



Медицинский вестник Юга России

Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV
STATE
MEDICAL
UNIVERSITY | РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону

ISSN 2219-8075



9 772219 807619 >

Том 12 № 1/2021
Vol.

Научный медицинский журнал

Медицинский вестник Юга России

Учредитель – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Издание выходит ежеквартально

Т. 12 № 1 2021
(январь–март)

Scientific medical journal

Medical Herald of the South of Russia

Founder – Rostov State Medical University
Publication Frequency: Quarterly

Vol. 12 № 1 2021
(January–March)

Адрес редакции и издателя:
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Тел. +79286116608

Postal address:
29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022 Russia
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Tel. + 79286116608

Цена свободная.
Подписной индекс 43783 в каталоге «Пресса
России».

Дизайн, верстка – типография
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2021 г.
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Отпечатано: ИП Ютишев А. С.
344004, г. Ростов-на-Дону, пл. Рабочая, 25, тел. (863) 263-05-56

Дата выхода в свет 29.03.2021 г. Зак. № 224. Тираж 100.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77 - 76526 от 2 августа 2019 г.

©ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2021

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Журнал рекомендован ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных результатов на соискание учёной степени доктора и кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.01 – Акушерство и гинекология, 14.01.02 – Эндокринология, 14.01.04 – Внутренние болезни, 14.01.05 – Кардиология, 14.01.06 – Психиатрия, 14.01.08 – Педиатрия; 14.01.09 – Инфекционные болезни; 14.02.02 – Эпидемиология; 14.02.04 – Медицина труда; 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология. Все статьи публикуются бесплатно.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

Главный редактор

Д.м.н., проф. Шлык С.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Заместители главного редактора:

Д.м.н., проф. Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Набока Ю.Л. (Ростов-на-Дону, Россия)

Члены редакционной коллегии:

Д.м.н., проф. Аль-Шукри С.Х. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н. Беловолова Р.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Бельцевич Д.Г. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Горблянский Ю.Ю. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Гринева Е.Н. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н., проф. Дроботя Н.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Зотов П.Б. (Тюмень, Россия)

Д.м.н., проф. Кира Е.Ф. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Коган М.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Кондратенко Т.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Коробкеев А.А. (Ставрополь, Россия)

Д.б.н., проф. Кузьмина Л.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Латышева Т.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Лебеденко А.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Матвеев В.Б. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Петунина Н.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Прокопенко Л.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Пшеничная Н.Ю. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Румянцев С.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Рымашевский А.Н. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., Сиволап Ю.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Сизякина Л.П. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Смирнов А.В. (Волгоград, Россия)

Д.м.н., доц. Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Терещенко С.Н. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Трошина Е.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Чаплыгина Е.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Черкасов М.Ф. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шатохин Ю.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов Н.В. (Москва, Россия)

MD, Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)

MD, Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

MD, Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

Редакционный совет:

Д.м.н., проф. Аметов А.С. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Брико Н.И. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Вёрткин А.Л. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Галимзянов Х.М. (Астрахань, Россия)

Академик РАН, д.б.н., проф. Гинтер Е.К. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Куцев С.И. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Лоран О.Б. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Петров В.И. (Волгоград, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Радзинский В.Е. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Румянцев А.Г. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Фадеев В.В. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов А.В. (Москва, Россия)

Технический редактор

Соколова А.В.

Ответственный секретарь

Богданова Д.П.

Editor-in-chief

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Medicine), Professor - Rector of The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Deputy Chief Editor

Natalya I. Volkova, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia

Yulia L. Naboka, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia

Editorial Office

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Al-Shukri S.H. (St. Petersburg, Russia)

Dr. Sci. (Medicine) Belovolova R.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beltsevich D.G. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Gorblyansky Yu.Yu. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Grineva E.N. (St. Petersburg, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Drobotya N.V. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Zotov P.B. (Tumen, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kira E.F. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kogan M.I. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kondratenko T.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Korobkeev, A. A. (Stavropol, Russia)

Dr. Sci. (Biol.), Professor, Kuzmina L.P. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Latysheva T. V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Lebedenko A.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Matveev V.B. (Moscow, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Petunina N.A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Prokopenko L.V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Pshenichnaya N.Yu. (Moscow, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rumyantsev S.A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rymashevskiy A.N (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Sivolap Yu P. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Sizyakina L.P. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Smirnov A.V. (Volgograd, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), associate professor Soldatkin V.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Tereshenko S. N. (Moscow, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Troshina E. A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Chaplygina Ye V. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Cherkasov M.F. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shatokhin Y.V (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov N. V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

Consulting Editors

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Ametov A.S. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Boytsov S.A. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Prof. Briko N.I. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Vertkin A.A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Galimzyanov Kh. M. (Astrakhan, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Biol.), Prof. Ginter E.K. (Moscow, Russia)

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kit O.I. (Rostov-on-Don, Russia)

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kutsev S.I. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Loran O.B. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Petrov V.I. (Volgograd, Russia)

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Radzinskiy V.E. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rumyantsev A.G. (Moscow, Russia)

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Fadeev V.V. (Moscow, Russia)

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Fomin V.V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov A.V. (Moscow, Russia)

Technical editor

Anastasia V. Sokolova

Executive Secretary

Dina P. Bogdanova

СОДЕРЖАНИЕ:

Обзоры

- ▶ Васильева Л.В., Беззубцева Е.Н., Гостева Е.В., Евстратова Е.Ф.
РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ.....6–13
- ▶ Кононенко А.А., Носков А.К., Водяницкая С.Ю., Подойницына О.А.
КОРОНАВИРУСЫ ЧЕЛОВЕКА, СПОСОБНЫЕ ВЫЗЫВАТЬ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫЕ СИТУАЦИИ 14–23
- ▶ Кузнецов Ю.В., Евдокимов Д.В., Абрамец И.И.
НОВЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ 24–32
- ▶ Цой Л.В.
COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫЙ ДЕЛИРИЙ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ 33–37

Оригинальные статьи

- ▶ Благинина И.И.
ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ
СПОНДИЛИТОМ С РАССТРОЙСТВАМИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА 38–45
- ▶ Боташева Т.Л., Андреева В.О., Лебеденко Е.Ю., Фабрикант А.Д., Хлопонина А.В.,
Железнякова Е.В., Заводнов О.П.
СУТОЧНАЯ ПЕРИОДИЧНОСТЬ РОДОВ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ
БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА ПЛОДА..... 46–53
- ▶ Галустян М.В., Куценко И.И., Боровиков И.О., Магай А.С.
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ РУБЦА НА МАТКЕ
ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ 54–61
- ▶ Лебеденко Е.Ю., Милованов А.П., Саблина Н.В., Фокина Т.В., Гайда О.В.
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ПРИЧИН ПЕРВОЙ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ
БЕРЕМЕННОСТИ 62–67
- ▶ Сизякина Л.П., Сергеева А.И., Андреева И.И.
ДИСКООРДИНАЦИЯ ПРОЦЕССОВ АКТИВАЦИИ И СУПРЕССИИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ
КЛЕТОК ПРИ МЕЗОТЕРАПИИ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ 68–73
- ▶ Тараканов А.В., Чаплыгина Е.В., Елизарова Е.С., Тараканова Т.Д., Коршунов О.В.
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ДЕТЕЙ..... 74–81

Клинические случаи

- ▶ Пухтинская М.Г., Эстрин В.В., Лебеденко А.Ю., Порутчикова Ю.А., Симонова А.В.,
Алексянц Т.Н.
СЛУЧАЙ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И УСПЕШНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ
КОРРЕКЦИИ СЛИНГА ЛЕВОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У НОВОРОЖДЕННОГО..... 82–88

Обмен опытом

- ▶ Щипелева И.А., Марковская Е.И., Кретенчук О.Ф., Чемисова О.С.
НАСТАВНИЧЕСТВО В РОСТОВСКОМ-НА-ДОНУ ПРОТИВОЧУМНОМ ИНСТИТУТЕ.
ИНФОРМАЦИОННАЯ СВЯЗЬ ПОКОЛЕНИЙ..... 89–97

