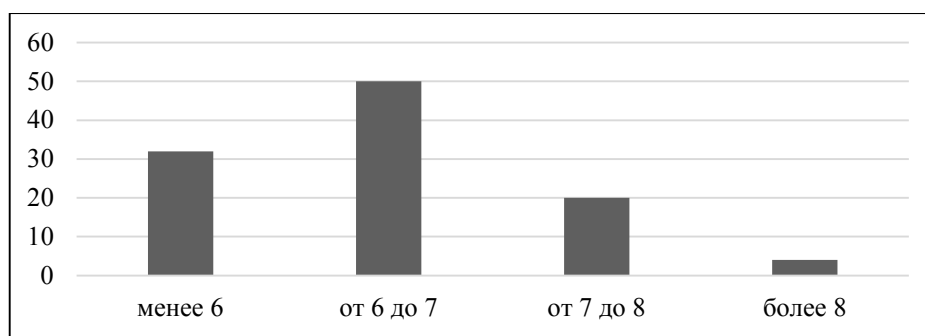


Рисунок 3. Значения фазового угла пациентов второй группы
Figure 3. Values of the phase angle of patients in the second group

При сопоставлении уровня фазового угла с уровнем фиброза выявлено следующее: среднее значение $7,2 \pm 1,02$ градусов при F1, F2 – $6,8 \pm 0,75$ градусов, F3 – $5,8 \pm 0,80$ градусов, F4 – $5,01 \pm 0,54$ градусов.

Фазовый угол биоимпеданса – важная характеристика, отображающая особенности обменных процессов, энергетическое обеспечение клеток и скорость метаболизма. Данный параметр отражает целостность клеточных мембран и гомеостаз тканей, который удобно определять у постели больного. Этот показатель применим для ежедневной оценки состояния пациентов с ХГС, включая имеющих риск развития цирроза.

Согласно литературным данным, значение фазового угла менее 5 связано с неблагоприятным прогнозом выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта [8]. Также рассмотрено применение измерений ФУ в динамике в качестве прогностического критерия при синдроме приобретенного иммунодефицита человека, хронической обструктивной болезни легких, сепсисе и других клинических ситуациях [9, 10]. Важно отметить, что в исследовании показателей биоимпедансного анализа пациентов с прогрессирующим фиброзом печени на фоне ХГС на каждую единицу снижения ФУ доказана вероятность увеличения риска прогрессии фиброза в четырехкратном размере.

Заключение. Индекс массы тела, показатели висцерального ожирения (соотношение окружности талии и бедер) достоверно повышены в группе больных хроническим гепатитом С. Метод определения компонентов тела с использованием биоимпедансного анализатора должен быть обязательно задействован при диспансерном наблюдении пациентов после острого гепатита С для выявления первых признаков хронизации инфекции и метаболического синдрома.

Значение фазового угла служит индикатором хронического воспаления печени. Данные биоимпедансного анализа, отражающие состав тела, применимы для контроля состояния пациентов с гепатитом С. Мониторинг этих показателей дает возможность отслеживать динамику и эффективность лечения, что является основой для персонализированного подхода. Обнаруженные изменения значений фазового угла могут указывать на присутствие других патологических процессов, связанных с хроническим гепатитом С, таких как метаболический синдром или жировая дистрофия печени.

Следовательно, анализ фазового угла из биоимпедансного измерения состава тела может стать ценным инструментом для оценки состояния пациентов с хроническим гепатитом С, помочь в диагностике, мониторинге и коррекции лечения.

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. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. Москва: Медиа Медика, 2004. 163 с.
2. Бохонов М. С., Коклюшкина А. А., Ситников И. Г. Дислипидемия – ключевое звено патогенеза метаболического синдрома при HCV-инфекции // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2025. Т. 14, № 1. С. 98–102. doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2025-14-1-98-102>.
3. Mateos-Muñoz B., Devesa-Medina M. J., Matía-Martín M. P., Torrejón M. J., Suárez A., Larrad-Sáinz A., Rey-Díaz-Rubio E., Cárdenas M. C., Ortega-Medina L., Ladero J. M. The relation of fibrosis stage with nutritional deficiencies and bioelectrical impedance analysis of body composition in patients with chronic hepatitis C // *Annals of Hepatology*. 2016. Vol. 15, № 4. P. 492–500.
4. Bering T., Diniz K. G. D., Coelho M. P. P., Souza A. C. M. de, Melo L. F. de, Vieira D. A., Soares M. M. S., Kakehasi A. M., Correia M. I. T. D., Teixeira R., Queiroz D. M. M., Rocha G. A., Silva L. D. Bioelectrical Impedance Analysis–Derived Measurements in Chronic Hepatitis C: Clinical Relevance of Fat-Free Mass and Phase Angle Evaluation // *Nutrition and Clinical Practice*. 2018. Vol. 33, no. 2. P. 238–246.
5. Alam S., Mustafa G., Alam M., Ahmad N. Insulin resistance in development and progression of nonalcoholic fatty liver disease // *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2016. Vol. 7 (2). P. 211–217. doi: 10.4291/wjgp.v7.i2.211. PMID: 27190693.
6. Ситников И. Г., Розина В. Л. Метаболические нарушения и изменения состава тела как факторы риска прогрессирования хронического вирусного гепатита С // *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2019. Т. 24, № 2. С. 57–60.
7. Гайворонский И. В., Ничипорук Г. И., Гайворонский И. Н., Ничипорук Н. Г. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы) // *Вестник СПбГУ. Сер. 11. Медицина*. 2017. № 4. С. 365–384.
8. Anand A. C. Nutrition and Muscle in Cirrhosis // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2017. Vol. 7, no. 4. P. 340–357.
9. Емероле К. Ч., Покровская А. В., Пилипенко В. И., Кожевникова Г. М., Исаков В. А., Покровский В. В. Оценка фактического питания и состава тела у больных ВИЧ-инфекцией // *Инфекционные болезни*. 2017. Т. 15 (1). С. 5–9.
10. Peres W. A. F., Lento D. F., Baluz K., Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease // *Nutrición Hospitalaria*. 2012. Vol. 27, no. 6. P. 2072–2078. doi: 10.20953/1729-9225-2017-1-5-9.

References

1. Chazova I. E., Mychka V. B. *Metabolicheskiy sindrom = Metabolic Syndrome*. Moscow: Media Medica; 2004: 163 p. (In Russ.).
2. Bokhonov M. S., Koklyushkina A. A., Sitnikov I. G. Dyslipidemia is a key link in the pathogenesis of metabolic syndrome in HCV infection. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious diseases: news, opinions, education*. 2025; 14 (1): 98–102. doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2025-14-1-98-102> (In Russ.).
3. Mateos-Muñoz B., Devesa-Medina M. J., Matía-Martín M. P., Torrejón M. J., Suárez A., Larrad-Sáinz A., Rey-Díaz-Rubio E., Cárdenas M. C., Ortega-Medina L., Ladero J. M. The relation of fibrosis stage with nutritional deficiencies and bioelectrical impedance analysis of body composition in patients with chronic hepatitis C. *Annals of Hepatology*. 2016; 15 (4): 492–500.
4. Bering T., Diniz K. G. D., Coelho M. P. P., Souza A. C. M. de, Melo L. F. de, Vieira D. A., Soares M. M. S., Kakehasi A. M., Correia M. I. T. D., Teixeira R., Queiroz D. M. M., Rocha G. A., Silva L. D. Bioelectrical Impedance Analysis–Derived Measurements in Chronic Hepatitis C: Clinical Relevance of Fat-Free Mass and Phase Angle Evaluation. *Nutrition and Clinical Practice*. 2018; 33 (2): 238–246.
5. Alam S., Mustafa G., Alam M., Ahmad N. Insulin resistance in development and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2016; 7 (2): 211–217. doi: 10.4291/wjgp.v7.i2.211. PMID: 27190693.
6. Sitnikov I. G., Rozina V. L. Metabolic disorders and changes in body composition as risk factors for the progression of chronic viral hepatitis C. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2019; 24 (2): 57–60 (In Russ.).
7. Gayvoronsky I. V., Nichiporuk G. I., Gayvoronsky I. N., Nichiporuk N. G. Bioimpedance measurement as a method for assessing the component composition of the human body (literature review). *Vestnik SPbGU. Seriya 11 “Meditsina” = Bulletin of St. Petersburg State University. Series 11 “Medicine”*. 2017; 4: 365–384 (In Russ.).
8. Anand A. C. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2017; 7 (4): 340–357.
9. Emerole K. C., Pokrovskaya A. V., Pilipenko V. I., Kozhevnikova G. M., Isakov V. A., Pokrovsky V. V. Assessment of the actual nutrition and body composition in patients with HIV infection. *Infektsionnye bolezni = Infectious diseases*. 2017; 15 (1): 5–9 (In Russ.).
10. Peres W. A. F., Lento D. F., Baluz K., Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutrición Hospitalaria*. 2012; 27 (6): 2072–2078.

Информация об авторах

М. С. Боханов, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, ORCID: 0000-0003-0611-7325, e-mail: MSBohanov@mail.ru;

В. Л. Розина, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, ORCID: 0000-0001-7785-2314, e-mail: rozinavl@ysmu.ru;

И. Г. Ситников, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, ORCID: 0000-0002-2821-433X, e-mail: sitnikov@ysmu.ru;

А. А. Коклюшкينا, ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, ORCID: 0009-0002-7673-5823, e-mail: nastya.koklyushkina.93@mail.ru.

Information about the authors

M. S. Bokhanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, ORCID: 0000-0003-0611-7325, e-mail: MSBohanov@mail.ru;

V. L. Rosina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, ORCID: 0000-0001-7785-2314, e-mail: rozinavl@ysmu.ru;

I. G. Sitnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, ORCID: 0000-0002-2821-433X, e-mail: sitnikov@ysmu.ru;

A. A. Koklyushkina, Assistant of the Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, ORCID: 0009-0002-7673-5823, e-mail: nastya.koklyushkina.93@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 13.11.2024; одобрена после рецензирования 30.04.2025; принята к публикации 13.10.2025.

The article was submitted 13.11.2024; approved after reviewing 30.04.2025; accepted for publication 13.10.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.351

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-53-63>

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

**ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РЕЦИДИВА
СЛОЖНЫХ СВИЩЕЙ ЗАДНЕГО ПРОХОДА**

Андрей Яношевич Ильканич^{1,2}, Казимагомед Зубаилович Зубаилов^{1,2}

¹Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

²Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

Аннотация. Проведено ретроспективное исследование лечения 151 (100 %) пациента с трансфинктерными и экстрасфинктерными свищами заднего прохода, оперированными в 2020–2023 гг. В основной группе больных ($n = 70$) проведено двухэтапное лечение: лигатура-каркас (патент на изобретение № 2835127) с последующей сфинктеропластикой (36,4 %) или пластикой перемещенным лоскутом (9,9 %). В контрольной группе ($n = 81$) выполнено одноэтапное лечение: сфинктеропластика (41,7 %) или пластика перемещенным лоскутом (11,9 %). Группы сопоставимы по полу ($p = 0,736$), возрасту ($p = 0,703$), длительности заболевания ($p = 0,394$), коморбидности ($p = 0,075$) и индексу массы тела ($p = 0,851$). Распределение по локализации внутреннего отверстия свищей (передние, задние, боковые) не различалось ($p = 0,517–0,799$). Среднее время операции в основной группе составило 28 мин, в контрольной – 30 мин ($p = 0,082$). Исследование методом бинарной логистической регрессии ($n = 151$) показало, что передняя локализация внутреннего отверстия свища – единственный значимый предиктор рецидива заболевания ($p = 0,045$). Пол, возраст, индекс массы тела и прочие исследуемые факторы не показали значимой связи с рецидивом заболевания ($p > 0,05$). Также установлено, что метод хирургического лечения существенно влияет на исход лечения: одноэтапная операция (сфинктеропластика) увеличивает риск рецидива заболевания в 4,95 раза ($p = 0,016$); пластика перемещенным лоскутом – в 17,33 раза ($p < 0,001$). Анализ бинарной логистической регрессии продемонстрировал умеренную прогностическую способность (псевдо- $R^2 = 17,8$ %), с чувствительностью 89,7 % и специфичностью 42,6 %. Установлено, что анатомия свища и выбор метода операции критичны для прогноза рецидива заболевания.

Ключевые слова: сложные свищи заднего прохода, факторы риска рецидива свища, сфинктеропластика, пластика перемещенным лоскутом

Для цитирования: Ильканич А. Я., Зубаилов К. З. Оценка факторов риска рецидива сложных свищей заднего прохода // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 3, С. 53–63. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-53-63>.

ORIGINAL RESEARCH

Original article

ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR RECURRENCE OF COMPLEX ANAL FISTULAS

Andrei Ya. Ilkanich^{1,2}, Kazimagomed Z. Zubailov^{1,2}

¹Surgut State University, Surgut, Russia

²Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia

Abstract. A retrospective study was conducted on the treatment of 151 (100 %) patients with transsphincteric and extrasphincteric anal fistulas operated on in 2020–23. In the main group ($n=70$), two-stage treatment was performed: ligature-frame (patent for invention No. 2835127), followed by sphincteroplasty (36.4 %) or plastic surgery with a displaced flap (9.9 %). In the control group ($n = 81$), a single-stage treatment was performed: sphincteroplasty (41.7 %) or plastic surgery with a mixed flap (11.9 %). The groups were comparable by sex ($p = 0.736$), age ($p = 0.703$), disease duration ($p = 0.394$), comorbidity ($p = 0.075$), and body mass index ($p = 0.851$). The distribution of the internal fistula openings (anterior, posterior, and lateral) did not differ ($p = 0.517–0.799$). The average surgery time in the main group was 28 minutes, in the control group – 30 minutes ($p = 0.082$). A binary logistic regression study

($n = 151$) showed that the anterior localization of the internal fistula opening is the only significant predictor of disease recurrence ($p = 0.045$). Gender, age, body mass index, and other factors studied showed no significant association with disease recurrence ($p > 0.05$). It was also found that the method of surgical treatment significantly affects the outcome of treatment: single-stage surgery (sphincteroplasty) increases the risk of disease recurrence by 4.95 times ($p = 0.016$); plastic surgery with a divided flap – by 17.33 times ($p < 0.001$). Binary logistic regression analysis demonstrated moderate predictive ability (pseudo-R² = 17.8 %), with a sensitivity of 89.7 % and a specificity of 42.6 %. It has been established that the anatomy of the fistula and the choice of the surgical method are critical for the prognosis of disease recurrence.

Key words: complex anal fistulas, risk factors for recurrence of fistula, sphincteroplasty, plastic surgery with a displaced flap

For citation: Ilkanich A. Ya., Zubailov K. Z. Assessment of risk factors for recurrence of complex anal fistulas. Astrakhan Medical Journal. 2025. 20 (3): 53–63. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-53-63> (In Russ.)

Введение. Свищ заднего прохода – воспалительный патологический процесс в параректальной клетчатке, межсфинктерном пространстве и анальной крипте с наличием сформированного свищевого хода, где пораженная анальная крипта является внутренним отверстием свища [1].

Свищ заднего прохода развивается вследствие обструкции протоков анальных желез, приводящей к застою секрета, что создаёт условия для инфицирования и последующего образования абсцесса. Этот механизм лежит в основе криптогландулярной теории, которая считается ключевой в этиопатогенезе заболевания [2, 3].

Заболеваемость анальными свищами составляет от 8 до 23 случаев на 100 000 населения, причём на долю сложных свищей приходится 25–30 % [4, 5]. Подавляющее большинство случаев (до 95 %) связано с криптогландулярным происхождением или болезнью Крона, тогда как остальные 5 % обусловлены инфекциями, травмами, злокачественными новообразованиями и врождёнными аномалиями [6]. Мужчины страдают данной патологией чаще женщин в соотношении от 2 : 1 до 5 : 1 [7]. Среди пациентов, госпитализированных в колопроктологические отделения, частота выявления свищей прямой кишки колеблется от 15 до 45 % [8].

Свищи заднего прохода условно делят на простые и сложные. К простым относятся – интра- и транссфинктерные свищи, затрагивающие менее 30 % сфинктера, к сложным – свищи с вовлечением более 30 % сфинктерного аппарата [9].

Единственным радикальным методом лечения анальных свищей является хирургическое вмешательство, эффективность которого варьирует в зависимости от типа свища. Пластические методы, такие как низведение лоскута стенки прямой кишки, демонстрируют эффективность в 74,6 % наблюдений, с частотой рецидивов в 25,4 % и послеоперационной инконтиненцией – 7,8 % [10]. Иссечение свища со сфинктеропластикой показывает более высокую эффективность – до 90 % успешных исходов [11].

Несмотря на совершенствование хирургических методик, лечение сложных свищей остаётся актуальной проблемой в колопроктологии из-за высокой частоты рецидивов: при лечении простых свищей до 4–7 %, сложных – 57 % [12–14]. Повторные операции увеличивают риск осложнений, включая рубцовые деформации анального канала и анальную инконтиненцию, которая развивается у 40 % пациентов [15–20].

Сегодня отсутствует единый консенсус относительно предикторов рецидива свищей заднего прохода. В литературе обсуждаются следующие возможные факторы: пол, возраст, высокий индекс массы тела, курение, предшествующие хирургические вмешательства в анальном канале, сложные высокие свищи, переднее расположение внутреннего отверстия свища в анальном канале, невыявленное внутреннее отверстие свища и метод хирургического лечения [21–28].

В связи с этим особую важность приобретает изучение предикторов рецидива заболевания, позволяющее прогнозировать исход лечения и индивидуализировать хирургическую тактику.

Цель: оценить факторы риска рецидива свищей заднего прохода.

Материалы и методы исследования. Проведено одноцентровое нерандомизированное ретроспективное исследование лечения 151 (100 %) больного с транссфинктерными свищами, захватывающими более 30 % сфинктера и экстрасфинктерные свищи заднего прохода, которые были оперированы в плановом порядке в отделении колопроктологии Бюджетного учреждения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница» в течение 2020–2023 гг.

Пациенты были разделены на две группы – основную и контрольную. В основную группу включено 70 (46,4 %) больных, которым было выполнено двухэтапное лечение. Первым этапом стало применение «лигатуры-каркаса» (патент на изобретение № 2835127 «Способ лечения экстра-

сфинктерного свища заднего прохода с использованием «Лигатуры-каркаса»»), вторым этапом – сфинктеропластика у 55 (36,4 %) пациентов и пластика перемещенным лоскутом у 15 (9,9 %) больных. Контрольная группа содержала 81 (53,6 %) пациента. Участникам группы было выполнено первично радикальное хирургическое лечение в один этап: сфинктеропластика – у 63 (41,7 %); пластика перемещенным лоскутом – у 18 (11,9 %) больных.

Из 151 пациента, включенного в исследование, в основной группе состояли 51 (33,8 %) мужчины и 19 (12,6 %) женщин, в контрольной – 57 (37,7 %) мужчин и 24 (15,9 %) женщины.

Распределение пациентов по полу и возрастным категориям между группами было статистически однородным ($p > 0,05$), что свидетельствует о сопоставимости групп по демографическим показателям на этапе формирования выборки. В обеих группах преобладали пациенты мужского пола и лица молодого и среднего возраста (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту в группах сравнения ($n = 151$)
Table 1. Distribution of patients by gender and age in comparison groups ($n = 151$)

Показатель	Категории	Группы сравнения, абс. (%)		p
		основная, $n = 70$	контрольная, $n = 81$	
Пол	мужской	51 (33,8)	57 (37,7)	0,736
	женский	19 (12,6)	24 (15,9)	
Возраст пациентов, лет	молодой – 18–44	34 (22,5)	41 (27,2)	0,703
	средний – 45–59	27 (17,9)	33 (21,9)	
	пожилой – 60–74	9 (6,0)	7 (4,6)	

Примечание – при сравнительном анализе групп в зависимости от пола ($p = 0,736$) и возраста ($p = 0,703$) пациентов в группах сравнения установить статистически значимых различий не удалось (χ^2 -критерий Пирсона).
Note – In a comparative analysis of the groups, depending on the gender ($p = 0.736$) and age ($p = 0.703$) of patients in the comparison groups, it was not possible to establish statistically significant differences (χ^2 -Pearson's criterion).

Средняя продолжительность заболевания пациентов в группах сравнения с момента вскрытия острого парапроктита (хирургического или самостоятельного) составила 1 год. Показатель вариабельности данных: межквартильный диапазон (Q_1 – Q_3) идентичен в обеих группах: от 1,00 до 2,00 лет. Доля пациентов с самопроизвольным вскрытием острого парапроктита в контрольной группе была выше, различие в способе вскрытия также не достигло статистической значимости ($p = 0,094$) (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительный анализ длительности заболевания и разрешения острого парапроктита в зависимости от групп сравнения
Table 2. Comparative analysis of the duration of the disease and resolution of acute paraproctitis depending on the comparison groups

Показатель	Категории	Группы сравнения, абс. (%)		p
		основная, $n = 70$	контрольная, $n = 81$	
Длительность заболевания, лет	Me (Q_1 – Q_3)	1 (1,00–2,00)	1 (1,00–2,00)	0,394
Вскрытие острого парапроктита	хирургическое	49 (32,5)	46 (30,5)	0,094
	самопроизвольное	21 (13,9)	35 (23,2)	

Примечание – при оценке длительности заболевания ($p = 0,394$) и анамнеза вскрытия острого парапроктита ($p = 0,094$) в зависимости от группы сравнения не удалось установить статистически значимых различий (U-критерий Манна – Уитни; χ^2 -критерий Пирсона).
Note: when assessing the duration of the disease ($p = 0.394$) and the history of autopsy of acute paraproctitis ($p = 0.094$), statistically significant differences could not be established depending on the comparison group (U-Mann–Whitney test; χ^2 -Pearson test).

Не менее значимым фактором, чем основное заболевание является сопутствующая коморбидная патология. Среди пациентов основной группы сопутствующая патология диагностирована у 47 (31,1 %), в контрольной группе – у 41 (27,2 %) пациента.

Распределение нозологических форм в группах сопоставимы. Наиболее часто в обеих когортах регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы. Распространенность других патологий

также не имела статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,075$) для всей структуры коморбидности. Распределение пациентов по категориям индекса массы тела (ИМТ) было однородным ($p = 0,851$). В основной и контрольной группах преобладали лица с нормальным ИМТ (23,8 и 28,5 % соответственно). Доли пациентов с ожирением различной степени также были сбалансированы (табл. 3).

Таблица 3. Спектр сопутствующей патологии больных и распределение по категориям индекса массы тела в группах сравнения ($n = 151$)

Table 3. The spectrum of concomitant pathology of patients and the distribution by body mass index categories in the comparison groups ($n = 151$)

Показатель	Категории	Группы сравнения, абс. (%)		p
		основная, $n = 70$	контрольная, $n = 81$	
Коморбидный фон	Заболевания желудочно-кишечного тракта	2 (1,3)	6 (4,0)	0,075
	Заболевания органов дыхания	5 (3,3)	1 (0,7)	
	Заболевания сердечно-сосудистой системы	26 (17,2)	18 (11,9)	
	Сахарный диабет 2-го типа	5 (3,3)	8 (5,3)	
	Хронический вирусный гепатит В	4 (2,6)	6 (4,0)	
	Хронический вирусный гепатит С	5 (3,3)	2 (1,3)	
Ожирение	ИМТ норма	36 (23,8)	43 (28,5)	0,851
	1-й степени	22 (14,6)	28 (18,5)	
	2-й степени	9 (6,0)	7 (4,6)	
	3-й степени	3 (2,0)	3 (2,0)	
<p>Примечание: при сопоставлении коморбидного фона ($p = 0,075$) и показателя «ожирение» ($p = 0,851$) в зависимости от группы сравнения не удалось установить статистически значимых различий (χ^2-критерий Пирсона).</p> <p>Note: when comparing the comorbid background ($p = 0.075$) and the "obesity" index ($p = 0.851$), statistically significant differences could not be established depending on the comparison group (χ^2-Pearson's criterion).</p>				

Среди исследуемых больных ($n = 151$), в обеих группах преобладали пациенты со сложными трансфинктерными свищами. Доля экстрасфинктерных свищей была сопоставимой между группами. Статистический анализ не выявил значимых различий в распределении клинических форм свища ($p = 0,799$). Анализ анатомического расположения свищевых ходов также продемонстрировал однородность сравниваемых групп. В структуре локализаций свищевого хода в обеих когортах преобладали передние трансфинктерные свищи (основной – 18,5 %, контрольной – 22,5%) и задние трансфинктерные свищи (основной – 12,6%, контрольной – 11,3%). Распределение боковых трансфинктерных и всех вариантов экстрасфинктерных свищей не имело статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,517$) (табл. 4).

Таблица 4. Распределение свищей заднего прохода по расположению свищевого хода по отношению к наружному сфинктеру и по локализации внутреннего отверстия в анальном канале в зависимости от групп сравнения ($n = 151$)

Table 4. Distribution of anal fistulas by the location of the fistulous passage in relation to the external sphincter and by the localization of the internal opening in the anal canal, depending on the comparison groups ($n = 151$)

Показатель	Категории	Группы сравнения, абс. (%)		p
		основная, $n = 70$	контрольная, $n = 81$	
Клиническая форма свища	Сложный трансфинктерный свищ	55 (36,4)	65 (43,0)	0,799
	Экстрасфинктерный свищ	15 (9,9)	16 (10,6)	
Расположение свищевого хода	Передний трансфинктерный свищ	28 (18,5)	34 (22,5)	0,517
	Задний трансфинктерный свищ	19 (12,6)	17 (11,3)	
	Боковой трансфинктерный свищ	8 (5,3)	14 (9,3)	
	Передний экстрасфинктерный свищ	4 (2,6)	8 (5,3)	

Продолжение табл. 4

Показатель	Категории	Группы сравнения, абс. (%)		p
		основная, n = 70	контрольная, n = 81	
	Задний экстрасфинктерный свищ	9 (6,0)	5 (3,3)	
	Боковой экстрасфинктерный свищ	2 (1,3)	3 (2,0)	
<p><i>Примечание: при оценке клинической формы свища (p = 0,799) (расположению свищевого хода по отношению к наружному сфинктеру) и локализации внутреннего отверстия в анальном канале (p = 0,517) в группах сравнения не удалось выявить статистически значимых различий (используемый метод χ^2-критерий Пирсона).</i></p> <p><i>Note: when assessing the clinical shape of the fistula (p = 0.799) (the location of the fistula passage in relation to the external sphincter) and the localization of the internal opening in the anal canal (p = 0.517) in the comparison groups, it was not possible to identify statistically significant differences (the method used is the χ^2 Pearson criterion).</i></p>				

Среднее время оперативного вмешательства составило в основной группе 28 мин, в контрольной – 30 мин. При этом минимальное время, затраченное на оказание хирургического лечения, в основной группе составило 10 мин, в контрольной – 15 мин. Максимальное время хирургического вмешательства в основной группе составило 60 мин, в контрольной – 70 мин (табл. 5).

Таблица 5. Длительность операции в группах сравнения (n = 151)
Table 5. The duration of the operation in the comparison groups (n = 151)

Показатель	Категории	Длительность операции					p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	min	max	
Группы сравнения	основная	28	20,00–38,75	70	10,00	60,00	0,082
	контрольная	30	25,00–40,00	81	15,00	70,00	
<p><i>Примечание: при оценке длительности операции в группах сравнения не удалось выявить статистически значимых различий (p = 0,082) (используемый метод U-критерий Манна – Уитни).</i></p> <p><i>Note: when assessing the duration of surgery in the comparison groups, it was not possible to identify statistically significant differences (p = 0.082) (the Mann–Whitney U-test method used).</i></p>							

Статистический анализ проводили с использованием программы “StatTech v. 4.6.1” (ООО «Статтех», Россия) на основе созданной базы данных в программном обеспечении “Microsoft Excel” (“Microsoft 365”, США).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁–Q₃). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Количественные значения отражены в виде абсолютных величин (n) и процентных долей.

Категориальные данные (данные с ограниченным числом уникальных значений или категорий) описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Для определения вероятности рецидива свища после хирургического лечения с использованием метода бинарной логистической регрессии были разработаны прогностические модели. В анализ были включены различные предикторы – пол, возраст пациента, длительность заболевания, анамнез (вскрытие острого парапроктита), наличие сопутствующих заболеваний, ИМТ, расположение свищевого хода, локализация внутреннего отверстия свища в анальном канале и длительность операции. Число наблюдений составило 151 (табл. 6).

Таблица 6. **Анализируемые параметры для определения вероятности рецидива свища после хирургического лечения**

Table 6. **Analyzed parameters for determining the probability of recurrence of a fistula after surgical treatment**

Анализируемые параметры	Сравниваемые показатели
Пол	Мужчины / женщины
Возраст	Лет
Длительность заболевания	Более 1 года / менее 1 года
Анамнез (вскрытие острого парапроктита)	Хирургическое / самостоятельное
Сопутствующие заболевания:	Наличие / отсутствие
Заболевания сердечно-сосудистой системы	
Сахарный диабет 2-го типа	
Хронический вирусный гепатит	
ИМТ	Наличие /отсутствие ожирения
Расположение свищевого хода по отношению к наружному сфинктеру заднего прохода	Трансфифктерный / экстрасфифктерный
Локализация внутреннего отверстия свища в анальном канале	Переднее / боковое / заднее
Длительность операции	Минуты

С целью оценки выявления независимых переменных (предикторов) на бинарные исходы была построена прогностическая модель вероятности определенного исхода, которая выполнялась при помощи метода логистической регрессии. Модель предсказывает вероятность того, что зависимая переменная примет одно из двух значений (например, 1) в зависимости от значений независимых переменных. Для этого используется логистическая функция (сигмоида), которая преобразует линейную комбинацию предикторов в вероятность, лежащую в диапазоне от 0 до 1. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Прогностическая модель для оценки вероятности рецидива свища в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания, анамнеза вскрытия острого парапроктита, коморбидного фона, ИМТ, расположения свищевого хода по отношению к наружному сфинктеру заднего прохода и длительности операции с применением бинарной логистической регрессии показала, что с точки зрения соответствия прогнозируемых значений, наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов, не была статистически значимой псевдо- R^2 Найджелкерка составил 0,0 %.

Вероятность рецидива свища в зависимости от локализации внутреннего свищевого отверстия в анальном канале методом бинарной логистической регрессии с точки зрения соответствия прогнозируемых значений, наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов, оказалась статистически значимой ($p = 0,038$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 5,6 % (табл. 7).

Таблица 7. **Результаты регрессионного анализа факторов риска рецидива анального свища**
Table 7. **Results of regression analysis of risk factors for anal fistula recurrence**

Предикторы	Unadjusted	p	Adjusted	p
	COR; 95 % ДИ		AOR; 95 % ДИ	
Пол пациента	1,097; 0,457–2,633	0,836	1,097; 0,457–2,633	0,836
Возраст	1,015; 0,973–1,058	0,498	1,015; 0,973–1,058	0,498
Длительность заболевания	0,946; 0,778–1,151	0,581	0,946; 0,778–1,151	0,581
Анамнез вскрытия острого парапроктита	0,815; 0,351–1,895	0,635	0,815; 0,351–1,895	0,635
Заболевания сердечно-сосудистой системы	0,577; 0,2–1,531	0,269	0,684; 0,245–1,912	0,469
Сахарный диабет 2-го типа	2,969; 0,893–9,865	0,076	2,708; 0,776–9,459	0,118
Хронический вирусный гепатит	1,164; 0,303–4,473	0,825	1,182; 0,293–4,768	0,814
Индекс массы тела	1,222; 0,543–2,748	0,628	1,222; 0,543–2,748	0,628

Продолжение табл. 7

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95 % ДИ	<i>p</i>	AOR; 95 % ДИ	<i>p</i>
Расположения свищевого хода по отношению к наружному сфинктеру заднего прохода	1,640; 0,645–4,166	0,298	1,640; 0,645–4,166	0,298
Локализация внутреннего свищевого отверстия в анальном канале (передняя)	2,893; 0,997–8,398	0,051	2,893; 0,997–8,398	*0,051
Длительность операции	1,016; 0,985–1,047	0,314	1,016; 0,985–1,047	0,314
<i>Примечание – *Влияние предиктора статистически значимо (p < 0,05).</i>				
<i>Note – *The influence of the predictor is statistically significant (p < 0.05).</i>				

Проведенный анализ прогностической значимости различных клинических и анамнестических факторов в отношении рецидива свища прямой кишки позволил выявить ряд закономерностей, которые имеют важное значение для клинической практики и дальнейших исследований.

Единственным статистически значимым предиктором рецидива свища оказалась передняя локализация внутреннего отверстия свища в анальном канале (AUC = 0,614; 95 % ДИ:0,481–0,747, *p* = 0,045). Это указывает на то, что анатомические особенности расположения свища могут играть ключевую роль в прогнозировании исхода лечения.

Все остальные исследуемые факторы, включая пол, возраст, длительность заболевания, ИМТ, анамнез вскрытия острого парапроктита, расположение свищевого хода относительно сфинктера и длительность операции, не продемонстрировали статистически значимой прогностической ценности (*p* > 0,05). Это свидетельствует о том, что данные параметры, хотя и могут иметь клиническое значение, не могут быть использованы в качестве надежных предикторов рецидива.

Несмотря на статистически относительно незначимую прогностическую ценность исследуемых факторов (*p* > 0,05), кроме передней локализации внутреннего отверстия свища в анальном канале (AUC = 0,614; 95 % ДИ:0,481–0,747, *p* = 0,045), была разработана прогностическая модель для определения вероятности рецидива свища в зависимости от метода хирургического лечения методом бинарной логистической регрессии.

Проведенное исследование позволило разработать и оценить прогностическую модель для определения вероятности рецидива свища прямой кишки в зависимости от метода хирургического лечения с использованием метода бинарной логистической регрессии. На основе анализа 151 наблюдения установлено, что разработанная модель является статистически значимой (*p* < 0,001) и имеет удовлетворительное качество, о чем свидетельствует псевдо-R² Найджелкерка, составивший 17,8 %. Это говорит о том, что включенные в модель предикторы объясняют 17,8 % вариабельности вероятности рецидива, что является значимым вкладом в прогнозирование исхода лечения.

Результаты анализа показали, что метод хирургического лечения оказывает существенное влияние на вероятность рецидива. Так, при одноэтапном лечении, включающем иссечение свища прямой кишки и сфинктеропластику, шансы рецидива увеличиваются в 4,953 раза (AOR = 4,953; 95 % ДИ:1,340–18,284; *p* = 0,016).

Еще более выраженное влияние наблюдается при использовании метода иссечения свища прямой кишки и пластики перемещенным лоскутом, где шансы рецидива возрастают в 17,333 раза (AOR = 17,333; 95 % ДИ:3,924–76,631; *p* < 0,001).

Эти данные свидетельствуют о том, что выбор метода хирургического вмешательства является критическим фактором, влияющим на исход лечения, и требует тщательного рассмотрения при планировании операций (табл. 8).

Таблица 8. Характеристики связи предикторов модели с шансами выявления рецидива свища в зависимости от выбора метода хирургического лечения

Table 8. Characteristics of the relationship between the predictors of the model and the chances of detecting fistula recurrence, depending on the choice of surgical treatment method

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95 % ДИ	<i>p</i>	AOR; 95 % ДИ	<i>p</i>
Первично радикальное хирургическое лечение: иссечение свища прямой кишки, сфинктеропластика	4,953; 1,340–18,284	0,016*	4,953; 1,340–18,284	0,016*

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95 % ДИ	<i>p</i>	AOR; 95 % ДИ	<i>p</i>
Первично радикальное хирургическое лечение: иссечение свища прямой кишки и пластика перемещенным лоскутом	17,333; 3,924–76,631	< 0,001*	17,333; 3,924–76,631	< 0,001*
<i>Примечание – *влияние предиктора статистически значимо (p < 0,05).</i> <i>Note – *the influence of the predictor is statistically significant (p < 0.05).</i>				

Дискриминационная способность модели была оценена с помощью ROC-анализа, который показал, что оценка вероятности *P* является статистически значимым предиктором рецидива (AUC = 0,720; 95% ДИ: 0,608–0,833; *p* < 0,001). Значение AUC, равное 0,720, свидетельствует об умеренной, но значимой дискриминационной способности модели. Оптимальное пороговое значение вероятности *P*, определенное в точке cut-off (0,200), позволило достичь чувствительности модели на уровне 89,7 % и специфичности 42,6 %. Высокая чувствительность модели указывает на ее способность корректно идентифицировать пациентов с высоким риском рецидива, что делает ее полезной для клинической практики.

Заключение. Проведенное исследование прогностических факторов, влияющих на результаты хирургического лечения сложных свищей заднего прохода, позволило установить значимым анатомическим предиктором рецидива переднюю локализацию внутреннего свищевого отверстия в анальном канале (AUC = 0,614; 95 % ДИ: 0,481–0,747, *p* = 0.045). Также установлено, что одноэтапные методы хирургического лечения существенно увеличивают риск рецидива по сравнению с двухэтапными методами: сфинктеропластика – в 4,953 раза (AOR = 4,953; 95 % ДИ: 1,340–18,284, *p* = 0,016), пластики перемещенным лоскутом – в 17,333 раза (AOR = 17,333; 95 % ДИ: 3,924–76,631, *p* < 0,001). Полученные результаты подчеркивают важность учета выбора хирургической тактики для минимизации риска рецидива. Модель может быть использована в клинической практике для стратификации пациентов по риску рецидива и принятия обоснованных решений о выборе метода лечения.

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. Шельгин Ю. А., Васильев С. В., Веселов А. В., Грошилин В. С., Кашников В. Н., Королик В. Ю., Костарев И. В., Кузьминов А. М., Москалев А. И., Мудров А. А., Фролов С. А., Титов А. Ю. Свищ заднего прохода // Колопроктология. 2020. Т. 19, № 3. С. 10–25. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-3-10-25.
2. Хомочкин В. В., Маскин С. С., Хомочкина Н. В., Ерофицкая В. В. Операция лигирования свищевого хода в межсфинктерном слое в лечении хронического парапроктита // Новости хирургии. 2018. Т. 26, № 5. С. 616–623. doi: 10.18484/2305-0047.2018.5.616.
3. Федоров В. Д., Дульцев Ю. В. Проктология. Москва: Медицина, 1984. 384 с.
4. Айсаев А. Ю., Туркменов А. А., Турдалиев С. И., Чой Е. Д. Этиология сложных свищей прямой кишки // Уральский медицинский журнал. 2020. Т. 3, № 186. С. 159–163. doi: 10.25694/URMJ.2020.03.31.
5. García-Olmo D., Van Assche G., Tagarro I., Diez M. C., Richard M. P., Khalid J. M., van Dijk M., Bennett D., Hokkanen S. R. K., Panés J. Prevalence of Anal Fistulas in Europe: Systematic Literature Reviews and Population-Based Database Analysis // Advances in Therapy. 2019. Vol. 36, no. 12. P. 3503–3518. doi: 10.1007/s12325-019-01117-y.

6. Ji L., Zhang Y., Xu L., Wei J., Weng L., Jiang J. Advances in the Treatment of Anal Fistula: A Mini-Review of Recent Five-Year Clinical Studies // *Frontiers in Surgery*. 2021. Vol. 11, no. 7. P. 1–9. doi: 10.3389/fsurg.2020.586891.
7. Мрыхин Г. А., Грошилин В. С., Бакуляров М. Ю., Швецов В. К., Диденко П. Н., Габуллина А. Р., Антонова А.В. Эффективность малоинвазивного сфинктеросберегающего способа лечения свищей прямой кишки // *Современные проблемы науки и образования*. 2021. № 6. С. 147. doi: 10.17513/spno.31289.
8. Денисенко Э. В., Денисенко В. Л., Гаин Ю. М., Цыплаков К. Г., Коробов Г. Д. Сравнительный анализ эффективности лечения трансфинктерных свищей заднего прохода различными методами // *Колопроктология*. 2023. Т. 22, № 3 (85). С. 70–74. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-70-74.
9. Singh A., Kaur G., Singh J. I., Singh G. Role of transcutaneous perianal ultrasonography in evaluation of perianal fistulae with MRI correlation // *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2022. Vol. 32, no. 1. P. 51–61. doi: 10.1055/s-0042-1743111.
10. Chaveli D. C., Esquiroz L. I., Marzo V. J., Oteiza M. F., Gonzalez A.G., Miguel V. M., Ciga L.M.A. Fistulectomy and endorectal advancement flap repair for cryptoglandular anal fistula: recurrence and functional outcome over 10 years of follow-up // *International Journal of Colorectal Disease*. 2021. Vol. 36, no. 4. P. 841–846. doi: 10.1007/s00384-021-03867-0.
11. Farag A. F. A., Elbarmelgi M. Y., Mostafa M., Mashhour A. N. One stage fistulectomy for high anal fistula with reconstruction of anal sphincter without fecal diversion // *Asian Journal of Surgery*. 2019. Vol. 42, no. 8. P. 792–796. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.12.005.
12. Kang W. H., Yang H. K., Chang H. J., Ko Y. T., Yoo B. E., Lim C. H., Hwang J. K., Lee Y. C., Shin H. K., Son H. J. High ligation of the anal fistula tract by lateral approach: A prospective cohort study on a modification of the ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT) technique // *International Journal of Surgery*. 2018. No. 60. P. 9–14. doi: 10.1016/j.ijvs.2018.08.008.
13. Litta F., Bracchitta S., Naldini G., Mistrangelo M., Tricomi N., La T. M., Altomare DF., Mozzon M., Testa A., Zigiotta D., Sica G., Tutino R., Lisi G., Marino F., Luglio G., Vergari R., Terrosu G., Cantarella F., Foti N., Giuliani A., Moroni R., Ratto CA. retrospective survey on the surgical management of anal fistulas in Italy over the last 15 years // *Surgery*. 2021. Vol. 170, no. 3. P. 689–695. doi: 10.1016/j.surg.2021.02.055.
14. Gottlieb M., Schmitz G., Peksa G. D. Comparison of the Loop Technique With Incision and Drainage for Skin and Soft Tissue Abscesses: A Systematic Review and Meta-analysis // *Academic Emergency Medicine*. 2021. Vol. 28, no. 3. P. 346–354. doi: 10.1111/acem.14151.
15. Khan S., Kotcher R., Herman P., Wang L., Tessler R., Cunningham K., Celebrezze J., Medich D., Holder-Murray J. Predictors of recurrence and long-term patient reported outcomes following surgical repair of anal fistula, a retrospective analysis // *International Journal of Colorectal Disease*. 2024. Vol. 39, no. 1. P. 37. doi: 10.1007/s00384-024-04602-1.
16. Wallin U. G., Mellgren A. F., Madoff R. D., Goldberg S. M. Does ligation of the intersphincteric fistula tract raise the bar in fistula surgery? // *Diseases of the Colon & Rectum*. 2012. Vol. 55. P. 1173–1178. doi: 10.1097/DCR.0b013e318266edf3.
17. Adegbola S., Sahnan K., Pellino G., Tozer P., Hart A., Phillips R., Warusavitarne J., Faiz O. Short-term efficacy and safety of three novel sphincter-sparing techniques for anal fistulae: a systematic review // *Techniques in Coloproctology*. 2017. Vol. 21. P. 775–782. doi: 10.1007/s10151-017-1699-4.
18. Uribe N., Balciscueta Z., Mínguez M., Martín M. C., Lopez M., Mora F., Primo V. “Core out” or “curettage” in rectal advancement flap for cryptoglandular anal fistula // *International Journal of Colorectal Disease*. 2015. Vol. 30. P. 613–619. doi: 10.1007/s00384-015-2133-x.
19. Ratto C., Litta F., Donisi L., Parello A. Fistulotomy or fistulectomy and primary sphincteroplasty for anal fistula (FIPS): a systematic review // *Techniques in Coloproctology*. 2015. Vol. 19, no. 7. P. 391–400. doi: 10.1007/s10151-015-1323-4.
20. Rizzo J. A., Naig A. L., Johnson E. K. Anorectal abscess and fistula-in-ano: evidence-based management // *Surgical Clinics of North America*. 2010. Vol. 90, no. 1. P. 45–68. doi: 10.1016/j.suc.2009.10.001.
21. Mei Z., Li Y., Wang Q., Shao Z., Du P., Zhu J., Yang W., Ge M., Wang H. Risk factors for postoperative recurrence of anal fistula identified by an international, evidence-based Delphi consultation survey of surgical specialists // *International Journal of Surgery*. 2021. Vol. 92. P. 106038. doi: 10.1016/j.ijvs.2021.106038.
22. Vander Mijnsbrugge G. J. H., Felt-Bersma R. J. F., Ho D. K. F., Molenaar C. B. H. Perianal fistulas and the lift procedure: results, predictive factors for success, and long-term results with subsequent treatment // *Techniques in Coloproctology*. – 2019. – Vol. 23, no. 7. – P. 639–647. doi: 10.1007/s10151-019-02023-9.
23. Sirikurnpiboon S. The risk factors for failure and recurrence of LIFT procedure for fistula in ano // *Turkish Journal of Surgery*. – 2023. – Vol. 39, no. 1. – P. 27–33. doi: 10.47717/turkjsurg.2023.5807.
24. Khan S., Kotcher R., Herman P., Wang L., Tessler R., Cunningham K., Celebrezze J., Medich D., Holder-Murray J. Predictors of recurrence and long-term patient reported outcomes following surgical repair of anal fistula, a retrospective analysis // *International Journal of Colorectal Disease*. 2024. Vol. 39, no. 1. P. 37. doi: 10.1007/s00384-024-04602-1.

25. Ng K. S., Kwok A. M. F., Young C. J. Factors associated with healing, reoperation and continence disturbance in patients following surgery for fistula-in-ano // *Colorectal Disease*. 2020. Vol. 22, no. 12. P. 2204–2213. doi: 10.1111/codi.15372.
26. Emile S. H., Elfeki H., Thabet W., Sakr A., Magdy A., El-Hamed T. M. A., Omar W., Khafagy W. Predictive factors for recurrence of high transsphincteric anal fistula after placement of seton // *Journal of Surgical Research*. 2017. Vol. 213. P. 261–268. doi: 10.1016/j.jss.2017.02.053.
27. Teymouri A., Keshvari A., Ashjaei A., Ahmadi Tafti S. M., Salahshour F., Khorasanizadeh F., Naseri A. Predictors of outcome in cryptoglandular anal fistula according to magnetic resonance imaging: A systematic review // *Health Science Reports*. 2023. Vol. 6, no. 6. P. e1354. doi: 10.1002/hsr2.1354.
28. Dong S., Chen B., Zhang J. Study on the factors influencing the prognosis after perianal abscess surgery // *BMC Gastroenterology*. 2023. Vol. 23, no. 1. P. 334. doi: 10.1186/s12876-023-02959-1.

References

1. Shelygin Yu. A., Vasiliev S. V., Veselov A. V., Groshilin V. S., Kashnikov V. N., Korolik V. Yu., Kostarev I. V., Kuzminov A. M., Moskalev A. I., Mudrov A. A., Frolov S. A., Titov A. Yu. Anal Fistula. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2020; 19 (3): 10–25. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-3-10-25 (In Russ.).
2. Khomochkin V. V., Maskin S. S., Khomochkina N. V., Erofitskaya V. V. Ligation of the Fistulous Tract in the Intersphincteric Layer for the Treatment of Chronic Paraproctitis. *Novosti khirurgii = Surgery News*. 2018; 26 (5): 616–623. doi: 10.18484/2305-0047.2018.5.616 (In Russ.).
3. Fedorov V. D., Dultsev Yu. V. *Proktologiya = Proctology*. Moscow: Meditsina; 1984: 384 p. (In Russ.).
4. Aisaev A. Yu., Turkmenov A. A., Turdaliev S. I., Choi E. D. Etiology of Complex Rectal Fistulas. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*. 2020; 3 (186): 159–163. doi: 10.25694/URMJ.2020.03.31 (In Russ.).
5. García-Olmo D., Van Assche G., Tagarro I., Diez M. C., Richard M. P., Khalid J. M., van Dijk M., Bennett D., Hokkanen S. R. K., Panés J. Prevalence of Anal Fistulas in Europe: Systematic Literature Reviews and Population-Based Database Analysis. *Advances in Therapy*. 2019; 36 (12): 3503–3518. doi: 10.1007/s12325-019-01117-y.
6. Ji L., Zhang Y., Xu L., Wei J., Weng L., Jiang J. Advances in the Treatment of Anal Fistula: A Mini-Review of Recent Five-Year Clinical Studies. *Frontiers in Surgery*. 2021; 11 (7): 1–9. doi: 10.3389/fsurg.2020.586891.
7. Mrykhin G. A., Groshilin V. S., Bakulyarov M. Yu., Shvetsov V. K., Didenko P. N., Gabullina A. R., Antonova A. V. Efficacy of a Minimally Invasive Sphincter-Sparing Technique for the Treatment of Rectal Fistulas. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2021; 6: 147. doi: 10.17513/spno.31289 (In Russ.).
8. Denisenko E. V., Denisenko V. L., Gain Yu. M., Tsyplakov K. G., Korobov G. D. Comparative Analysis of the Effectiveness of Different Treatment Methods for Transsphincteric Anal Fistulas. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2023; 22, 3 (85): 70–74. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-70-74 (In Russ.).
9. Singh A., Kaur G., Singh J. I., Singh G. Role of Transcutaneous Perianal Ultrasonography in Evaluation of Perianal Fistulae with MRI Correlation. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2022; 32 (1): 51–61. doi: 10.1055/s-0042-1743111.
10. Chaveli D. C., Esquiroz L. I., Marzo V. J., Oteiza M. F., Gonzalez A. G., Miguel V. M., Ciga L. M. A. Fistulectomy and Endorectal Advancement Flap Repair for Cryptoglandular Anal Fistula: Recurrence and Functional Outcome Over 10 Years of Follow-Up. *International Journal of Colorectal Disease*. 2021; 36 (4): 841–846. doi: 10.1007/s00384-021-03867-0.
11. Farag A. F. A., Elbarmelgi M. Y., Mostafa M., Mashhour A. N. One Stage Fistulectomy for High Anal Fistula with Reconstruction of Anal Sphincter Without Fecal Diversion. *Asian Journal of Surgery*. 2019; 42 (8): 792–796. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.12.005.
12. Kang W. H., Yang H. K., Chang H. J., Ko Y. T., Yoo B. E., Lim C. H., Hwang J. K., Lee Y. C., Shin H. K., Son H. J. High Ligation of the Anal Fistula Tract by Lateral Approach: A Prospective Cohort Study on a Modification of the Ligation of the Intersphincteric Fistula Tract (LIFT) Technique. *International Journal of Surgery*. 2018; 60: 9–14. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.08.008.
13. Litta F., Bracchitta S., Naldini G., Mistrangelo M., Tricomi N., La T. M., Altomare D. F., Mozzon M., Testa A., Zigiotta D., Sica G., Tutino R., Lisi G., Marino F., Luglio G., Vergari R., Terrosu G., Cantarella F., Foti N., Giuliani A., Moroni R., Ratto C. A. A Retrospective Survey on the Surgical Management of Anal Fistulas in Italy Over the Last 15 Years. *Surgery*. 2021; 170 (3): 689–695. doi: 10.1016/j.surg.2021.02.055.
14. Gottlieb M., Schmitz G., Peksa G. D. Comparison of the Loop Technique With Incision and Drainage for Skin and Soft Tissue Abscesses: A Systematic Review and Meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*. 2021; 28 (3): 346–354. doi: 10.1111/acem.14151.
15. Khan S., Kotcher R., Herman P., Wang L., Tessler R., Cunningham K., Celebrezze J., Medich D., Holder-Murray J. Predictors of Recurrence and Long-Term Patient Reported Outcomes Following Surgical Repair of Anal Fistula, a Retrospective Analysis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2024; 39 (1): 37. doi: 10.1007/s00384-024-04602-1.
16. Wallin U. G., Mellgren A. F., Madoff R. D., Goldberg S. M. Does Ligation of the Intersphincteric Fistula Tract Raise the Bar in Fistula Surgery? *Diseases of the Colon & Rectum*. 2012; 55: 1173–1178. doi: 10.1097/DCR.0b013e318266edf3.

17. Adegbola S., Sahnan K., Pellino G., Tozer P., Hart A., Phillips R., Warusavitarne J., Faiz O. Short-Term Efficacy and Safety of Three Novel Sphincter-Sparing Techniques for Anal Fistulae: A Systematic Review. *Techniques in Coloproctology*. 2017; 21: 775–782. doi: 10.1007/s10151-017-1699-4.
18. Uribe N., Balciscueta Z., Mínguez M., Martín M. C., Lopez M., Mora F., Primo V. “Core Out” or “Curettage” in Rectal Advancement Flap for Cryptoglandular Anal Fistula. *International Journal of Colorectal Disease*. 2015; 30: 613–619. doi: 10.1007/s00384-015-2133-x.
19. Ratto C., Litta F., Donisi L., Parello A. Fistulotomy or Fistulectomy and Primary Sphincteroplasty for Anal Fistula (FIPS): A Systematic Review. *Techniques in Coloproctology*. 2015; 19 (7): 391–400. doi: 10.1007/s10151-015-1323-4.
20. Rizzo J. A., Naig A. L., Johnson E. K. Anorectal Abscess and Fistula-in-Ano: Evidence-Based Management. *Surgical Clinics of North America*. 2010; 90 (1): 45–68. doi: 10.1016/j.suc.2009.10.001.
21. Mei Z., Li Y., Wang Q., Shao Z., Du P., Zhu J., Yang W., Ge M., Wang H. Risk Factors for Postoperative Recurrence of Anal Fistula Identified by an International, Evidence-Based Delphi Consultation Survey of Surgical Specialists. *International Journal of Surgery*. 2021; 92: 106038. doi: 10.1016/j.ijso.2021.106038.
22. Vander Mijnsbrugge G. J. H., Felt-Bersma R. J. F., Ho D. K. F., Molenaar C. B. H. Perianal Fistulas and the LIFT Procedure: Results, Predictive Factors for Success, and Long-Term Results With Subsequent Treatment. *Techniques in Coloproctology*. 2019; 23 (7): 639–647. doi: 10.1007/s10151-019-02023-9.
23. Sirikurnpiboon S. The Risk Factors for Failure and Recurrence of LIFT Procedure for Fistula-in-Ano. *Turkish Journal of Surgery*. 2023; 39 (1): 27–33. doi: 10.47717/turkjsurg.2023.5807.
24. Khan S., Kotcher R., Herman P., Wang L., Tessler R., Cunningham K., Celebrezze J., Medich D., Holder-Murray J. Predictors of Recurrence and Long-Term Patient Reported Outcomes Following Surgical Repair of Anal Fistula, a Retrospective Analysis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2024; 39 (1): 37. doi: 10.1007/s00384-024-04602-1.
25. Ng K. S., Kwok A. M. F., Young C. J. Factors Associated With Healing, Reoperation and Continence Disturbance in Patients Following Surgery for Fistula-in-Ano. *Colorectal Disease*. 2020; 22 (12): 2204–2213. doi: 10.1111/codi.15372.
26. Emile S. H., Elfeki H., Thabet W., Sakr A., Magdy A., El-Hamed T. M. A., Omar W., Khafagy W. Predictive Factors for Recurrence of High Transsphincteric Anal Fistula After Placement of Seton // *Journal of Surgical Research*. – 2017. – Vol. 213. – Pp. 261–268. doi: 10.1016/j.jss.2017.02.053.
27. Teymouri A., Keshvari A., Ashjaei A., Ahmadi Tafti S. M., Salahshour F., Khorasanizadeh F., Naseri A. Predictors of Outcome in Cryptoglandular Anal Fistula According to Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review. *Health Science Reports*. 2023; 6 (6): e1354. doi: 10.1002/hsr2.1354.
28. Dong S., Chen B., Zhang J. Study on the Factors Influencing the Prognosis After Perianal Abscess Surgery. *BMC Gastroenterology*. 2023; 23 (1): 334. doi: 10.1186/s12876-023-02959-1.

Информация об авторах

А. Я. Ильканич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия; заведующий отделением колопроктологии, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0003-2293-136X, e-mail: ailkanich@yandex.ru;

К.З. Зубаилов, аспирант кафедры хирургические болезни, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия; врач-колопроктолог, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия, ORCID: 0009-0001-5477-8657, e-mail: zkazim@mail.ru.

Information about the authors

A. Ya. Ilkanich, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Surgut State University, Surgut, Russia; Head of the Department of Coloproctology, Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0003-2293-136X, e-mail: ailkanich@yandex.ru;

K. Z. Zubailov, postgraduate student, Surgut State University, Surgut, Russia; Coloproctologist, Head of the Department, Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia, ORCID: 0009-0001-5477-8657, e-mail: zkazim@mail.ru.*

Статья поступила в редакцию 04.08.2025; одобрена после рецензирования 03.09.2025; принята к публикации 09.10.2025.

The article was submitted 04.08.2025; approved after reviewing 03.09.2025; accepted for publication 09.10.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья
УДК 611.013.7
<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-64-71>

3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки)
3.1.4. Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПЕРЕНЕСЕННЫХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ МАТЕРИ НА МАССУ НОВОРОЖДЕННОГО.
РЕГИОНАЛЬНЫЙ АСПЕКТ**

Эдуард Михайлович Иутинский, Лев Михайлович Железнов,
Сергей Афанасьевич Дворянский

Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

Аннотация. Низкая масса тела при рождении – ведущий предиктор неонатальной заболеваемости и смертности, а также фактор, ассоциируемый с повышенным риском метаболических и сердечно-сосудистых нарушений в более позднем возрасте. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, частота рождения детей с гипотрофией в регионах Поволжья за последние пять лет остается стабильно высокой (4–6 %), что подчеркивает необходимость точной идентификации региональных факторов риска, связанных с заболеваниями матери во время беременности. **Цель исследования.** Изучить влияние перенесенных во время беременности заболеваний матери на массу новорожденного, а также выявить региональные особенности распространенности этих заболеваний и их влияние на риск гипотрофии плода. **Материалы и методы.** В исследование включены данные о 5 477 новорожденных, из которых 5 161 ребенок имел нормальную массу тела при рождении, а 316 детей имели диагноз «гипотрофия плода». Для анализа были выбраны следующие заболевания матери: гипертоническая болезнь, преэклампсия, сахарный диабет 1 и 2 типов (включая гестационный), болезни мочевыводящей системы, анемия, заболевания щитовидной железы, инфекция SARS-CoV-2 и фетоплацентарная недостаточность. Для оценки частоты встречаемости заболеваний и их влияния на массу новорожденного, включая однофакторный дисперсионный анализ и логистическую регрессию, были использованы статистические методы. **Результаты исследования.** Анализ показал, что наличие гипертонической болезни, преэклампсии, сахарного диабета, инфекции SARS-CoV-2 и фетоплацентарной недостаточности у матери значимо связано с более низкой массой тела новорожденного ($p < 0,05$). Логистическая регрессия выявила наиболее значимые факторы риска гипотрофии плода, среди которых фетоплацентарная недостаточность и инфекция SARS-CoV-2 имеют наибольшее влияние (OR 8,50 и 6,00 соответственно). **Заключение.** Перенесенные во время беременности заболевания матери являются значимыми факторами риска, влияющими на массу новорожденного. Выявленные данные подчеркивают важность контроля и своевременного лечения гипертонических и диабетических состояний, инфекций и других патологий в ходе беременности для улучшения перинатальных исходов.

Ключевые слова: масса новорожденного, заболевания матери, гипертоническая болезнь, преэклампсия, сахарный диабет, инфекция SARS-CoV-2, фетоплацентарная недостаточность, гипотрофия плода, региональные особенности, перинатальные исходы

Для цитирования: Иутинский Э. М., Железнов Л. М., Дворянский С. А. Оценка влияния перенесенных во время беременности заболеваний матери на массу новорожденного. Региональный аспект // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 3. С. 64–71. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-64-71>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**ASSESSMENT OF THE EFFECT OF MATERNAL DISEASES SUFFERED
DURING PREGNANCY ON THE WEIGHT OF THE NEWBORN. THE REGIONAL ASPECT**

Eduard M. Iutinsky, Lev M. Zheleznov, Sergey A. Dvoryansky
Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Abstract. Low birth weight is a leading predictor of neonatal morbidity and mortality, as well as a factor associated with an increased risk of metabolic and cardiovascular disorders later in life. According to the Ministry of Health

of the Russian Federation, the birth rate of children with hypotrophy in the Volga region over the past five years has remained consistently high (4–6 %), which underscores the need for accurate identification of regional risk factors associated with maternal diseases during pregnancy. **The aim of the study** was to study the effect of maternal diseases suffered during pregnancy on the weight of the newborn, as well as to identify regional features of the prevalence of these diseases and their impact on the risk of fetal hypotrophy. **Materials and methods.** The study included data on 5,477 newborns, of which 5,161 children had a normal birth weight, and 316 children were diagnosed with fetal hypotrophy. The following maternal diseases were selected for analysis: hypertension, preeclampsia, type 1 and type 2 diabetes mellitus (including gestational), urinary tract diseases, anemia, thyroid diseases, SARS-CoV-2 infection, and fetoplacental insufficiency. Statistical methods were used to assess the incidence of diseases and their effect on newborn weight, including univariate analysis of variance and logistic regression. **Results of the study.** The analysis showed that the presence of hypertension, preeclampsia, diabetes mellitus, SARS-CoV-2 infection and fetoplacental insufficiency in the mother is significantly associated with a lower body weight of the newborn ($p < 0.05$). Logistic regression revealed the most significant risk factors for fetal hypotrophy, among which fetoplacental insufficiency and SARS-CoV-2 infection have the greatest impact (OR 8.50 and 6.00, respectively). **Conclusion.** Maternal diseases suffered during pregnancy are significant risk factors affecting the weight of the newborn. The revealed data emphasize the importance of monitoring and timely treatment of hypertensive and diabetic conditions, infections and other pathologies during pregnancy to improve perinatal outcomes.

Key words: newborn weight, maternal diseases, hypertension, preeclampsia, diabetes mellitus, SARS-CoV-2 infection, fetoplacental insufficiency, fetal hypotrophy, regional features, perinatal outcomes

For citation: Iutinsky E. M., Zheleznov L. M., Dvoryansky S. A. Assessment of the effect of maternal diseases suffered during pregnancy on the weight of the newborn. The regional aspect. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (3): 64–71. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-64-71> (In Russ.).

Введение. Масса тела новорожденного – важный показатель, влияющий на его дальнейшее физическое и психическое развитие, а также на риск возникновения различных заболеваний в будущем [1, 2]. Перинатальные исходы во многом зависят от состояния здоровья матери, в том числе от перенесенных во время беременности заболеваний [3–5]. В последние годы особое внимание уделяется изучению связи между различными материнскими патологиями (такими как гипертонические расстройства, сахарный диабет, инфекции и фетоплацентарная недостаточность) и массой тела новорожденного [5–8].

Заболевания матери могут оказывать значительное влияние на течение беременности и развитие плода, изменяя условия внутриутробного роста и приводя к потенциальной гипотрофии или макросомии [7, 8]. Региональные особенности распространенности заболеваний, уровня медицинской помощи и социально-экономических условий создают различия в состоянии здоровья беременных женщин, что делает особенно актуальным исследование их влияния на массу новорожденных в конкретных регионах [4].

Понимание факторов риска, связанных с перенесенными заболеваниями, и их влияния на массу при рождении позволяет разрабатывать регионально адаптированные программы профилактики и медицинского сопровождения. Такое знание может способствовать снижению случаев гипотрофии и других осложнений, улучшению качества медицинской помощи и прогнозу здоровья детей в конкретных регионах [3, 4].

Цель: установить влияние перенесенных во время беременности заболеваний матери на массу новорожденного, а также выявить региональные особенности распространенности этих заболеваний и их влияние на риск гипотрофии плода.

Материалы и методы исследования. Исследование было проведено как ретроспективное поперечное исследование. Были проанализированы медицинские данные за последние пять лет, охватывающие выборку новорожденных с различными массами тела при рождении.

В исследование включены данные о 5 477 новорожденных, которые были распределены на две группы. Основная группа состояла из 316 новорожденных с диагнозом по МКБ-10 P05 «Замедленный рост и недостаточность питания плода» (группа 2), контрольная группа включала в себя 5 161 ребенка с нормальной массой тела (группа 1). Исследование проведено на базе Кировского областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кировский областной клинический перинатальный центр» и кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России), что позволило учесть региональные особенности. Новорожденные были отобраны для исследования по принципу доступной выборки на основе наличия полной информации по необходимым критериям.

В исследование включены новорожденные с полными данными по показателям здоровья матери и массой тела при рождении, а также медицинской историей заболеваний матери. Исключены случаи с отсутствием данных по заболеваниям матери или без точного указания массы при рождении.

Рандомизация и «ослепление» не применялись в данном ретроспективном исследовании, так как оно не предполагало распределения пациентов по группам или использования плацебо.

Сведения о массе новорожденных и материнской заболеваемости получены из электронных медицинских карт Кировского областного клинического перинатального центра. Регистрация показателей осуществлялась в рамках рутинной клинической практики по действующим национальным стандартам и клиническим рекомендациям Российской Федерации. Ввиду ретроспективного характера исследования дополнительное специализированное оборудование и диагностические наборы не применялись.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 25.0 (IBM, США). Критическим уровнем значимости в исследовании был принят $p < 0,05$, все значения уровня значимости указывались с точностью до второго десятичного знака. Для количественных переменных приводили среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), для качественных признаков использовали анализ частотных распределений. Применимость параметрических методов, таких как t-критерий Стьюдента и корреляционный анализ по Пирсону, была подтверждена проверкой нормальности распределения данных. Для оценки влияния заболеваний матери на массу новорожденного использовали статистические методы анализа данных, включая однофакторный дисперсионный анализ для оценки различий в массе новорожденных в зависимости от заболеваний матери и логистическую регрессию для выявления факторов риска гипотрофии плода. Описательная статистика включала среднее и среднеквадратическое отклонение ($M \pm SD$) для количественных признаков. Литературные источники и методологические руководства были использованы для валидации примененных методов.

Этические нормы и правила. Исследование проведено в соответствии с этическими нормами и стандартами, принятыми в медицинских исследованиях. Все процедуры, связанные с анализом данных о новорожденных и заболеваниях матери, были одобрены локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России (протокол № 23/2024 от 25 октября 2024 г.).

Результаты и их обсуждение. Для анализа заболеваемости были выбраны наиболее часто встречающиеся заболевания беременных и осложнения периода гестации [6, 8, 9], такие как гипертоническая болезнь, преэклампсия, сахарный диабет 1 и 2 типов, включая гестационный, болезни мочевыводящей системы, болезни крови, в том числе анемия, заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз), инфекция SARS-CoV-2 и фетоплацентарная недостаточность.

Данный выбор, помимо частоты встречаемости, обоснован еще и тем, что указанные заболевания оказывают наиболее значимое влияние на росто-весовые характеристики плода и новорожденного за счет своих патогенетических особенностей течения. Так, гипертоническая болезнь и преэклампсия ассоциируются с нарушением кровообращения в плаценте, что приводит к снижению доставки кислорода и питательных веществ к плоду [10, 11]. Сахарный диабет может вызывать сосудистые осложнения и плацентарную недостаточность, влияя как на макросомию, так и на гипотрофию плода [8, 12]. Инфекция SARS-CoV-2 способствует развитию воспалительных процессов и нарушению функции плаценты, что отрицательно сказывается на росте плода. Фетоплацентарная недостаточность напрямую отражает дисфункцию плаценты, что ведет к недостаточному обеспечению плода необходимыми веществами [13].

Анализ данных показал следующую частоту встречаемости заболеваний у матерей в зависимости от группы (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1. Частота заболеваний у матерей в исследуемых группах
Table 1. The incidence of diseases in mothers in the study groups

Заболевание	Группа 1, $n = 5\ 161$	Группа 2, $n = 316$	$\chi^2 (p)$
Гипертоническая болезнь	257	61	$< 0,001$
Преэклампсия	153	48	$< 0,001$
Сахарный диабет	207	59	$< 0,001$
Болезни мочевыводящей системы	512	37	0,186
Болезни крови, анемия	415	29	0,324
Заболевания щитовидной железы	308	19	0,990
Инфекция SARS-CoV-2	102	31	$< 0,001$
Фетоплацентарная недостаточность	50	80	$< 0,001$

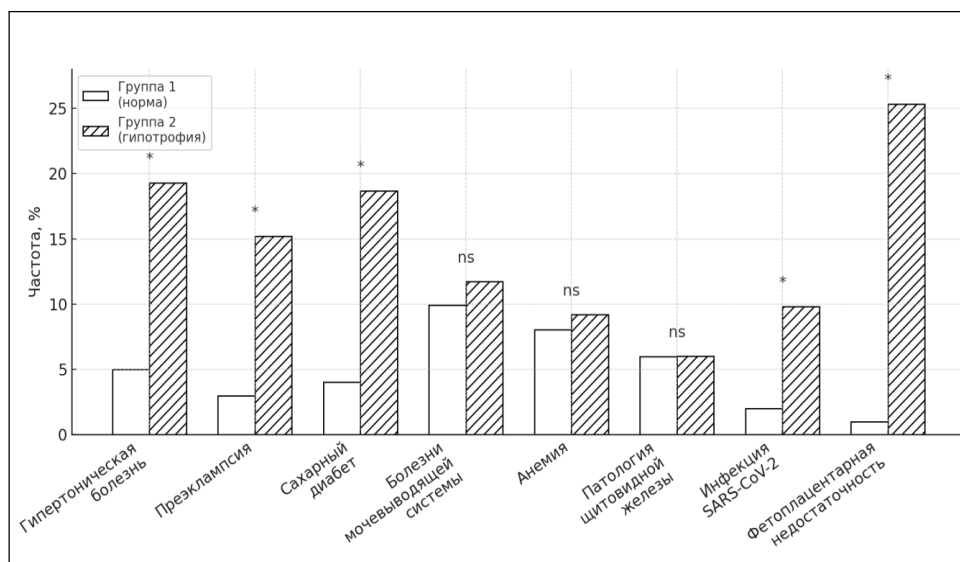


Рисунок 1. Частота заболеваний у матерей в группах:
 * $p < 0,05$ (достоверная разница); ns – $p \geq 0,05$ (разница статистически незначима)
Figure 1. Frequency of diseases in mothers in groups:
 * $p < 0.05$ (significant difference); ns – $p \geq 0.05$ (statistically insignificant difference)

Анализ «Истории развития новорожденного» показал, что средняя масса новорожденных в здоровой группе составляет $3,32 \pm 0,45$ кг. В группе с гипотрофией наблюдается значительное снижение средней массы в зависимости от наличия заболеваний у матери (рис. 2).

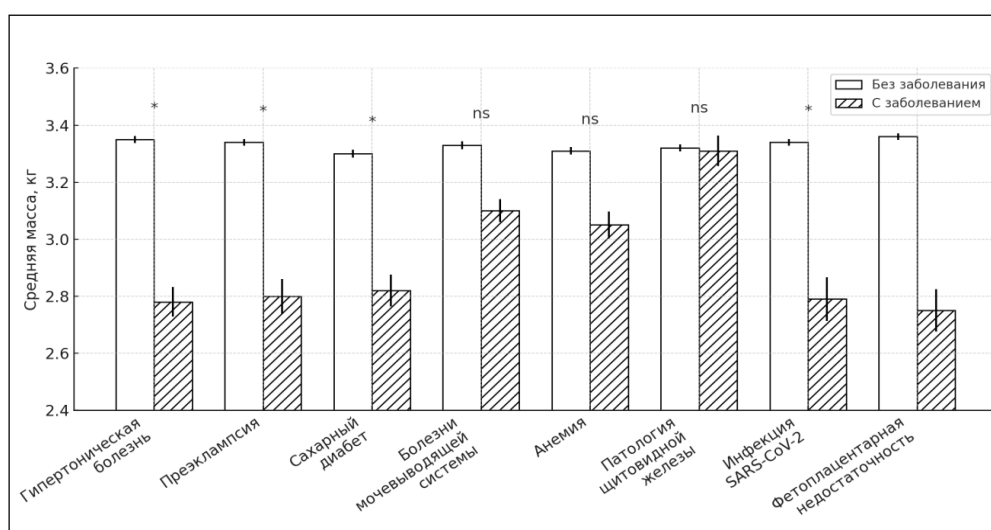


Рисунок 2. Средняя масса новорожденных в зависимости от наличия заболеваний матери:
 * $p < 0,05$ (достоверная разница); ns – $p \geq 0,05$ (разница статистически незначима)
Figure 2. Average weight of newborns depending on the presence of maternal diseases:
 * $p < 0.05$ (significant difference); ns – $p \geq 0.05$ (statistically insignificant difference)

Проведенный однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) показал значимые различия в средней массе новорожденных в зависимости от наличия гипертонической болезни, преэклампсии, сахарного диабета, инфекции SARS-CoV-2 и фетоплацентарной недостаточности ($p < 0,001$).