Юбилей

- ▶ Михельсон А.Ф., Чеботарева Ю.Ю., Евдокимова Е.П.
ИСТОРИЯ РОСТОВСКОЙ ШКОЛЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ (К ПРАЗДНОВАНИЮ
90-ЛЕТИЯ РОСТОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА)..... 98–104

CONTENTS:

Reviews

- ▶ Vasilyeva L.V., Bezzubtseva E.N., Gosteva E.V., Evstratova E.F.
THE ROLE OF GENETIC AND METABOLIC DISORDERS IN OSTEOPOROSIS 6–13
- ▶ Kononenko A.A., Noskov A.K., Vodyanitskaya S.Yu., Podoyantsyna O.A.
HUMAN CORONAVIRUSES THAT CAN CAUSE EMERGENCIES 14–23
- ▶ Kuznetsov Yu.V., Evdokimov D.V., Abramets I.I.
THE NEW MOLECULAR TARGETS FOR ANTIDEPRESSANTS 24–32
- ▶ Tsoy L.V.
COVID-19-ASSOCIATED DELIRIUM: PATHOGENETIC MECHANISMS OF INDUCTION
AND CLINICAL FEATURES 33–37

Original articles

- ▶ Blaginina I.I.
COMPLEX THERAPY FOR PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS WITH MIXED
ANXIETY–DEPRESSIVE DISORDER 38–45
- ▶ Botasheva T.L., Andreeva V.O., Lebedenko E.Yu., Fabricant A.D., Khloponina A.V.,
Zheleznyakova E.V., Zavodnov O.P.
DAILY PERIODICITY OF LABOR IN PREGNANT WOMEN IN PHYSIOLOGICAL AND COMPLICATED
PREGNANCY DEPENDING ON THE SEX OF THE FETUS 46–53
- ▶ Galustyan M.V., Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Magay A.S.
OPPORTUNITIES FOR PREDICTING CESAREAN SCAR INSUFFICIENCY 54–61
- ▶ Lebedenko E.Y., Milovanov A.P., Sablina N.V., Fokina T.V., Gaida O.V.
MORPHOLOGICAL VERIFICATION OF THE FIRST MISSED ABORTION 62–67
- ▶ Sizyakina L.P., Sergeeva A.I., Andreeva I.I.
DISCOORDINATION OF THE PROCESSES OF ACTIVATION AND SUPPRESSION
OF IMMUNOCOMPETENT CELLS DURING MESOTHERAPY WITH HYALURONIC ACID 68–73
- ▶ Tarakanov A.V., Chaplygina E.V., Elizarova E.S., Tarakanova T.D., Korshunov O.V.
MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CRITERIA FOR THE EFFECTIVENESS OF
RECREATIONAL ACTIVITIES IN CHILDREN 74–81

Clinical cases

- ▶ Pukhtinskaya M.G., Estrin V.V., Lebedenko A.A., Porutchikova Yu.A.,
Simonova A.V., Aleksanyants T.N.
A CASE OF TIMELY DIAGNOSIS AND SUCCESSFUL SURGICAL CORRECTION OF THE
LEFT PULMONARY ARTERY SLING IN A NEWBORN 82–88

Exchange of experience

- ▶ Shchipeleva I.A., Markovskaya E.I., Kretenchuk O.F., Chemisova O.S.
MENTORING IN THE ROSTOV-ON-DON ANTI-PLAGUE INSTITUTE AND INFORMATION LINK
BETWEEN GENERATIONS 89–97

Anniversary

- ▶ Mikhelson A.F., Chebotareva Yu.Yu., Evdokimova E.P.
HISTORY OF THE ROSTOV SCHOOL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
(TO CELEBRATE THE 90TH ANNIVERSARY OF THE ROSTOV STATE MEDICAL UNIVERSITY,
MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA) 98–104

© Коллектив авторов, 2021
УДК: 616.71-007.234-008.9+575.191
DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-6-13

Роль генетических и метаболических нарушений при остеопорозе

Л.В. Васильева, Е.Н. Беззубцева, Е.В. Гостева, Е.Ф. Евстратова

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Остеопороз — это прогрессирующее мультифакториальное системное заболевание скелета, характеризующееся нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к возникновению низкоэнергетических переломов и ухудшающее качество жизни индивидуумов. К факторам риска развития остеопороза относят курение, которое за счёт ингибирования всасывания кальция в кишечнике не только способствует развитию снижению плотности костной ткани, но и является предиктором возникновения бронхолёгочной патологии. Развивающееся при хронической обструктивной болезни лёгких системное воспаление, связанное с выработкой интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-1, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α , стимулирует остеокластопосредованную резорбцию костной ткани, а низкий уровень остеопротегерина замыкает порочный круг. В клинической практике требуется определение маркеров резорбции костной ткани. Это и тартрат-резистентная кислая фосфатаза, 5 β фракция которой сигнализирует об окончании процесса резорбции; это и гидроксипиридиновые сшивки (пиридолин (PYD) и деоксипиридолин), придающие стабилизацию молекуле костного коллагена. В развитии остеопороза не последнюю роль играют и генетические факторы. Наличие генотипа GG или аллеля G полиморфизма 283 A> G (BsmI) гена VDR является предиктором остеопороза поясничных позвонков L1-L4. Замена цитозина на тимин (C> T) в экзоне 17 гена кальцитонина (CALCR) в положении 1340 ведёт к замене аминокислоты пролина (CCG) на лейцин (CTG) в положении 463 молекулы белка-рецептора и влияет на плотность кости. Но наиболее филогенетически древним механизмом регуляции развития и поддержания гомеостаза тканей за счёт контроля пролиферации, дифференциации, миграции и апоптоза клеток является сигнальный путь Wnt (СП-Wnt). Изменения в передаче сигнала Wnt, наблюдаемые при генетических мутациях, вызывают различные заболевания скелета человека. Системный поиск литературы проводился по базам данных Scopus, PubMed, Web of Science.

Ключевые слова: остеопороз, остеопротегерин, полиморфизм генов, обзор.

Для цитирования: Васильева Л.В., Беззубцева Е.Н., Гостева Е.В., Евстратова Е.Ф. Роль генетических и метаболических нарушений при остеопорозе. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):6-13. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-6-13.

Контактное лицо: Беззубцева Екатерина Николаевна, bezzubtsewa.ekaterina@yandex.ru.

The role of genetic and metabolic disorders in osteoporosis

L.V. Vasilyeva, E.N. Bezzubtseva, E.V. Gosteva, E.F. Evstratova

N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Osteoporosis is a progressive multifactorial systemic disease of the skeletal system characterized by the damage of the microarchitectonics of the bone tissue, which leads to the occurrence of low-energy fractures and impairment of the quality of life of individuals. The risk factors for the development of osteoporosis include smoking, which inhibits calcium absorption in the intestine and not only contributes to the reduction of bone density but also acts as a predictor of bronchopulmonary pathology. The systemic inflammation that develops in patients with chronic obstructive pulmonary disease, associated with the production of interleukins (IL)-6, IL-1, IL-8, and tumor necrosis factor – α , stimulates osteoclast-mediated bone resorption and a low level of osteoprotegerin closes the circle. In clinical practice, the determination of markers of bone resorption is required. This is a tartrate-resistant acid phosphatase, the 5 β fraction of which signals the end of the resorption process; these are hydroxypyridine crosslinks – pyridoline (PYD) and deoxypyridoline, that stabilize the bone collagen molecule. Genetic factors also play an important role in the development of osteoporosis. The presence of the GG genotype or the G allele of the 283 A> G polymorphism (BsmI) of the VDR gene is a predictor of osteoporosis of the lumbar vertebrae L1-L4. The substitution of cytosine for thymine (C> T) in exon 17 of the calcitonin gene (CALCR) at position 1340 leads to the substitution of the amino acid proline (CCG) for leucine (CTG) at position 463 of the receptor protein molecule and affects bone density. But the most phylogenetically ancient mechanism for regulating the development and maintenance of tissue homeostasis by controlling cell proliferation, differentiation, migration, and apoptosis is the Wnt signaling pathway (SP-Wnt). Alterations in Wnt signaling observed in cases

of genetic mutations cause various diseases of the human skeleton. A systematic literature search was carried out using the Scopus, PubMed, Web of Science databases.