Пост-хок тест Тьюки подтвердил статистически значимые различия между группами для заболеваний с сильным влиянием (рис. 3).

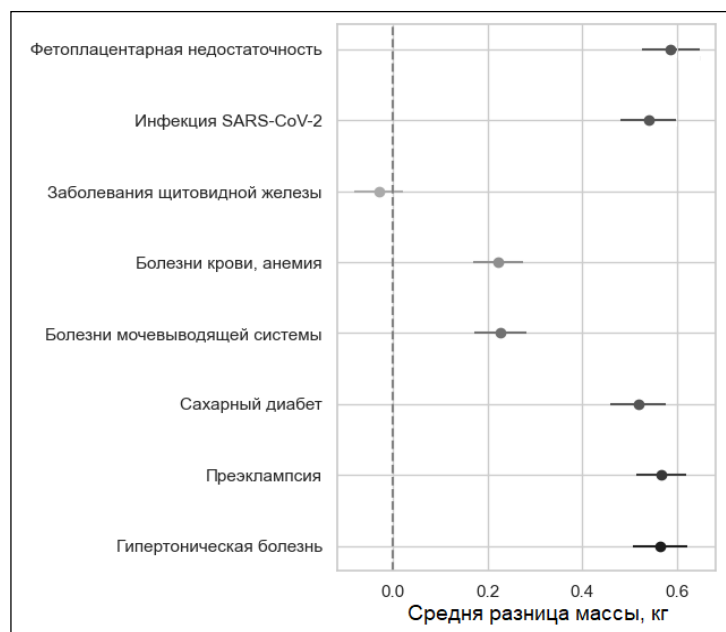


Рисунок 3. Пост-хок тест Тьюки влияние заболеваний на массу плода при рождении
 Figure 3. Tukey's post-hoc test of the effect of diseases on fetal birth weight

Для оценки влияния заболеваний матери на риск гипотрофии у новорожденного была проведена бинарная логистическая регрессия (табл. 2, рис. 4).

Таблица 2. Результаты логистической регрессии
 Table 2. Results of logistic regression

Переменная	OR (95% ДИ)	<i>p</i>
Гипертоническая болезнь	5,12 (3,65–7,18)	< 0,001
Преэклампсия	4,05 (2,80–5,85)	< 0,001
Сахарный диабет	4,30 (3,10–5,95)	< 0,001
Инфекция SARS-CoV-2	6,00 (4,20–8,57)	< 0,001
Фетоплацентарная недостаточность	8,50 (5,80–12,45)	< 0,001

*Примечание – в модель включены только переменные со значимым влиянием.
 Note – Only variables with significant influence are included in the model.*

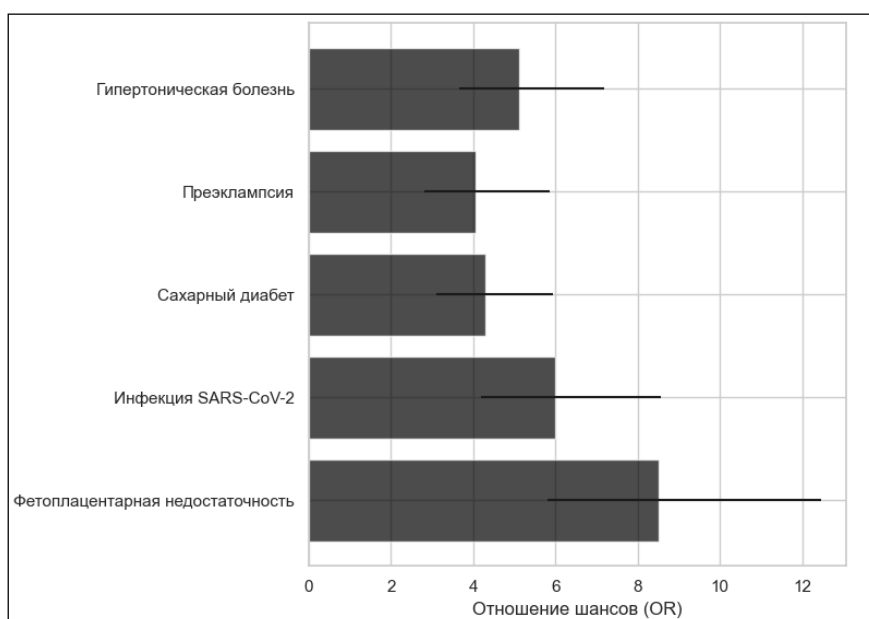


Рисунок 4. Отношение шансов с 95 % доверительными интервалами для каждого заболевания, полученные в результате логистической регрессии
 Figure 4. Odds ratios with 95 % confidence intervals for each disease obtained from logistic regression

Для оценки влияния нескольких факторов на массу новорожденного была проведена множественная линейная регрессия, включающая заболевания матери (табл. 4).

Таблица 3. Результаты множественной линейной регрессии
Table 3. Results of multiple linear regression

Переменная	Коэффициент β (кг)	Стандартная ошибка	p
Гипертоническая болезнь	-0,47	0,05	< 0,001
Преэклампсия	-0,42	0,05	< 0,001
Сахарный диабет	-0,38	0,05	< 0,001
Инфекция SARS-CoV-2	-0,45	0,05	< 0,001
Фетоплацентарная недостаточность	-0,52	0,04	< 0,001
Константа	3,30	0,10	< 0,001
<i>Примечание – модель объясняет 36 % вариации веса новорожденного ($R^2 = 0,36$).</i>			
<i>Note – The model explains 36% of the newborn's weight variation ($R^2 = 0.36$).</i>			

Заклучение. Проведенный анализ убедительно показал, что среди беременных женщин, чьи дети родились с нарушением темпов роста и развития, существенно чаще встречались артериальная гипертония, преэклампсия, сахарный диабет, инфекции SARS-CoV-2 и фетоплацентарная недостаточность. Именно эти патологии оказывали наиболее выраженное негативное влияние на внутриутробный рост, снижая среднюю массу плода и многократно повышая риск рождения ребенка с дефицитом массы. Полученные данные согласуются с современными международными исследованиями, подчеркивающими ключевую роль сосудистых и эндокринных нарушений, а также воспалительных процессов, в формировании плацентарной дисфункции и расстройств фетального питания [14, 15].

Одновременно выявлена группа состояний, чье влияние оказалось статистически незначимым: это инфекции мочевыводящих путей, анемии и заболевания крови легкой и средней тяжести. Подобный результат, вероятно, отражает своевременную диагностику и эффективное лечение указанных патологий в ходе беременности, а также их более мягкое патогенетическое действие на маточно-плацентарный кровоток. Тем не менее, отказ от бдительности в отношении этих факторов недопустим; контролируемое течение даже «малых» заболеваний остается неперенным условием благополучного исхода.

Особого внимания заслуживает региональный контекст. Кировская область традиционно относится к территориям йодного дефицита, что обуславливает высокую распространенность заболеваний щитовидной железы. В то же время проведенное исследование показало отсутствие их заметного влияния на массу новорожденных. Это может быть связано с внедренными в регионе программами профилактики йододефицитных состояний и ранним лечением дисфункции щитовидной железы еще на этапе прегравидарной подготовки. Таким образом, регионально адаптированные меры здоровья матери способны нивелировать влияние эндемичных патологий и служат примером того, как профилактика и качественное ведение беременности трансформируют перинатальные исходы.

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. Amadou C., Zeitlin J., Boubli L. Long-term health in individuals born preterm or with low birth weight: a cohort study // *Pediatric Research*. 2025. Vol. 97. P. 577–585. doi: 10.1038/s41390-024-03346-6.
2. Моисеева К. Е., Иванов Д. О., Юрьев В. К., Алексеева А. В., Шевцова К. Г., Харбедия Ш. Д., Заступова А. А., Данилова В. В. Отклонение массы тела при рождении как фактор риска для здоровья ребёнка. // *Социальные аспекты здоровья населения*. 2023. Т. 69 (2). С. 4. doi: 10.21045/2071-5021-2023-69-2-4.

3. Hwang Y. M., Wei Q., Piekos S. N. Maternal-fetal outcomes in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a retrospective cohort study // *EClinical Medicine*. 2024. Vol. 68. P. 102435. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102435.
4. Филиппов О. С., Гусева Е. В. Материнская смертность в Российской Федерации в 2020 году: первый год пандемии COVID-19 // *Проблемы репродукции*. 2022. Vol. 28 (1). P. 10–18. doi: 10.17116/repro2022280118.
5. Kumar S., Hill C., Halliday T. J. Effects of COVID-19 pandemic on low birth weight in a nationwide study in India // *Communications Medicine*. 2024. Vol. 4. P. 118. doi: 10.1038/s43856-024-00545-4.
6. Zhang J., Zhou Y., Yu G., Li J., Cao Y., Li L., Wu W. Elevated maternal serum bile acids, hypertensive disorders of pregnancy and adverse fetal outcomes: a cohort of 117 789 pregnancies. // *Clinica Chimica Acta*. 2024. Vol. 562. P. 119896. doi: 10.1016/j.cca.2024.119896.
7. Mahmoud E., Elsayed A. M., Elsayed B., Elsalakawi Y., Gopinath A., Chivese T. Association between gestational diabetes diagnostic criteria and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis // *BMJ Open*. 2024. Vol. 14 (11). P. e091258. doi: 10.1136/bmjopen-2024-091258.
8. El-Atawi K., Abdul-Wahab M. G., Elsayed Y., Saleh M. Perinatal outcomes of newborns of COVID-19-infected pregnant women: updated systematic review and meta-analysis. // *Cureus*. 2024. Vol. 16 (2). P. e54306. doi: 10.7759/cureus.54306.
9. Salari N., Khoshbakht Y., Hemmati M., Khodayari Y., Khaleghi A. A., Jafari F., Shohaimi S., Mohammadi M. Global prevalence of urinary tract infection in pregnant mothers: systematic review and meta-analysis. // *Public Health*. 2023. Vol. 224. P. 58–65. doi: 10.1016/j.puhe.2023.08.016.
10. Mkhize P. Z., Dorsamy V., Khaliq O. P. Effectiveness of low-dose aspirin for preventing hypertensive disorders of pregnancy: randomized clinical trial // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2024. Vol. 303. P. 259–265. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.10.052.
11. Gow M. L., Vakil P., Roberts L., Davis G., Khouri J. M., Dosen A., Brown M. A., Craig M. E., Henry A. Childhood growth outcomes two years after hypertensive versus normotensive pregnancy (P4 study) // *Pediatric Research*. 2024. Vol. 95 (1). P. 275–284. doi: 10.1038/s41390-023-02789-7.
12. Pan Y-Q., Huang X-X., Jiang X-M. Risk factors and prediction model for low-birth-weight infants born to women with gestational diabetes mellitus // *Frontiers in Public Health*. 2024. Vol. 12. P. 1432033. doi: 10.3389/fpubh.2024.1432033.
13. Wardinger J. E., Ambati S. Placental insufficiency // *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; updated 2022 Oct 3.
14. Sankoda A., Arata N., Sato S., Umehara N., Morisaki N., Ito Y., Sago H., Yano Y., Horikawa R. Association of Isolated Hypothyroxinemia and Subclinical Hypothyroidism With Birthweight: A Cohort Study in Japan // *Journal of the Endocrine Society*. 2023 Apr 11. Vol. 7 (5). bvad045. doi: 10.1210/jendso/bvad045. PMID: 37122589. PMCID: PMC10139438.
15. Vamja R., Patel M., Vala V., Ramachandran A., Surati B., Nagda J. Impact of maternal thyroid dysfunction on fetal and maternal outcomes: prospective cohort study. *Clinical Diabetes and Endocrinology*. 2024. Vol. 10. P. 50. doi: 10.1186/s40842-024-00212-6.

References

1. Amadou C., Zeitlin J., Boubli L. Long-term health in individuals born preterm or with low birth weight: a cohort study. *Pediatric Research*. 2025; 97: 577-585. DOI: 10.1038/s41390-024-03346-6.
2. Moiseeva K. E., Ivanov D. O., Yuryev V. K., Alekseeva A. V., Shevtsova K. G., Kharbedia Sh. D., Zastupova A. A., Danilova V. V. Deviation of body weight at birth as a risk factor for child health. *Sotsialnye aspekty zdorovya naseleniya = Social Aspects of Population Health*. 2023; 69 (2): 4. doi: 10.21045/2071-5021-2023-69-2-4 (In Russ.).
3. Hwang Y. M., Wei Q., Piekos S. N. Maternal-fetal outcomes in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a retrospective cohort study. *EClinical Medicine*. 2024; 68: 102435. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102435.
4. Filippov O. S., Guseva E. V. Maternal mortality in the Russian Federation in 2020: the first year of the COVID-19 pandemic. *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2022; 28 (1): 8–28 doi: 10.17116/repro2022280118 (In Russ.).
5. Kumar S., Hill C., Halliday T. J. Effects of COVID-19 pandemic on low birth weight in a nationwide study in India. *Communications Medicine*. 2024; 4: 118. doi: 10.1038/s43856-024-00545-4.
6. Zhang J., Zhou Y., Yu G., Li J., Cao Y., Li L., Wu W. Elevated maternal serum bile acids, hypertensive disorders of pregnancy and adverse fetal outcomes: a cohort of 117 789 pregnancies. *Clinica Chimica Acta*. 2024; 562: 119896. doi: 10.1016/j.cca.2024.119896.
7. Mahmoud E., Elsayed AM, Elsayed B, Elsalakawi Y, Gopinath A, Chivese T. Association between gestational diabetes diagnostic criteria and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2024; 14 (11): e091258. doi: 10.1136/bmjopen-2024-091258.
8. El-Atawi K., Abdul-Wahab M.G., Elsayed Y., Saleh M. Perinatal outcomes of newborns of COVID-19-infected pregnant women: updated systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2024; 16 (2): e54306. doi: 10.7759/cureus.54306.

9. Salari N., Khoshbakht Y., Hemmati M., Khodayari Y., Khaleghi A. A., Jafari F., Shohaimi S., Mohammadi M. Global prevalence of urinary tract infection in pregnant mothers: systematic review and meta-analysis. *Public Health*. 2023; 224: 58–65. doi: 10.1016/j.puhe.2023.08.016.
10. Mkhize P. Z., Dorsamy V., Khaliq O. P. Effectiveness of low-dose aspirin for preventing hypertensive disorders of pregnancy: randomized clinical trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2024; 303: 259–265. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.10.052.
11. Gow M. L., Vakil P., Roberts L., Davis G., Khouri J. M., Dosen A., Brown M. A., Craig M. E., Henry A. Childhood growth outcomes two years after hypertensive versus normotensive pregnancy (P4 study). *Pediatric Research*. 2024; 95 (1): 275–284. doi: 10.1038/s41390-023-02789-7.
12. Pan Y-Q., Huang X-X., Jiang X-M. Risk factors and prediction model for low-birth-weight infants born to women with gestational diabetes mellitus. *Frontiers in Public Health*. 2024; 12: 1432033. doi: 10.3389/fpubh.2024.1432033.
13. Wardinger J. E., Ambati S. Placental insufficiency. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; updated 2022 Oct 3.
14. Sankoda A., Arata N., Sato S., Umehara N., Morisaki N., Ito Y., Sago H., Yano Y., Horikawa R. Association of Isolated Hypothyroxinemia and Subclinical Hypothyroidism With Birthweight: A Cohort Study in Japan. *Journal of the Endocrine Society*. 2023 Apr 11; 7 (5): bvad045. doi: 10.1210/jendso/bvad045. PMID: 37122589. PMCID: PMC10139438.
15. Vamja R, Patel M, Vala V, Ramachandran A, Surati B, Nagda J. Impact of maternal thyroid dysfunction on fetal and maternal outcomes: prospective cohort study. *Clinical Diabetes and Endocrinology*. 2024; 10: 50. doi: 10.1186/s40842-024-00212-6.

Информация об авторах

Э. М. Иутинский, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия, ORCID: 0000-0001-5641-0269, e-mail: iutinskiy@ya.ru;

Л. М. Железнов, доктор медицинских наук, профессор, ректор, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия, ORCID: 0000-0001-8195-0996, e-mail: rector@kirovgma.ru;

С. А. Дворянский, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия, ORCID: 0000-0002-5632-0447, e-mail: Kfl@kirovgma.ru.

Information about the authors

E. M. Iutinsky, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Kirov State Medical University, Kirov, Russia, ORCID: 0000-0001-5641-0269, e-mail: iutinskiy@ya.ru;

L. M. Zheleznov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Kirov State Medical University, Kirov, Russia, ORCID: 0000-0001-8195-0996, e-mail: rector@kirovgma.ru;

S. A. Dvoryansky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Kirov State Medical University, Kirov, Russia, ORCID: 0000-0002-5632-0447, e-mail: Kfl@kirovgma.ru.*

Статья поступила в редакцию 08.11.2024; одобрена после рецензирования 23.05.2025; принята к публикации 02.10.2025.

The article was submitted 08.11.2024; approved after reviewing 23.05.2025; accepted for publication 02.10.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-093/-098

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-72-77>

**ВЛИЯНИЕ ПРЕБИОТИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ
НА РОСТ *BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM* IN VITRO**

**Елена Петровна Котелевец, Валерия Дмитриевна Алфимова,
Владимир Валентинович Бирюков**

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань,
Россия

Аннотация. Рассмотрены вопросы влияния субстратов с высоким пребиотическим потенциалом на функциональную активность представителей нормобиоты толстого кишечника – *Bifidobacterium bifidum*. **Цель.** Сравнительная оценка пребиотического потенциала субстратов в отношении *Bifidobacterium bifidum* в условиях in vitro. **Материалы и методы.** Для исследования были взяты пребиотические объекты, обладающие бифидогенной активностью и доступные для применения среди населения в профилактических и терапевтических целях. В качестве тест-культуры использовали восстановленный на среде Китта-Тароцци лиофилизат штамма *Bifidobacterium bifidum* 791; в качестве пребиотических объектов использовали лактулозу, тыквенную клетчатку, псиллиум, яблочный пектин и инулин. Посев суточной культуры тест-штаммов *Bifidobacterium bifidum* по 1 мл из предварительно приготовленных разведений 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} производили в регенерированную питательную среду Блаурокка. Учет результатов проводили визуально по наличию типичных колоний в виде тяжелой, характерных для бифидобактерий (КОЕ/мл). **Результаты.** Учет пребиотического потенциала лактулозы выявил стимуляцию роста бифидобактерий в разведении 10^{-7} в 5,7 ($p = 0,009$), в разведениях 10^{-8} и 10^{-9} – в 6,6 ($p = 0,022$ и $0,041$ соответственно), в 10^{-10} – в 8,0 раза ($p = 0,0039$) (сравнение с контролем культуры). Колонии *Bifidobacterium bifidum* при росте в пробирках с лактулозой имели вид плотных толстых объемных тяжелей. **Заключение.** Исследование показало преобладание пребиотического потенциала лактулозы и тыквенной клетчатки в отношении *Bifidobacterium bifidum* в условиях in vitro. Эти субстраты можно рекомендовать к применению с целью профилактики и лечения дисбиотических нарушений, спровоцированных факторами риска.

Ключевые слова: пребиотический потенциал, *Bifidobacterium bifidum*, лактулоза, клетчатка

Для цитирования: Котелевец Е. П., Алфимова В. Д., Бирюков В. В. Влияние пребиотических субстратов на рост *Bifidobacterium bifidum* in vitro // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 3, С. 72–77. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-72-77>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**THE EFFECT OF PREBIOTIC SUBSTRATES ON THE GROWTH
OF BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM IN VITRO**

Elena P. Kotelevets, Valeria D. Alfimova, Vladimir V. Biryukov

Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

Abstract. The article is devoted to the influence of substrates with high prebiotic potential on the functional activity of representatives of the normobiota of the large intestine - *Bifidobacterium bifidum*. **Purpose of the study.** Comparative assessment of the prebiotic potential of substrates in relation to *Bifidobacterium bifidum* under in vitro conditions. **Materials and methods.** For the study, we took prebiotic objects that have bifidogenic activity and are available for use among the population for preventive and therapeutic purposes. The lyophilizate of the *Bifidobacterium bifidum* 791 strain reduced on Kitta-Tarozzi medium was used as a test culture; lactulose, pumpkin fiber, psyllium, apple pectin and inulin were used as prebiotic objects. Sowing of a daily culture of test strains of *Bifidobacterium bifidum* ($n = 9$) in 1 ml from pre-prepared dilutions 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} was carried out in a regenerated Blaurocca

nutrient medium. The results were taken into account visually by the presence of typical colonies in the form of strands characteristic of bifidobacteria (CFU/ml). **Results.** Taking into account the prebiotic potential of lactulose revealed stimulation of the growth of bifidobacteria in dilutions 10^{-7} by 5.7 ($p=0.009$), in dilutions 10^{-8} and 10^{-9} – by 6.6 ($p = 0.022$ and 0.041 , respectively), in 10^{-10} – by 8.0 times ($p = 0.0039$) (comparison with culture control). Colonies of *Bifidobacterium bifidum*, when growing in test tubes with lactulose, looked like dense thick volumetric strands. **Conclusion.** The study showed the predominance of the prebiotic potential of lactulose and pumpkin fiber in relation to *Bifidobacterium bifidum in vitro*. These substrates can be recommended for use in the prevention and treatment of dysbiotic disorders provoked by risk factors.

Key words: prebiotic potential, *Bifidobacterium bifidum*, lactulose, fiber

For citation: Kotelevets E. P., Alfimova V. D., Biryukov V. V. The effect of prebiotic substrates on the growth of *Bifidobacterium bifidum in vitro*. Astrakhan Medical Journal. 2025. 20 (3): 72–77. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-72-77> (In Russ.).

Введение. В настоящее время рядом исследователей дискутируется вопрос влияния качественного и количественного состава кишечной микробиоты на целостность и проницаемость кишечного эпителия, на взаимосвязь синдрома повышенной эпителиальной проницаемости и коморбидных состояний, а также локальных симптоматических нарушений в работе желудочно-кишечного тракта [1, 2].

Пребиотики – компоненты пищи, которые не перевариваются и не усваиваются в верхних отделах пищеварительной системы, но ферментируются представителями микробиоты толстого кишечника человека и стимулируют её рост и функциональную активность. Основными представителями пребиотиков являются субстраты естественного и синтетического происхождения, такие как олиго- и полисахариды натурального происхождения, в частности, пищевые волокна злаковых, овощей, фруктов (инулин), лекарственных трав (псиллиум), дисахариды искусственного происхождения (лактuloза), парааминобензойная кислота, лизоцим, кальция пантотенат. Олигосахара соединены между собой β -гликозидными связями. Ферментные системы человека не содержат β -гликозидаз, поэтому пребиотики гидролизуются только кишечной микробиотой [3, 4].

Пребиотики позитивно влияют на перистальтику кишечника и обеспечивают селективную стимуляцию роста бифидобактерий в толстом кишечнике, играя роль бифидогенных факторов. Эти субстраты способствуют увеличению количества экзометаболитов, таких как молочная кислота, треонин, серин, короткоцепочечные жирные кислоты. Последние являются источником энергии для колоноцитов, регулируют обменные процессы в клетках, поддерживают целостность кишечного эпителия, оказывают гипохолестеринемический эффект [5, 6].

Бифидобактерии за счет ферментации олигосахаридов продуцируют молочную кислоту и ацетат, которые обеспечивают бактерицидную среду, секретируют вещества-ингибиторы роста патогенных бактерий, что повышает резистентность организма к кишечным инфекциям, модулируют иммунный ответ, снижают риск развития пищевой аллергии [7, 8].

С учетом всех аспектов для исследования были взяты субстраты, которые обладают бифидогенной активностью и доступны для применения среди населения в профилактических и терапевтических целях. Так, лактулоза назначается гастроэнтерологами при нарушениях моторики и трудностях опорожнения кишечника, псиллиум, тыквенная клетчатка и инулин применяются при синдроме раздраженного кишечника, а также служат дополнительным источником пищевых волокон в случае их дефицита в рационе. Пектины, являясь низкокалорийными углеводами и легко растворимыми балластными веществами, становятся хорошим источником энергии для представителей нормальной кишечной микробиоты [9, 10].

Ранее другие исследователи изучали пребиотический потенциал субстратов, а также молекулярных маркеров биологической активности бифидобактерий, их метаболических систем и симбиотических взаимоотношений [6, 8, 9, 11].

Цель: сравнительная оценка пребиотического потенциала субстратов в отношении *Bifidobacterium bifidum* в условиях *in vitro*.

Материалы и методы. Одномоментное исследование (cross-sectional study) выполняли на кафедре микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» (ФГБОУ ВО РязГМУ) в 2024 г. Для получения тест-штамма был восстановлен лиофилизат *Bifidobacterium bifidum* 791 (содержащий не менее 10^7 КОЕ/г), входящий в состав лекарственного препарата с международным непатентованным названием Бифидумбактериум бифидум для приготовления суспензии для приема внутрь и местного применения («Бифидумбактерин®»),

«ПроБиоФарм», Россия). Восстановление бифидобактерий производили путем посева на предварительно регенерированную питательную среду Китта – Тароцци (рН $6,5 \pm 0,1$, «ГНЦ ПМБ», Россия) и последующего культивирования при температуре 37 ± 1 °С в течение 24 ч под вазелиновым маслом.

В качестве пребиотических объектов использовали лактулозу («Дюфалак®», сироп, «Верофарм», Россия), инулин («Топинамбур», порошок, «Экодейт», Россия), яблочный пектин («Яблочный пектин», порошок, «ЯркоПряно»), тыквенную клетчатку («Тыквенная клетчатка», порошок, «Meditate», Россия), псиллиум («Псиллиум», порошок, «Эндакси», Россия). Перед исследованием сухие субстраты предварительно стерилизовали в сухожаровом шкафу при 180 °С 60 мин.

Суточную культуру *Bifidobacterium bifidum* ($n = 9$) по 1 мл из предварительно приготовленных разведений 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} инокулировали в регенерированную питательную среду Блаурокка (рН $7,0 \pm 0,3$, «ГНЦ ПМБ», Россия), разлитую в пробирки по 5 мл. Для контроля культуры произведен высеив из тех же разведений. Затем в опытные пробирки добавляли пребиотические субстраты по 1 г, инкубировали при температуре 37 ± 1 °С в течение 48 ч под вазелиновым маслом. Учет результатов проводили визуально по наличию типичных колоний в виде тяжей, характерных для бифидобактерий (КОЕ/мл).

Исходные количественные данные имели нормальное распределение (критерий КС) и были обработаны статистически методами параметрического анализа. Дискретные данные обрабатывали при помощи методов описательной статистики. Для оценки межгрупповых различий средних величин применяли “Student’s T-test”, критический уровень значимости $\alpha = 0,05$, уровень достоверности $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проведена посредством компьютерной программы “MS EXCEL 2011” (США).

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования пребиотического потенциала субстратов представлены в виде диаграммы (рис.).

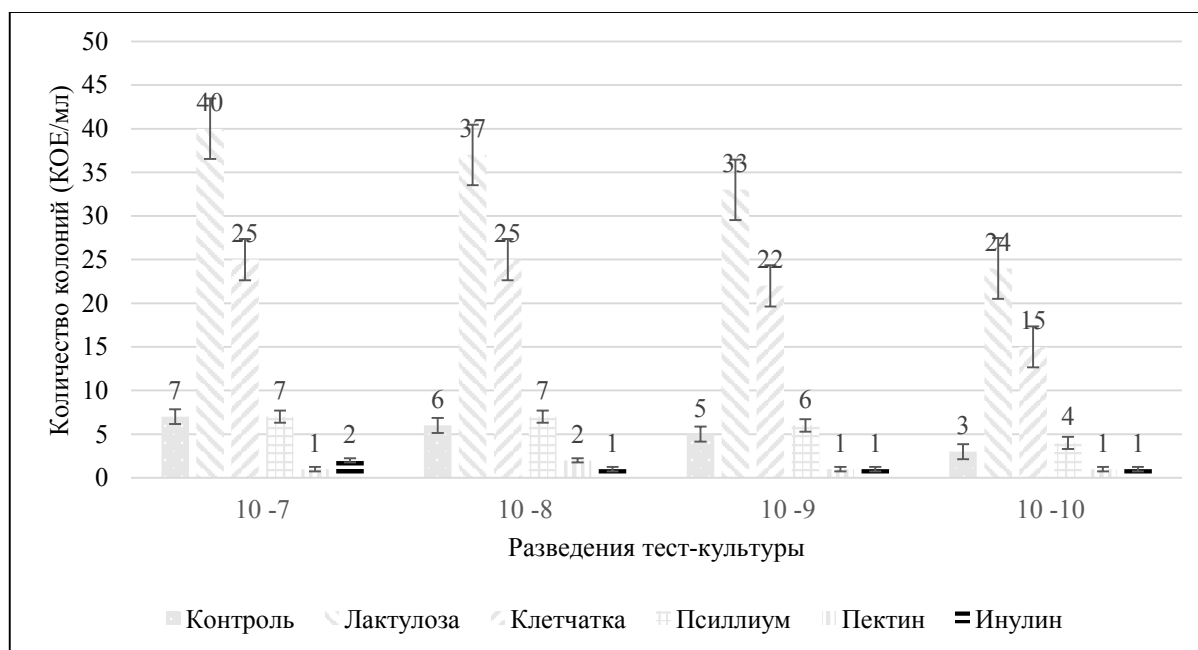


Рисунок. Влияние субстратов на рост *Bifidobacterium bifidum* в питательной среде Блаурокка, КОЕ/мл (средняя арифметическая)

Figure. The effect of substrates on the growth of *Bifidobacterium bifidum* in the Blaurocca nutrient medium, CFU/ml (arithmetic mean)

Сравнение с контролем культуры показало, что пребиотический потенциал псиллиума в разведениях 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} способствовал росту тест-культуры на 16 ($p = 0,043$), 20 ($p = 0,031$) и 33,3 % ($p = 0,048$) соответственно. Учет пребиотического потенциала лактулозы выявил стимуляцию роста бифидобактерий в разведении 10^{-7} в 5,7 ($p = 0,009$), в разведениях 10^{-8} и 10^{-9} – в 6,6 ($p = 0,022$ и $0,041$ соответственно), в 10^{-10} – в 8,0 раза ($p = 0,0039$) (сравнение с контролем культуры). Изучение пребиотического потенциала клетчатки позволило обнаружить активацию роста бифидобактерий в разведениях 10^{-7} , 10^{-9} и 10^{-10} в 3,5 ($p = 0,012$), 4,1 ($p = 0,019$) и 5,0 раза ($p = 0,0021$) соответственно (сравнение с контролем культуры).

При оценке межгрупповых различий субстратов выявлено преобладание пребиотического потенциала лактулозы, затем тыквенная клетчатка и псиллиум. Колонии *Bifidobacterium bifidum* при росте в пробирках с лактулозой имели вид плотных толстых тяжей, наиболее объемных относительно колоний в пробирках с другими субстратами.

Другие исследователи также подтверждают высокий пребиотический потенциал лактулозы и избирательность метаболизма лактулозы бифидо- и лактобактериями, в результате чего образуются короткоцепочечные жирные кислоты, что приводит к увеличению бактериальной массы [13]. При расщеплении клетчатки бифидобактериями образуются бутират, пропионат и ацетат, которые поддерживают уровень pH, оптимальный для размножения бифидобактерий. Вязкая и быстро ферментируемая фракция С псиллиума является субстратом роста нормобиоты кишечника [2, 14].

Все изученные олигосахариды являются эффективными субстратами для *Bifidobacterium bifidum*. Их пребиотический эффект *in vivo* основан на том, что пребиотики не перевариваются под воздействием пищеварительных ферментов в тонком кишечнике и достигают толстого отдела кишечника в неизменном виде, где подвергаются ферментации облигатными бифидобактериями. Следовательно, результаты исследований *in vitro* можно экстраполировать на бифидобактерии в условиях *in vivo* [15].

Заключение. Проведенное исследование показало преобладание пребиотического потенциала лактулозы и тыквенной клетчатки в отношении *Bifidobacterium bifidum* в условиях *in vitro*. Эти субстраты можно рекомендовать к применению с целью профилактики и лечения дисбиотических нарушений, в том числе после перенесенных кишечных инфекций, антибиотикотерапии, при несбалансированном питании. Полученные в условиях *in vitro* данные могут служить для дальнейшего изучения пребиотического потенциала и бифидогенной активности субстратов.

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. Котелевец Е. П. – дизайн исследования, сбор материала, анализ и интерпретация результатов работы, написание текста. Алфимова В. Д. – дизайн исследования, сбор материала, анализ и интерпретация результатов работы. Бирюков В. В. – редактирование текста.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Kotelevets E. P. – research design, material collection, analysis and interpretation of the results of the work, writing the text. Alfimova V. D. – research design, collection of material, analysis and interpretation of work results. Biryukov V. V. – text 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. Храмцов А. Г., Рябцева С. А., Будкевич Р. О., Ахмедова В. Р., Родная А. Б., Маругина Е. В. Пребиотики как функциональные пищевые ингредиенты: терминология, критерии выбора и сравнительной оценки, классификация // Вопросы питания. 2018. Т. 87, № 1. С. 5–17. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10001.
2. Hidalgo-Cantabrana C., Delgado S., Ruiz L. Bifidobacteria and Their Health-Promoting Effects // Microbiology Spectrum. 2017. Vol. 5 (3). doi: 10.1128/microbiolspec.BAD-0010-2016. PMID: 28643627.
3. Lordan C., Roche A. K., Delsing D., Nauta A., Groeneveld A., MacSharry J., Cotter P. D., van Sinderen D. Linking human milk oligosaccharide metabolism and early life gut microbiota: bifidobacteria and beyond // Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2024. Vol. 8, no. 8 (1). e0009423. doi: 10.1128/mmbr.00094-23. PMID: 38206006. PMCID: PMC10966949.
4. Бухарин О. В., Иванова Е. В., Перунова Н. Б. Коренные штаммы бифидобактерий кишечника человека: индигенность через призму персистенции // Вестник Российской академии наук. 2023. Т. 93, № 11. С. 1071–1080.
5. Захарова Ю. В., Отдушкина Л. Ю., Котова Т. В., Сухих А. С., Федорова Ю. С., Соболева О. М. Молекулярные маркеры биологической активности бифидобактерий как компонентов функционального питания // Индустрия питания. 2021. Т. 6, № 2. С. 7–15.
6. Даниленко В. Н., Алексеева М. Г., Кошенко Т. А., Ковтун А. С., Незаметдинова В. З. Видоформирующий PFNA-оперон бифидобактерий: модули сенсорных белков РКВ2 и FN3, структура и распределение среди разных видов и штаммов бифидобактерий в микробиоме кишечника человека // Генетика. 2022. Т. 58, № 9. С. 1008–1020.

7. Лахтин В. М., Лахтин М. В., Байракова А. Л., Мелихова А. В., Давыдкин И. Ю., Климова Э. В., Давыдкин В. Ю. Метаболические системы лактобацилл и бифидобактерий: распознавание, связывание, кофункционирование (обзор) // Приднепровский научный вестник. 2023. Т. 4, № 3. С. 12–31.
8. Клименко Е. С., Погодина А. В., Рычкова Л. В., Белькова Н. Л. Возможность таксономической идентификации бифидобактерий на основании различных переменных регионов гена 16s РРНК // Генетика. 2020. Т. 56, № 8. С. 904–914.
9. Хавкин А. И., Бухарин О. В., Перунова Н. Б., Иванова Е. В., Ситкин С. И. Биологические свойства и симбиотические взаимоотношения бифидобактерий человека. // Вопросы практической педиатрии. 2023. Т. 18, № 2. С. 54–64.
10. Жукова Е. В., Кореневская П. А., Савина Е. Д., Пастух О. Н. Обогащение молочного продукта про- и пребиотиками // Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. 2024. № 2. С. 161–172.
11. Королев В. А., Медведева О. А., Ряднова В. А., Шевченко А. В., Королев И. В., Королев Е. В. Состояние микробиоценоза толстой кишки и антиоксидантных свойств колоноцитов крыс на фоне экологического дисбиоза и применения пробиотика Бифидумбактерин® и симбиотика Аципол® // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2023. Т. 31, № 4. С. 643–654. doi: 10.17816/PAVLOVJ121795.
12. Линецкая О. И., Нургалева Е. А., Эткина Э. И. Динамика биохимических параметров крови крыс препубертатного возраста на фоне углеводного типа питания с дополнительной коррекцией микробиома желудочно-кишечного тракта биотиком // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, № 3. С. 366–373. doi: 10.23888/HMJ201863366-373.
13. Марков А. А., Тимохина Т. Х., Перунова Н. Б., Паромова Я. И., Иванова Е. В. Возможность применения экзометаболитов *Bifidobacterium bifidum* № 791 в травматологии и ортопедии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019. № 2. С. 55–61. doi: 10.36233/0372-9311-2019-2-55-61.
14. Захарова Ю. В., Леванова Л. А., Федорова Ю. С., Сухих А. С. Аминокислотный состав экзометаболитов и клеточных гидролизатов бифидобактерий у ВИЧ-инфицированных детей // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4 (1). С. 15–21. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-1-15-21.
15. Бордин Д. С., Индейкина Л. Х., Винницкая Е. В. Лактулоза: преимущества и место препарата в клинических рекомендациях // Эффективная фармакотерапия. 2023. Т. 19 (35). С. 42–49. doi: 10.33978/2307-3586-2023-19-35-42-49.

References

1. Khramtsov A. G., Ryabtseva S. A., Budkevich R. O., Akhmedova V. R., Rodnaya A. B., Marugina E. V. Prebiotics as functional food ingredients: terminology, selection criteria and comparative evaluation, classification. *Voprosy pitaniya = Problems of nutrition*. 2018; 87 (1): 5–17. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10001 (In Russ.).
2. Hidalgo-Cantabrana C., Delgado S., Ruiz L. Bifidobacteria and Their Health-Promoting Effects. *Microbiology Spectrum*. 2017; 5 (3). doi: 10.1128/microbiolspec.BAD-0010-2016. PMID: 28643627.
3. Lordan C., Roche A. K., Delsing D., Nauta A., Groeneveld A., MacSharry J., Cotter P. D., van Sinderen D. Linking human milk oligosaccharide metabolism and early life gut microbiota: bifidobacteria and beyond. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2024; 88 (1): e0009423. doi: 10.1128/mmbr.00094-23. PMID: 38206006. PMID: PMC10966949.
4. Bukharin O. V., Ivanova E. V., Perunova N. B. Indigenous strains of human intestinal bifidobacteria: indigeneity through the prism of persistence. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk = Herald of the Russian Academy of Sciences*. 2023; 93 (11): 1071–1080 (In Russ.).
5. Zakharova Yu. V., Otdushkina L. Yu., Kotova T. V., Sukhoi A. S., Fedorova Yu.S., Soboleva O.M. Molecular markers of biological activity of bifidobacteria as components of functional nutrition. *Industriya pitaniya = Food industry*. 2021; 6 (2): 7–15 (In Russ.).
6. Danilenko V. N., Alekseeva M. G., Koshenko T. A., Kovtun A. S., Nametdinova V. Z. Species-forming PFNA operon of bifidobacteria: modules of sensory proteins PKB2 and FN3, structure and distribution among different species and strains of bifidobacteria in the human intestinal microbiome. *Genetika = Genetics*. 2022; 58 (9): 1008–1020 (In Russ.).
7. Lakhtin V. M., Lakhtin M. V., Bayrakova A. L., Melikhova A. V., Davydkin I. Yu., Klimova E. V., Davydkin V. Yu. Metabolic systems of lactobacilli and bifidobacteria: recognition, binding, cofunctionation (review). *Pridnestrovskiy nauchnyy vestnik = Pridneprovsky Scientific Bulletin*. 2023; 4 (3): 12–31 (In Russ.).
8. Klimentko E. S., Pogodina A. V., Rychkova L. V., Belkova N. L. The possibility of taxonomic identification of bifidobacteria based on various variable regions of the 16s rRNA gene. *Genetika = Genetics*. 2020; 56 (8): 904–914 (In Russ.).
9. Khavkin A. I., Bukharin O. V., Perunova N. B., Ivanova E. V., Sitkin S. I. Biological properties and symbiotic relationships of human bifidobacteria. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Questions of Practical Pediatrics*. 2023; 18 (2): 54–64 (In Russ.).
10. Zhukova E. V., Korenevskaya P. A., Savina E. D., Pastukh O. N. Enrichment of dairy product with pro- and prebiotics. *Izvestiya Timiryazevskoy selskokhozyaystvennoy akademii = Izvestiya Timiryazevskaya Agricultural Academy*. 2024; 2: 161–172 (In Russ.).

11. Korolev V. A., Medvedeva O. A., Ryadnova V. A., Shevchenko A. V., Korolev I. V., Korolev E. V. The state of colon microbiocenosis and antioxidant properties of rat colonocytes against the background of environmental dysbiosis and the use of probiotic Bifidumbacterin® and symbiotic Acipol®. Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I. P. Pavlova = I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2023; 31 (4): 643–654. doi: 10.17816/PAVLOVJ121795 (In Russ.).
12. Linetskaya O. I., Nurgaleeva E. A., Etkina E. I. Dynamics of biochemical parameters of blood of prepubescent rats against the background of a carbohydrate type of nutrition with additional correction of the microbiome of the gastrointestinal tract by biotic. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) = Science of the young (Eruditio Juvenium). 2018; 6 (3): 366–373. doi: 10.23888/HMJ201863366-373 (In Russ.).
13. Markov A. A., Timokhina T. H., Perunova N. B., Paromova Ya. I., Ivanova E. V. The possibility of using exometabolites of Bifidobacterium bifidum № 791 in traumatology and orthopedics. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2019; 2: 55–61. doi: 10.36233/0372-9311-2019-2-55-61 (In Russ.).
14. Zakharova Yu. V., Levanova L. A., Fedorova Yu. S., Sukhoi A. S. Amino acid composition of exometabolites and cellular hydrolysates of bifidobacteria in HIV-infected children. Fundamentalnaya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine. 2019; 4 (1): 15–21. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-1-15-21 (In Russ.).
15. Bordin D. S., Turkina L. H., Vinnitskaya E. V. and others. Lactulose: advantages and place of the drug in clinical recommendations. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy. 2023; 19 (35): 42–49. doi: 10.33978/2307-3586-2023-19-35-42-49 (In Russ.).

Информация об авторах

Е. П. Котелевец, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Россия, ORCID: 0000-0001-7972-5861, e-mail: kotelevetse@mail.ru;

В. Д. Алфимова, студент, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Россия, ORCID: 0009-0001-7958-1500, e-mail: lera.filyaeva@mail.ru;

В. В. Бирюков, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Россия, ORCID: 0000-0003-2704-5893, e-mail: birukovvl@rambler.ru.

Information about authors

E. P. Kotelevets, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia, ORCID: 0000-0001-7972-5861, e-mail: kotelevetse@mail.ru;

V. D. Alfimova, student, Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia, ORCID: 0009-0001-7958-1500, e-mail: lera.filyaeva@mail.ru;

V. V. Biryukov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia, ORCID: 0000-0003-2704-5893, e-mail: birukovvl@rambler.ru.

Статья поступила в редакцию 13.12.2024; одобрена после рецензирования 17.07.2025; принята к публикации 28.10.2025.

The article was submitted 13.12.2024; approved after reviewing 17.07.2025; accepted for publication 28.10.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 579.8:616.61/62-055.2

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-78-87>

**БИОПРОФИЛИ ГРАМНЕГАТИВНЫХ БАКТЕРИЙ
ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИИ
НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН**

**Юлия Лазаревна Набока, Ирина Александровна Гудима,
Михаил Иосифович Коган, Ксения Теймуразовна Джалагония,
Марина Леонидовна Черницкая, Елена Васильевна Кудря,
Евгения Валерьевна Иванникова, Наталья Николаевна Белоглазова**
Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация. Рецидивирующая неосложненная инфекция нижних мочевых путей является актуальной проблемой не только для урологов, но и для клинических микробиологов. Сегодня отсутствуют количественные показатели диагностически значимого уровня бактериурии, что затрудняет интерпретацию результатов бактериологического исследования. Хронический и рецидивирующий характер заболевания может быть связан не только с количественными, но и с качественными (патогенными, персистентными) характеристиками уропатогенов. **Цель исследования:** изучить взаимосвязь гемолитической, антилизоцимной активностей, продукции β -лактамаз расширенного спектра с генами вирулентности у грамотрицательных уропатогенов при рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей у женщин. **Материалы и методы.** Из мочи 62 пациенток с рецидивирующей неосложненной инфекцией нижних мочевых путей выделяли общедоказанные патогены – представители грамотрицательной микробиоты с доминированием *E. coli* (74,2 %). У всех выделенных штаммов определяли гены вирулентности: *papA*, *papE/F*, *papGII*, *afa*, *bmaE*, *fyuA*, *iutA*, *feoB*, *kpsMIII*, *usp*, которые ответственны за адгезию, систему всасывания железа, синтез капсулы и уропатогенного специфического белка. Параллельно у выделенных штаммов определяли гемолитическую активность, антилизоцимную активность, а также продукцию β -лактамаз расширенного спектра. **Результаты исследования.** Штаммы грамотрицательных бактерий, выделенные из мочи пациенток, в большинстве случаев обладали гемолитической активностью (61,3 %), продукцией β -лактамаз расширенного спектра (56,5 %). Все штаммы обладали антилизоцимной активностью и имели изучаемые гены вирулентности. Наличие гемолитической активности достоверно связано с генами вирулентности *feoB*, *fyuA*, *usp*, *papA*, *kpsMIII*, антилизоцимная активность – с генами вирулентности *papA*, *afa* и *fyuA*, продукция β -лактамаз расширенного спектра – с генами вирулентности *papA* и *fyuA*. Общими генами вирулентности, для которых обнаружена взаимосвязь с наличием гемолитической активности, антилизоцимной активности, продукцией β -лактамаз расширенного спектра, являлись *papA* и *fyuA*. **Заключение.** Обнаруженные достоверные корреляционные взаимосвязи между изучаемыми признаками и определенными генами вирулентности с большей долей вероятности могут наблюдаться при хроническом и рецидивирующем течении заболевания.

Ключевые слова: неосложненная инфекция нижних мочевых путей, персистенция, моча, гены вирулентности, грамотрицательные уропатогены

Для цитирования: Набока Ю. Л., Гудима И. А., Коган М. И., Джалагония К. Т., Черницкая М. Л., Кудря Е. В., Иванникова Е. В., Белоглазова Н. Н. Биопрофили грамотрицательных бактерий при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 3. С. 78–87. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-78-87>.

**BIOPROFILES OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA
WITH RECURRENT LOWER URINARY TRACT INFECTION**

Yulia L. Naboka, Irina A. Gudima, Mikhail I. Kogan,
Ksenia T. Jalagoniya, Marina L. Chernitskaya, Elena V. Kudrya,
Evgenia V. Ivannikova, Natalia N. Beloglasova
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. Uncomplicated recurrent lower urinary tract infection is a pressing problem not only for urologists, but also for clinical microbiologists. Currently, there are no quantitative indicators of diagnostically significant bacteriuria levels, which complicates the interpretation of bacteriological test results. The chronic and recurrent nature of the disease may be associated not only with quantitative, but also with qualitative (pathogenic, persistent) characteristics of uropathogens. **Objective:** to study the relationship between hemolytic, antilysozyme activities, extended-spectrum β -lactamase production with virulence genes in gram-negative uropathogens in uncomplicated recurrent lower urinary tract infection in women. Proven pathogens, representatives of gram-negative microbiota with a predominance of *E. coli* (74.2 %), were isolated from the urine of 62 patients with uncomplicated recurrent lower urinary tract infection. In all strains isolated from urine the virulence genes were determined: *papA*, *papE/F*, *papGII*, *afa*, *bmaE*, *fyuA*, *iutA*, *feoB*, *kpsMII*, *usp*. These virulence genes were responsible for adhesion, iron absorption system, capsule synthesis and uropathogenic specific protein. In parallel, hemolytic activity, antilysozyme activity, as well as production of extended-spectrum β -lactamases were determined in the isolated strains. The study showed that strains of gram-negative bacteria isolated from the urine of patients in most cases had hemolytic activity (61.3 %), production of extended-spectrum β -lactamases (56.5 %). All strains had antilysozyme activity and in all of them the studied virulence genes were presented. The presence of hemolytic activity was reliably associated with such virulence genes as *feoB*, *fyuA*, *usp*, *papA*, *kpsMII*; the presence of antilysozyme activity was associated with *papA*, *afa* and *fyuA*; production of extended-spectrum β -lactamases – with *papA* and *fyuA*. Common virulence genes for which a relationship with the presence of hemolytic activity, antilysozyme activity, production of extended-spectrum β -lactamases were *papA* and *fyuA*. The detected reliable correlation relationships between the studied features with certain virulence genes more likely can lead to a chronic and recurrent course of the disease and maintenance of the infectious and inflammatory process in the urinary tract.

Key words: uncomplicated recurrent lower urinary tract infection, persistence, urine, virulence genes, gram-negative uropathogens

For citation: Naboka Ju. L., Gudima I. A., Kogan M. I., Jalagoniya K. T., Chernitskaya M. L., Kudrya E. V., Ivannikova E. V., Beloglasova N. N. Bioprofiles of gram-negative bacteria with recurrent lower urinary tract infection. Astrakhan medical journal. 2025; 20 (3): 78–87. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-78-87> (In Russ.).

Введение. Рецидивирующая неосложненная инфекция нижних мочевых путей (РНИНМП) широко распространена в женской популяции, но на протяжении последних лет отсутствует консенсус по ведению пациенток с данной патологией и их лечение крайне затруднено [1]. РНИНМП характеризуется манифестацией двух эпизодов заболевания в течение полугода или трех – в течение года [1]. Сложность терапии данной когорты пациенток заключается еще и в том, что после антимикробного лечения в течение последующих 6 месяцев рецидивы заболевания регистрируют практически у каждой четвертой пациентки (16,0–25,0 %), а в течение года – у каждой второй (40,0–50,0 %) [2]. Поэтому в монографии “Cystitis. Unmasked” J. Malone-Lee (2021) достаточно эмоционально пишет о том, что «...пациенты с хронической инфекцией мочевых путей ужасно страдают, их жизни сломаны и они отчаянно уязвимы» (цит. по: Malone-Lee J., 2021) [3]. «Отчаянная уязвимость» заключается не только в многочисленных рецидивах заболевания, но и в таких же многочисленных курсах антимикробной терапии, приводящей в определенных случаях к формированию множественной лекарственной устойчивости уропатогенов.

Достаточно долгий период времени в установлении диагноза РНИНМП большое значение уделялось диагностически значимому уровню бактериурии. В отечественных клинических рекомендациях и в рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) последних лет он уже не фигурирует [1, 4]. Однако бактериологическое исследование мочи данной категории пациенток проводится. Поэтому у практического врача, как правило, возникает стереотипное мнение: чем меньше уровень бактериурии, тем лучше, и наоборот. В предыдущей работе [5], мы подробно писали о том, что при минимальном (10^2 КОЕ/мл) уровне бактериурии представители грамотрицательной, факультативно-анаэробной микрофлоры, выделенной из мочи пациенток с РНИНМП, обладают практически равно-

значным набором генов вирулентности (ГВ), как и при максимальных показателях бактериурии (10^{25} КОЕ/мл). Таким образом, зачастую дело заключается не в количественных, а в качественных (патогенных) характеристиках микроорганизмов.

Однако, помимо определенных ГВ, у уропатогенов есть и персистентный потенциал, который подробно изучен и описан представителями Оренбургской школы микробиологов [6, 7].

Можно предположить, что при РНИНМП происходит суммирование патогенных и персистентных характеристик грамотрицательных бактерий, которые, по данным ряда авторов, доминируют в этиологической структуре заболевания [8–10], что в ряде случаев приводит к длительному и рецидивирующему течению инфекционно-воспалительного процесса в нижних мочевых путях.

Цель: изучить взаимосвязь гемолитической, антилизотической активностей, продукции β -лактамаз расширенного спектра с генами вирулентности у грамотрицательных уропатогенов при неосложненной рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин.

Материалы и методы. Проведено одномоментное, когортное исследование на базе кафедр микробиологии и вирусологии № 1, урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) Ростовского государственного медицинского университета. В исследование вошли 169 пациенток в возрасте от 20 до 70 лет с РНИНМП, из которых у 62 из мочи выделялись грамотрицательные бактерии. Критерии включения в исследование: наличие трех и более рецидивов заболевания в год, наличие лейкоцитурии в общем анализе мочи на момент исследования и в анамнезе, отсутствие инфекций, передающихся половым путем, письменное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: беременность, менопауза, отсутствие терапии РНИНМП не менее 30 дней до исследования, наличие в год менее трех рецидивов заболевания, пролапс тазовых органов, коморбидная патология (онкологические заболевания, сахарный диабет и т. п.).

Пациенткам производили забор средней порции утренней мочи в стерильный пластиковый контейнер Steril Uricol («HiMedia», Индия) с идентификационным номером, в соответствии с преаналитическим этапом Клинических рекомендаций «Бактериологический анализ мочи» [11]. Время транспортировки материала в лабораторию составляло 20–30 мин.

Бактериологическое исследование мочи и верификацию уровня бактериурии проводили в соответствии с Клиническими рекомендациями, но, помимо регламентированных сред, использовали дополнительные питательные среды для культивирования различных по отношению к кислороду микроорганизмов [12]. Культивирование проводили в аэробных ($T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 24\text{ ч}$) и в анаэробных («AnaeroHiGasPak, HiMedia», Индия, $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 48\text{--}72\text{ ч}$) условиях. Выделенные из мочи микроорганизмы верифицировали по морфологическим, тинкториальным (Gram Stains – Kit («HiMedia», Индия)), культуральным и биохимическим признакам (энтеро-тесты «Lachema», Чехия).

У всех выделенных из мочи ($n = 62$) грамотрицательных бактерий были определены следующие ГВ: *papA*, *papE/F*, *papGII*, *afa*, *bmaE*, *fyuA*, *iutA*, *feoB*, *kpsMII*, *usp*. Их выбор обусловлен тем, что они кодируют у бактерий ряд признаков: адгезию, систему всасывания железа, синтез капсулы и уропатогенного специфического белка.

Подготовка к выделению ДНК, выделение ДНК, методика полимеразной цепной реакции (ПЦР), последовательность использованных в работе праймеров подробно изложена в предыдущей работе [5].

У всех представителей грамотрицательной микробиоты, выделенной из мочи пациенток с РНИНМП, определяли гемолитическую активность (Га) на Blood Agar («HiMedia», Индия), антилизотическую активность (АЛА) [13], а также продукцию β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [14].

Статистическая обработка данных выполнена в среде «R Ver 3,7» («R Foundation for Statistical Computing», Австрия) с применением описательной и вариационной статистики. Связи между частотами изучаемых свойств проанализированы на основе расчета коэффициента взаимной сопряженности Пирсона (КВСП), а также коэффициента эмпирического корреляционного отношения (КЭКО). Различия признавались значимыми на уровне 5 % ($p < 0,05$).

Результаты. Из 169 пациенток с РНИНМП у 62 (36,7 %) из мочи выделялись грамотрицательные палочки. 61 штамм принадлежал к порядку *Enterobacteriales*, семейству *Enterobacteriaceae* – *E.coli* (46 штаммов (74,2 %)), *K. pneumoniae* (6 штаммов (9,7 %)), *K. aerogenes* (4 штамма (6,4 %)), *Citrobacter freundii* (1 штамм (1,6 %)); семейству *Morganellaceae* – *P. vulgaris* (2 штамма (3,2 %)), *M. morganii* (1 штамм (1,6 %)); семейству *Hafniaceae* – *H. alvei* (1 штамм (1,6 %)) и 1 штамм (1,6 %) относился к порядку *Aeromonadales*, семейству *Aeromonadaceae* и представлен видом *A. hydrophila*. Уровень бактериурии варьировался от 10^2 до 10^{26} КОЕ/мл (рис. 1).

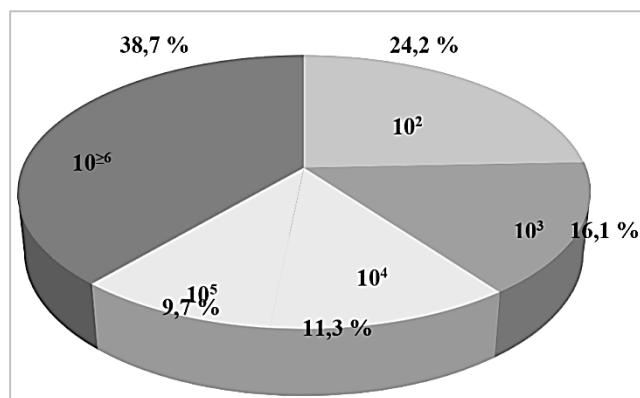


Рисунок 1. Распределение уровней бактериурии в моче
Figure 1. Distribution of bacteriuria levels in urine

Возраст пациенток с РНИМП колебался от 20 до 50 лет, средний их возраст составил $M \pm SD$: $33,3 \pm 9,2$ года. Подавляющее большинство женщин (93,6 %) были в возрасте от 20 до 40 лет. 4 и более рецидивов заболевания в год регистрировали у 42 (67,7 %) обследованных, 3 рецидива – у 20 (32,3%) пациенток. Длительность заболевания распределилась следующим образом: не менее 5 лет (22,6 %), 6–10 лет (24,2 %), более 10 лет (53,2 %). В общем анализе мочи у всех пациенток обнаружена лейкоцитурия: от 11 до 30^x (46,8 %), от 31 и выше в поле зрения (53,2 %). Из данных анамнеза установлено, что все пациентки неоднократно получали курсы антимикробной терапии, причем 60 (96,8 %) женщин из 62 периодически принимали препараты без назначения уролога, в подавляющем большинстве случаев (80,6 %) – фосфомицин.

У вышеназванных штаммов была проведена детекция изучаемых ГВ, а также их сочетаний в контексте определенного уровня бактериурии. Доминирующими ГВ являлись *papGII*, *feoB*, *fyuA*, *usp* как в целом, так и при конкретных уровнях бактериурии (рис. 2).

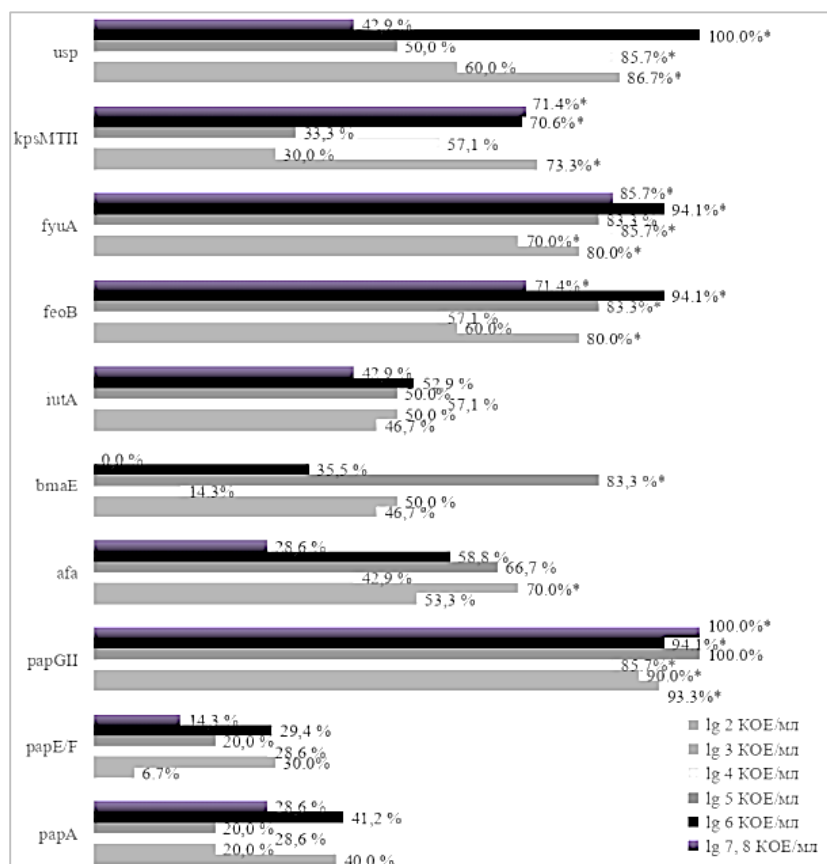


Рисунок 2. Частоты обнаружения генов факторов вирулентности при определенном уровне бактериурии (lg КОЕ/мл): * $p < 0,05$
Figure 2. Detection frequencies of virulence factor genes at a specific level of bacteriuria (lg CFU/ml): * $p < 0,05$

Из 62 штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных из мочи пациенток с изучаемой патологией, Га обладали 38 (61,3 %) штаммов. Бесспорно, возник вопрос о взаимосвязи между наличием Га и изучаемыми ГВ. При анализе полученных данных было получено 10 КВСп, однако достоверными являлись 5 (рис. 3). Причем достоверные связи обнаружены не только с доминирующими ГВ (feoB, fyuA, usp), но и с минорными – papA, kpsMIII.

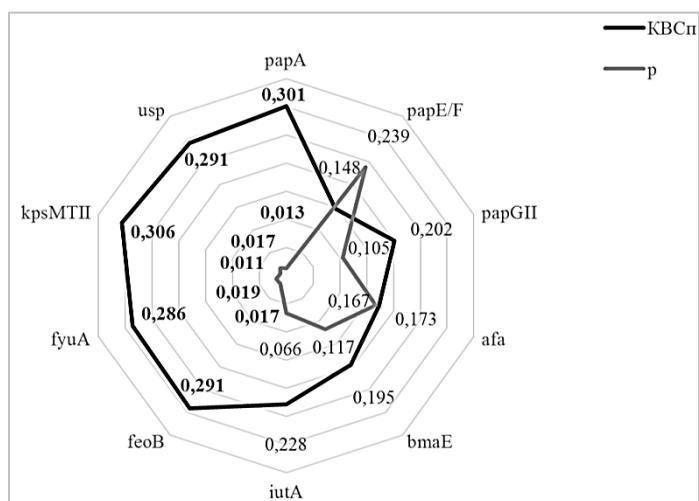


Рисунок 3. Коэффициенты взаимной сопряженности гемолитической активности с генами вирулентности

Figure 3. Contingency coefficients of hemolytic activity with virulence genes

При изучении данной взаимосвязи, но в контексте конкретного уровня бактериурии, были обнаружены достоверные корреляции при бактериурии 10^2 КОЕ/мл с ГВ bmaE и iutA (КВСп = 0,519, $p = 0,019$) и при бактериурии 10^3 КОЕ/мл Га была достоверно связана (КВСп = 0,548, $p = 0,038$) с ГВ kpsMIII.

АЛА регистрировали у всех 62 штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных из мочи пациенток с РНИНМП. Достоверно чаще ($p < 0,05$) обнаруживали средние значения (53,2 %), реже – высокие (29,1 %) и низкие (17,7 %). При изучении взаимосвязи АЛА и ГВ в целом получено 10 КЭКО (рис. 4), из них достоверными являлись 3: для ГВ pap A (КЭ = 0,627, $p = 0,02$), afa (КЭКО = 0,292, $p = 0,033$), fyuA (КЭКО = 0,382, $p = 0,016$).

Из 62 штаммов у 21 (33,9 %) выявлена взаимосвязь между наличием ГВ papA и показателями АЛА. Причем из 21 штамма у 15 (24,2 %) регистрировали высокие значения АЛА. Связь АЛА с обнаружением ГВ afa выявлена у 35 (56,5 %) штаммов, в основном со средними (60,0 %) и реже с высокими (31,4 %) показателями. Связь изучаемого признака с ГВ fyuA зарегистрирована у 52 (83,9 %) штаммов, в основном со средними показателями (62,2 %).

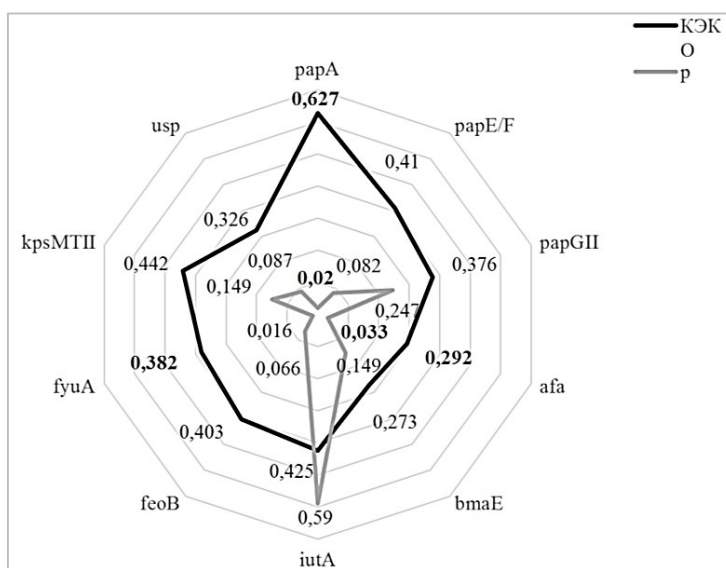


Рисунок 4. Корреляции между наличием антилизозимной активности и генами вирулентности

Figure 4. Correlations between the presence of antilysozyme activity and virulence genes

Таким образом, достоверная взаимосвязь АЛА с тремя ГВ распределилась по вектору нарастания: *papA* (33,9 %) → *afa* (56,5 %) → *fyuA* → (83,9 %). Достоверных связей между изучаемыми признаками в контексте конкретных уровней бактериурии не выявлено.

35 (56,5 %) штаммов из 62 продуцировали БЛРС. Обнаружено 2 достоверных КВСп между продукцией БЛРС и наличием ГВ *papA* (КВСп = 0,293, $p = 0,016$) и *fyuA* (КВСп = 0,242, $p = 0,04$).

Однако при изучении данных взаимосвязей, но в контексте определенного уровня бактериурии только при минимальном (10^2 КОЕ/мл) значении бактериурии обнаружены 3 достоверных КВСп также с ГВ *fyuA* (КВСп = 0,471, $p = 0,039$) и двумя другими ГВ: *bmaE* (КВСп = 0,519, $p = 0,019$) и *feoB* (КВСп = 0,471, $p = 0,039$).

Таким образом, достоверные корреляционные связи между наличием Га у грамотригативных бактерий были обнаружены с пятью ГВ (*feoB*, *fyuA*, *usp*, *papA*, *kpsMTII*), для АЛА – с тремя ГВ (*papA*, *afa*, *fyuA*), продукция БЛРС была значимо связана с наличием двух ГВ (*papA* и *fyuA*).

Общими ГВ, для которых обнаружена взаимосвязь с Га, АЛА и продукцией БЛРС, были *papA* и *fyuA*, ответственные за адгезию и всасывание железа (рис. 5).

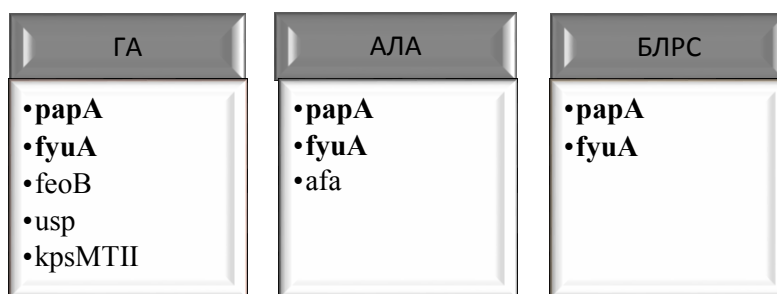


Рисунок 5. Достоверные корреляционные связи между наличием Га, АЛА, продукцией БЛРС и ГВ
Figure 5. Reliable correlations between the presence of hemolytic activity, ALA, production of ESBL and VG

Обсуждение. РНИНМП являются наиболее распространенными инфекционно-воспалительными заболеваниями у женщин, тяжесть которых варьирует в зависимости от степени вирулентности бактерий и восприимчивости макроорганизма [15–17]. Хронизация и рецидивирующий характер заболевания с большей долей вероятности связаны с персистентным и патогенным потенциалом микроорганизмов [18, 19].

Из 62 грамотригативных бактерий, выделенных из мочи пациенток с РНИНМП, Га обладали 38 (61,3 %). В данной работе Га определялась на Blood Agar без детекции соответствующих ГВ, в частности *hly*. В исследовании Н. Ghazvini et al. (2019) у *E. coli*, выделенных из мочи амбулаторных пациентов, *hly* присутствовал в 10,6 % [20]. Однако в данной работе отсутствует информация о том, были ли эти пациенты с острым или рецидивирующим циститом, какова продолжительность заболевания, частота рецидивов в год и т.д.

АЛА, встречающаяся преимущественно у грамотригативных бактерий (от 88,0 до 100,0 %) достаточно подробно изучена на рубеже XX и XXI веков [21, 6]. Смысловая нагрузка АЛА заключается в дополнительном факторе выживания, в частности, в нижних мочевых путях при РНИНМП. В нашем исследовании все выделенные из мочи штаммы ($n = 62$) грамотригативных бактерий обладали АЛА с различной степенью экспрессии исследуемого признака и доминированием (53,2 %) средних значений. Была обнаружена достоверная взаимосвязь АЛА с тремя ГВ: *papA*, *afa* и *fyuA*. Причем два первых ГВ ответственны за адгезию микроорганизмов и известны как медиаторы начальных взаимодействий инфекционно-воспалительного процесса в мочевых путях [22].

В представленной работе 56,5 % штаммов грамотригативных бактерий продуцировали БЛРС, что коррелирует с результатами Х. Qin et al. (2013) [23]. Авторы указывают, что продукция БЛРС обладала наибольшей связью с генами, ответственными за адгезию. Нами получены достоверные взаимосвязи продукции БЛРС с ГВ *papA* и *fyuA*, то есть с генами, детерминирующими адгезию и синтез железа.

Данное исследование показало, что штаммы грамотригативных бактерий, выделенные из мочи пациенток репродуктивного возраста в основном с 4 и более рецидивами в год (67,7 %), с лейкоцитурией в общем анализе мочи и длительностью заболевания 6 и более лет (77,4 %), в подавляющем

большинстве случаев обладали Га (61,3 %), продукцией БЛРС (56,5 %), все штаммы обладали АЛА и имели изучаемые ГВ.

Обнаруженные достоверные корреляционные взаимосвязи между изучаемыми признаками и определенными ГВ с большой долей вероятности могут наблюдаться при хроническом и рецидивирующем течении заболевания. Наличие широкого спектра ГВ позволяет предположить, что лечение РНИНМП должно быть направлено прежде всего на повреждение факторов патогенности микроорганизмов, в частности, ответственных за ключевой этап – адгезию [22].

Когорта вошедших в исследование пациенток в 96,8 % случаев занималась самолечением, поэтому применение антимикробных препаратов при очередном эпизоде манифестации заболевания оказалось малоэффективным, о чем также свидетельствует верификация БЛРС-продуцирующих штаммов в моче.