Keywords: osteoporosis, osteoprotegerin, gene polymorphism, review.

For citation: Vasilyeva L.V., Bezzubtseva E.N., Gosteva E.V., Evstratova E.F. The role of genetic and metabolic disorders in osteoporosis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):6-13. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-6-13.

Corresponding author: Ekaterina N. Bezzubtseva bezzubtsewa.ekaterina@yandex.ru.

Остеопороз — прогрессивное мультифакториальное системное поражение опорно-двигательного аппарата, проявляющееся уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к хрупкости кости и возникновению переломов [1].

По данным ВОЗ, приблизительно 75 млн человек во всем мире страдают остеопорозом. Основную группу риска (примерно 80%) составляют женщины в постменопаузальном периоде, то есть болезнь связана с возрастным изменением обменных процессов, поэтому риск её развития необходимо определять уже после 45 лет. В индустриально развитых странах распространён сенильный остеопороз, который одинаково встречается как у мужчин, так и у женщин после 70 лет. Не уступает ему вторичный остеопороз, возникающий на фоне различной патологии или являющийся лекарственно индуцированным. Предполагают, что число переломов за год шейки бедра в мире увеличится с 1,7 млн в 1990 г. до 6,3 млн. к 2050 г. [2].

Факторы риска развития остеопороза можно разделить на генетически обусловленные (немодифицируемые) и модифицируемые. Роль наследственной предрасположенности не вызывает сомнения так же, как и влияние внешних факторов, таких как дефицит витамина Д, недостаток белка в пище, гиподинамия, низкая масса тела, глюкокортикоидная терапия, нарушение функции внешнего дыхания, курение [3].

Табакокурение увеличивает возникновение остеопоротических переломов различной локализации в 1,29 раз, перелома шейки бедра — в 1,8 раз [4] путём нарушения костеобразования в результате костной резорбции за счет снижения всасывания кальция в кишечнике [5]. Плотность костной ткани у курящих (более 20 пачек/лет) на 12% ниже по сравнению с некурящими [6], а риск переломов позвоночного столба и бедренной кости у курящих превышает таковой у некурящих. Причём у бывших курильщиков показатели минеральной плотности костной ткани Т были на 0,064 единицы выше за каждые 10 лет ремиссии [7]. Табакокурение не только способствует снижению плотности костной ткани, но и является предиктором возникновения бронхолегочной патологии, которая в свою очередь запускает формирование пульмоногенных остеопений.

Частота встречаемости остеопении у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) составляет, по разным данным, от 60 до 75,9%. Было обследовано 95 пациентов с ХОБЛ (30 женщин, 65 мужчин), средний возраст которых составил $54,2 \pm 1,4$ года, длительность болезни — от 4 до 22 лет. Нарастание степени снижения ОФВ1 сопровождалось закономерным уменьшением плотности костной ткани ($r = -0,86$, $p < 0,01$) [8].

Возникающее при ХОБЛ системное воспаление, связанное с выработкой интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-1, ИЛ-8, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), стимулирует остеокластопосредованную резорбцию костной ткани [9]. Помимо указанных провоспалительных цитокинов в последние годы большое внимание уделяется факторам, объединённым в систему «остеопротегерин (ОПГ) — лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора κB » и регулирующим костную резорбцию в норме и патологии [10].

Остеопротегерин — это гликопротеин, относящийся к семейству фактора некроза опухоли TNF и секретируемый клетками остеобластического ряда [11]. Механизм его действия заключается в нейтрализации лиганда активатора рецептора ядерного фактора κB (NF- κB)-RANKL. Таким образом блокируется взаимодействие между активатором рецептора NF- κB -RANK и его лигандом RANKL на поверхности преостеокластов, тем самым ингибируется заключительная стадия дифференцировки остеокластов и костная резорбция [12]. В наблюдении на 55 пациентах, страдающих ХОБЛ, у 43 был диагностирован остеопенический синдром: уровень ОПГ в сыворотке крови был ниже, чем в контроле и с утяжелением стадии ХОБЛ отмечался более низкий уровень ОПГ, а также отмечалась обратная корреляционная зависимость между уровнем TNF- α и МПК, при этом содержание TNF- α позитивно коррелировало с уровнем β -CrossLaps [10].

β -CrossLaps — С-концевые телопептиды, образующиеся при разрушении коллагена I типа, который составляет 90% органического матрикса кости. В норме небольшие фрагменты коллагена, образовавшиеся при деградации кости, поступают в кровь и выводятся почками. При остеопорозе же коллаген I типа разрушается в большом объёме, поэтому количество фрагментов коллагена в крови возрастает [13-14]. У пациентов с ХОБЛ наблюдается резкое увеличение концентрации CrossLaps (CL-компонента С-терминального телопептида коллагена I типа) почти в 3 раза по сравнению с контрольной группой [8].

Маркеры распада представлены устойчивой к тартрату кислой фосфатазой (ТрКФ) (остеокласт-регулирующим белком) и свободными продуктами деградации коллагена I типа — пиридолином (PYD), дезоксипиридолином (DPD), N-терминальным телопептидом, поперечно-связанным С-телопептидом [15].

Тартрат-резистентная кислая фосфатаза, относящаяся к семейству кислых фосфатаз, с 1959 г. является цитохимическим маркером функции остеокластов [16, 17]. Действие её заключается в осуществлении трансцеллюлярного транспорта микропузырьков с продуктами

деградации кости [18,19,20]. На данный момент насчитывают пять различных форм этого фермента, причём они продуцируются как тканями (селезённой, костной тканью, предстательной железой), так и клетками (тромбоцитами, эритроцитами, макрофагами). Все пять изоформ подавляются L(+)-тарtratом, кроме одной — изофермента-5. Выделяют две разновидности ТрКФ-5 — 5 α , содержащую сиаловую кислоту и экспрессируемую макрофагами, и 5 β , которая синтезируется исключительно остеокластами, отражает напрямую их активность и измеряется колориметрическим методом [21, 22]. К тому же ТрКФ-5 β дефосфолирует остеопонтин, костный сиалопротеин, нарушает их связь с интегринами $\alpha_v\beta_3$ и сигнализирует об окончании процесса резорбции [21].

Стабилизацию молекулы костного коллагена придают гидроксипиридиновые сшивки пиридолин (PYD) и деоксипиридолин (PDP), формирующиеся во время экстрацеллюлярного созревания коллагена [23]. Во время дезорганизации костной ткани поперечные сшивки разрушаются, а их фрагменты попадают в кровоток и фильтруются в мочу. [24,25]. Стоит отметить, что уровень сшивок отражает деградацию только зрелого коллагена, а не вновь образованного, и содержание пиридолина и деоксипиридолина не зависит от характера питания. PYD и PDP имеют высокий аффинитет к скелетным тканям. Несмотря на то, что пиридолин обнаруживается в хрящевой ткани, связочном аппарате, сосудах, а деоксипиридолин преимущественно в кости и дентине, их обнаружение свидетельствует о деструкции именно костной ткани, потому как уровень метаболизма выше в кости, чем в вышеперечисленных тканях. Определение данных сшивок на современном этапе возможно высокочувствительным методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией и колонкой диоксида кремния [26].

Радиоиммунологический же метод нашел свое применение в определении уровня аминокислотных терминальных телопептидов (NTX(NTP) и СТР(CTX) соответственно), которые представляют собой концевые участки молекулы коллагена. СТР (CTX) имеют в крови четыре изоформы (α -L форма, β -изомерный пептид (β -L)), а также α - и β - D-изомеры. Измерение NTX(NTP) основывается на оценке моноклональных антител к антигенной детерминанте α -2 цепи коллагена. Определение этих форм даёт информацию о возрастных изменениях метаболизма скелета как здоровых людей, так и пациентов с болезнями соединительных тканей [27].