В контексте сложности терапии пациенток с РНИНМП необходимо отметить, что «...цистит одно из наиболее распространенных заболеваний. Предполагается, что это простое, неосложненное состояние, которое легко разрешается. В 70,0 % случаев это действительно правда, но остается 30,0 %, ... а современные гадлайны адресованы к этим 70,0 %. Дальше будет хуже, поскольку небездумное использование больших данных угрожает усреднить определенную группу пациенток из рассмотрения...» [цит. по: 3].

Поэтому необходимы поиски альтернативных методов лечения данной патологии, которые уже ведутся, но многие находятся на доклинической стадии разработки [22]. Также необходимы исследования для разработки стратегии терапии РНИНМП, которая критическим образом не изменяла бы нормальную микробиоту мочи и мочевого пузыря, изучение которых началось в последнее десятилетие.

Заключение. У пациенток с рецидивирующей неосложненной инфекцией нижних мочевых путей выделенные из мочи штаммы грамотригативных бактерий в 61,3 % случаев обладали гемолитической активностью, которая достоверно связана с верификацией следующих генов вирулентности: *feoB*, *fyuA*, *usp*, *papA*, *kpsMTP*. Все штаммы обладали антилизоцимной активностью с доминированием средних показателей. Наличие антилизоцимной активности было достоверно связано с генами вирулентности *papA*, *afa* и *fyuA*. В-лактамазы расширенного спектра продуцировали 56,5 % штаммов, данный признак был достоверно сопряжен с наличием генов вирулентности *papA* и *fyuA*. Суммирование патогенного и персистентного потенциала у грамотригативных бактерий с большей долей вероятности может приводить к хроническому рецидивирующему характеру заболевания.

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

Disclosure. The authors declare that they have no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

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. Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов / под ред. Ю. Г. Аляева, О. И. Аполихина, Д. Ю. Пушкаря. Москва, 2022. 126 с.

2. Kärkkäinen U. M., Ikäheimo R., Katila M. L., Siitonen A. Recurrence of urinary tract infections in adult patients with community-acquired pyelonephritis caused by *E. coli*: a 1-year follow-up // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2000. Vol. 32, no. 5. P. 495–499. doi: 10.1080/003655400458767.

3. Malone-Lee J. *Cystitis. Unmasked*. 1st ed. London: TFM Publishing Ltd, 2021. 350 p.

4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands. URL: <https://uroweb.org/guidelines>

5. Naboka Y. L., Mavzyiutov A. R., Kogan M. I., Gudima I. A., Ivanov S. N., Naber K. G. Does *Escherichia coli* have pathogenic potential at a low level of bacteriuria in recurrent, uncomplicated urinary tract infection? // International Journal of Antimicrobial Agents. 2020. Vol. 56, no. 1. P. 105983. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105983.
6. Бухарин О. В., Вальшев А. В., Гильмутдинова Ф. Г. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. 477 с.
7. Карташова О. Л., Пашинина О. А., Пашкова Т. М., Гриценко В. А., Михайленко С. В. Биопрофили стафилококков разных видов, выделенных из секрета предстательной железы у мужчин с хроническим бактериальным простатитом // Тихоокеанский медицинский журнал. 2023. Т. 91, № 1. С. 70–74. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-70-74.
8. Flores-Oropeza M. A., Ochoa S. A., Cruz-Córdova A., Chavez-Tepecano R., Martínez-Peñañiel E., Rembao-Bojórquez D., Zavala-Vega S., Hernández-Castro R., Flores-Encarnacion M., Arellano-Galindo J., Vélez D., Xicohtencatl-Cortes J. Comparative genomic analysis of uropathogenic *Escherichia coli* strains from women with recurrent urinary tract infection // Frontiers in Microbiology. 2024. Vol. 24, no. 14. P. 1340427. doi: 10.3389/fmicb.2023.1340427.
9. Jiang L., Wang H., Luo L., Pang X., Liu T., Sun L., Zhang G. Urogenital microbiota-driven virulence factor genes associated with recurrent urinary tract infection // Frontiers in Microbiology. 2024. Vol. 7, no. 15. P. 1344716. doi: 10.3389/fmicb.2024.1344716.
10. Naziri Z., Derakhshandeh A., Hajirajabi M., Abbasi F., Moezzi M. S., Shirmohamadi S., Soffad A. Molecular typing and virulence characteristics of *Escherichia coli* strains isolated from hospital and community acquired urinary tract infections // Molecular Biology Reports. 2024. Vol. 51, no 1. P. 509. doi: 10.1007/s11033-024-09485-7.
11. Козлов Р. С., Меньшиков В. В., Михайлова В. С. Клинические рекомендации «Бактериологический анализ мочи». Москва, 2014. 33 с.
12. Коган М. И., Набока Ю. Л., Гудима И. А., Рымашевский А. Н., Воробьева Н. В., Рымашевский М. А. Микробиота свежевыделенной средней порции мочи у женщин в I триместре беременности (пилотное исследование) // Проблемы репродукции. 2023. Т. 29, № 5. С. 73–78. doi: 10.17116/repro20232905173
13. Бухарин О. В. Персистенция бактериальных патогенов как результат отношений в системе паразит-хозяин // Журнал микробиологии. 1997. № 4. С. 3–9.
14. Гиске К. Г., Мартинес-Мартинес Л., Кантон Р. Руководство EUCAST по выявлению механизмов резистентности и резистентности, имеющей особое клиническое и/или эпидемиологическое значение. Версия 2.01. Москва, 2017. 58 с.
15. Jalali H. R., Pourbakhsh A., Fallah F., Eslami G. Genotyping of virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* by PCR // Nova Biomedical. 2015. Vol. 3, no. 4. P. 177–181. doi: 10.22037/nbm.v3i4.8036.
16. Salvador E., Wagenlehner F., Köhler C. D., Mellmann A., Hacker J., Svanborg C. Comparison of asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* isolates from healthy individuals versus those from hospital patients shows that long-term bladder colonization selects for attenuated virulence phenotypes // Infection and Immunity. 2012. Vol. 80, no. 2. P. 668–678. doi: 10.1128/IAI.06191-11.
17. Wang M. C., Tseng C. C., Wu A. B., Lin W. H., Teng C. H., Yan J. J., Wu J. J. Bacterial characteristics and glycemic control in diabetic patients with *Escherichia coli* urinary tract infection // Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2013. Vol. 46, no. 1. P. 24–29. doi: 10.1016/j.jmii.2011.12.024.
18. Sabaté M., Moreno E., Pérez T., Andreu A., Prats G. Pathogenicity island markers in commensal and uropathogenic *Escherichia coli* isolates // Clinical Microbiology and Infection. 2006. Vol. 12, no. 9. P. 880–886. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01461.x.
19. Hadifar S., Moghoofei M., Nematollahi S., Ramazanzadeh R., Sedighi M., Salehi-Abargouei A., Miri A. Epidemiology of multidrug resistant uropathogenic *Escherichia coli* in Iran: a systematic review and meta-analysis // Japanese Journal of Infectious Diseases. 2017. Vol. 70, no. 1. P. 19–25. doi: 10.7883/yoken.JJID.2015.652.
20. Ghazvini H., Taheri K., Edalati E., Sedighi M., Mirkalantari S. Virulence factors and antimicrobial resistance in uropathogenic *Escherichiacoli* strains isolated from cystitis and pyelonephritis // Turkish Journal of Medical Sciences. 2019. Vol. 49, no. 1. P. 361–367. doi: 10.3906/sag-1805-100.
21. Бухарин О. В. Персистенция патогенных бактерий. Москва: Медицина, 1999. 367 с.
22. Govindarajan D. K., Kandaswamy K. Virulence factors of uropathogens and their role in host pathogen interactions // Cellular Surfing. 2022. Vol. 8. P. 100075. doi: 10.1016/j.tcs.w.2022.100075.
23. Qin X., Hu F., Wu S., Ye X., Zhu D., Zhang Y., Wang M. Comparison of adhesin genes and antimicrobial susceptibilities between uropathogenic and intestinal commensal *Escherichia coli* strains // PLoS One. 2013. Vol. 8, no. 4. P. e61169–e61169. doi: 10.1371/journal.pone.0061169.

References

1. Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii “Antimikrobnaya terapiya i profilaktika infektsiy pochek, mochevyvodyashchikh putey i muzhskikh polovykh organov” = Federal clinical guidelines “Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs”. Ed. by Yu. G. Alyaev, O. I. Apolikhin, D. Yu. Pushkar. Moscow; 2022: 126 p. (In Russ.).

2. Kärkkäinen U. M., Ikäheimo R., Katila M. L., Siitonen A. Recurrence of urinary tract infections in adult patients with community-acquired pyelonephritis caused by *E. coli*: a 1-year follow-up. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2000; 32 (5): 495–499. doi: 10.1080/003655400458767.
3. Malone-Lee J. *Cystitis. Unmasked*. 1st Edition. London: TFM; 2021: 350 p.
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands. URL: <https://uroweb.org/guidelines>.
5. Naboka Y. L., Mavzyiutov A. R., Kogan M. I., Gudima I. A., Ivanov S. N., Naber K. G. Does *Escherichia coli* have pathogenic potential at a low level of bacteriuria in recurrent, uncomplicated urinary tract infection? *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020; 56 (1): 105983. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105983.
6. Bukharin O. V., Valyshev A. V., Gilmutdinova F. G. *Ekologiya mikroorganizmov cheloveka = Ecology of human microorganisms*. Ekaterinburg: Ural Branch of the RAS; 2006: 477 p. (In Russ.)
7. Kartashova O. L., Pashinina O. A., Pashkova T. M., Gritsenko V. A., Mikhaylenko S. V. Bioprofiles of *Staphylococcus* spp. isolated from prostate secretion in men with chronic bacterial prostatitis. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2023; 91 (1): 70–74. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-70-74 (In Russ.).
8. Flores-Oropeza M. A., Ochoa S. A., Cruz-Córdova A., Chavez-Tepecano R., Martínez-Peñañiel E., Rembao-Bojórquez D., Zavala-Vega S., Hernández-Castro R., Flores-Encarnacion M., Arellano-Galindo J., Vélez D., Xicohtencatl-Cortes J. Comparative genomic analysis of uropathogenic *Escherichia coli* strains from women with recurrent urinary tract infection. *Frontiers in Microbiology*. 2024; 24 (14): 1340427. doi: 10.3389/fmicb.2023.1340427.
9. Jiang L., Wang H., Luo L., Pang X., Liu T., Sun L., Zhang G. Urogenital microbiota-driven virulence factor genes associated with recurrent urinary tract infection. *Frontiers in Microbiology*. 2024; 7 (15): 1344716. doi: 10.3389/fmicb.2024.1344716.
10. Nazirinaправлено Z., Derakhshandeh A., Hajirajabi M., Abbasi F., Moezzi M.S., Shirmohamadi Sosfad A. Molecular typing and virulence characteristics of *Escherichia coli* strains isolated from hospital and community acquired urinary tract infections. *Molecular Biology Reports*. 2024; 51 (1): 509. doi: 10.1007/s11033-024-09485-7.
11. Kozlov R. S., Menshikov V. V., Mikhaylova V. S. Clinical guidelines “Bacteriological analysis of urine” = Clinical guidelines “Bacteriological analysis of urine”. Moscow; 2014: 33 p. (In Russ.).
12. Kogan M. I., Naboka Yu. L., Gudima I. A., Rymashevskiy A. N., Vorob'eva N. V., Rymashevskiy M. A. Microbiota of freshly excreted midstream urine of women in the first trimester of pregnancy (pilot study). *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2023; 29 (5): 73–78. doi: 10.17116/repro20232905173 (In Russ.).
13. Bukharin O. V. Persistence of bacterial pathogens as a result of host-parasite relationships. *Zhurnal mikrobiologii = Journal of Microbiology*. 1997; 4: 3–9 (In Russ.).
14. Giske K. G., Martines-Martines L., Kanton R. EUCAST Guidelines for the identification of resistance mechanisms and resistance of particular clinical and/or epidemiological significance. Version 2.01. Moscow; 2017: 58 p. (In Russ.).
15. Jalali H. R., Pourbakhsh A., Fallah F., Eslami G. Genotyping of virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* by PCR. *Nova Biomedical*. 2015; 3 (4): 177–181. doi: 10.22037/nbm.v3i4.8036.
16. Salvador E., Wagenlehner F., Köhler C.D., Mellmann A., Hacker J., Svanborg C. Comparison of asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* isolates from healthy individuals versus those from hospital patients shows that long-term bladder colonization selects for attenuated virulence phenotypes. *Infection and Immunity*. 2012; 80 (2): 668–678. doi: 10.1128/IAI.06191-11.
17. Wang M. C., Tseng C. C., Wu A. B., Lin W. H., Teng C. H., Yan J. J., Wu J. J. Bacterial characteristics and glycemic control in diabetic patients with *Escherichia coli* urinary tract infection. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2013; 46 (1): 24–29. doi: 10.1016/j.jmii.2011.12.024
18. Sabaté M., Moreno E., Pérez T., Andreu A., Prats G. Pathogenicity island markers in commensal and uropathogenic *Escherichia coli* isolates. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006; 12 (9): 880–886. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01461.x.
19. Hadifar S., Moghoofei M., Nematollahi S., Ramazanzadeh R., Sedighi M., Salehi-Abargouei A., Miri A. Epidemiology of multidrug resistant uropathogenic *Escherichia coli* in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2017; 70 (1): 19–25. doi: 10.7883/yoken.JJID.2015.652.
20. Ghazvini H., Taheri K., Edalati E., Sedighi M., Mirkalantari S. Virulence factors and antimicrobial resistance in uropathogenic *Escherichiacoli* strains isolated from cystitis and pyelonephritis. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2019; 49 (1): 361–367. doi: 10.3906/sag-1805-100.
21. Bukharin O. V. *Persistentsiya patogennykh bakteriy = Persistence of pathogenic bacteria*. Moscow: Meditsina; 1999: 367 p. (In Russ.).
22. Govindarajan D. K., Kandaswamy K. Virulence factors of uropathogens and their role in host pathogen interactions. *Cellular Surfing*. 2022; 8: 100075. doi: 10.1016/j.tcsu.2022.100075.
23. Qin X., Hu F., Wu S., Ye X., Zhu D., Zhang Y., Wang M. Comparison of adhesin genes and antimicrobial susceptibilities between uropathogenic and intestinal commensal *Escherichia coli* strains. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e61169–e61169. doi: 10.1371/journal.pone.0061169.

Информация об авторах

Ю. Л. Набока, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0002-4808-7024, e-mail: nula33@mail.ru;

И. А. Гудима, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры микробиологии и вирусологии № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0003-0995-7848, e-mail: nagu22@mail.ru;

М. И. Коган, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (курс детской урологии-андрологии), заслуженный деятель науки РФ, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0002-1710-0169, e-mail: dept_kogan@mail.ru;

К. Т. Джалагония, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0003-4668-8704, e-mail: 7kseka7@mail.ru;

М. Л. Черницкая, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0002-3368-5240, e-mail: chernitskaia_ml@rostgmu.ru;

Е. В. Кудря, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0003-1360-8608, e-mail: kudryadom@yandex.ru;

Е. В. Иванникова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0002-1039-3341, e-mail: mitus21@mail.ru;

Н. Н. Белоглазова, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0002-6217-9953, e-mail: belo.nata1980@gmail.com.

Information about the authors

Yu. L. Naboka, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Rostov State Medical University. Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0002-4808-7024, e-mail: nula33@mail.ru;

I. A. Gudima, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department, Rostov State Medical University. Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0003-0995-7848, e-mail: nagu22@mail.ru;

M. I. Kogan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Honored Scientist of Russian Federation, Rostov State Medical University. Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0002-1710-0169, e-mail: dept_kogan@mail.ru;

K. T. Jalagoniya, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department, Rostov State Medical University. Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0003-4668-8704, e-mail: 7kseka7@mail.ru;

M. L. Chernitskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Rostov State Medical University. Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0002-3368-5240, e-mail: chernitskaia_ml@rostgmu.ru;

E. V. Kudrya, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department, Rostov State Medical University. Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0003-1360-8608, e-mail: kudryadom@yandex.ru;

E. V. Ivannikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Rostov State Medical University. Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0002-1039-3341, e-mail: mitus21@mail.ru;

N. N. Beloglasova, Assistant of the Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0002-6217-9953, e-mail: belo.nata1980@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 13.11.2024; одобрена после рецензирования 23.06.2025; принята к публикации 29.10.2025.

The article was submitted 13.11.2024; approved after reviewing 23.06.2025; accepted for publication 29.10.2025.

ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ В ПРАКТИКУ

Научная статья

УДК 615.468.6:577.1

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-88-100>

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

СОВРЕМЕННЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЙ ШОВНЫЙ МАТЕРИАЛ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

**Артём Михайлович Морозов, Алексей Николаевич Сергеев,
Эльшад Магомедович Аскеров, Владислав Сергеевич Богочанов,
Елизавета Игоревна Нилова, Дарья Андреевна Дмитриева**
Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

Аннотация. Целью настоящего исследования было выявление ключевых проблем и перспектив развития биологически активных шовных материалов. Проведён анализ современных отечественных и зарубежных литературных источников по данной теме. Одной из основных трудностей остаётся создание универсального шовного материала, который сочетал бы преимущества существующих решений при отсутствии их недостатков. Текущие разработки, такие как «Тверан» («Волоть», Россия) или сочетание полипропилена и полигликолевой кислоты с фторхинолонами, показывают высокую эффективность, однако их использование сопряжено с риском развития антибиотикорезистентности. Данная проблема становится всё более актуальной вследствие появления устойчивых штаммов микроорганизмов. Дополнительные ограничения включают гидрофобность нитей, а также отсутствие функциональных групп для иммобилизации активных соединений на поверхности шовного материала. Решение данных вопросов может значительно повысить эффективность и безопасность шовных материалов.

Ключевые слова: шовный материал, хирургия, «Капрогент», «Никант», «Тверан», биологически активный шовный материал, антибиотикорезистентность, полипропилен, фторхинолоны

Для цитирования: Морозов А. М., Сергеев А. Н., Аскеров Э. М., Богочанов В. С., Нилова Е. И., Дмитриева Д. А. Современный биологически активный шовный материал: проблемы и перспективы // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 3. С. 88–100. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-88-100>.

SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS INTO PRACTICE

Review article

MODERN BIOLOGICALLY ACTIVE SUTURE MATERIAL: PROBLEMS AND PROSPECTS

**Artem M. Morozov, Alexey N. Sergeev, Elshad M. Askerov,
Vladislav S. Bogochanov, Elizaveta I. Nilova, Darya A. Dmitrieva**
Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract. The aim of this study was to identify the key problems and prospects for the development of biologically active suture materials. Modern domestic and foreign literature sources on this topic were analyzed. One of the main difficulties remains the creation of a universal suture material that would combine the advantages of existing solutions without their disadvantages. Current developments, such as “Tveran” (“Volot”, Russia) or combination of polypropylene and polyglycolic acid with fluoroquinolones, show high efficiency, but their use is associated with the risk of antibiotic resistance development. This problem is becoming increasingly important due to the emergence of resistant strains of microorganisms. Additional limitations include the hydrophobicity of filaments, as well as the lack of functional groups for immobilization of active compounds on the surface of the suture material. Addressing these issues can significantly improve the efficiency and safety of suture materials.

Key words: suture material, surgery, “Caprogent”, “Nikant”, “Tveran”, biologically active suture material, antibiotic resistance, polypropylene, fluoroquinolones

Введение. Проблема соединения тканей в хирургической практике не теряет актуальности. С этой целью используются самые разные способы соединения (хирургический клей, костный цемент, металлические скобки и т. д.), однако в настоящее время основным методом остаётся использование хирургических швов, которые накладываются при помощи специальных рассасывающихся и нерассасывающихся нитей [1]. Вместе с тем шовный материал, применяемый в хирургической практике, имеет определенный ряд недостатков, среди которых можно выделить удлинение продолжительности времени, затрачиваемого на лечение больного, повышение финансовых расходов, отрицательный косметический результат. Помимо этого, стоит отметить достаточно высокий процент развития послеоперационных осложнений, включающих в себя инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), в особенности у пациентов с сопутствующими инфекциями или хроническими заболеваниями, а также пациентов пожилого возраста, поскольку регенераторные способности их организма значительно снижены. ИОХВ занимает значительное место среди послеоперационных осложнений у пациентов хирургического профиля, что говорит об актуальности проблемы профилактики ИОХВ в современной хирургии. Сегодня все более значимой становится потребность в разработке совершенного шовного материала, благодаря которому возможно повлиять на снижение риска возникновения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений [2, 3].

Биологически активный шовный материал (БАШМ) – это комплексные нити, имеющие в составе различные вещества, способные при имплантации в ткани организма оказывать определенное как местное, так и общее воздействие на организм пациента (чаще всего антимикробное). Достижения современной химической и фармацевтической промышленности дают возможность разработать БАШМ, которые могут противостоять развитию послеоперационных инфекционных гнойно-воспалительных осложнений области раневой поверхности, улучшать процессы репарации в тканях, при этом не оказывая отрицательного влияния на организм [4, 5].

Наиболее важным направлением хирургии в области профилактики послеоперационных осложнений инфекционно-воспалительного характера является постоянное совершенствование способов и методов соединения тканей, а также поиск и создание абсолютно нового шовного материала, в особенности содержащего антисептические и антибактериальные препараты. На данный момент доказана эффективность таких БАШМ, как:

- Vicryl plus (“Ethicon”, США), включающий в себя антисептическое покрытие из триклозана;
- «Капрогент» («Линтекс», Россия), содержащий на поверхности нитей антибиотик аминогликозидного ряда гентамицин;
- «Никант» («Волоть», Россия), на поверхности которого помимо гентамицина имеется тетрациклиновый антибиотик доксициклин;
- «Тверан» («Волоть», Россия), включающий в себя ципрофлоксацин (антибиотик из группы фторхинолонов) и германийорганическое соединение Астрагерм.

В ходе отдельных экспериментальных работ была доказана высокая противомикробная и репаративная активность шовных материалов «Даклон» («Футберг», Беларусь) и «ПГА полигликвид» («Футберг», Беларусь), модифицированных в ходе эксперимента левофлоксацином и ципрофлоксацином, а также нитей с наночастицами серебра и дополнительными компонентами (например, гиперразветвленного полилизина и прополиса). В опытах, проведенных *in vivo* и *in vitro*, были изучены антибактериальные свойства шовных материалов по отношению к таким микроорганизмам, как *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* [6].

Исследования регенераторных и репаративных процессов в послеоперационных ранах и межкишечных анастомозах показали явное превосходство БАШМ комплексного действия по сравнению с классическими [7].

Таким образом, выявлена необходимость активной разработки БАШМ в сфере фармацевтической промышленности с последующим тестированием новых видов нитей, которые соответствовали бы определённым требованиям для их дальнейшего широкого внедрения в хирургическую практику.

Цель: выявить основные проблемы и перспективы применения и развития современного биологически активного шовного материала.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ актуальных отечественных и зарубежных источников литературы, расположенных на платформах ELibrary, PubMed и Medscape и раскрывающих проблему разработки и применения БАШМ.

Результаты и их обсуждение. Исследования в области БАШМ ведутся с 1980-х гг. Описаны попытки разработки шовных материалов, модифицированных различными биологически активными агентами, среди которых были дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) [8], лекарственные препараты [9], антитела [10], белки [11–13], факторы роста [14], а также молекулы различных металлов и их соединений (в основном молекул серебра) [15–18].

Первый крупный прорыв в данной области осуществлен в 2002 г., когда был разработан антибактериальный шовный материал полиглактин 910 (“Vicryl Plus”, “Ethicon”, США) с антисептическим покрытием, в роли которого выступал триклозан. Исследования показали, что при его применении отмечалось подавление роста исследуемых бактерий (*Staphylococcus epidermidis* и *St. aureus*) в диапазоне диаметра шва [19]. Проведённые исследования этого шовного материала на лабораторных животных показали его преимущества в аспекте снижения обсемененности раны бактериями и угнетения широкого спектра возбудителей ИОХВ, при этом не изменялись физические свойства шовного материала и не оказывалось влияние на процесс заживления раны [20, 21]. Последние работы показывают, что данный шовный материал можно смело применять в таких областях хирургии, как герниопластика [22], челюстно-лицевая хирургия [23], кардиохирургия [24], колоректальная хирургия [25], стоматология [26] и других. Стоит отметить, что в некоторых исследованиях стоматологического профиля наблюдалось отсутствие значимой эффективности “Vicryl Plus” (“Ethicon”, США) по сравнению с традиционными немикробными шовными материалами [27, 28].

Еще одним перспективным направлением является использование наночастиц серебра в качестве покрытия для шовного материала, поскольку они обладают достаточно выраженным антимикробным эффектом и способствуют ускорению регенерации, стимулируют раннее наступление пролиферативной стадии воспаления [29–31]. В работах отмечена эффективность разработанного длительного покрытия для хирургического шва, состоящего из наночастиц серебра и гиперразветвленного полилизина. Исследования показали, что адгезия *E. coli* и *St. aureus* при применении швов с таким покрытием снижалась более чем на 99,5 %, что свидетельствует о достаточно выраженном антимикробном эффекте. При этом отсутствовал цитотоксический эффект покрытия на фибробласты, что не препятствовало регенераторным способностям организма [32, 33]. В другой работе изучалась комбинация биогенных наночастиц серебра и прополиса, обладающего противовоспалительными и ранозаживляющими свойствами, а также антимикробной активностью в отношении некоторых штаммов микроорганизмов [34–36]. Сочетание прополиса с наночастицами серебра показало выраженную антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также обладало хорошим регенераторным эффектом за счёт биосовместимости с культурой клеток фибробластов [37].

В настоящее время проводятся исследования в отношении создания полимерных покрытий с гексагональными доменами, легированными наночастицами серебра с помощью эксимерного лазера на поверхности полиэфирэфиркетона. Антибактериальные тесты таких покрытий показали эффективность в отношении *E. coli* и *St. aureus*, однако выявили умеренное цитотоксическое воздействие в отношении фибробластов лёгких, что указывает на необходимость дальнейшего модифицирования покрытия. В будущем такое комбинированное покрытие можно будет использовать не только в отношении шовного материала, но и в качестве покрытия для мочевых и сосудистых катетеров, медицинского пластика и других объектов, которые помещаются в организм пациента на относительно долгий срок [38–40]. Из исследований последних лет также стоит отметить шовный материал с модификацией цинк-замещённым гидроксипатитом кальция с арговитом (препаратом, содержащим серебро). Этот шовный материал показал высокую антибактериальную активность против *E. coli* и *St. aureus*; дальнейшие исследования на данный момент отсутствуют [41].

Активно ведутся исследования в области шовных материалов с лекарственным покрытием, которое способно постепенно высвобождаться по мере пребывания в ране. Данное покрытие обычно используют для плетёных швов, так как они способны к высокой адгезии бактерий и дальнейшей их концентрации на поверхности материала, что значительно повышает риск инфицирования раневой поверхности, в том числе риск развития ИОХВ [42]. К таким шовным материалам относятся:

- «Капрогент» («Линтекс», Россия) – нерассасывающийся плетёный материал из капроновых (полиамидных) нитей, покрытых гентамицином;

- «Никант» («Волоть», Россия) – нерассасывающийся материал, покрытый антибиотиками доксициклином и гентамицином, которые ингибируют 30S-субъединицы рибосом бактерии [43–45];
- «Тверан» («Волоть», Россия) – комплексный материал, основа которого – поликапроамидное волокно с полимерным покрытием из 2 % высокомолекулярного хитозана, содержащий 4 % ципрофлоксацин и 1 % препарат из группы германийорганических соединений «Астрагерм».

Ципрофлоксацин подавляет бактериальную ДНК-гиразу, нарушая синтез ДНК, рост и деление бактерий, а также вызывает значительные морфологические изменения и быструю гибель бактериальной клетки. Также отмечено, что ускорению данного процесса способствуют хитозан и астрагерм, которые обладают противовоспалительным и ранозаживляющим эффектом [46, 47].

В литературных источниках описаны исследования в области комбинирования шовных материалов «Даклон» («Футберг», Беларусь) и «ПГА полигликолид» («Футберг», Беларусь) с акриловой кислотой путём радиационной прививочной полимеризации и последующим добавлением на их поверхность антибактериальных препаратов, относящихся к группе фторхинолонов (левофлоксацин и ципрофлоксацин). В работе А. С. Князюк и соавт. проводилось сравнение выраженности и продолжительности антибактериального действия монофиламентных полипропиленовых нитей и полифиламентных нитей из полигликолевой кислоты, модифицированных антибиотик-содержащим покрытием. В исследование вошли такие модифицированные шовные материалы, как материалы “Vicryl Plus” (“Ethicon”, США), «Капрогент» («Линтекс», Россия), «Никант» («Волоть», Россия), «Тверан» («Волоть», Россия), а также традиционные нити, широко использующиеся в практической хирургической деятельности. Исследование проводили на экспериментальных микроорганизмах: *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. Результаты продемонстрировали высокую антимикробную активность у экспериментальных швов по сравнению с немодифицированными волокнами [48]. Такой шовный материал может применяться при операциях на органах и тканях в условиях повышенной бактериальной обсеменённости, особенно при повышении риска вторичного инфицирования раны, а также при различного рода политравмах и в хирургии экстренного профиля с целью профилактики и борьбы с ИОХВ [49, 50]. Также из относительно недавних исследований стоит отметить шовный материал, покрытый 20 % антисептиком мирамистином (бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорида моногидрат), показавшим эффективность как в доклинических, так и в клинических исследованиях [51–53].

Перспективным направлением в разработке шовных материалов являются электроспиннинговые волокна с фотодинамической активностью. Данные материалы содержат встроенные фотосенсibilизаторы, которые под воздействием света выделяют активные формы кислорода, обладая направленным антибактериальным эффектом, что подтверждено экспериментальными данными. При этом риск воздействия на клетки и ткани организма остаётся минимальным [54].

Основной проблемой современного БАШМ до сих пор является создание «идеального» шовного материала, который сочетал бы преимущества всех вышеописанных шовных материалов, исключая при этом их недостатки. Существующий в настоящее время «Тверан» («Волоть», Россия), а также сочетания полипропилена и полигликолевой кислоты с фторхинолонами показывают высокую эффективность, однако она может иметь тенденцию к снижению, поскольку частое использование антибактериальных препаратов в качестве биологически активного вещества может приводить к развитию антибиотикорезистентности бактерий. Данный вопрос уже сейчас стоит достаточно остро [55, 56], поскольку как в некоторых регионах, так и в целом по России и миру появляются микробные агенты, устойчивые к фторхинолонам [57, 58] и другим антибиотикам, используемым в составе различных БАШМ [59–61]. На данный момент существует несколько путей преодоления антибиотикорезистентности: комбинирование антибактериальных препаратов, ингибирование мутаций, химиосенсибилизация, иммунизация, бактериофагия, использование антимикробных пептидов, воздействие на плазмиды, влияние на механизмы патогенности, использование нанотехнологий (наночастицы оксида азота (II), серебра, селена) [62–64]. Из недавних исследований стоит отметить шовный материал из производного пиримидина – 2-метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил) хиназолин-4(3H)-она, поскольку он продемонстрировал противомикробную активность, сопоставимую с цефтриаксоном, в отношении *Klebsiella pneumoniae* в условиях экспериментальной генерализованной клебсиеллёзной инфекции [65].

Стоит отметить факт наличия способности к гидрофобности некоторых шовных материалов, а также отсутствие у них таких химических функциональных групп, которые необходимы для образования связей с определёнными веществами. Таким образом, существуют затруднения, связанные с ограничением возможности прививания большинства биологически активных веществ на поверх-

ность современных синтетических шовных материалов. Решением данной проблемы могут стать особые гидрогели, которые обладают подходящими свойствами и представляют собой специфические полимеры, а также сополимерные соединения на основе акриламида, акриловой и метакриловой кислот и других производных акрила, способных увеличиваться в объеме при контакте с водой [66]. Из последних разработок можно отметить группу композитных гидрогелей «целлюлоза-полиакриламид» на основе матриц бактериальной и регенерированной растительной целлюлозы, в которые были интегрированы наночастицы оксида церия, продемонстрировавшие высокую антибактериальную активность в отношении различных инфекционных патогенов [67].

Также перспективным подходом является модификация поверхности нити при помощи прививочной полимеризации радиационно-индуцированным методом акриловой кислоты с последующей возможностью фиксации на поверхности шовного материала различных биомолекул (такой способ был применён в описанном ранее эксперименте с шовными материалами «Даклон» («Футберг», Беларусь) и «ПГА полигликолид» («Футберг», Беларусь)) [68].

Немаловажной проблемой является реакция самого организма человека на внедрение шовного материала, что может приводить к развитию асептического воспаления с дальнейшим присоединением бактериальной флоры, а также к ухудшению самочувствия пациента. В данном случае хорошую эффективность демонстрирует шовный материал на основе никелида титана, обладающий противовоспалительными свойствами [69–72].

Заключение. В настоящее время основными проблемами применения современного биологически активного шовного материала являются: возможная антибиотикорезистентность микробных агентов к компонентам нитей, которая присутствует у различных штаммов как в отдельных регионах, так и повсеместно; гидрофобность нитей и отсутствие соответствующих функциональных групп для связывания соединений, что ограничивает возможность иммобилизовать другие компоненты на поверхности шовного материала. Следовательно, актуальным направлением является создание «идеального» шовного материала, который сочетал бы в себе преимущества всех созданных ранее биологически активных шовных материалов, а также оказывал минимальное отрицательное влияние как на раневую поверхность, так и на организм в целом. Помимо этого, он должен быть экономически выгодным в производстве и как можно более доступным в экономическом аспекте для практического здравоохранения, что будет способствовать снижению количества случаев развития инфекции области хирургического вмешательства и тяжёлых послеоперационных осложнений, которые непосредственно связаны с инфицированием хирургической раны или развитием чрезмерной воспалительной реакции и острым ответом организма на повреждение тканей.

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. А. М. Морозов, А. Н. Сергеев: руководство, управление проектом, подготовка первоначального проекта. Э. М. Аскеров: рецензирование и редактирование. А. М. Морозов, В. С. Богочанов: дизайн. Е. И. Нилова, Д. А. Дмитриева: сбор, анализ и интерпретация результатов работы.

Authors contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMUE criteria. A. M. Morozov, A. N. Sergeev: leadership, project management, preparation of the initial project. E. M. Askerov: reviewing and editing. A. M. Morozov, V. S. Bogochanov: design. E. I. Nilova, D. A. Dmitrieva: collection, analysis and interpretation of work results.

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. Khil M. S., Cha D. I., Kim H. Y., Kim I. S., Bhattarai N. Electrospun nanofibrous polyurethane membrane as wound dressing // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2003. Vol. 67 (2). P. 675–679. doi: 10.1002/jbm.b.10058.
2. Морозов А. М., Сергеев А. Н., Сергеев Н. А., Рыжова Т. С., Пахомов М. А. Диагностика и профилактика инфекционных осложнений области хирургического вмешательства // *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2021 Т. 1. С. 54–58. doi: 10.52246/1606-8157_2021_26_1_54.
3. Kurtz S. M., Lau E., Watson H., Schmier J. K., Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States // *The Journal of arthroplasty*. 2012. Vol. 27 (8). P. 61–65. e1. doi: 10.1016/j.arth.2012.02.022.