Нарушение формирования коллагена в костной ткани в виде уменьшения количества перекрестных сшивок цепей коллагена обнаружено в исследованиях *in vivo* и *in vitro* у лиц с высоким уровнем гомоцистеина [28]. В исследовании [29] Hordaland Homocysteine Study, которое включало 2639 женщин и 2127 мужчин в возрасте от 65 до 67 лет, выявлено увеличение риска переломов бедренной кости у женщин с высоким уровнем гомоцистеина ($\geq 15 \mu\text{M}$) по сравнению с низким уровнем ($< 9,0 \mu\text{M}$). Это объясняется тем, что гипергомоцистеинемия, которая может быть обусловлена полиморфизмом метилентетрагидрофолатредуктазы, МТНFR (тип С677Т: ТТ), оказывает губительное воздействие на нервные, сосудистые эндотелиальные клетки, остеобласты и остеокласты путем

усиления окислительного стресса, повышения уровня конечных продуктов гликирования, приводящих к снижению прочности кости [30,31].

В поддержании адекватной минерализации костной ткани и скелетообразования трудно переоценить значение витамина D (VD), который регулирует более 2000 генов в организме человека [32]. В коже под воздействием ультрафиолетового света с длиной волны 290–315 нанометров из 7-дегидрохолестерина образуется витамин D₃, в растениях же путём преобразования эргостерола синтезируется витамин D₂. Поступающий с пищей и синтезируемый в коже VD подвергаются ряду превращений сначала в печени под воздействием фермента 25-гидроксилазы митохондрий (CYP 27A1) и микросом (CYP2R1) с образованием кальцидиола и эргокальцидиола. В проксимальных отделах канальцев почек данные молекулы превращаются в кальцитриол и эргокальцитриол — активные гормональные формы витамина D. Замечено, что интенсивность образования активных форм напрямую зависит от уровня белка, связывающего витамин D, и альбумина, которые синтезируются в печени и осуществляют транспортировку метаболитов VD. Из этого следует вывод, что нарушение белково-синтетической функции печени приводит к дефициту транспортных белков, и, как следствие, к дефициту VD и остеопении [32, 33].

Как уже было отмечено выше, завершающий этап активации метаболитов VD происходит в почках. Данный процесс катализируется митохондриальным ферментом семейства цитохром P450 1-альфа-гидроксилазой (CYP 27B1). Активность CYP 27B1 и синтез VD почками стимулируется паратиреоидным гормоном и инсулиноподобным фактором роста. Именно от уровня 1-альфа-гидроксилазы будут зависеть механизмы резистентности к витамину D, потому как кальцидиол, конвертируемый CYP 27B1 в кальцитриол, необходим для связи с рецепторами витамина D в органах-мишенях для формирования генного ответа путем образования X-рецепторного комплекса, вызывающего экспрессию в эпителии кишечника кальциевых катионных каналов [34].

Влияние генетической составляющей в развитии снижения плотности костной ткани было изучено в ряде работ [13, 34, 35,36]. Одним из генов-кандидатов возникновения остеопороза является полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR). Данный ген локализован в хромосоме 12q13.11 и содержит в себе целый ряд однонуклеотидных полиморфизмов, в том числе полиморфизм BsmI. Были обследованы 525 женщин [35] в постменопаузальном возрасте (38–88 лет). В исследовании [35] ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма 283 A > G (BsmI) гена VDR было прослежено, что наличие генотипа GG или аллеля G полиморфизма 283 A > G (BsmI) гена VDR является предиктором остеопороза поясничных позвонков L1-L4. Однако взаимосвязи данного полиморфизма со снижением плотности костной ткани проксимального отдела бедренных костей и дистального отдела предплечья прослежено не было. Это несоответствие можно объяснить тем, что в области проксимального отдела бедренных костей и дистального отдела предплечья преобладает губчатое вещество, а в области поясничных позвонков — трабекулярное.

Полиморфизм гена рецептора кальцитонина (CALCR) также рассматривается как генетический предиктор возникновения остеопороза [37]. Кальцитонин — гормон, синтезирующийся в парафолликулярных клетках щитовидной железы и регулирующий обмен кальция и фосфора в организме. Костная ткань является для кальцитонина органом-мишенью, а торможение резорбции кости — основным действием. CALCR занимает положение 7q21.3 и кодирует изоформу-1 высокочувствительного рецептора для гормона кальцитонина. Замена цитозина на тимин (C>T) в экзоне 17 гена CALCR в положении 1340 ведет к замене аминокислоты пролина (CCG) на лейцин (CTG) в положении 463 молекулы белка-рецептора и влияет на плотность кости [38, 39]. Достоверно установлено, что аллель С полиморфизма гена CALCR ведет к снижению плотности кости, а риск остеопороза при данном полиморфизме зависит от физиологического состояния организма (подростки, беременные или кормящие женщины) [37].

К генам ремоделирования костной ткани также относятся ген лактазы LCT (LPH) 13910 T>C и ген коллагена COL1A1 2046 G>T [36]. Функция гена LCT (LPH) заключается в кодировании аминокислотной структуры фермента лактазы, который синтезируется в тонкой кишке и является необходимым для расщепления лактозы (молочного сахара). Обычно данный фермент функционирует у детей, а у взрослых перестаёт вырабатываться, что ведет к расстройствам кишечника вследствие неусвоения лактозы. Мутация на участке LCT (LPH) 13910 приведет к нарушению в регуляции транскрипционной активности гена лактазы, причем нормальный вариант полиморфизма С коррелирует со снижением выработки лактазы у взрослых, а мутантный Т — с её сохранением. Поэтому гомозиготы по аллели С не могут усваивать лактозу, а гомозиготы по аллели Т способны к её усвоению. Лица женского пола в постменопаузальном периоде, имеющие аллель С, подвержены развитию остеопороза и требуют назначения препаратов кальция [36].

Роль COL1A1 заключается в кодировании белковой очередности альфа-1 цепи коллагена I типа. Многоморфность COL1A1 характеризуется замещением нуклеотида гуанина на тимин, что ведет к нарушению сайта связывания для фактора транскрипции в области первого интрона. У обладателей аллели Т (особенно гомозигот) данного полиморфизма развивается идиопатический остеопороз. Гетерозиготы по аллели G/T имеют более низкую минеральную плотность костной ткани, нежели гомозиготы G/G [36]. Были обследованы 97 женщин с остеопорозом (49 русских, 48 буряток в возрасте от 50 до 80 лет). В группе буряток происходило накопление рецессивного аллеля А гена VDR — Bsm1 c.IVS7G>A, который у индивидуумов повышает риск развития остеопороза. Аллель С полиморфизма (LCT) -13910 T>C ассоциирован с развитием ОП среди представительниц бурятской национальности. Женщины бурятской национальности при наличии аллеля А гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A, аллеля С гена лактазы LCT -13910 T>C имеют более высокий риск развития ОП, чем русские женщины. Генотипы G/T и T/T полиморфизма гена COL1A 12046 G->T связаны

с развитием остеопороза среди представительниц обеих национальностей.

Однако особую роль в регуляции костного гомеостаза занимает один из древнейших филогенетически сложившихся механизмов — Wnt сигнальный путь (СП-Wnt), который осуществляет контроль над костной тканью за счет влияния на процессы дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток, стимуляции репликации преosteобластов, ингибирования апоптоза остеобластов и остеоцитов [40,41,42].

Первые упоминания о роли СП- Wnt в регуляции костной плотности появились в 2001 г., когда был найден ключ к разгадке такого синдрома остеопороза, как псевдоглиома, характеризующегося сочетанием снижения минеральной плотности костной ткани, отслойкой сетчатки и катарактой. Развитие данного синдрома наследуется по аутосомно-рецессивному типу вследствие мутации гена LRP5 в 11 хромосоме, приводящей к снижению костеобразования за счет ингибирования СП- Wnt [43]. Причём мутация LRP5 может также запускать развитие ювенильного остеопороза. В исследование были включены 235 финских мужчин в возрасте от 18,3 до 20,6 лет. Только полиморфизм A1330V LRP5 значимо связан с параметрами кости. По сравнению с пациентами с генотипом AlaAla (n = 215), пациенты с генотипом AlaVal (n = 20) имели BMC нижней части шейки бедра (P = 0,029) и BMD (P = 0,012), BMC вертела (P = 0,0067) и BMD. (P = 0,015), а также общий BMC бедра (P = 0,0044) и BMD (P = 0,0089) [44].

Кантагонистам СП-Wntтакже относится один из представителей семейства гликопротеинов DAN (differential screeningslected gene aberrant in neuroblastoma) дифференцированных скрининг-селективных абберантных генов нейробластомы- склеростин [45]. Склеростин синтезируется остеоцитами и на их поверхности связывается с рецептором липопротеинов очень низкой плотности 5 (LRP5; основной мембраносвязанный кофактор Wnt-сигнального пути), а также с тесно взаимодействующим с ним корецептором LRP6. Такое взаимодействие приводит к блокированию СП-Wnt и, как следствие, к невозможности остеобластогенеза [46].

Специалистам практического звена здравоохранения важно уметь использовать и интерпретировать вышеуказанные маркеры для оценки минеральной плотности костной ткани у предрасположенных к остеопорозу пациентов. За последние годы изучено множество биохимических, молекулярных, генетических факторов в развитии остеопороза. Особое направление занимает изучение генетической регуляции костного ремоделирования, поэтому данная область является перспективной в практическом использовании для выявления и лечения остеопороза.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Finansing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Шапорова Н.Л., Трофимов В.Н. Вторичный остеопороз у пациентов с хронической обструктивной патологией легких. // *Медицинский Совет*. – 2013. – №11. – С.54-57. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-11-54-57
2. Исмаилов С.И., Ходжамбердиева Д.Ш., Рихсиева Н.Т. Остеопороз и низкоэнергетические переломы шейки бедра как осложнение различных эндокринных заболеваний. // *Международный эндокринологический журнал*. – 2013. – Т.5, №53. – С. 113-120. DOI: 10.22141/2224-0721.5.53.2013.84514.
3. Баранова И.А. Остеопороз в практике пульмонолога. // *Фарматека. Спецвыпуск: остеопороз*. – 2013. – s5-13. – С. 14–20. eLIBRARY ID: 21772795
4. Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Johansson H., De Laet C., et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis // *Osteoporos. Int.* – 2005. – V.16(2). – P. 155-62. DOI: 10.1007/s00198-004-1640-3.
5. *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis*, 5th edition. – July, 2006.
6. Slemenda C.W., Hui S. L. Longcope C., Johnston CC Jr. Cigarette smoking, obesity, and bone mass. // *J Bone Miner Res.* – 1989. – V.4(5). – P.737-41. DOI: 10.1002/jbmr.5650040513
7. Stroyk D., Gress T.M., Breitling L.P. Smoking and bone mineral density: comprehensive analyses of the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). // *Arch Osteoporos.* – 2018. – V.13(1). – P.16. DOI: 10.1007/s11657-018-0426-8
8. Кочеткова Е.А., Волкова М.В., Петешова Е.Е., Гельцер Б.И. Патофизиологические аспекты пульмоногенных остеопений. // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2001. – №10. – С. 42-46. eLIBRARY ID: 9125737
9. Pennisi P., Signorelli S., Riccobene S., Celotta G., Di Pino L., et al. Low bone density and abnormal bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels // *Osteoporos. Int.* – 2004. – V.15. – P. 389-95. DOI: 10.1007/s00198-003-1550-9
10. Кочеткова Е. А., Бура К. А., Угай Л. Г., Коцюрбий Е. А., Невзорова В. А., и др. Роль остеопротегерина в формировании остеопенического синдрома при хронической обструктивной болезни легких. // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2013. – №1ю – С. 20–22. eLIBRARY ID: 20191560
11. Юренева, С. В. Остеопротегерин и его лиганды в регуляции костной резорбции: экспериментальные и клинические аспекты применения при эстрогендефицитных состояниях. // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2004. – Т. 53, №1. – С.107-110. eLIBRARY ID: 9232027
12. Кочеткова Е.А., Невзорова В.А., Майстровская Ю.В., Массард Ж. Остеопротегерин и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Терапевтический архив*. – 2010. – Т.82(8). – С.10-14. eLIBRARY ID: 15168307
13. Климова Ж.А., Зафт А.А., Зафт В.Б. Современная лабораторная диагностика остеопороза. // *Международный эндокринологический журнал*. – 2014. – № 7(63) – С. 74-84. DOI: 10.22141/2224-0721.7.63.2014.77130
14. Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Никитин В.А., Латышева М.Н. Патогенетические механизмы лечения болевого синдрома в поясничной области, обусловленного остеопорозом смешанного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких. // *Фарматека*. – 2019. – Т.26, №5. – С. 92–96. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.5.92-96.
15. Shaporova N.L., Trofimov V.I. Secondary osteoporosis in patients with chronic obstructive lung disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(11):54-57. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2013-11-54-57
16. Ismailov S.I., Khodjamberdiyeva D.Sh., Rikhsiyeva N.T. Osteoporosis and Low-energy Hip Fractures as Complication of Various Endocrine Diseases. *International journal of endocrinology*. 2013;5(53):113-120. (In Russ.). DOI: 10.22141/2224-0721.5.53.2013. 84514
17. Baranova I.A. Osteoporosis in practice of pulmonologist. *Pharmateka. Spetsvyпуск: osteoporoz*. 2013;s5-13:14—20. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21772795
18. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16(2):155-62. DOI: 10.1007/s00198-004-1640-3
19. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 5th edition. July, 2006.
20. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, Johnston CC Jr. Cigarette smoking, obesity, and bone mass. *J Bone Miner Res*. 1989;4(5):737-41. DOI: 10.1002/jbmr.5650040513
21. Stroyk D, Gress TM, Breitling LP. Smoking and bone mineral density: comprehensive analyses of the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):16. DOI: 10.1007/s11657-018-0426-8
22. Kochetkova E.A., Volkova M.V., Peteshova E.E., Geltser B.I. Pathophysiological aspects pulmonology osteopenia. *Bulletin physiology and pathology of respiration*. 2001;(10):42-46. (In Russ.). eLIBRARY ID: 9125737
23. Pennisi P, Signorelli SS, Riccobene S, Celotta G, Di Pino L, et al. Low bone density and abnormal bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels. *Osteoporos Int*. 2004;15(5):389-95. doi: 10.1007/s00198-003-1550-9.
24. Kochetkova E. A., Bourya K. A., Ugay L. G., Kotsyubiy E. A., Nevzorova V. A., et al. Role of osteoprotegerin in the development of osteopenic syndrome in case of chronic obstructive lung disease. *Pacific Medical Journal*. 2013;1:20–22. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20191560
25. Yureneva S.V. Osteoprotegerin and its ligands for regulating the osteal resorption: experimental and clinical application aspects under estrogen deficiency conditions. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2004;53(1):107-110. (In Russ.). eLIBRARY ID: 9232027
26. Kochetkova E.A., Nevzorova V.A., Maistrovskaya Iu.V., Massard G. Osteoprotegerin and bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tерапевтический архив*. 2010;82(8):10-14. (In Russ.). eLIBRARY ID: 15168307
27. Klimova Zh.A., Zaft A.A., Zaft V.B. Modern Laboratory Diagnosis of Osteoporosis. *International journal of endocrinology*. 2013;5(53):113-120. (In Russ.). DOI: 10.22141/2224-0721.7.63.2014.77130
28. Vasilyeva L.V., Evstratova E.F., Nikitin V.A., Latysheva M.N. Pathogenetic mechanisms for the treatment of the lumbar pain syndrome caused by osteoporosis of mixed genesis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmateka*. 2019;26(5):92–96. (In Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2019.5.92-96
29. Pobel E.A., Bengus L.M., Dedukh N.V. Markers of bone metabolism in long bone's adhesion. *Osteoporosis and osteopathy*. 2012;15(2):25–32. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18875416
30. Smirnov A. V., Remyantsev A. Sh. Bone tissue function and structure under normal and pathological conditions. *Message I. Nephrology*. 2014;18(6):9-25. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22703984