4. Сергеев А. Н., Морозов А. М., Аскеров Э. М., Сергеев Н. А., Армасов А. Р., Исаев Ю. А. Методы локальной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства // Казанский медицинский журнал. 2020. Т. 2. С. 243–248. doi: 10.17816/KMJ2020-243.
5. Edmiston C. E. J., Spencer M., Lewis B. D., Brown K. R., Rossi P. J., Henen C. R., Smith H. D., Seabrook G. R. Reducing the risk of surgical site infections: did we really think that SCIP was going to lead us to the promised land? // *Surgical Infections*. 2011. Vol. 12 (3). P. 169–177. doi: 10.1089/sur.2011.036.
6. Фёдоров П. Г., Аршакян В. А., Гюнтер В. Э., Штофин С. Г., Самарцев В. А. Современные шовные материалы (обзор литературы) // *Acta Biomedica Scientifica*. 2017. Vol. 6. P. 157–162. doi: 10.12737/article_5a0a8e626adf33.46655939.
7. Ford H. R., Jones P., Gaines B., Reblock K., Simpkins D. L. Intraoperative handling and wound healing: controlled clinical trial comparing coated VICRYL® Plus antibacterial suture (coated polyglactin 910 suture with triclosan) with coated VICRYL® suture (coated polyglactin 910 suture) // *Surgical Infections*. 2005. Vol. 6 (3). P. 313–321. doi: 10.1089/sur.2005.6.313.
8. Labhassetwar V., Bonadio J., Goldstein S., Chen W., Levy R. J. A DNA controlled-release coating for gene transfer: Transfection in skeletal and cardiac muscle // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1998. Vol. 87. P. 1347–1350. doi: 10.1021/js980077+.
9. Loh A. Controlled Release of Drugs from Surgical Suture // Massachusetts: Institute of Technology. 1987. P. 9–39. doi: 1721.1/14960.
10. Shibuya T. Y., Wei W.-Z., Zormeier M., Ensley J., Sakr W., Mathog R. H., Meleca R. J., Yoo G., June C. H., Levine B., Lum L. G. Anti-CD3/anti-CD28 monoclonal antibody – coated suture enhances the immune response of patients with head and neck squamous cell carcinoma // *Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 1999. Vol. 125. P. 1229–1234. doi:10.1001/archotol.125.11.1229.
11. Shibuya T. Y., Kim S., Nguyen K., Parikh P., Wadhwa A., Brockardt C., Do J. Covalent linking of proteins and cytokines to suture: Enhancing the immune response of head and neck cancer patients // *Laryngoscope*. 2003. Vol. 113. P. 1870–1884. doi: 10.1097/00005537-200311000-00004.
12. Lee J. S., Lu Y., Baer G. S., Markel M. D., Murphy W. L. Controllable protein delivery from coated surgical sutures // *Journal of Materials Chemistry*. 2010. Vol. 20. P. 8894–8903. doi: 10.1039/C0JM01389G.
13. Horvathy D. B., Vacz G., Cseleny ak A., Weszl M., Kiss L., Lacza Z. Albumin-coated bioactive suture for cell transplantation // *Surgical Innovation*. 2013. Vol. 20. P. 249–255. doi: 10.1177/1553350612451353.
14. Cummings S. H., Grande D. A., Hee C. K., Kestler H. K., Roden C. M., Shah N. V., Razzano P., Dines D. M., Chahine N. O., Dines J. S. Effect of recombinant human platelet-derived growth factor-BB-coated sutures on Achilles tendon healing in a rat model: A histological and biomechanical study // *Journal of Tissue Engineering*. 2012. Vol. 3. P. 1–9. doi: 10.1177/2041731412453577.
15. Blaker J., Nazhat S., Boccaccini A. Development and characterisation of silver-doped bioactive glass-coated sutures for tissue engineering and wound healing applications // *Biomaterials*. 2004. Vol. 25. P. 1319–1329. doi: 10.1016/j.biomaterials.2003.08.007.
16. Мелешко А. А., Афиногенова А. Г., Афиногенов Г. Е., Спиридонова А. А., Толстой В. П. Антибактериальные неорганические агенты: эффективность использования многокомпонентных систем // *Инфекция и иммунитет*. 2020. Т. 10 (4). С. 639–654. doi: 10.15789/2220-7619-AIA-1512.
17. Довнар Р. И., Васильков А. Ю., Соколова Т. Н., Бутенко И. Е., Смотрин С. М., Иоскевич Н. Н. Антибактериальное действие наночастиц серебра // *Новости хирургии*. 2022. Т. 30 (1)ю С. 38–45. doi: 10.18484/2305-0047.2022.1.38.
18. Кабешев Б. О. Серебро и нанотехнологии при профилактике развития инфекции области хирургического вмешательства // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2021. Т. 2 (26). С. 13–21.
19. Rothenburger S., Spangler D., Bhende S., Burkley D. In vitro antimicrobial evaluation of Coated VICRYL* Plus Antibacterial Suture (coated polyglactin 910 with triclosan) using zone of inhibition assays // *Surgical Infections*. 2002. Vol. 3. P. 79–87. doi: 10.1089/sur.2002.3.s1-79.
20. Шарков С. М., Исханова С. Р. Использование шовного материала с триклозановым покрытием как профилактика инфекций области хирургического вмешательства (обзор литературы). Раны и раневые инфекции // *Журнал имени профессора Б. М. Костюченко*. 2021. Т. 2. С. 28–32. doi: 10.25199/2408-9613-2021-8-2-28-32.
21. Edmiston C. E., Seabrook G. R., Goheen M. P., Krepel C. J., Johnson C. P., Lewis B. D., Brown K. R., Towne J. B. Bacterial adherence to surgical sutures: can antibacterial-coated sutures reduce the risk of microbial contamination // *Journal of The American College of Surgeons*. 2006. Vol. 203 (4). P. 481–489. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.06.026.
22. Grau J. M. S., Crespo M. T., Durántez F. D., Chaves C. R., Cartes J. A. M., Pérez F. D. Prevention of surgical infection using reabsorbable antibacterial suture (Vicryl Plus) versus reabsorbable conventional suture in hernioplasty. An experimental study in animals // *Cirugia Espan*. 2007. Vol. 86 (6). P. 324–329. doi: 10.1016/s0009-739x(07)71331-3.
23. Indhumathi M., Kumar S. Application of antibacterial suture materials in oral and maxillofacial surgery // *Drug Invention Today*. 2019. Vol. 12 (1). P. 108–113.

24. Sh M. E., Rahgozar S., Tajmiri G., Alizargar J., Mirsatari S. A. Microbiological Evaluation of the Antibacterial Vicryl Suture in the Mandibular Third Molar Extraction Surgery // *Journal Orofacial Science*. 2022. Vol. 14. P. 120–127. doi: 10.4103/jofs.jofs_131_22.
25. Nadafpour N., Montazeri M., Moradi M., Ahmadzadeh S., Etemadi A. Bacterial Colonization on Different Suture Materials Used in Oral Implantology: A Randomized Clinical Trial // *Frontiers in Dental Medicine*. 2021. Vol. 18 (25). P. 1–7. doi: 10.18502/fid.v18i25.6935.
26. Isik I., Selimen D., Senay S., Alhan C. Efficiency of antibacterial suture material in cardiac surgery: A double-blind randomized prospective study // *Heart Surgery Forum*. 2012. Vol. 15. P. 40–45. doi: 10.1532/HSF98.20111106.
27. Nakamura T., Kashimura N., Noji T., Suzuki O., Ambo Y., Nakamura F., Kishida A. Triclosan-coated sutures reduce the incidence of wound infections and the costs after colorectal surgery: A randomized controlled trial // *Surgery*. 2013. Vol. 153. P. 576–583. doi: 10.1016/j.surg.2012.11.018.
28. Zhang Q., Zhang C., Fang X., Luo X., Guo J. Biomaterial suture Vicryl Plus reduces wound-related complications // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018. Vol. 14. P. 1417–1421. doi: 10.2147/TCRM.S164658.
29. Кабешев Б. О., Бонцевич Д. Н., Васильков А. Ю., Шевченко Н. И. Антибактериальная активность шовного материала на основе капрона, модифицированного наночастицами серебра // *Здравоохранение (Минск)*. 2012. Т. 5. С. 13–15.
30. Кабешев Б. О., Зиновкин, Д. А., Бонцевич, Д. Н., Надыров, Э. А. Влияние хирургического шовного материала, модифицированного наночастицами серебра, на течение воспалительного раневого процесса in vivo в условиях микробной контаминации // *Проблемы здоровья и экологии*. 2014. Т. 2 (40). С. 109–115. doi: 10.51523/2708-6011.2014-11-2-23.
31. Кабешев Б. О., Бонцевич Д. Н., Васильков А. Ю. Исследование токсического воздействия шовного материала, модифицированного наночастицами серебра // *Проблемы здоровья и экологии*. 2011. Т. 4 (30). С. 151–154. doi: 10.51523/2708-6011.2011-8-4-29.
32. Ho C. H., Odermatt E. K., Berndt I., Tiller J. C. Long-term active antimicrobial coatings for surgical sutures based on silver nanoparticles and hyperbranched polylysine // *Journal of Biomaterial Science, Polymer Edition*. 2013. Vol. 24. P. 1589–1600. doi: 10.1080/09205063.2013.782803.
33. De Simone S., Gallo A., Paladini F., Sannino A., Pollini M. Development of silver nano-coatings on silk sutures as a novel approach against surgical infections // *Journal of Material Science: Materials in Medicine*. 2014. Vol. 25. P. 2205–2214. doi: 10.1007/s10856-014-5262-9.
34. Ramos A. F. N., Miranda J. D. Propolis: a review of its anti-inflammatory and healing actions // *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. 2007. Vol. 13 (4). P. 697–710. doi: 10.1590/S1678-91992007000400002.
35. do Nascimento T. G., Silva A. D. S., Lessa Constant P. B., da Silva S. A. S., Fidelis de Moura M. A. B., de Almeida C. P., Silva V. D. C., Wanderley A. B., Basílio Júnior I. D., Escodro P. B. Phytochemical screening, antioxidant and antibacterial activities of some commercial extract of propolis // *Journal of Apicultural Research*. 2018. Vol. 57 (2). P. 246–254. doi: 10.1080/00218839.2017.1412563.
36. Airen B., Sarkar P. A., Tomar U., Bishen K. A. Antibacterial effect of propolis derived from tribal region on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus acidophilus*: An in vitro study // *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2018. Vol. 36 (1). P. 48–52. doi: 10.4103/JISPPD.JISPPD_1128_17.
37. Baygar T. Characterization of silk sutures coated with propolis and biogenic silver nanoparticles (AgNPs); an eco-friendly solution with wound healing potential against surgical site infections (SSIs) // *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020. Vol. 50 (1). P. 258–266. doi: 10.3906/sag-1906-48.
38. Pryjmaková J., Vokatá B., Šlouf M., Hubáček T., Martínez-García P., Rebollar E., Slepíčka P., Siegel J. Silver-enriched microdomain patterns as advanced bactericidal coatings for polymer-based medical devices // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2024. Vol. 242. P. 114067. doi: 10.1016/j.colsurfb.2024.114067.
39. Sheiko N., Kékicheff P., Marie P., Schmutz M., Jacomine L., Perrin-Schmitt F. PEEK (polyether-etherketone)-coated nitinol wire: Film stability for biocompatibility applications // *Applied Surface Science*. 2016. Vol. 389. P. 651–665. doi: 10.1016/j.apsusc.2016.07.159.
40. Ma R., Tang T. Current strategies to improve the bioactivity of PEEK // *International Journal of Molecular Sciences*. 2014. Vol. 15 (4). P. 5426–5445. doi: 10.3390/ijms15045426.
41. Злобина О. В., Бугаева И. О., Глухова И. В., Глухова А. В., Пичхидзе С. Я. Экспериментальная модификация и исследование антибактериального хирургического шовного материала // *Сибирское медицинское обозрение*. 2023. Т. 1. С. 51–56. doi: 10.20333/25000136-2023-1-51-56.
42. Chen X., Hou D., Wang L., Zhang Q., Zou J., Sun G. Antibacterial surgical silk sutures using a high-performance slow-release carrier coating system // *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2015. Vol. 7. P. 22394–22403. doi: 10.1021/acsami.5b06239.
43. Зырянов С. К., Голуб А. В., Козлов Р. С. Доксициклин в современной клинической практике // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020. Т. 2. С. 21–28. doi: 10.36488/смач.2020.1.21-28.

44. Тер-Аветисянц И. А., Мирошниченко П. В., Хатхакумов С. С., Панфилкина Е. В. Влияние гентамицина на факторы резистентности иммунного организма // Евразийский союз ученых. 2016. Т. 3–5 (24). С. 143–146.
45. Скальская Н. Т., Дарвин В. В. Применение шовного материала с антибактериальным покрытием при резекции тонкой и толстой кишки // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17 (2). С. 8–16. doi: 10.35266/2949-3447-2024-2-1.
46. Антропова Г. А., Оконенко Т.И. Фармацевтическое информирование: фокус на фторхинолоны // Вестник Новгородского государственного университета. 2021. Т. 3 (124). С. 65–72. doi: 10.34680/2076-8052.2021.3(124).65-72.
47. Мохов Е. М., Сергеев А. Н., Кадыков В. А., Аскеров Э. М., Армасов А. Р., Любский И. В., Серов Е. В., Сахаров А. А., Сухов А. Д. Использование нового биологически активного хирургического шовного материала в клинической практике // Современные проблемы науки и образования. 2016. Т. 5. С. 159.
48. Князюк А. С., Бонцевич Д. Н., Шевченко Н. И. Сравнительная характеристика антибактериальной активности нового биологически активного шовного материала // Проблемы здоровья и экологии. 2017. Т. 4. С. 106–110.
49. Князюк А. С., Лызигов А. Н., Зиновкин Д. А., Надыров Э. А., Бонцевич Д. Н. Влияние нового антибактериального шовного материала на течение раневого процесса в эксперименте // Проблемы здоровья и экологии. 2015. Т. 1. С. 48–53. doi: 10.51523/2708-6011.2015-12-1-9.
50. Чубовский А. И. Обзор современных шовных материалов в абдоминальной хирургии // Colloquium-journal. 2020. Vol. 2 (54). P. 109–111. doi: 10.24411/2520-6990-2019-11239.
51. Мосолова А. В., Климова Л. Г., Суковатых Б. С., Затолокина М. А., Семькин Д. А., Затолокина Е. С. Оценка биоцидной активности нового шовного материала, импрегнированного мирамистином // Вестник ВолГМУ. 2021. Т. 1 (77). С. 31–35. doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-31-35.
52. Суковатых Б. С., Назаренко П. М., Мосолова А. В., Пашков В. М. Влияние антисептического покрытия мирамистином на прочность и растяжимость шовного материала // Вестник Национального медико-хирургического центра имени Н. И. Пирогова. 2023. Т. 18 (4). С. 103–105. doi: 10.25881/20728255_2023_18_4_103.
53. Суковатых Б. С., Мосолова А. В., Затолокина М. А., Дубонос А. А., Жуковский В. А., Анущенко Т. Ю. Экспериментально-клиническое обоснование применения шовного материала, импрегнированного мирамистином, в условиях распространенного перитонита // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2021. Т. 14 (4). С. 252–259. doi: 10.18499/2070-478X-2021-14-4-252-259.
54. Contreras A., Raхworthy M. J., Wood S., Tronci G. Hydrolytic degradability, cell tolerance and on-demand antibacterial effect of electrospun photodynamically active fibres // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12 (8)/ P. 711. doi: 10.3390/pharmaceutics12080711.
55. Маянский Н. А., Алябьева Н. М., Пономаренко О. А., Куличенко Т. В., Артемова И. В., Лазарева А. В., Бржозовская Е. А., Шамина О. В., Катосова Л. К. Динамика распространенности серотипов и антибиотикорезистентности носоглоточных пневмококков, выделенных у детей в 2010–2016 гг.: результаты ретроспективного когортного исследования // Вопросы современной педиатрии. 2017. Т. 5. С. 413–423. doi: 10.15690/vsp.v16i5.1806.
56. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А. Антибиотикорезистентность в современном мире // Педиатрическая фармакология. 2017. Т. 5. С. 341–354. doi: 10.15690/pf.v14i5.1782.
57. Subedi D., Vijay A. K., Kohli G. S., Rice S. A., Willcox M. Association between possession of ExoU and antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* // *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13 (9). e0204936. doi: 10.1371/journal.pone.0204936.
58. Ефименко Т. А., Терехова Л. П., Ефременкова О. В. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий // Антибиотики и химиотерапия. 2019. Т. 64. С. 5–6. doi: 10.24411/0235-2990-2019-10033.
59. Бочанова Е. Н., Бучко Е. О., Головина Н. И., Копытко Л. Н., Курц Е. М., Орлова К. Э., Сарматова Н. И., Торгунакова М. С. Антибиотикорезистентность *Pseudomonas aeruginosa* в ожоговом и гнойно-септическом центрах Красноярска // Современные проблемы науки и образования. 2019. Т. 2. С. 128.
60. Степин А. В. Структура возбудителей и основные проблемы антибиотикорезистентности при инфекции области хирургического вмешательства в кардиохирургии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. Т. 4. С. 359–366. doi: 10.36488/смас.2021.4.359-366.
61. Сергеев В. И., Кудрявцева Л. Г., Пегушина О. Г. Частота выявления и антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций у пациентов кардиохирургического стационара // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2022. Т. 1. С. 74–80. doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-74-80.
62. Маркелова Н. Н., Семёнова Е. Ф. Возможные пути преодоления антибиотикорезистентности нозокомиальных патогенов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* // Антибиотики и химиотерапия. 2018. Т. 63. С. 11–13.
63. Schairer D. O., Chouake J. S., Nosanchuk J. D., Friedman A. J. The potential of nitric oxide releasing therapies as antimicrobial agents // *Virulence*. 2012. Vol. 3 (3). P. 271–279. doi: doi.org/10.4161/viru.20328.
64. Chaudhary S., Mehta S. K. Selenium nanomaterials: applications in electronics, catalysis and sensors // *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2014. Vol. 14 (2). P. 1658–1674. doi: 10.1166/jnn.2014.9128.

65. Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Тюренок И. Н., Озеров А. А., Самотруева М. А. Оценка противомикробной активности пиримидинового соединения 2-метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил) хиазолин-4(3H)-он в отношении *Klebsiella pneumoniae* в условиях *in vivo* // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023. Т. 38 (1). С. 175–180. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-175-180.
66. Григорьева М. В. Полимерные системы с контролируемым высвобождением биологически активных соединений // Биотехнология. 2011. Т. 2. С. 9–23.
67. Gofman I. V., Buyanov A. L., Bozhkova S. A., Gordina E. M., Khripunov A. K., Ivan'kova E. M., Vlasova E. N., Yakimansky A. V., Baranchikov A. E., Ivanov V. K. New cellulose-polyacrylamide hydrogels containing nano-cerium oxide as new promising nanocomposite materials for biomedical applications // *Cellulose*. 2024. Vol. 31 (12). P. 7661–7683. doi: 10.1007/s10570-024-06088-0.
68. Князюк А. С., Бонцевич Д. Н., Поликарпов А. П., Пригожаева Л. М., Шевченко Н. И. Физические свойства нового антибактериального хирургического шовного материала // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. Т. 1. С. 94–97.
69. Стеблюк А. Н., Колесникова Н. В., Гюнтер В. Э., Церковная А. А., Гюнтер С. В., Кокорев О. В., Аникеев С. Г. Уровень локальной продукции цитокинов в условиях использования шовного материала из никелида титана при гипотензивных операциях в эксперименте // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. Т. 3. С. 121–125.
70. Аршакян В. А., Гюнтер В. Э., Штофин С. Г., Фёдоров П. Г., Самарцев В. А., Морозов Д. В. Пути совершенствования шовного материала в хирургии // *Acta Biomedica Scientifica*. 2017. Vol. 2, no. 6 (118). P. 193–197. doi: 10.12737/article_5a0a910977eca1.04637486.
71. Бондарев А. Б. Нитинол-никелид титана-сплавы с памятью формы: свойства, производство, применение // Научный аспект. 2019. Т. 3 (3). С. 351–361.
72. Медведев Ю. А., Шестакова Л. А., Усатов Д. А. Применение волокнистого никелида титана для заполнения остаточных костных полостей // Голова и шея. 2018. Т. 1. С. 15–17. doi: 10.25792/HN.2018.6.1.15–17.

References

1. Khil M. S., Cha D. I., Kim H. Y., Kim I. S., Bhattarai N. Electrospun nanofibrous polyurethane membrane as wound dressing. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2003; 67 (2): 675–679. doi: 10.1002/jbm.b.10058.
2. Morozov A.M., Sergeev A. N., Sergeev N. A., Ryzhova T. S., Pakhomov M. A. Diagnosis and prevention of infectious complications of surgical intervention. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2021; 1: 54–58. doi: 10.52246/1606-8157_2021_26_1_54 (in Russ.).
3. Kurtz S. M., Lau E., Watson H., Schmier J. K., Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *The Journal of arthroplasty*. 2012; 27 (8): 61–65.e1. doi: 10.1016/j.arth.2012.02.022.
4. Sergeev A. N., Morozov A. M., Askerov E. M., Sergeev N. A., Armasov A. R., Isaev Yu. A. Methods of local antimicrobial prevention of infection in the surgical intervention area. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2020; 2: 243–248. doi: 10.17816/KMJ2020-243 (in Russ.).
5. Edmiston C. E. J., Spencer M., Lewis B. D., Brown K. R., Rossi P. J., Henen C. R., Smith H. D., Seabrook G. R.. Reducing the risk of surgical site infections: did we really think that SCIP was going to lead us to the promised land? *Surgical Infections*. 2011; 12 (3): 169–177. doi: 10.1089/sur.2011.036.
6. Fedorov P. G., Arshakyan V. A., Gunter V. E., Shtofin S. G., Samartsev V. A. Modern suture materials (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2017; 6: 157–162. doi: 10.12737/article_5a0a8e626adf33.46655939 (in Russ.).
7. Ford H. R., Jones P., Gaines B., Reblock K., Simpkins D. L. Intraoperative handling and wound healing: controlled clinical trial comparing coated VICRYL® Plus antibacterial suture (coated polyglactin 910 suture with triclosan) with coated VICRYL® suture (coated polyglactin 910 suture). *Surgical infections*. 2005; 6 (3): 313–321. doi: 10.1089/sur.2005.6.313.
8. Labhasetwar V., Bonadio J., Goldstein S., Chen W., Levy R. J. A DNA controlled-release coating for gene transfer: Transfection in skeletal and cardiac muscle. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1998; 87: 1347–1350. doi: 10.1021/js980077+.
9. Loh A. Controlled Release of Drugs from Surgical Suture. Massachusetts: Institute of Technology. 1987; 9–39. doi: 1721.1/14960.
10. Shibuya T. Y., Wei W.-Z., Zormeier M., Ensley J., Sakr W., Mathog R. H., Meleca R. J., Yoo G., June C. H., Levine B., Lum L. G. Anti-CD3/anti-CD28 monoclonal antibody-coated suture enhances the immune response of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 1999; 125: 1229–1234. doi:10.1001/archotol.125.11.1229.
11. Shibuya T. Y., Kim S., Nguyen K., Parikh P., Wadhwa A., Brockardt C., Do J. Covalent linking of proteins and cytokines to suture: Enhancing the immune response of head and neck cancer patients. *Laryngoscope*. 2003; 113: 1870–1884. doi: 10.1097/00005537-200311000-00004.
12. Lee J. S., Lu Y., Baer G. S., Markel M. D., Murphy W. L. Controllable protein delivery from coated surgical sutures. *Journal of Materials Chemistry*. 2010; 20: 8894–8903. doi: 10.1039/C0JM01389G.

13. Horvathy D. B., Vacz G., Cseleny ak A., Weszl M., Kiss L., Lacza Z. Albumin-coated bioactive suture for cell transplantation. *Surgical Innovation*. 2013; 20: 249–255. doi: 10.1177/1553350612451353.
14. Cummings S. H., Grande D. A., Hee C. K., Kestler H. K., Roden C. M., Shah N. V., Razzano P., Dines D. M., Chahine N. O., Dines J. S. Effect of recombinant human platelet-derived growth factor-BB-coated sutures on Achilles tendon healing in a rat model: A histological and biomechanical study. *Journal of Tissue Engineering*. 2012; 3: 1–9. doi: 10.1177/2041731412453577.
15. Blaker J., Nazhat S., Boccaccini A. Development and characterisation of silver-doped bioactive glass-coated sutures for tissue engineering and wound healing applications. *Biomaterials*. 2004; 25: 1319–1329. doi: 10.1016/j.biomaterials.2003.08.007.
16. Meleshko A. A., Afinogenova A. G., Afinogenov G. E., Spiridonova A. A., Tolstoy V. P. Antibacterial inorganic agents: efficiency of using multicomponent systems. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020; 10 (4): 639–654. doi: 10.15789/2220-7619-AIA-1512 (in Russ.).
17. Dovnar R. I., Vasilkov A. Yu., Sakalova T. M., Butenko I. E., Smotryn S. M., Iaskevich N. N. Antibacterial Action of Silver Nanoparticles. *Novosti khirurgii = Surgery News*. 2022; 30 (1): 38–45. doi: 10.18484/2305-0047.2022.1.38 (in Russ.).
18. Kabeshev B. O. Silver and nanotechnologies in modification of suture material for prevention of surgical site infection. *Mediko-biologicheskiye problemy zhiznedejatelnosti = Medical and Biological Problems of Life Activity*. 2021; 2 (26): 13–21 (in Russ.).
19. Rothenburger S., Spangler D., Bhende S., Burkley D. In vitro antimicrobial evaluation of Coated VICRYL* Plus Antibacterial Suture (coated polyglactin 910 with triclosan) using zone of inhibition assays. *Surgical Infections*. 2002; 3: 79–87. doi: 10.1089/sur.2002.3.s1-79.
20. Sharkov S. M., Iskhanova S. R. The use of suture material with triclosan coating as prevention of infections in the surgical intervention area (literature review). *Rany i ranevye infektsii. Zhurnal imeni professora B. M. Kostyuchenka = Wounds and wound infections. Journal named after prof. B. M. Kostyuchenka*. 2021; 2: 28–32. doi: 10.25199/2408-9613-2021-8-2-28-32 (in Russ.).
21. Edmiston C. E., Seabrook G. R., Goheen M. P., Krepel C. J., Johnson C. P., Lewis B. D., Brown K. R., Towne J. B. Bacterial adherence to surgical sutures: can antibacterial-coated sutures reduce the risk of microbial contamination. *Journal of The American College of Surgeons*. 2006; 203 (4): 481–489. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.06.026.
22. Grau J. M. S., Crespo M. T., Durántez F. D., Chaves C. R., Cartes J. A. M., Pérez F. D. Prevention of surgical infection using reabsorbable antibacterial suture (Vicryl Plus) versus reabsorbable conventional suture in hernioplasty. An experimental study in animals. *Cirugia Espan*. 2007; 86 (6): 324–329. doi: 10.1016/s0009-739x(07)71331-3.
23. Indhumathi M., Kumar S. Application of antibacterial suture materials in oral and maxillofacial surgery. *Drug Invention Today*. 2019; 12 (1): 108–113.
24. Sh M. E., Rahgozar S., Tajmiri G., Alizargar J., Mirsatari S. A. Microbiological Evaluation of the Antibacterial Vicryl Suture in the Mandibular Third Molar Extraction Surgery. *Journal Orofacial Science*. 2022; 14: 120–127. doi: 10.4103/jofs.jofs_131_22.
25. Nadafpour N., Montazeri M., Moradi M., Ahmadzadeh S., Etemadi A. Bacterial Colonization on Different Suture Materials Used in Oral Implantology: A Randomized Clinical Trial. *Frontiers in Dental Medicine*. 2021; 18 (25): 1–7. doi: 10.18502/fid.v18i25.6935.
26. Isik I., Selimen D., Senay S., Alhan C. Efficiency of antibacterial suture material in cardiac surgery: A double-blind randomized prospective study. *Heart Surgery Forum*. 2012; 15: 40–45. doi: 10.1532/HSF98.20111106.
27. Nakamura T., Kashimura N., Noji T., Suzuki O., Ambo Y., Nakamura F., Kishida A. Triclosan-coated sutures reduce the incidence of wound infections and the costs after colorectal surgery: A randomized controlled trial. *Surgery*. 2013; 153: 576–583. doi: 10.1016/j.surg.2012.11.018.
28. Zhang Q., Zhang C., Fang X., Luo X., Guo J. Biomaterial suture Vicryl Plus reduces wound-related complications. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018; 14: 1417–1421. doi: 10.2147/TCRM.S164658.
29. Kabeshev B. O., Bontsevich D. N., Vasilkov A. Yu., Shevchenko N. I. Antimicrobial activity of polyamide based suture material modified by silver nanoparticles. *Zdravoozhanenie (Minsk) = Healthcare (Minsk)*. 2012; 5: 13–15 (In Russ.).
30. Kabeshev B. O., Zinovkin D. A., Bontsevich D. N., Nadyrov E. A. The effect of surgical suture material modified with silver nano-particles on the course of inflammatory wound process in vivo in microbial contamination. *Problemy zdorovya i ekologii = Health and Ecology Issues*. 2014; 2 (40): 109–115. doi: 10.51523/2708-6011.2014-11-2-23 (in Russ.).
31. Kabeshev B. O., Bontsevich D. N., Vasilkov A. Yu. Study of toxic effect on suture material modified by silver nanoparticles. *Problemy zdorovya i ekologii = Health and Ecology Issues*. 2011; 4 (30): 151–154. doi: 10.51523/2708-6011.2011-8-4-29 (in Russ.).
32. Ho C. H., Odermatt E. K., Berndt I., Tiller J. C. Long-term active antimicrobial coatings for surgical sutures based on silver nanoparticles and hyperbranched polylysine. *Journal of Biomaterial Science, Polymer Edition*. 2013; 24: 1589–1600. doi: 10.1080/09205063.2013.782803.
33. De Simone S., Gallo A., Paladini F., Sannino A., Pollini M. Development of silver nano-coatings on silk sutures as a novel approach against surgical infections. *Journal of Material Science: Materials in Medicine*. 2014; 25: 2205–2214. doi: 10.1007/s10856-014-5262-9.

34. Ramos A. F. N., Miranda J. D. Propolis: a review of its anti-inflammatory and healing actions. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. 2007; 13 (4): 697–710. doi: 10.1590/S1678-91992007000400002.
35. do Nascimento T. G., Silva A. D. S., Lessa Constant P. B., da Silva S. A. S., Fidelis de Moura M. A. B., Almeida C. P. de, Silva V. D. C., Wanderley A. B., Basílio Júnior I. D., Escodro P. B. Phytochemical screening, antioxidant and antibacterial activities of some commercial extract of propolis. *Journal of Apicultural Research*. 2018; 57 (2): 246–254. doi: 10.1080/00218839.2017.1412563.
36. Airen B., Sarkar P. A., Tomar U., Bishen K. A. Antibacterial effect of propolis derived from tribal region on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus acidophilus*: An in vitro study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2018; 36 (1): 48–52. doi: 10.4103/JISPPD.JISPPD_1128_17.
37. Baygar T. Characterization of silk sutures coated with propolis and biogenic silver nanoparticles (AgNPs); an eco-friendly solution with wound healing potential against surgical site infections (SSIs). *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020; 50 (1): 258–266. doi: 10.3906/sag-1906-48.
38. Pryjmaková J., Vokatá B., Šlouf M., Hubáček T., Martínez-García P., Rebollar E., Slepíčka P., Siegel J. Silver-enriched microdomain patterns as advanced bactericidal coatings for polymer-based medical devices. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2024; 242: 114067. doi: 10.1016/j.colsurfb.2024.114067.
39. Sheiko N., Kékicheff P., Marie P., Schmutz M., Jacomine L., Perrin-Schmitt F. PEEK (polyether-ether-ketone)-coated nitinol wire: Film stability for biocompatibility applications. *Applied Surface Science*. 2016; 389: 651–665. doi: 10.1016/j.apsusc.2016.07.159.
40. Ma R., Tang T. Current strategies to improve the bioactivity of PEEK. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014; 15 (4): 5426–5445. doi: 10.3390/ijms15045426.
41. Zlobina O. V., Bugaeva I. O., Glukhova I. V., Glukhova A. V., Pichkhidze S. Ya. Experimental modification and investigation of antibacterial surgical suture material. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2023; 1: 51–56. doi: 10.20333/25000136-2023-1-51-56 (in Russ.).
42. Chen X., Hou D., Wang L., Zhang Q., Zou J., Sun G. Antibacterial surgical silk sutures using a high-performance slow-release carrier coating system. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2015; 7: 22394–22403. doi: 10.1021/acsami.5b06239.
43. Zyryanov S. K., Golub A.V., Kozlov R. S. Doxycycline in modern clinical practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2020; 2: 21–28. doi: 10.36488/cmacc.2020.1.21-28 (in Russ.).
44. Ter-Avetisyants I. A., Miroshnichenko P. V., Khathakumov S. S., Panfilkina E. V. The effect of gentamicin on immune body resistance factors. *Evraziyskiy soyuz uchenykh = Eurasian Union of Scientists*. 2016; 3–5 (24): 143–146 (In Russ.).
45. Skalskaya N. T., Darvin V. V. Suture material with antibacterial coating in small and large intestine resection. *Vestnik SurGU. Meditsina = Bulletin of Surgut University. Medicine*. 2024; 17 (2): 8–16. doi: 10.35266/2949-3447-2024-2-1 (in Russ.).
46. Antropova G. A., Okonenko T.I. Pharmaceutical information: focus on fluoroquinolones. *Vestnik novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Novgorod State University*. 2021; 3 (124): 65–72. doi: 10.34680/2076-8052.2021.3(124).65-72 (in Russ.).
47. Mokhov E.M., Sergeev A.N., Kadykov V.A., Askerov E.M., Armasov A.R., Lyubsky I.V., Serov E. V., Saharov A. A., Suhov A. D. The use of a new biologically active surgical suture material in clinical practice. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2016; 5: 159 (in Russ.).
48. Knyazyuk A. S., Bontsevich D. N., Shevchenko N. I. Comparative characteristics of antibacterial activity of a new biologically active suture material. *Problemy zdorovya i ekologii = Problems of health and ecology*. 2017; 4: 106–110 (in Russ.).
49. Kniazuk A.S., Lyzikov A.N., Zinovkin D.A., Nadyrov E.A., Bontsevich D.N. The influence of new antibacterial sutural material on the traumatic process in experiment. *Problemy zdorovya i ekologii = Health and Ecology Issues*. 2015; 1: 48–53. doi: 10.51523/2708-6011.2015-12-1-9 (in Russ.).
50. Chubovskiy A. I. Review of modern suture materials in abdominal surgery. *Colloquium-journal*. 2020; 2 (54): 109–111. doi: 10.24411/2520-6990-2019-11239 (in Russ.).
51. Mosolova A. V., Klimova L. G., Sukovatykh B. S., Zatulokina M. A., Semykin D. A., Zatulokina E. S. Evaluation of the biocidal activity of a new suture material impregnated with miramistin. *Vestnik VolIGMU = Journal of Volgograd State Medical University*. 2021; 1 (77): 31–35. doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-31-35 (in Russ.).
52. Sukovatykh B. S., Nazarenko P. M., Mosolova A. V., Pashkov V. M. The effect of the antiseptic coating with miramistin on the strength and extensibility of the suture material. *Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra imeni N. I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2023; 18 (4): 103–105. doi: 10.25881/20728255_2023_18_4_103 (in Russ.).
53. Sukovatykh B. S., Mosolova A. V., Zatulokina M. A., Dubonos A. A., Zhukovsky V. A., Anushchenko T. Yu. Application of Suture Material Impregnated with Miramistin in Diffuse Peritonitis: Experimental-Clinical Justification. *Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii = Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2021; 14 (4): 252–259. doi: 10.18499/2070-478X-2021-14-4-252-259 (in Russ.).