15. Побел Е.А., Бенгус Л.М., Дедух Н.В. Маркеры костного метаболизма при сращении переломов длинных костей. // *Остеопороз и остеопатии*. - 2012. - Т. 15, №2. - С.25-32. eLIBRARY ID: 18875416
16. Смирнов А. В., Румянцев А. III. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение I. // *Нефрология*. - 2014. - Т.18, №6. - С.9-25. eLIBRARY ID: 22703984
17. Burstone M.S. Histochemical demonstration of acid phosphatase activity in osteoclasts. // *J Histochem Cytochem*. - 1959. - V.7(1). - P.39-41. DOI: 10.1177/7.1.39
18. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 3:S131-139. DOI: 10.2215/CJN.04151206.
19. Tolar J., Teitelbaum S.L., Orchard P.J. Osteopetrosis. // *N Engl J Med*. - 2004. - V.351(27). - P. 2839-2849. DOI: 10.1056/NEJMr040952.
20. Москалец А.И., Бондарук О.С., Щербина О.В. Маркеры костного метаболизма и их роль в клинической практике // *Лабораторная диагностика*. - 2012. - № 1 (59). - С. 67-72.
21. Halleen J.M., Alatalo S.L., Suominen H., Cheng S., Janckila A.J., Vaananen H.K. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption // *J. Bone Miner. Res.* - 2000. - V. 15. - P. 1337-1345. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.7.1337
22. Halleen J.M., Karp M., Viloma S., Laaksonen P., Hellman J., et al. Two-site immunoassays for osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase based on characterisation of six monoclonal antibodies // *J. Bone Miner. Res.* - 1999. - V. 14. - P. 464-469. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.3.464
23. Van der Mark K., Seibel M., Robins S., Bilezikian J eds. *Structure and biosynthesis of collagens. in: dynamics of bone and cartilage metabolism*. - San Diego: Academic Press, 1999.
24. Delmas P.D., Schlemmer A., Gineys E., Riis B., Christiansen C. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* - 1991. - V. 6. - P. 639- 644. DOI: 10.1002/jbmr.5650060615
25. Eastell R., Colwell A., Hampton L., Reeve J. Biochemical markers of bone resorption compared with estimates of bone resorption from radiotracer kinetic studies in osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* - 1997. - V. 12. - P. 59-65. DOI: 10.1359/jbmr.1997.12.1.59
26. Naffa R., Watanabe S., Zhang W., Maidment C., Singh P., et al. Rapid analysis of pyridinoline and deoxypyridinoline in biological samples by liquid chromatography with mass spectrometry and a silica hydride column. // *J Sep Sci.* - 2019. - V. 42(8). - P. 1482-1488. DOI: 10.1002/jssc.201801292.
27. Hanson D.A., Weis M.A., Bollen A.M., Maslan S.L., Singer F.R., Eyre D.R. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine // *J Bone Miner Res.* - 1992. - V.7(11). - P. 1251-1258. DOI: 10.1002/jbmr.5650071119.
28. Dhonukshe-Rutten R.A., Pluijm S.M., de Groot L.C., Lips P., Smit J.H., van Staveren W.A. Homocysteine and vitamin B12 status relate to bone turnover markers, broadband ultrasound attenuation, and fractures in healthy elderly people. // *J Bone Miner Res.* - 2005. - V.20(6). - P. 921-9. DOI: 10.1359/JBMR.050202.
29. Gjesdal C.G., Vollset S.E., Ueland P.M., Refsum H., Meyer H.E., Tell G.S. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B 12 and the risk of hip fracture: the hordaland homocysteine study. // *J Bone Miner Res.* - 2007. - V.22(5). - P. 747-56. DOI: 10.1359/jbmr.070210.
30. Saito M., Marumo K. The Effects of Homocysteine on the Skeleton. // *Curr Osteoporos Rep.* - 2018. - V. 16(5). - P.554-560. DOI: 10.1007/s11914-018-0469-1.
31. Burstone MS. Histochemical demonstration of acid phosphatase activity in osteoclasts. *J Histochem Cytochem*. 1959;7(1):39-41. DOI: 10.1177/7.1.39
32. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 3:S131-139. DOI: 10.2215/CJN.04151206.
33. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2839-49. DOI: 10.1056/NEJMr040952
34. Moskalets A.I., Bondaruk O.S., Shcherbina O.V. Markers of bone metabolism and their role in clinical practice. *Laboratory diagnostics*. 2012;1(59):67-72. (In Russ.).
35. Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janckila AJ, Väänänen HK. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res*. 2000;15(7):1337-45. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.7.1337
36. Halleen JM, Karp M, Viloma S, Laaksonen P, Hellman J, et al. Two-site immunoassays for osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase based on characterization of six monoclonal antibodies. *J Bone Miner Res*. 1999;14(3):464-9. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.3.464
37. Van der Mark K, Seibel M, Robins S, Bilezikian J eds. *Structure and biosynthesis of collagens. in: dynamics of bone and cartilage metabolism*. San Diego: Academic Press, 1999.
38. Delmas PD, Schlemmer A, Gineys E, Riis B, Christiansen C. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1991;6(6):639-44. DOI: 10.1002/jbmr.5650060615
39. Eastell R, Colwell A, Hampton L, Reeve J. Biochemical markers of bone resorption compared with estimates of bone resorption from radiotracer kinetic studies in osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1997 Jan;12(1):59-65. DOI: 10.1359/jbmr.1997.12.1.59
40. Naffa R, Watanabe S, Zhang W, Maidment C, Singh P, et al. Rapid analysis of pyridinoline and deoxypyridinoline in biological samples by liquid chromatography with mass spectrometry and a silica hydride column. *J Sep Sci*. 2019;42(8):1482-1488. DOI: 10.1002/jssc.201801292.
41. Hanson DA, Weis MA, Bollen AM, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J Bone Miner Res*. 1992;7(11):1251-8. DOI: 10.1002/jbmr.5650071119
42. Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, de Groot LC, Lips P, Smit JH, van Staveren WA. Homocysteine and vitamin B12 status relate to bone turnover markers, broadband ultrasound attenuation, and fractures in healthy elderly people. *J Bone Miner Res*. 2005;20(6):921-9. DOI: 10.1359/JBMR.050202
43. Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H, Meyer HE, Tell GS. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B 12 and the risk of hip fracture: the hordaland homocysteine study. *J Bone Miner Res*. 2007;22(5):747-56. DOI: 10.1359/jbmr.070210
44. Saito M, Marumo K. The Effects of Homocysteine on the Skeleton. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(5):554-560. DOI: 10.1007/s11914-018-0469-1
45. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem*. 2019;26(16):2948-2961. DOI: 10.2174/0929867325666180313105949
46. Maylyan E.A., Rzhnichenko N.A., Maylyan D.E. Vitamin D regulation of bone metabolism. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;(1):12-20. (In Russ.) DOI: 10.21886/2219-8075-2017-1-12-20

31. Zaric B.L., Obradovic M., Bajic V., Haidara M.A., Jovanovic M., Isenovic E.R. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. // *Curr Med Chem.* – 2019. – V.26(16). – P.2948-2961. DOI: 10.2174/0929867325666180313105949.
32. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани. // *Медицинский вестник Юга России.* – 2017. – №1. – С.12-20. DOI: 10.21886/2219-8075-2017-1-12-20.
33. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. // *Практическая медицина.* – 2014. – №9(85). – С.12-19. eLIBRARY ID: 22597066
34. Яковлева О.А., Николова О.М., Дорошкевич И.А., Щербенюк Н.В. Генетический полиморфизм рецептора витамина D определяет его метаболизм и эффективность. // *Боль. Суставы. Позвоночник.* – 2017. – Т.7, №2. – С. 73-78. DOI: 10.22141/2224-1507.7.2.2017.108699.
35. Майлян Э.А. Влияние полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе. // *Медицинский вестник Юга России.* – 2016. – №4. – С.32-38. DOI: 10.21886/2219-8075-2016-4-32-38.
36. Верхотурова С.В., Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Аксенова Т.А. Полиморфизм некоторых генов метаболизма костной ткани (VDR BSM1 C.IVS7G>A, LCT 13910 T>C, COL1A 12046 G->T) у представительниц русской и бурятской национальностей. // *Остеопороз и остеопатии.* – 2017. – Т.20, №1. – С. 3-6. DOI: 10.14341/osteo201713-6.
37. Шилина Н.М., Сорокина Е.Ю., Иванушкина Т.А., Сафронова А.И., Гмошинская М.В., Конь И.Я. Изучение полиморфизма rs11801197 гена рецептора кальцитонина (CALCR) у женщин и детей Москвы с различным уровнем костной прочности. // *Вопр. питания.* – 2017. – Т.86, №1. – С.28-33. DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00017.
38. Masi L., Becherini L., Gennari L., Colli E., Mansani R., et al. Allelic variants of human calcitonin receptor: distribution and association with bone mass in postmenopausal Italian women. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1998. – V.245 (2). – P. 622-6. DOI: 10.1006/bbrc.1998.8445
39. Nakamura M., Zhang Z., Shan L., Hisa T., Sasaki M., et al. Allelic variants of human calcitonin receptor in the Japanese population. // *Hum Genet.* – 1997. – V.99 (1). – P. 38-41. DOI: 10.1007/s004390050307
40. Day T.F., Guo X., Garrett-Beal L., Yang Y. Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. // *Dev Cell.* 2005;8(5):739-50. DOI: 10.1016/j.devcel.2005.03.016
41. Rodda SJ, McMahon AP. Distinct roles for Hedgehog and canonical Wnt signaling in specification, differentiation and maintenance of osteoblast progenitors. // *Development.* – 2006. – V.133(16). – P. 3231-3244. DOI: 10.1242/dev.02480.
42. Гребенникова Т.А., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Канонический сигнальный путь Wnt/ β -катенин: от истории открытия до клинического применения. // *Терапевтический архив.* – 2016. – т. 88. – №10. – с. 74-81. DOI: 10.17116/terarkh201688674-81.
43. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, et al; Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome Collaborative Group. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. // *Cell.* – 2001. – V. 107(4). – P. 513-523. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00571-2.
44. Saarinen A, Välimäki VV, Välimäki MJ, Löytyniemi E, Auro K, et al. The A1330V polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene (LRP5) associates with low peak bone mass in young healthy men. // *Bone.* – 2007. – V.40(4). – P. 1006-1012. DOI: 10.1016/j.bone.2006.11.010.
45. Malcev S.V., Mansurova G.Sh. The metabolism of vitamin D and the realization of its main functions. *Practical medicine Prakticheskaja medicina.* 2014;9(85):12-19. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22597066
46. Yakovleva O.A., Nikolova O.M., Doroshkevych I.A., Shcherbeniuk N.V. Genetic polymorphism of vitamin D receptor determines its metabolism and efficiency. *Boi', Sustavy, Pozvonochnik.* 2017;7(2):73-78. (In Russ.). DOI: 10.22141/2224-1507.7.2.2017.108699
47. Maylyan E.A. The influence of vitamin D receptor Gen 283 A>G (BSMI) polymorphism on osteoporosis in postmenopausal women. *Medical Herald of the South of Russia.* 2016;(4):32-38. (In Russ.) DOI: 10.21886/2219-8075-2016-4-32-38
48. Verkhoturova S.V., Tsarenok S.U., Gorbunov V.V., Aksanova T.A. Polymorphism of some genes of bone tissue metabolism (VDR Bsm1 c.IVS7G>A, LCT 13910 T>C, COL1A 12046 G->T) among the representatives of Russian and Buryat nationalities. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2017;20(1):3-6. (In Russ.) DOI: 10.14341/osteo201713-6
49. Shilina NM, Sorokina EY, Ivanushkina TA, Gmoshinskaya MV, Safronova AI, Kon' IY. [The study of rs11801197 polymorphism of the calcitonin receptor gene (CALCR) in Moscow women and children with different level of bone strength]. *Vopr Pitan.* 2017;86(1):28-34. (In Russ.) DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00017
50. Masi L, Becherini L, Gennari L, Colli E, Mansani R, et al. Allelic variants of human calcitonin receptor: distribution and association with bone mass in postmenopausal Italian women. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;245(2):622-6. DOI: 10.1006/bbrc.1998.8445
51. Nakamura M, Zhang ZQ, Shan L, Hisa T, Sasaki M, et al. Allelic variants of human calcitonin receptor in the Japanese population. *Hum Genet.* 1997;99(1):38-41. DOI: 10.1007/s004390050307
52. Day TF, Guo X, Garrett-Beal L, Yang Y. Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Dev Cell.* 2005;8(5):739-50. DOI: 10.1016/j.devcel.2005.03.016
53. Rodda SJ, McMahon AP. Distinct roles for Hedgehog and canonical Wnt signaling in specification, differentiation and maintenance of osteoblast progenitors. *Development.* 2006;133(16):3231-44. DOI: 10.1242/dev.02480
54. Grebennikova TA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA. Kanonicheskiy signal'nyi put' Wnt/ β -katenin: ot istorii otkrytiia do klinicheskogo primeneniia [The canonical Wnt/ β -catenin pathway: From the history of its discovery to clinical application]. *Ter Arkh.* 2016;88(10):74-81. (In Russ.) DOI: 10.17116/terarkh201688674-81
55. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell.* 2001;107(4):513-23. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00571-2
56. Saarinen A, Välimäki VV, Välimäki MJ, Löytyniemi E, Auro K, et al. The A1330V polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene (LRP5) associates with low peak bone mass in young healthy men. *Bone.* 2007;40(4):1006-12. DOI: 10.1016/j.bone.2006.11.010
57. Dydykina I.S., Vetkova E.S. Sclerostin and its role in the regulation of bone metabolism. *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(3):296-301. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1505
58. van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, van der Wee-Pals L, de Wilt E, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed nega-

45. Дыдыкина И.С., Веткова Е.С. Склеростин и его роль в регуляции метаболизма костной ткани. // *Научно-практическая ревматология*. – 2013. – Т.51, №3. – С.296-301. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1505.
46. Van Bezooijen R.L., Roelen B.A., Visser A., van der Wee-Pals L., de Wilt E., et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. // *J Exper Med*. – 2004. – V. 199. – P. 805–14. DOI: 10.1084/jem.20031454.

tive regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med*. 2004;199(6):805-14. DOI: 10.1084/jem.20031454

Информация об авторах

Васильева Людмила Валентиновна, д.м.н., проф., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия. ORCID: 0000-0002-9900-556X. E-mail: propedevtikavgmu@mail.ru.

Беззубцева Екатерина Николаевна, аспирант 1 года обучения, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия. ORCID: 0000-0003-0132-7841. E-mail: bezzubtsewa.ekaterina@yandex.ru.

Гостева Елена Владимировна, к.м.н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия. E-mail: propedevtikavgmu@mail.ru.

Евстратова Елизавета Федоровна, д.м.н., доц., кафедра пропедевтики внутренних болезней, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия. ORCID: 0000-0001-9343-6222. E-mail: elizavet-evstratov@yandex.ru

Information about the authors

Ludmila V. Vasilyeva, Dr. Sci. (Med.), Therapist, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia. ORCID: 0000-0002-9900-556X. E-mail: propedevtikavgmu@mail.ru.

Ekaterina N. Bezzubtseva, Post-graduate student of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia. ORCID: 0000-0003-0132-7841. E-mail: bezzubtsewa.ekaterina@yandex.ru.

Elena V. Gosteva, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia. E-mail: propedevtikavgmu@mail.ru.