54. Contreras A., Raxworthy M. J., Wood S., Tronci G. Hydrolytic degradability, cell tolerance and on-demand antibacterial effect of electrospun photodynamically active fibres. *Pharmaceutics*. 2020; 12 (8): 711. doi: 10.3390/pharmaceutics12080711.
55. Mayansky N. A., Alyabyeva N. M., Ponomarenko O. A., Kulichenko T. V., Artemova I. V., Lazareva A.V., Brzhozovskaja E. A., Shamina O. V., Katosova L. K. Dynamics of the prevalence of serotypes and antibiotic resistance of nasopharyngeal pneumococci isolated in children in 2010-2016: results of a retrospective cohort study. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Issues of Modern Pediatrics*. 2017; 5: 413–423. doi: 10.15690/vsp.v16i5.1806 (in Russ.).
56. Namazova-Baranova L. S., Baranov A. A. Antibiotic resistance in the modern world. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2017; 5: 341–354. doi: 10.15690/pf.v14i5.1782 (in Russ.).
57. Subedi D., Vijay A. K., Kohli G. S., Rice S. A., Willcox M. Association between possession of ExoU and antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS ONE*. 2018; 13 (9): e0204936. doi: 10.1371/journal.pone.0204936.
58. Efimenko T. A., Terekhova L. P., Efremenkova O. V. The current state of the problem of antibiotic resistance of pathogenic bacteria. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2019; 64: 5–6. doi: 10.24411/0235-2990-2019-10033 (in Russ.).
59. Bochanova E. N., Buchko E. O., Golovina N. I., Kopytko L.N., Kurts E.M., Orlova K.E., Sarmatova N. I., Torgunakova M. S. Antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in burn and purulent-septic centers of Krasnoyarsk. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2019; 2: 128 (in Russ.).
60. Stepin A. V. The structure of pathogens and the main problems of antibiotic resistance in infection of the surgical intervention area in cardiac surgery. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021; 4: 359–366. doi: 10.36488/cmacc.2021.4.359-366 (in Russ.).
61. Sergevnin V. I., Kudryavtseva L. G., Pegushina O. G. The frequency of detection and antibiotic resistance of pathogens of purulent-septic infections in patients of a cardiac hospital. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccination Prevention*. 2022; 1: 74–80. doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-74-80 (in Russ.).
62. Markelova N. N., Semenova E. F. Possible ways to overcome antibiotic resistance of nosocomial pathogens *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2018; 63: 11–13 (in Russ.).
63. Schairer D. O., Chouake J. S., Nosanchuk J. D., Friedman A. J. The potential of nitric oxide releasing therapies as antimicrobial agents. *Virulence*. 2012; 3 (3): 271–279. doi: doi.org/10.4161/viru.20328.
64. Chaudhary S., Mehta S. K. Selenium nanomaterials: applications in electronics, catalysis and sensors. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2014; 14 (2): 1658–1674. doi: 10.1166/jnn.2014.9128.
65. Tsibizova A. A., Yasenyavskaya A. L., Tyurenkov I. N., Ozerov A. A., Samotrujeva M. A. Evaluation of the antimicrobial activity of a pyrimidine compound 2-methyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-quinazolin-4(3H)-on against *Klebsiella pneumoniae* under in vivo conditions. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimentalnoy meditsiny = The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023; 38 (1): 175–180. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-175-180 (in Russ.).
66. Grigorieva M. V. Polymer systems with controlled release of biologically active compounds. *Biotekhnologiya = Biotechnology*. 2011; 2: 9–23 (in Russ.).
67. Gofman I. V., Buyanov A. L., Bozhkova S. A., Gordina E. M., Khripunov A. K., Ivan'kova E. M., Vlasova E. N., Yakimansky A. V., Baranchikov A. E., Ivanov V. K. New cellulose-polyacrylamide hydrogels containing nano-cerium oxide as new promising nanocomposite materials for biomedical applications. *Cellulose*. 2024; 31 (12): 7661–7683. doi: 10.1007/s10570-024-06088-0.
68. Knyazyuk A. S., Bontsevich D. N., Polikarpov A. P., Prigozhaeva L. M., Shevchenko N. I. Physical properties of a new antibacterial surgical suture material. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Journal of Grodno State Medical University*. 2015; 1: 94–97 (in Russ.).
69. Steblyuk A. N., Kolesnikova N. V., Gunter V. E., Tserkovnaya A. A., Gunter S. V., Kokorev O. V., Anikeev S. G. Level of local cytokine production in the event of nickelid titanium suture material use in experimental surgical hypotension eye operation. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016; 3: 121–125 (in Russ.).
70. Arshakyan V.A., Gyunter V.E., Shtofin S.G., Fedorov P.G., Samartsev V.A., Morozov D.V. Ways of improvement of surgical sutural material. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2, 6 (118): 193–197. doi: 10.12737/article_5a0a910977eca1.04637486 (in Russ.).
71. Bondarev A. B. Nitinol – titanium nickelide – shape memory alloys: properties, production, application. *Nauchnyy aspekt = The Scientific Aspect*. 2019; 3 (3): 351–361 (in Russ.).
72. Medvedev Yu. A., Shestakova L. A., Usatov D. A. Application of fiber titanium nickelide for residual bone cavities filling. *Golova i sheya = Head and Neck*. 2018; 1: 15–17. doi: 10.25792/HN.2018.6.1.15–17 (in Russ.).

Информация об авторах

А. М. Морозов, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0003-4213-5379, e-mail: ammorozovv@gmail.com;

А. Н. Сергеев, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0002-9657-8063, e-mail: ammorozovv@gmail.com;

Э. М. Аскеров, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии, Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0002-2567-6088, e-mail: ammorofov@gmail.com;

В. С. Богочанов, студент, Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0002-2989-8753, e-mail: ammorofov@gmail.com;

Е. И. Нилова, студент, Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0002-6056-5033, e-mail: ammorofov@gmail.com;

Д. А. Дмитриева, студент, Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0003-3176-7389, e-mail: ammorofov@gmail.com.

Information about the authors

A. M. Morozov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0003-4213-5379, e-mail: ammorofov@gmail.com;

A. N. Sergeev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0002-9657-8063, e-mail: ammorofov@gmail.com;

E. M. Askerov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0002-2567-6088, e-mail: ammorofov@gmail.com;

V. S. Bogochanov, student, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0002-2989-8753, e-mail: ammorofov@gmail.com;

E. I. Nilova, student, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0002-6056-5033, e-mail: ammorofov@gmail.com;

D. A. Dmitrieva, student, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0003-3176-7389, e-mail: ammorofov@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 29.01.2025; одобрена после рецензирования 18.08.2025; принята к публикации 06.10.2025.

The article was submitted 29.01.2025; approved after reviewing 18.08.2025; accepted for publication 06.10.2025.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616-08-07

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-101-107>

3.1.22. Инфекционные болезни
(медицинские науки)

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ПИЩЕВОГО БОТУЛИЗМА У БЕРЕМЕННОЙ

**Тамара Дементьевна Кувшинова, Инна Васильевна Макарова,
Ольга Александровна Чернявская, Александр Владимирович Осипов**
Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Пищевой ботулизм – тяжелое и нередко смертельно опасное пищевое бактериальное отравление. В России ежегодно регистрируется 300–500 случаев заболевания, а в 2024 г. отмечена вспышка с заражением 417 человек в 11 субъектах страны. Особую опасность представляет ботулизм у беременных, так как возникает опасность влияния не только на организм женщины, но и на плод. Изучение особенностей течения инфекционного процесса у такой категории больных имеет научный и практический интерес. Описан случай тяжелого течения пищевого ботулизма у женщины на 28 неделе беременности с выделением ботулотоксина типа А+Е, завершившийся выздоровлением пациентки и благополучным своевременным разрешением беременности. При анализе ситуации не отмечено неблагоприятного влияния ботулизма на течение беременности, развитие плода и родоразрешение. Приведенные сведения могут помочь в проведении дифференциальной диагностики и минимизации сроков постановки правильного диагноза, таким образом способствуя повышению эффективности лечебно-диагностических мероприятий.

Ключевые слова: ботулизм у беременных, клинические проявления, дифференциальная диагностика, лечение ботулизма

Для цитирования: Кувшинова Т. Д., Макарова И. В., Чернявская О. А., Осипов А. В. Клинический случай тяжелого течения пищевого ботулизма у беременной // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 3. С. 101–107. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-101-107>.

OBSERVATION FROM PRACTICE

Original article

A CLINICAL CASE OF SEVERE FOOD-BORNE BOTULISM IN PREGNANT

**Tamara D. Kuvshinova, Inna V. Makarova,
Olga A. Chernyavskaya, Alexander V. Osipov**
Volograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Food-borne botulism is a severe and often deadly food-borne bacterial poisoning. 300-500 cases of the disease are registered annually in Russia, and in 2024 an outbreak was recorded with 417 people infected in 11 regions of the country. Botulism in pregnant women is particularly dangerous. The study of such cases is of scientific interest, as it allows us to assess the effect of the disease not only on the pregnant woman's body, but also on her fetus, to determine the features of the course of the disease in this category of patients, the effectiveness, timeliness, safety and adequacy of medical care and treatment. The article describes a case of severe food-borne botulism in a woman at the 28th week of pregnancy with the release of botulinum toxin type A + E, and a successful temporary resolution of pregnancy. There was no adverse effect of botulism on the course of pregnancy, fetal development and delivery. The paper provides an analysis of the clinical picture of food-borne botulism.

Key words: botulism in pregnant women, clinical manifestations, differential diagnosis, treatment of botulism

For citation: Kuvshinova T. D., Makarova I. V., Chernyavskaya O. A., Osipov A. V. A clinical case of severe nutritional botulism in a pregnant woman. Astrakhan Medical Journal. 2025: 20 (3): 101–107. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-101-107> (In Russ.).

Введение. Ботулизм – тяжелое и нередко смертельное острое инфекционное заболевание с ведущим нейропаралитическим синдромом в клинической картине [1]. Заболевание развивается в результате действия ботулинического нейротоксина, который продуцируется в анаэробных условиях вегетативной формой возбудителя – *Clostridium botulinum*. Наиболее часто в клинической практике встречается пищевой ботулизм [2–4]. Своевременная диагностика заболевания при спорадических случаях может вызывать затруднения в связи со схожестью первичных проявлений с острой патологией желудочно-кишечного тракта и истинной острой неврологической патологией, особенно при недостаточном сборе эпидемиологического анамнеза, при проявлениях нейропаралитического синдрома [5]. Это приводит к позднему проведению специфической серотерапии и оказывает неблагоприятное влияние на течение и исход болезни [6].

Особую опасность представляет ботулизм у беременных. В отечественной литературе имеются единичные публикации об особенностях течения, вопросах диагностики, о тактике ведения беременных с ботулизмом [7, 8]. Изучение и анализ таких случаев представляет научный и практический интерес, так как позволяет оценить влияние заболевания не только на организм беременной, но и на плод, определить особенности течения заболевания у этой категории пациенток, эффективность, своевременность, безопасность и адекватность оказания медицинской помощи и проводимого лечения.

Цель: описать и проанализировать собственное наблюдение клинического случая тяжелого течения пищевого ботулизма у беременной для расширения представлений об особенностях его проявления на фоне беременности, оценки безопасности и эффективности специфической серотерапии для беременной женщины и плода.

Клиническое наблюдение. Больная З., 32 года. Доставлена в государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Волгоградская областная клиническая инфекционная больница № 1» 17 июня 2022 г. в 21:30 скорой медицинской помощью переводом из городской многопрофильной больницы г. Волгограда с жалобами на выраженную слабость, сухость во рту, чувство кома в горле при глотании, затруднение дыхания, нечеткость зрения, головокружение.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка заболела остро 15 июня 2022 г., когда появилась слабость, чувство кома в горле, тошнота, рвота, однократно жидкий стул. Вызвала скорую медицинскую помощь. Доставлена в территориальную многопрофильную городскую больницу г. Волгограда. С учетом наличия у пациентки беременности сроком 28–29 недель была осмотрена акушером-гинекологом. При осмотре акушерской и гинекологической патологии не выявлено. Госпитализирована в терапевтическое отделение с диагнозом «Бронхоспазм, ларингоспазм». При исследовании лабораторных показателей в общем анализе крови выявлено: лейкоциты – $9,3 \cdot 10^9$, нейтрофилы – 84 %, в остальном – без патологии. Биохимические тесты, коагулограмма – в пределах референтных значений. На электрокардиограмме – синусовая тахикардия. В отделении состояние пациентки ухудшилось: нарастала мышечная слабость, появилось затруднение дыхания, в связи с чем больная была переведена в отделение реанимации. Осмотрена офтальмологом, отоларингологом, неврологом, проведено инструментальное обследование: рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Выявлен немедикаментозный мидриаз, ЭХО-признаки гастростаза. В результате проведенного обследования данных об остром нарушении мозгового кровообращения не выявлено.

Проводилось лечение: преднизолон («Преднизол», «Аджио Фармацевтикалз Лтд», Индия) 90 мг; декстроза («Глюкоза», ОАО «Красфарма», Россия) раствор 5 % 400 мл внутривенно капельно; калия и магния аспарагинат («Калия и магния аспарагинат Берлин-Хеми», «ЗАО “Берлин-Фарма”», Россия) раствор 500 мл внутривенно капельно; натрия хлорида раствор сложный (калия хлорид+кальция хлорид+натрия хлорид) («Раствор Рингера», «Хемофарм А.Д.», Сербия) 1000 мл внутривенно капельно; натрия тиосульфат («Натрия тиосульфат», «ОАО “Новосибхимфарм”», Россия) 20 мл внутривенно 2 раза в день; хлоропирамин («Супрастин», «ОАО “Фармацевтический завод Эгис”», Венгрия) 1 мл 2 раза в день внутримышечно. Консультирована инфекционистом, при сборе эпидемиологического анамнеза установлено употребление накануне заболевания (вечером 14 июня 2022 г.) икры вяленой рыбы (воблы) кустарного приготовления. Выставлен диагноз «Пищевой ботулизм клинически и эпидемиологически, тяжелое течение». Пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ Волгоградской областной клинической инфекционной больницы № 1.

При поступлении в инфекционный стационар состояние пациентки тяжелое за счет нейроплегического синдрома с нарастающей паралитической дыхательной недостаточностью. Больная в сознании. Адинамичная. Температура тела – 36,6 °С. Частота дыхательных движений – 22 в мин. SpO₂ – 84 %. Частота сердечных сокращений – 120 в мин. Артериальное давление – 120/75 мм рт. ст.

Отмечалась дисфония (голос слабый, гнусавый, резко осипший). На вопросы пыталась отвечать мимикой, движением головы. Быстро истощалась, была безучастна. Наблюдался двусторонний мидриаз, фотореакция не определялась. Выявлен умеренный горизонтальный нистагм, отсутствие глоточного рефлекса, провисание мягкого неба, явления дисфагии в виде затруднения глотания. Кожные покровы – бледные, теплые, с явлениями диффузного цианоза. Дыхание спонтанное, поверхностное, без участия вспомогательной мускулатуры. Амплитуда движений грудной клетки недостаточная, неадекватная. При аускультации легких – диффузно ослабленное дыхание, единичные рассеянные проводные сухие хрипы. Язык сухой, обложен белым налетом. Перистальтика кишечника не определялась, имел место парез кишечника. Мышечный тонус в конечностях снижен по миотоническому типу, движения в верхних конечностях не ограничены, мышечная сила в кистях слабая, дистальное снижение в нижних конечностях.

С учетом прогрессирующих явлений острой дыхательной недостаточности (ОДН), десатурации, выраженной симметричной неврологической симптоматики пациентке в экстренном порядке была проведена назотрахеальная интубация и перевод на продленную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). По методике Безредки внутривенно введена сыворотка противоботулиническая очищенная концентрированная жидкая типов А, В, Е («Сыворотка противоботулиническая типа А, В, Е лошадиная очищенная», «АО «НПО “Микроген”», Россия) (ПБС) типов А (10 тыс. МЕ) + В (5 тыс. МЕ) + Е (10 тыс. МЕ), то есть рекомендованные стандартные дозы. Побочных реакций на введение ПБС не отмечено. По назогастральному зонду получено застойное желудочное отделяемое, желудок отмыт до чистых вод. Назначена антибактериальная терапия: ампициллин («Ампициллин», «ОАО “Синтез”», Россия) 4 г в сутки и метронидазол («Метрогил», «Юник Фармасьютикал Лабораториз (Отделение фирмы Дж. Б. Кемикалс энд Фармасьютикалс Лтд)», Индия) 1,5 г в сутки внутривенно – и посиндромная терапия, направленная на купирование водно-электролитных нарушений, улучшения перфузии тканей и купирования нейроплегических и интестинальных проявлений, нутритивная парентеральная поддержка смесью аминокислот, жировой эмульсии и глюкозы.

По результатам лабораторного исследования в промывных водах желудка был выделен ботулотоксин типа А+Е. На фоне проводимой терапии показатели гемодинамики и SpO₂ стабилизировались. В динамике была выполнена игольчатая и стимуляционная электромиография. Ежедневно через назогастральный зонд проводилось промывание желудка до чистых промывных вод, а также очистительные клизмы, осуществлялось парентеральное питание, коррекция водно-электролитного баланса кристаллоидами, продолжалась метаболическая терапия.

С учетом тяжелого течения пищевого ботулизма на фоне конца второго триместра не осложненной второй беременности, с целью коррекции проводимых лечебных мероприятий и контроля за течением беременности ежедневно проводился консилиум с участием врачей анестезиологов-реаниматологов, инфекционистов, акушеров-гинекологов, с динамической кардиотокографией плода, УЗИ плода, УЗИ брюшной полости, рентгенографией органов грудной клетки с целью определения стратегии ведения беременности, дальнейшего мониторинга плода и матери, профилактики осложнений беременности. Тактику ведения пациентки согласовывали с главными внештатными специалистами Комитета здравоохранения Волгоградской области по профилю «анестезиология, реаниматология», «акушерство, гинекология», «инфекционные болезни». Констатировано удовлетворительное состояние плода и прогрессирование беременности.

25 июня 2022 г. (на 8 сутки госпитализации) в связи с острым развитием отека гортани неуточненного генеза пациентке в экстренном порядке была выполнена трахеотомия на фоне десенсибилизирующей терапии глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами, ингаляциями сальбутамола («Сальбутамол», «ОАО “Мосхимфармпрепараты им. Н. А. Семашко”», Россия) через небулайзер. Проведена смена антибактериальной терапии: ампициллин отменен, назначен цефтриаксон («Цефтриаксон», «ОАО “Красфарма”», Россия) 2 г в сутки внутривенно.

На фоне проводимого комплексного лечения наблюдалась положительная клиническая динамика. На 10 сутки госпитализации отмечалось восстановление спонтанного дыхания, была начата реализация протокола отучения от вентилятора. На 15 день от момента заболевания пациентка была экстубирована. Общая длительность проведения ИВЛ составляла 12 дней. С 27 июня 2022 г. появилась вялая перистальтика кишечника и отмечено отхождение кишечных газов, 30 июня 2022 г. – самостоятельный стул. С 30 июня 2022 г. переведена на энтеральное зондовое питание (смесь «Нутридринк» 1 500 мл в сутки и мясные консервы 300 г). 4 июля 2022 г. удалена трахеотомическая трубка и наложена герметичная повязка, пациентка переведена на самостоятельное пероральное питание. 6 июля 2022 г. больная переведена в инфекционное отделение в стабильно удовлетворительном

состоянии. 7 июля 2022 г. она была выписана на амбулаторное лечение под наблюдение акушера-гинеколога, терапевта, хирурга. Общая длительность госпитализации в инфекционном стационаре составила 20 койко-дней. В течение всего периода лечения не наблюдалось ухудшения двигательной активности плода, при инструментальном контроле его состояния патологических влияний не отмечено.

Диагноз. Пищевой ботулизм, вызванный типом А + Е, тяжелое течение. Осложнение: Паралитическая дыхательная недостаточность 3 степени. Парез кишечника. Бульбарный нейроплегический синдром. Сопутствующий диагноз: Беременность 28–29 недель.

4 сентября 2022 г. пациентка была госпитализирована в ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр № 2» с диагнозом: «Беременность 38–39 недель. Ножное предлежание плода. Обвитие пуповины вокруг шеи. Третья беременность, вторые роды». Проведен консилиум. Заключение: с учетом ножного предлежания плода, обвитием пуповины вокруг шеи плода, осложненного течения беременности в виде тяжелого течения пищевого ботулизма, роды через естественные пути связаны с высоким риском родового травматизма, показано родоразрешение путем операции кесарева сечения в плановом порядке.

Своевременные оперативные роды проведены 4 сентября 2022 г. Родилась живая доношенная девочка, по шкале Апгар – 8/8 баллов, без пороков и аномалий развития. Послеоперационный период протекал гладко и 8 сентября пациентка З. была выписана домой. При динамическом наблюдении за ребенком констатировано удовлетворительное состояние: удовлетворительная двигательнорефлекторная активность, активный сосательный рефлекс, отсутствие инфекционно-воспалительных осложнений.

Обсуждение. В России в результате традиционно широкого использования продуктов домашнего консервирования, соленой рыбы, при изготовлении которых нередко не соблюдаются необходимые для безопасности технологии и санитарно-гигиенические нормы, ежегодно регистрируется 300–500 случаев заболевания с летальностью 7–9 %. В 2024 г. была зарегистрирована вспышка с заражением 417 человек в 11 субъектах страны. В Волгоградской области ежегодно фиксируются случаи пищевого ботулизма. За период с 2005 по 2023 г. всего было зарегистрировано 423 случая заболевания с суммарной летальностью 18,4 %. Чаще фиксировались спорадические наблюдения (80 %), реже – эпидемические вспышки [9–11]. Во всех случаях причиной развития заболевания служили продукты домашнего производства: рыба домашнего соления, вяления, копчения, домашние овощные и грибные консервы. Известно, что в силу неравномерного распределения ботулотоксина в твердом пищевом продукте, заболевание развивается не у всех употреблявших в пищу данный продукт [12, 13], поэтому своевременная диагностика спорадических случаев пищевого ботулизма в таких ситуациях становится особенно трудной. Очень важным является детальный сбор эпидемиологического анамнеза в предшествующий заболеванию период (от нескольких часов до 14 дней) с тщательным анализом употребляемых продуктов. При этом следует не просто выяснять употребляемые продукты за данный период времени, а уточнять их методом перечисления наиболее вероятных факторов передачи [14].

Экстрагенитальная инфекционная патология у беременной пациентки всегда требует особого внимания, быстроты и своевременности диагностических и лечебных мероприятий, особенно при подозрении на жизнеугрожающие инфекции. С учетом разного клинического дебюта пищевого ботулизма, наличия беременности такие пациентки чаще госпитализируются в соматические стационары, где сбор эпидемиологического анамнеза проводится более формально, нежели в инфекционном. Недооценка клинической картины, неполный сбор эпидемиологического анамнеза приводят к запоздалой диагностике и несвоевременной специфической серотерапии [15, 16].

В описанном клиническом случае на начальном этапе болезни (от начала заболевания до перевода в инфекционный стационар) отмечается ряд ошибок: неполный сбор эпидемиологического анамнеза, неправильная интерпретация имеющихся симптомов и данных обследования (нарушение зрения, глотания, мидриаз, нарастающая мышечная слабость, явления гастростаза). В рассматриваемой ситуации инкубационный период составил менее суток, заболевание началось остро с проявлений гастроинтестинального синдрома легкого течения, мышечной слабости, не соответствующей потерям жидкости сухости во рту, раннего проявления нейропаралитического синдрома в виде чувства кома в гортани при глотании, нечеткости зрения, отсутствия в течение последующих часов прогрессирования гастроинтестинального синдрома, но при этом нарастала симптоматика нейропаралитического синдрома. Все это должно было насторожить лечащего врача в плане ботулизма и являлось показанием для немедленной консультации невролога и инфекциониста. Осмотр невролога был проведен только на второй день госпитализации, консультация инфекциониста – на третий. Лишь

на третий день стационарного лечения инфекционистом был детализирован эпидемиологический анамнез и выяснено употребление накануне заболевания вечером икры вяленой рыбы кустарного производства. Запоздалая постановка диагноза обусловила отсроченное проведение специфической терапии и способствовала более тяжелому течению заболевания.

Критерием тяжелого течения ботулизма является нарушение глотания и развитие ОДН. Характерное для беременности на поздних сроках снижение показателя функциональной остаточной емкости легких и повышение потребления кислорода являются дополнительными факторами риска развития ОДН, особенно при развитии паралитического синдрома с нисходящим вялым симметричным параличом, поражением диафрагмы и межреберных мышц, которые типичны для ботулизма. Проявления ОДН у пациентки З. развились на третьи сутки от начала заболевания на фоне беременности 28–29 недель, что потребовало применения ИВЛ. Специфическая серотерапия ПБС в рекомендованной стандартной дозе была проведена на третьи сутки от дебюта клинических проявлений после взятия материала на лабораторную идентификацию ботулотоксина. Первые 72 ч от начала проявления симптомов ботулизма являются наиболее оптимальными для проведения специфической серотерапии в плане более благоприятного исхода заболевания. Проведение специфической серотерапии у пациентки З. не сопровождалось побочными эффектами. Активное круглосуточное наблюдение за пациенткой со стороны реаниматологов, инфекционистов, акушеров-гинекологов, с участием профильных главных внештатных специалистов Комитета здравоохранения Волгоградской области позволило определить верную диагностическую и лечебную тактику ведения, своевременно провести коррекцию лечения и избежать дополнительных осложнений течения заболевания, привести к благоприятному исходу заболевания и пролонгированию беременности, несмотря на несколько запоздалую диагностику на начальном этапе. В результате тяжелое течение ботулизма не оказало неблагоприятного влияния на течение и исход беременности, развитие плода.

Заключение. Описанный случай тяжелого течения пищевого ботулизма у беременной на позднем сроке гестации показал, что при своевременном экстренном введении противоботулинической сыворотки (в первые 72 ч от начала заболевания), активном динамическом наблюдении всеми заинтересованными специалистами и проведении интенсивной комплексной патогенетической терапии заболевание может иметь благоприятный исход. Негативного влияния тяжелого течения пищевого ботулизма на течение и исход беременности, а также на плод не отмечено. Проводимая специфическая серотерапия противоботулинической сывороткой в одной стандартной дозе не сопровождалась побочными эффектами и не оказала влияния на плод.

Для адекватной терапии крайне важна своевременная диагностика пищевого ботулизма, а с этой целью необходима настороженность врачей-специалистов амбулаторного звена, скорой медицинской помощи, соматических стационаров в плане возможного наличия данного заболевания при остром дебюте болезни, афебрильности, внезапном появлении хотя бы одного из проявлений паралитического синдрома. При выявлении такого симптомокомплекса требуется детализация эпидемиологического анамнеза с тщательной верификацией возможных пищевых факторов передачи заболевания.

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. Ботулизм. Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/botulism> 2024.
2. Никифоров В. В., Томилин Ю. Н., Чернобровкина Т. Я., Янковская Я. Д., Бузова С. В. Трудности ранней диагностики и лечения ботулизма // Архив внутренней медицины. 2019. Т. 4. С. 253–259. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259.

3. Никифоров В. В. Ботулизм // Инфекционные болезни / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2018. С. 558–568.
4. Харченко Г. А., Кимирилова О. Г., Кимирилов А. А. Трудности дифференциальной диагностики ботулизма // Лечащий врач. 2020. № 1. С. 47–51. doi: 10.26295/OS.2019.70.74.010.
5. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым больным ботулизмом (классическим пищевым отравлением, вызванным *Clostridium botulinum*) (временные). Москва, 2016. 78 с. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970453520-EXT.html>.
6. Кувшинова Т. Д., Макарова И. В., Чернявская О. А., Осипов А. В., Беликова Е. А., Тимонова М. С. Анализ эпидемиологических и клинических проявлений пищевого ботулизма в Волгоградской области // Тихоокеанский медицинский журнал. 2024. Т. 3. С. 44–48. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-44-48.
7. Голубовская О. А., Шостакович-Корецкая Л. Р., Дубоссарская З. М., Маврутенков В. В., Турчин Н. А., Падалко Л. И., Волгина С. И. Ботулизм у беременных: клинические особенности и тактика ведения // Клиническая инфектология и паразитология. 2020. Т. 9, № 1. С. 89–98.
8. Малов В. А., Цветкова Н. А., Бака К. Н., Волчкова Е. В., Коннова Ю. А., Малеев В. В., Груздева О. Ю., Архангельская И. В., Малолетнева Н. В., Дмитриева Л. Н. Проблема диагностики и дифференциальной диагностики ботулизма у беременных. Клиническое наблюдение // Терапевтический архив. 2021. Т. 93 (11). С. 1368–1374. doi: 10.26442/00403660.2021.11.201195
9. Шостакович-Корецкая Л. Р., Шевченко-Макаренко О. П., Галущенко С. А., Росицкая О. А., Ляхова Е. Ю. Ботулизм или инсульт: трудности дифференциальной диагностики. Клинические случаи // Клиническая инфектология и паразитология. 2021. Т. 10 (2). С. 245. doi: 10.34883/PI.2021.10.2.030.
10. Саидова Т. И., Саидова Р. С., Абусуева А. С. Ботулизм. Современное представление, исторические сведения, клинические проявления // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2023. № 1. С. 75–77.
11. Шерхова Д. З. Ботулизм: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы) // Молодой ученый. 2020. Т. 50 (340). С. 389–391.
12. Нутрициология и клиническая диетология. Национальное руководство / под ред. В. А. Тутельяна, Д. Б. Никитюка. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
13. Lonati D., Schicchi A., Crevani M., Buscaglia E., Scaravaggi G., Maida F., Cirronis M., Petrolimi V. M., Locatelli C. A. Foodborne Botulism: Clinical Diagnosis and Medical Treatment // Toxins (Basel). 2020. Vol 12 (8). P. 509. doi: 10.3390/toxins12080509.
14. Costa A. M., Silva J. M., Belém F., Silva L.P., Ascensao M., Céu E. Foodborne botulism: a case report // Porto Biomedical Journal. 2021. Vol. 6 (1). e115. doi: 10.1097/j.pbj.000000000000115.
15. Brin M. F., Kirby R. S., Slavotinek A., Miller-Messana M. A., Parker L., Yushmanov I., Yang H. Pregnancy outcomes following exposure to onabotulinumtoxin A // Pharmacoeconomics and Drug Safety. 2016. Vol. 25 (2). P. 179–187. doi:10.1002/pds.3920.
16. Wong H. T., Khalil M., Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients // Journal of Headache and Pain. 2020. Vol. 21 (1). P. 129. doi: 10.1186/s10194-020-01196-1.

References

1. Botulism. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/botulism> 2024 (In Russ.).
2. Nikiforov V. V., Tomilin Yu. N., Chernobrovkina T. Ya., Yankovskaya Ya. D., Burova S. V. Difficulties of early diagnosis and treatment of botulism. Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archive of Internal Medicine. 2019; 4: 253–259. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259 (In Russ.).
3. Nikiforov V. V. Botulism. Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases. Ed. by N. D. Yushchuk, Yu. Ya. Vengerova. 2nd ed., reprint. and additional. Moscow: GEOTAR-Media; 2018; 558–568 (In Russ.).
4. Kharchenko G. A., Kimirilova O. G., Kimirilov A. A. Difficulties of differential diagnosis of botulism. Lechashchiy vrach = Attending physician. 2020; 1: 47–51. doi: 10.26295/OS.2019.70.74.010 (In Russ.).
5. Klinicheskiye rekomendatsii (protokol lecheniya) okazaniya meditsinskoy pomoshchi vzroslym bolnym botulizmom (klassicheskim pishchevym otravleniyem, vyzvannym *Clostridium botulinum*) (vremennyye) = Clinical recommendations (treatment protocol) for the provision of medical care to adult patients with botulism (classic food poisoning caused by *Clostridium botulinum*) (temporary). Moscow; 2016: 78 p. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970453520-EXT.html> (In Russ.).
6. Kuvshinova T. D., Makarova I. V., Chernyavskaya O. A., Osipov A. V., Belikova E. A., Timonova M. S. Analysis of epidemiological and clinical manifestations of foodborne botulism in the Volgograd region. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal. 2024; (3): 44–48. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-44-48 (In Russ.).
7. Golubovskaya O. A., Shostakovich-Koretskaya L. R., Dubossarskaya Z. M., Mavrutenkov V. V., Turchin N. A., Padalko L. I., Volgina S. I. Botulism in pregnant women: clinical features and management tactics. Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya = Clinical Infectology and Parasitology. 2020; 9 (1): 89–98 (In Russ.).

8. Malov V. A., Tsvetkova N. A., Baka K. N., Volehkova E. V., Konnova Yu. A., Maleyev V. V., Gruzdeva O. Yu., Archngelskaya I. V., Maloletneva N. V., Dmitrieva L. N. The problem of diagnosis and differential diagnosis of botulism in pregnant women. Case report. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2021; 93 (11): 1368–1374. doi: 10.26442/00403660.2021.11.201195 (In Russ.).
9. Shostakovich-Koretskaya L. R., Shevchenko-Makarenko O. P., Galushchenko S. A., Rositskaya O. A., Lyakhova E. Y. Botulism or stroke: difficulties of differential diagnosis. Clinical cases. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya = Clinical Infectology and Parasitology*. 2021; 10 (2): 245–257. doi: 10.34883/PI.2021.10.2.030 (In Russ.).
10. Saidova T. I., Saidova R. S., Abusueva A. S. Botulism. Current understanding, historical information, clinical manifestations. *Meditsina. Sotsiologiya. Filosofiya. Prikladnyye issledovaniya = Medicine. Sociology. Philosophy. Applied research*. 2023; 1: 75–77 (In Russ.).
11. Sherkhova D. Z. Botulism: clinic, diagnosis, treatment (literature review). *Molodoy uchenyy = A young scientist*. 2020; 50 (340): 389–391 (In Russ.).
12. *Nutritsiologiya i klinicheskaya diyetologiya. Natsionalnoye rukovodstvo = Nutritionology and clinical dietetics. National Leadership*. Ed. by V. A. Tutelyan, D. B. Nikityuk. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970453520-EXT.html> (In Russ.).
13. Lonati D., Schicchi A., Crevani M., Scaravaggi G., Maida F., Cirronis M., Petrolimi V. M., Locatelli C. A. Foodborne Botulism: Clinical Diagnosis and Medical Treatment. *Toxins (Basel)*. 2020; 12 (8): 509. doi: 10.3390/toxins12080509.
14. Costa A. M., Silva J. M., Belém F., Silva L. P., Ascensao M., Céu E. Foodborne botulism: a case report. *Porto Biomedical Journal*. 2021; 6 (1): e115. doi: 10.1097/j.pbj.0000000000000115.
15. Brin M. F., Kirby R. S., Slavotinek A., Miller-Messana M. A., Parker L., Yushmanov I., Yang H. Pregnancy outcomes following exposure to onabotulinumtoxin A. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2016; 25 (2): 179–187. doi: 10.1002/pds.3920.
16. Wong H. T., Khalil M., Ahmed F. Onabotulinumtoxin A for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients. *Journal of Headache and Pain*. 2020; 21 (1): 129. doi: 10.1186/s10194-020-01196-1.

Информация об авторах

Т. Д. Кувшинова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0006-9671-4850, e-mail: kuvs-tamara@mail.ru;

И. В. Макарова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0006-9965-278X, e-mail: mal55597@yandex.ru;

О. А. Чернявская, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, заведующая кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0001-7614-4463, e-mail: chernyavolga@yandex.ru;

А. В. Осипов, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0003-1042-3747, e-mail: doctorvolg@yandex.ru.

Information about the authors

T. D. Kuvshinova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0006-9671-4850, e-mail: kuvs-tamara@mail.ru;

I. V. Makarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0006-9965-278X, e-mail: mal55597@yandex.ru;

O. A. Chernyavskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Head of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0001-7614-4463, e-mail: chernyavolga@yandex.ru;

A. V. Osipov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0003-1042-3747, e-mail: doctorvolg@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 14.03.2025; одобрена после рецензирования 29.09.2025; принята к публикации 23.10.2025.

The article was submitted 14.03.2025; approved after reviewing 29.09.2025; accepted for publication 23.10.2025.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья
УДК 615.06
<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-108-116>

3.3.6. Фармакология, клиническая
фармакология (медицинские науки)

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СТЕРОИДНОЙ КАТАРАКТЫ У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Елена Александровна Солёнова^{1,3}, Эльза Владимировна Иванова⁴,
Евгения Владимировна Мартьянова^{2,3}, Ирина Вячеславовна Васильева^{2,3},
Ксения Николаевна Илюхина³, Валентина Анатольевна Романчук²,
Светлана Германовна Иванова^{2,6}, Светлана Михайловна Жучкова^{3,5},
Светлана Ивановна Павлова³

¹Республиканская клиническая больница, Чебоксары, Россия

²Республиканская клиническая офтальмологическая больница, Чебоксары, Россия

³Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

⁴Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Чебоксары, Россия

⁵Республиканский клинический онкологический диспансер, Чебоксары, Россия

⁶Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия

Аннотация. Заднекапсулярная катаракта вследствие приема глюкокортикоидов представляет собой клинически значимую нежелательную реакцию, сопровождающуюся снижением трудоспособности и качества жизни пациентов. Назначение данных средств в качестве упреждающей противовоспалительной терапии во время пандемии новой коронавирусной инфекции, рост общей заболеваемости катарактой в Чувашской Республике за последние годы, а также отсутствие в литературе научных работ, описывающих подобные нежелательные реакции, определяют актуальность демонстрации клинического случая стероидной катаракты у пациента после новой коронавирусной инфекции. **Целью** исследования стало привлечение внимания практикующих врачей к проблеме безопасности фармакотерапии дексаметазоном на примере случая развития заднекапсулярной катаракты обоих глаз после новой коронавирусной инфекции. **Материалы и методы.** На базе Бюджетного учреждения «Республиканская клиническая офтальмологическая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики (г. Чебоксары) проведен ретроспективный анализ случая развития заднекапсулярной катаракты обоих глаз у пациентки спустя 1,5 года госпитального лечения новой коронавирусной инфекции с применением терапевтических доз дексаметазона. **Результаты исследования.** Пациентка Э., 68 лет, с заднекапсулярной катарактой обоих глаз обратилась для оперативного лечения в Бюджетное учреждение «Республиканская клиническая офтальмологическая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Из анамнеза известно, что 1,5 года назад больная получала лечение в стационаре по поводу новой коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией, с применением дексаметазона. После этого стала отмечать постепенное снижение остроты зрения обоих глаз. При осмотре офтальмологом диагностирована заднекапсулярная катаракта обоих глаз, в связи с чем пациентка была направлена на госпитализацию для оперативного лечения. **Выводы.** Представленный клинический случай демонстрирует, что использование терапевтических доз дексаметазона на фоне новой коронавирусной инфекции может предшествовать развитию заднекапсулярной катаракты как клинически значимой нежелательной реакции, обуславливающей потребность в госпитализации и оперативном лечении.

Ключевые слова: стероидная катаракта, новая коронавирусная инфекция, глюкокортикостероиды, дексаметазон, нежелательные реакции

Для цитирования: Солёнова Е. А., Иванова Э. В., Мартьянова Е. В., Васильева И. В., Илюхина К. Н., Романчук В. А., Иванова С. Г., Жучкова С. М., Павлова С. И. Клинический случай стероидной катаракты у пациента после новой коронавирусной инфекции // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 3. С. 108–116. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-108-116>.

A CLINICAL CASE OF STEROID CATARACT IN A PATIENT AFTER A NEW CORONAVIRUS INFECTION

Elena A. Solenova^{1,3}, Elsa Vl. Ivanova⁴, Evgenia V. Martyanova^{2,3},
Irina V. Vasilyeva^{2,3}, Ksenia N. Ilyukhina³, Valentina A. Romanchuk²,
Svetlana G. Ivanova^{2,6}, Svetlana M. Zhuchkova^{3,5}, Svetlana I. Pavlova³

¹Republican Clinical Hospital, Cheboksary, Russia

²Republican Clinical Ophthalmological Hospital, Cheboksary, Russia

³Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

⁴Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, Cheboksary, Russia

⁵Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russia

⁶Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia

Abstract. Posterocapsular cataract due to the use of glucocorticoids is a clinically significant adverse reaction that is accompanied by a decrease in the patients' ability to work and their quality of life. The use of these drugs as a preventive anti-inflammatory therapy during the new coronavirus infection pandemic, the increase in the overall incidence of cataracts in the Chuvash Republic in recent years, and the lack of scientific literature describing such adverse reactions make it relevant to demonstrate a clinical case of steroid cataract in a patient after a new coronavirus infection. **The purpose** of the study was to draw the attention of practitioners to the problem of the safety of dexamethasone pharmacotherapy using the example of a case of posterior capsular cataract in both eyes after a new coronavirus infection. **Materials and research methods.** On the basis of the Budgetary institution "Republican Clinical Ophthalmological Hospital" of the Ministry of Health of the Chuvash Republic (Cheboksary), a retrospective analysis of the case of posterocapsular cataract of both eyes in a patient was performed after 1.5 years of hospital treatment for a new coronavirus infection using therapeutic doses of dexamethasone. **Research results.** Patient E., 68 years old with posterior capsular cataract of both eyes, applied to the Budgetary institution "Republican Clinical Ophthalmological Hospital" of the Ministry of Health of the Chuvash Republic for surgical treatment. It became known from her medical history that 1.5 years ago she received hospital treatment for a new coronavirus infection complicated by pneumonia using dexamethasone. After that, she began to notice a gradual decrease in vision in both eyes, about which she contacted the Republican Clinical Ophthalmological Hospital. Upon examination by an ophthalmologist, posterocapsular cataract of both eyes was diagnosed, and therefore the patient was hospitalized for surgical treatment. **Conclusions.** This clinical case demonstrates that the use of therapeutic doses of dexamethasone against the background of a new coronavirus infection may precede the development of posterocapsular cataract as a clinically significant adverse reaction that necessitates hospitalization and surgical treatment.

Key words: steroid cataracts, novel coronavirus infection, glucocorticosteroids, dexamethasone, adverse reactions

For citation: Solenova E. A., Ivanova E. V., Martyanova E. V., Vasilyeva I. V., Ilyukhina K. N., Romanchuk V. A., Ivanova S. G., Zhuchkova S. M., Pavlova S. I. A clinical case of steroid cataract in a patient after a new coronavirus infection. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (3): 108–116. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-3-108-116> (In Russ.).

Введение. Использование глюкокортикостероидов (ГКС) является четвертым по значимости фактором риска развития заднекапсулярной катаракты (ЗК) и составляет 4,7 % от всех причин операций по ее удалению [1].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) сопровождалась множеством вызовов к клинической фармакологии в части оценки целесообразности назначения лекарственных препаратов (ЛП), способных послужить причиной нежелательных реакций (НР), с учетом соотношения «риск-польза». Одной из таких групп препаратов стали ГКС, рекомендованные к применению в качестве упреждающей противовоспалительной терапии с 7 версии временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению НКИ [2].

В последние 5 лет динамика общей заболеваемости катарактой в Чувашской Республике с 2020 г. имеет тенденцию к увеличению (рис.), в том числе невозрастными формами (лучевой, химической, лекарственно-индуцированной и др.). При этом, по данным Чувашского

регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств, ранее не сообщалось о развитии ЗК после терапии ГКС при лечении НКИ.

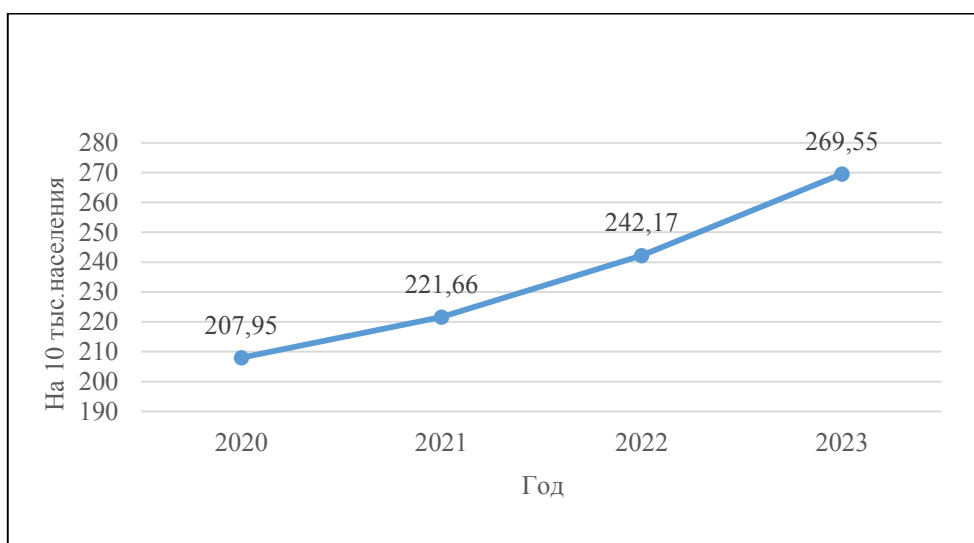


Рисунок. Динамика общей заболеваемости катарактой (МКБ-10: H25-H26) в Чувашской Республике (2020–2024 гг.)

Figure. Dynamics of the general morbidity of cataracts (ICD-10: H25-H26) in the Chuvash Republic (2020-2024)

Научных работ, описывающих развитие стероидной катаракты (СК) после НКИ, в литературе не найдено. По данным PubMed, количество публикаций, содержащих ключевые слова “covid” и “cataract”, в период с 2020 по 2024 г. составило лишь 14 статей.

Таким образом, представляется актуальной демонстрация клинического случая развития СК обоих глаз после НКИ.

Цель: привлечь внимание практикующих врачей к проблеме безопасности проведения фармакотерапии глюкокортикостероидами на примере случая развития заднекапсулярной катаракты обоих глаз после новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации Бюджетного учреждения «Республиканская клиническая офтальмологическая больница Минздрава Чувашии» (г. Чебоксары) пациентки Э., 68 лет, у которой спустя 1 год после стационарного лечения тяжелой формы НКИ развилась ЗК обоих глаз. Обработка информации о лечебно-диагностических мероприятиях в первичной медицинской документации производилась после взятия информированного добровольного согласия пациентки в соответствии с требованиями федерального законодательства в области защиты персональных данных [3]. При изложении клинического случая данные пациентки обезличены. Наличие межлекарственных взаимодействий между лекарственными препаратами, назначенными пациентке во время стационарного лечения НКИ как возможной причины ЗК, оценивалось с помощью интернет-ресурса www.drugs.com. [4], а также на основе анализа инструкций лекарственных препаратов по медицинскому применению [5, 6]. С целью оценки распространенности СК в Чувашской Республике проведен ретроспективный анализ 3 722 спонтанных сообщений о НР, поступивших за период с 01.01.2009 по 31.12.2024 г. в Чувашский региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств. Из анализа были исключены невалидные извещения, а также сообщения от фармацевтических компаний. Регистрировались все случаи, регламентированные порядком осуществления фармаконадзора [7].

Описание клинического случая. Пациентка Э., 68 лет. Обратилась в январе 2023 г. к офтальмологу по месту жительства с жалобами на снижение зрения и пелену перед обоими глазами.

Данные симптомы появились около 1 года назад. В молодости на сниженное зрение не жаловалась, к офтальмологу не обращалась, в связи с чем данные об остроте зрения ранее отсутствуют. Травмы и операции на глазах, постоянный прием лекарственных препаратов отрицает.

Из анамнеза жизни известно, что в 2021 г. пациентка перенесла НКИ, по поводу которой получила стационарное лечение в отделении, перепрофилированном для лечения больных с НКИ с диагнозом:

- основной: «Коронавирусная инфекция тяжелой степени, вирус идентифицирован»;
- осложнение: «Двусторонняя полисегментарная пневмония (по компьютерной томографии легких от 27.09.2021 г. процент поражения легочной паренхимы – 36 %). Дыхательная недостаточность 1–2 степени»;
- сопутствующие заболевания: «Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, функциональный класс 3, осложнение: хроническая сердечная недостаточность 2а, функциональный класс 3. Гипертоническая болезнь 3 стадия, степень 1, неконтролируемая. Риск 4. Хронический калькулезный холецистит, вне обострения».

Во время стационарного лечения проводились разные виды терапии – противовирусная, антикоагулянтная, гормональная (табл.), иммуносупрессивная, антибактериальная, гипотензивная, антиагрегантная, антиангинальная, гемостатическая, заместительная, метаболическая, слабительная, антиоксидантная, антисекреторная, муколитическая и антипиретическая. Кроме того, применялась оксигенотерапия.

Пациентка была выписана на 41 день госпитализации в удовлетворительном состоянии.

При осмотре офтальмологом выставлен объективный статус:

- правый глаз: форма век правильная, слезные органы без особенностей, положение правильное, движения глазного яблока в полном объеме, конъюнктивы бледно-розовая, передняя камера средняя, равномерная, влага прозрачная, радужка структурная, без структурных изменений, зрачок круглый, 3 мм в диаметре, реакция зрачка 2 степени, хрусталик с диффузными помутнениями, преимущественно в субкапсулярных задних отделах, стекловидное тело и глазное дно не просматриваются;
- левый глаз: форма век правильная, слезные органы без особенностей, положение правильное, движения глазного яблока в полном объеме, конъюнктивы бледно-розовая, передняя камера средняя, равномерная, влага прозрачная, радужка структурная, без структурных изменений, зрачок круглый, 3 мм в диаметре, реакция зрачка 2 степени, хрусталик с диффузными помутнениями, преимущественно в субкапсулярных задних отделах, стекловидное тело и глазное дно не просматриваются.

Таблица 1. Схема фармакотерапии дексаметазоном («Дексаметазон», «Эльфа Лабораториз», Индия) при новой коронавирусной инфекции у пациентки Э., 68 лет (сентябрь – октябрь 2021 г.)

Table 1. Dexamethasone (“Dexamethasone”, “Elfa Laboratories”, India) pharmacotherapy regimen for new coronavirus infection for patient E., 68 years old (September – October 2021)

Дозовый режим, способ введения	Дата	
	назначения	отмены
12 мг 2 раза в день, внутривенно капельно на 100 мл 0,9 % р-ра натрия хлорида	27.09.2021	30.09.2021
9 мг 2 раза в день внутривенно капельно на 100 мл 0,9 % р-ра натрия хлорида	01.10.2021	02.10.2021
3 мг 2 раза в день внутривенно капельно на 100 мл 0,9 % р-ра натрия хлорида	03.10.2021	04.10.2021
1,5 мг 2 раза в день внутривенно струйно на 10 мл 0,9 % р-ра натрия хлорида	05.10.2021	06.10.2021
1,5 мг 1 раз в день внутривенно струйно на 10 мл 0,9 % р-ра натрия хлорида	07.10.2021	08.10.2021

Установлен диагноз: «Н.26.2 Осложненная катаракта обоих глаз». Пациентка была направлена на госпитализацию в офтальмологический стационар для оперативного лечения. Результаты объективного осмотра пациентки Э. врачом-офтальмологом при поступлении представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты объективного осмотра врачом-офтальмологом пациентки Э., 68 лет перед оперативным вмешательством (март, 2023 г.) по поводу заднекапсулярной катаракты левого глаза
Table 2. Results of an objective examination by an ophthalmologist of patient E., 68 years old, before surgery (March, 2023) for posterior capsular cataract of the left eye

Метод диагностики	Результат	
	Правый глаз	Левый глаз
Острота зрения	0,03 (не корректирует)	0,03 (не корректирует)
Эхобиометрия	22,79 мм	23,12 мм
Пневмотонометрия	16 мм рт. ст.,	18 мм рт. ст.
Офтальмометрия	45,30 D, 46,42 D, AX 175 °	45,55 D, 46,36 D, OD, AX 21 °

Пациентке Э. было проведено оперативное вмешательство – факоэмульсификация катаракты левого глаза с имплантацией интраокулярной линзы.

Объективный статус левого глаза при выписке: «Хрусталик отсутствует, интраокулярная линза на месте. Стекловидное тело: прозрачное. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, макула, периферия сетчатки без патологии. Острота зрения левого глаза 0,4 (не корригирует)».

Диагноз при выписке: «Основной: Артифакция левого глаза. Сопутствующий: осложненная катаракта правого глаза». Рекомендовано: плановое оперативное лечение катаракты правого глаза.

Врачом – клиническим фармакологом направлено извещение о НР ЛП дексаметазон («Дексаметазон», «Эльфа Лабораториз», Индия) в Чувашский региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств. Реакция была определена как НР типа А по классификации Всемирной организации здравоохранения и расценена как клинически значимое событие, поскольку послужила основанием для госпитализации пациентки и проведения оперативного вмешательства. В ходе оценки степени достоверности причинно-следственной связи «НР-лекарство» по различным алгоритмам (шкала Наранжо, алгоритм F. E. Karch, L. Lasagna, а также система «АВО») (табл. 3), НР была определена как возможная [8].

Таблица 3. Результаты оценки достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция – лекарство» у пациентки Э. по различным алгоритмам
Table 3. The results of assessing the reliability of the cause-effect relationship “Adverse side effect – drug” in patient E. according to various algorithms

Алгоритм оценки причинно-следственной связи	Результат
Шкала Наранжо	3 балла (возможная)
Алгоритма Karch F.E., Lasagna L.	4 балла (возможная)
Система «АВО»	В (Сообщения содержат достаточно информации, чтобы признать возможность причинно-следственной связи, то есть она не невозможна и не невероятна, хотя эта связь может быть даже сомнительной, например, из-за недостаточности доказательств или наличия других объяснений, отсутствия данных)

По результатам анализа спонтанных сообщений о НР, поступивших за период с 01.01.2009 г. по 31.12.2024 г. в Чувашский региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств поданы извещения о НР в виде ЗК у пациентов младше 18 лет с муковисцидозом, развившейся на фоне применения терапевтических доз ЛП ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор («Трикафта», «Вертекс Фармасьютикалс Инкорпорейтед», США) (2 случая) и ивакафтор + лумакафтор («Оркамби», «Вертекс Фармасьютикалс Лимитед», Ирландия) (1 случай).

Результаты и их обсуждение. СК представляет собой разновидность ЗК, индуцированного приемом ГКС. Частота встречаемости СК у лиц с различными заболеваниями незначительно варьируется. Так, при миодистрофии Дюшенна СК возникает в 22,4 % случаев (развитие помутнения через $6,5 \pm 3,6$ года от начала ГКС-терапии) [9], при злокачественных заболеваниях крови – у 19 % пациентов, получавших длительную ГКС-терапию (в течение 8,5 лет) [10], а у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких распространённость СК составила 16,24 %. При этом наибольшая частота (39,6 %) отмечена при применении суточных доз, эквивалентных 501–1 000 мкг флутиказона пропионата [11].

Патогенез СК на сегодняшний день остается до конца не изученным, однако описаны несколько его теорий. Одной из причин развития СК является окислительный стресс при приеме ГКС, характеризующийся изменением в транскрипции генов многих процессов, гиперпродукцией активных форм кислорода и, как следствие, некрозом эпителиальных клеток с образованием комплексов «ГКС + белки хрусталика» в его субкапсулярных и кортикальных слоях [12]. Помимо прямого влияния ГКС на структуры хрусталика, описаны и косвенные механизмы, в частности воздействие на транскрипцию генов в других клетках глазного яблока (например, изменения внутриглазного уровня факторов роста, регулирующих развитие хрусталика и его гомеостаз).

При описании данного клинического случая в первую очередь обсуждался вопрос этиологии катаракты. Учитывая пожилой возраст пациентки Э. (68 лет), мы не исключали возможное развитие возрастной катаракты на фоне ГКС-терапии при НКИ. Имеются отдельные описания случаев развития катаракты у лиц среднего возраста в постковидном периоде на фоне сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, сахарный диабет) в период от 3 до 6 месяцев в кортикальных слоях хрусталика, а ГКС-терапия в 65 % случаев усугубляла ее течение [13]. Также описано, что высокие

уровни цитокинов могут вызывать или ускорять развитие возрастной катаракты за счет воздействия трансформирующего фактора роста- β [14]. Таким образом, наличие коморбидности у пациентки Э. и использование ГКС могли ускорить формирование возрастной катаракты. Однако заднекапсулярная локализация помутнения, имевшаяся у пациентки Э., является патогномичным признаком СК, что в совокупности с анамнестическими данными о приеме ГКС позволяет провести дифференциальную диагностику с возрастной формой катаракты [15].

Рассматривая иные возможные причины ЗК у пациентки Э., мы не исключали возможность прямого вирусопатического влияния коронавируса SARS-Cov-2. В литературе не найдено данных о непосредственном влиянии вируса на его структуры, однако опубликованы сведения о взаимосвязи между уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов IL-1ra, IL-6, IL-10, тромбоцитарного фактора роста В и развитием катаракты [16]. Это согласуется с публикациями, демонстрирующими повышение уровней IL-6, IL-23, IF- γ в структурах глазного яблока при катаракте на фоне системных воспалительных заболеваний (болезнь Бехчета, синдром Фогта – Коянаги – Харада) [17]. Цитокиновый шторм при НКИ также характеризуется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, гранулоцитарного колоний-стимулирующего фактора, интерферон гамма индуцибельный белок 10 (IP-10), ФНО- α , IF- γ , воспалительного белка макрофагов (MIP) 1 α и 1 β . В 12 версии временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению НКИ [18], действовавшей на момент госпитализации пациентки Э., клинически значимым лабораторным маркером активности инфекционно-воспалительного процесса признан С-реактивный белок. Его повышение коррелирует с объемом поражения легочной ткани и является основанием для начала противовоспалительной терапии [18]. Белок острой фазы воспаления ферритин позволяет категоризировать тяжесть течения заболевания и прогноз [18]. Уровень ферритина при начале ГКС терапии (27.09.2021 г.) составлял 248 мкг/л (при норме у женщин от 13,00 до 150,00 мкг/л), а С-реактивного белка – 140 мг/л (28.09.2021 г., при норме от 0 до 5 мг/л). Таким образом, у пациентки Э. в начале заболевания отмечены высокие уровни воспалительных маркеров (С-реактивный белок, ферритин) в плазме крови в сочетании с потребностью в высокопоточной оксигенотерапии, что косвенно могло свидетельствовать о развитии гипервоспалительного иммунного ответа с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и, вероятно, запускать вышеописанный иммунопатогенез ЗК.

Многие авторы отмечают важность правильного подбора дозы ЛП, поскольку при нерациональной терапии риск развития СК увеличивается с 18 до 47 % [19]. У пациентки Э. по время фармакотерапии НКИ дексаметазон («Дексаметазон», «Эльфа Лабораториз», Индия) был назначен в соответствии со схемой № 3 12 версии временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению НКИ [18], а также согласно инструкции по медицинскому применению ЛП [20], исходя из чего корректность дозового режима не вызывает сомнений. Спустя год после выздоровления НКИ при объективном осмотре у пациентки отмечено: «Хрусталик с диффузными помутнениями, преимущественно в субкапсулярных задних отделах». Согласно инструкции по медицинскому применению [20], среди НР дексаметазона со стороны органов зрения возможно развитие ЗК, что подтверждает вероятность развития данной НР у пациентки Э. Полученные данные о возможном развитии НР при приеме терапевтических доз ЛП согласуются с сообщениями о развитии ЗК, зарегистрированных в Чувашском региональном центре мониторинга безопасности ЛП, на фоне применения таких ЛП, как ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор («Трикафта», «Вертекс Фармасьютикалс Инкорпорейтед», США) и ивакафтор + лумакафтор («Оркамби», «Вертекс Фармасьютикалс Лимитед», Ирландия).

При оценке межлекарственных взаимодействий как возможной причины ЗК были проанализированы потенциальные взаимодействия между 23 ЛП, среди которых не выявлено эффектов в виде ЗК.

Таким образом, наличие НР в виде ЗК в инструкции по медицинскому применению ЛП дексаметазон («Дексаметазон», «Эльфа Лабораториз», Индия), отсутствие в листе назначений при стационарном лечении потенциальных межлекарственных взаимодействий, способных вызвать помутнение хрусталиков, анамнестическая связь с приемом ГКС, развитие катаракты через несколько месяцев после терапии высокими дозами ГКС на фоне НКИ, «возможная» степень достоверности причинно-следственной связи «НР-лекарство» по всем алгоритмам предопределяют её этиологию у пациентки Э. преимущественно как ГКС-ассоциированную.

Выводы. Представленный клинический случай демонстрирует, что использование терапевтических доз дексаметазона («Дексаметазон», «Эльфа Лабораториз», Индия) при лечении новой коронавирусной инфекции могло способствовать развитию серьезной и клинически значимой

нежелательной реакции терапии глюкокортикостероидами в виде субкапсулярной катаракты, обуславливающей дальнейшую потребность в госпитализации и оперативном лечении.

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. Jobling D. W., Augusteyn R. C., What causes steroid cataracts? A review of steroid-induced posterior subcapsular cataracts // *Clinical and Experimental Optometry*. 2002. Vol. 85 (2). P. 61–75.
2. Временные методические рекомендации Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/075/182/original/BMP_COVID-19_V19.pdf.
3. Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61801/.
4. Prescription drug information. URL: www.drugs.com.
5. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.minzdrav.gov.ru/>.
6. Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. URL: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.
7. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения Приказ от 17 июня 2024 года № 3518 «Об утверждении Порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения». URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=477890>.
8. Методические рекомендации «Определение степени достоверности причинно-следственной связи “Неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство” (классификация и методы)». 2 октября 2008 г. URL: <https://docs.cntd.ru/document/499043554>.
9. Rice M. L., Wong B., Horn P. S., Yang M. B. Cataract development associated with long-term glucocorticoid therapy in Duchenne muscular dystrophy patients // *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2018. Vol. 22 (3). P. 192–196.
10. Wong B. L., Rybalsky I., Shellenbarger K. C., Tian C., McMahon M. A., Rutter M. M., Sawhani H., Jefferies L. Long-Term Outcome of Interdisciplinary Management of Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Receiving Daily Glucocorticoid Treatment // *Journal of Pediatrics*. 2017. Vol. 182. P. 296–303.
11. Nath T., Roy S. S., Kumar H., Agrawal R., Kumar S., Satsangi S. K. Prevalence of Steroid-Induced Cataract and Glaucoma in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Attending a Tertiary Care Center in India // *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology (Phila.)*. 2017. Vol. 6 (1). P. 28–32.
12. Dickerson Jr J. E., Dotzel E., Clark A. F. Steroid-induced cataract: new perspective from in vitro and lens culture studies // *Experimental Eye Research*. 1997. Vol. 65 (4). P. 507–516.
13. Камилев Х. М., Касимова М. С., Ризаева М. А., Хамраева Г. Х. Катаракта у людей среднего возраста в постковидный период // *Журнал оральной медицины и челюстно-лицевых исследований*. 2023. Т. 3 (4). С. 65–67.
14. Eldred J. A., Dawes L. J., Wormstone I. M. The lens as a model for fibrotic disease // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*. 2011. Vol. 366 (1568). P. 1301–1319.
15. James E. R. The etiology of steroid cataract // *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2007. Vol. 23 (5). P. 403–420.
16. Teng M., Wang J., Su X., Tian Y., Ye X., Zhang Y. Causal associations between circulating inflammatory cytokines and blinding eye diseases: a bidirectional Mendelian randomization analysis // *Front Aging Neurosci*. 2024. doi: 10.3389/fnagi.2024.1324651. eCollection 2024.
17. Chen W., Lin H., Zhong X., Liu Z., Geng Y., Xie C., Chen W. Discrepant expression of cytokines in inflammation- and age-related cataract patients // *PLoS One*. 2014. Vol. 9 (10). e109647.

18. Временные методические рекомендации Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 12 (21.09.2021). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=401856>.

19. Agrawal V., Devpura K., Mishra L., Agarwal S. Study on Steroid Induced Ocular Findings in Children with Nephrotic Syndrome // Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2017. Vol. 11 (3). P. SC05–SC06.

20. Государственный реестр лекарственных средств. URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7fbf7aa4-dfc2-4b41-870c-56ad9933dc17.

References

1. Jobling D. W., Augusteyn R. C., What causes steroid cataracts? A review of steroid-induced posterior subcapsular cataracts. Clinical and Experimental Optometry. 2002; 85(2): 61–75.

2. Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (06.03.2020). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/075/182/original/BMP_COVID-19_V19.pdf (In Russ.).

3. Federal Law No. 152-FZ of 27.07.2006 “On Personal Data”. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61801/ (In Russ.).

4. Prescription drug information URL: www.drugs.com (In Russ.).

5. State Register of Medicines. URL: <https://grls.minzdrav.gov.ru/> (In Russ.).

6. The Register of OHLP and LV of the EAEU. URL: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC (In Russ.).

7. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation, Federal Service for Healthcare Supervision Order No. 3518 dated June 17, 2024 “On Approval of the Procedure for Pharmacovigilance of Medicinal Products for Medical Use”. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=477890> (In Russ.).

8. Methodological recommendations Determination of the degree of reliability of the causal relationship “Adverse side effect-drug” (classification and methods) 02.10.2008. URL: <https://docs.cntd.ru/document/499043554> (In Russ.).

9. Rice M. L., Wong B., Horn P. S., Yang M. B. Cataract development associated with long-term glucocorticoid therapy in Duchenne muscular dystrophy patients. Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus 2018, 22 (3) P. 192–196.

10. Wong B. L., Rybalsky I., Shellenbarger K. C., Tian C., McMahon M. A., Rutter M. M., Sawhani H., Jefferies L. Long-Term Outcome of Interdisciplinary Management of Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Receiving Daily Glucocorticoid Treatment. Journal of Pediatrics. 2017; 182: 296–303.

11. Nath T., Roy S. S., Kumar H., Agrawal R., Kumar S., Satsangi S. K. Prevalence of Steroid-Induced Cataract and Glaucoma in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Attending a Tertiary Care Center in India. Asia-Pacific journal of ophthalmology (Phila.). 2017; 6(1): 28–32.

12. Dickerson Jr J. E., Dotzel E., Clark A. F. Steroid-induced cataract: new perspective from in vitro and lens culture studies. Experimental Eye Research. 1997; 65 (4): 507–516.

13. Kamilov Kh. M., Kasimova M. S., Rizayeva M. A., Khamraeva G. H. Cataracts in middle-aged people in the post-ovarian period. Journal of Oral Medicine and Maxillofacial Research. 2023; 3(4): 65–67 (In Russ.).

14. Eldred J. A., Dawes L. J., Wormstone I. M. The lens as a model for fibrotic disease // Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences. 2011; 366 (1568): 1301–1319.

15. James E. R., The etiology of steroid cataract. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2007; 23 (5): 403–420.

16. Teng M., Wang J., Su X., Tian Y., Ye X., Zhang Y. Causal associations between circulating inflammatory cytokines and blinding eye diseases: a bidirectional Mendelian randomization analysis. Front Aging Neurosci. 2024. doi: 10.3389/fnagi.2024.1324651. eCollection 2024.

17. Chen W., Lin H., Zhong X., Liu Z., Geng Y., Xie C., Chen W. Discrepant expression of cytokines in inflammation- and age-related cataract patients. PLoS One. 2014; 9 (10): e109647.

18. Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 12 (21.09.2021). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=401856> (In Russ.).

19. Agrawal V., Devpura K., Mishra L., Agarwal S. Study on Steroid Induced Ocular Findings in Children with Nephrotic Syndrome. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2017; 11 (3): SC05–SC06.

20. State Register of Medicines. URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7fbf7aa4-dfc2-4b41-870c-56ad9933dc17 (In Russ.).

Информация об авторах

Е. А. Солёнова, кандидат медицинских наук, врач – клинический фармаколог, Республиканская клиническая больница, Чебоксары, Россия; доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, Чебоксары, Россия, ORCID: 0000-0001-6104-0864, e-mail: elensoul@mail.ru;

Э. В. Иванова, врач-кардиолог, заведующий поликлиникой, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Чебоксары, Россия, ORCID: 0000-0002-6919-7003, e-mail: elzai@mail.ru;

Е. В. Мартьянова, врач – клинический фармаколог, Республиканская клиническая офтальмологическая больница, Чебоксары, Россия; старший преподаватель кафедры госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, Чебоксары, Россия, ORCID: 0009-0004-5404-7856, e-mail: janedaisy@mail.ru;

И. В. Васильева, главный врач, врач-офтальмолог, Республиканская клиническая офтальмологическая больница, Чебоксары, Россия; доцент кафедры офтальмологии, оториноларингологии с курсом челюстно-лицевой хирургии, Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, Чебоксары, Россия, ORCID: 0009-0007-5560-8645, e-mail: irgaz970214@gmail.com;

К. Н. Илюхина, студент, Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, Чебоксары, Россия, ORCID: 0009-0000-9034-8542, e-mail: kiluhina586@gmail.com;

В. А. Романчук, врач-офтальмолог, Республиканская клиническая офтальмологическая больница, Чебоксары, Россия, ORCID: 0009-0001-6575-5960, e-mail: vamosha04@gmail.com;

С. Г. Иванова, врач-офтальмолог, заведующий поликлиникой, Республиканская клиническая офтальмологическая больница, Чебоксары, Россия; ассистент кафедры хирургических болезней, Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия, ORCID: 0009-0002-7695-1761, e-mail: sv1735@mail.ru;

С. М. Жучкова, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением клинической фармакологии, врач – клинический фармаколог, Республиканский клинический онкологический диспансер, Чебоксары, Россия; доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, Чебоксары, Россия, ORCID: 0000-0002-2295-1363, e-mail: crista007@mail.ru;

С. И. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, Чебоксары, Россия, ORCID: 0000-0001-9976-7866, e-mail: flavonoid@yandex.ru.

Information about the authors

Е. А. Solenova, Cand. Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, Republican Clinical Hospital, Cheboksary, Russia; Associate Professor of the Department, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia, ORCID: 0000-0001-6104-0864, e-mail: elensoul@mail.ru;

Е. В. Ivanova, Cardiologist, Head of the Polyclinic, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, Cheboksary, Russia, ORCID: 0000-0002-6919-7003, e-mail: elzai@mail.ru;

Е. В. Martjanova, Clinical Pharmacologist, Republican Clinical Ophthalmological Hospital, Cheboksary, Russia; Senior Lecturer of the Department, Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russia, ORCID: 0009-0004-5404-7856, e-mail: janedaisy@mail.ru;

И. В. Vasilyeva, Chief Physician, Ophthalmologist, Republican Clinical Ophthalmological Hospital, Cheboksary, Russia; Associate Professor of the Department, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia, ORCID: 0009-0007-5560-8645, e-mail: irraz970214@gmail.com;

К. Н. Ilyukhina, student, Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russia, ORCID: 0009-0000-9034-8542, e-mail: kiluhina586@gmail.com;

В. А. Romanchuk, Ophthalmologist, Republican Clinical Ophthalmological Hospital, Cheboksary, Russia, ORCID: 0009-0001-6575-5960, e-mail: vamosha04@gmail.com;

С. Г. Ivanova, Ophthalmologist, Head of the Polyclinic, Republican Clinical Ophthalmological Hospital, Cheboksary, Russia; Assistant Professor of the Department, Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia, ORCID: 0009-0002-7695-1761, e-mail: sv1735@mail.ru;

С. М. Zhuchkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Clinical Pharmacologist, Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russia; Associate Professor of the Department, Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russia, ORCID: 0000-0002-2295-1363, e-mail: crista007@mail.ru;

С. И. Pavlova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russia, ORCID: 0000-0001-9976-7866, e-mail: flavonoid@yandex.ru.*

Статья поступила в редакцию 16.04.2025; одобрена после рецензирования 01.09.2025; принята к публикации 20.10.2025.

The article was submitted 16.04.2025; approved after reviewing 01.09.2025; accepted for publication 20.10.2025.

**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 абзацными отступами 1 см.

9. На первой странице авторского оригинала статьи следует указать:

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

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

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

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

1.5.11. Микробиология (медицинские науки),

3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки),

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),

3.1.20. Кардиология (медицинские науки),

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки),

3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки),

3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки),

3.1.9. Хирургия (медицинские науки),

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Patent information retrieval in the patent information resources of the Federal Institute of Industrial Property is free of charge for the authors of the articles on the basis of the Support Center for Technology and Innovation of the Astrakhan State Medical University.

16+

ISSN 1992-6499

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2025

ТОМ 20

№ 3

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 – 28.11.2025

Уч.-печ. л. 13,9.
Заказ № 5682
Тираж 500 экз. (первый завод – 92 экз.)
Цена свободная

Отпечатано: ИП Теплый А.Д.,
414024, г. Астрахань, ул. Ширяева, д. 3, кв. 130