Eliveta F. Evstratova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia. ORCID: 0000-0001-9343-6222. E-mail: elizavet-evstratov@yandex.ru

Вклад авторов

Васильева Л.В. — дизайн, написание, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи;

Беззубцева Е.Н. — поиск литературных источников, написание текста, редактирование;

Гостева Е.В. — редактирование текста и утверждение финального варианта статьи;

Евстратова Е.Ф. — редактирование текста и утверждение финального варианта статьи.

Authors contribution

Vasilyeva L.V. — design, writing, editing and approval of the final version of the article;

Bezzubtseva E.N. — search for literature, writing and editing the article;

Gosteva E.V. — editing and approval of the final version of the article;

Evstratova E.F. — editing and approval of the final version of the article.

Получено / Received: 26.01.2021

Принято к печати / Accepted: 01.03.2021

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 616.98:578:614.4

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-14-23

Коронавирусы человека, способные вызывать чрезвычайные ситуации

А.А. Кононенко¹, А.К. Носков¹, С.Ю. Водяницкая², О.А. Подойницына¹

¹Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

²Министерство здравоохранения Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

Первый коронавирус HCoV-B814, выделенный от человека, был изолирован в 1965 г. и не сохранился до наших дней. Долгое время считалось, что коронавирусы не способны вызывать опасные для жизни заболевания. Они не входили в список особо опасных инфекций, а серьёзную проблему представляли исключительно в ветеринарии. Но с 2002 г., после вспышки тяжёлого острого респираторного синдрома, мнение ученых изменилось. Новый подтип коронавируса проник в популяцию людей и получил название SARS-CoV. В 2012 г. удалось открыть природные очаги Ближневосточного респираторного синдрома. Возникшая в конце 2019 г. эпидемия новой коронавирусной инфекции привлекла к себе внимание исследователей всего мира. Первоочередной задачей стало подробное и пристальное изучение всех разновидностей данного вируса. В данном обзоре описаны семь видов коронавирусов, способных вызывать чрезвычайные ситуации среди населения всего мира.

Ключевые слова: коронавирусы человека, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, эпидемия.

Для цитирования: Кононенко А.А., Носков А.К., Водяницкая С.Ю., Подойницына О.А. Коронавирусы человека, способные вызывать чрезвычайные ситуации. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):14-23. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-14-23.

Контактное лицо: Анна Александровна Кононенко, anna270391@yandex.ru.

Human coronaviruses that can cause emergencies

A.A. Kononenko¹, A.K. Noskov¹, S.Yu. Vodyanitskaya², O.A. Podoinitsyna¹

¹Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

²Ministry of health of the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

The first coronavirus NCoV-B814 was isolated from humans in 1965 and did not survive to the present time. For a long time, it was believed that coronaviruses were not pathogenic to humans. They were not included in the list of particularly dangerous infections and represented a serious problem exclusively in veterinary medicine. But in 2002, after the SARS outbreak, scientists' opinions changed. A new subtype of the coronavirus called SARS-CoV penetrated the human population. In 2012, it was possible to discover natural foci of Middle East Respiratory Syndrome. The epidemic of a new coronavirus infection that emerged in late 2019 and early 2020 attracted the attention of scientists around the world. The priority was a detailed and close study of all the varieties of this virus. This review describes seven types of coronaviruses that can cause emergencies in populations around the world.

Keywords: human coronaviruses, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, epidemic.

For citation: Kononenko A.A., Noskov A.K., Vodyanitskaya S.Yu., Podoinitsyna O.A. Human coronaviruses that can cause emergencies. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):14-23. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-14-23.

Corresponding author: Anna A. Kononenko, anna270391@yandex.ru.

В 30-х гг. XX в. после многочисленных исследований коронавирусы были официально признаны патогенными для животных, а тридцать лет спустя были идентифицированы штаммы, способные вызывать респираторные заболевания у человека [1].

В настоящее время коронавирусы образуют самую большую группу порядка *Nidovirales*, включающую семейства *Coronaviridae*, *Arteriviridae*, *Roniviridae* и *Mesoviridae*. Семейство *Coronaviridae* состоит из двух подсемейств — *Coronavirinae* и *Torovirinae*. Коронавирусы подразделяются на четыре рода: *Alphacoronaviruses*, *Betacoronaviruses*, *Gammacoronaviruses*, *Deltacoronaviruses*. Первоначально внутри рода *Betacoronavirus* вирусы подразделялись на линии А, В, С и D, которые в дальнейшем были переименованы в Эмбековирус (предыдущая линия А), Сарбековирус (предыдущая линия В), Мербековирус (предыдущая линия С) и Нобековирус (предыдущая линия D) [2]. Эти четыре линии классифицируются в подроды *Betacoronaviruses*.

Среди многочисленных представителей семейства известны семь коронавирусов, способных вызывать заболевания человека (табл. 1). Четыре вируса (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 и HCoV-KHU1) являются этиологическими агентами респираторных вирусных инфекции (ОРВИ) лёгкой или среднетяжелой степени тяжести. Два вируса способны вызывать заболевания, приводящие к летальному исходу, — тяжёлый острый респираторный синдром коронавируса (SARS-CoV) и Ближневосточный респираторный синдром коронавируса (MERS-CoV). Седьмой вирус (SARS-CoV-2) — это новый коронавирус, первый случай заболевания которого диагностирован в Китае в конце 2019 г. В начале 2020 г. SARS-CoV-2 принял повсеместное распространение [3, 4].

Коронавирусы человека HCoV-229E и HCoV-OC43

В 1965 г. учёные Д. Тирелл и М. Бино смогли впервые культивировать вирус, который был получен из дыхательных путей мальчика с обычной простудой путём пассажа в эмбриональных культурах органов трахеи человека [5, 6]. А первая официальная научная публикация, посвящённая коронавирусам, датируется 16.11.1968 г., когда был представлен очередной выпуск журнала «Nature». В статье было предложено объединить эти вирусы в группу «*coronaviruses*» вследствие характерной морфологии вирионов 229E, OC43 с четко выраженным зубчатым (корнообразным) обрамлением (порядка 20 нм) округлых плейоморфных частиц (120–160 нм) [7].

- По степени патогенности *Coronaviridae* были отнесены
- к IV группе патогенности, в которую вошли HCoV-229E, а также многочисленные вирусы животных;
 - к III группе патогенности, объединившей вирусы HCoV-OC43 и близкородственные вирусы животных [6].

По официальным данным, полученным в результате многочисленных опытов на добровольцах, которые входили в «здоровую группу», было установлено, что вирусы HCoV-229E и HCoV-OC43 приводят к обычной простуде [8,9], и с тех пор HCoVs считались условно патогенными респираторными вирусами.

Экспериментально было показано, что для HCoV-229E и HCoV-OC43 характерен воздушно-капельный путь передачи. Инфицированные вирусом добровольцы выделяли его в течение 5 дней, начиная с 48 часов после заражения, что соответствовало времени появления первых симптомов заболевания [10].

Исследования показали, что заражение HCoV-229E происходило путем инокуляции слизистых оболочек дыхательных путей. Экссудация плазмы слизистой оболочки носа и повышенный уровень интерферона γ (IFN γ) в

Таблица / Table 1

Классификация вирусов *Coronavirinae* *Classification of Coronavirinae viruses*

Подсемейство/ <i>Subfamily</i>	Род/ <i>gender</i>	Подрод/ <i>Subgenus</i>	Линия/ <i>Line</i>	Вирусы/ <i>Viruses</i>	Код по МКБ-10/ <i>Code according to ICD-10</i>
<i>Coronavirinae</i>	<i>Alphacoronaviruses</i>	<i>Duvinacovirus</i>		HCoV-229E	
		<i>Setracovirus</i>		HCoV-NL63	
	<i>Betacoronaviruses</i>	<i>Embecovirus</i>	A	HCoV-OC43	
			A	HCoV-HKU1	
		<i>Sarbecovirus</i>	B	SARS-CoV	U04 Тяжёлый острый респираторный синдром <i>U04 Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
			B	SARS-CoV-2	U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован <i>U07. 1 COVID-19, virus identified</i>
		<i>Merbecovirus</i>	C	MERS-CoV	
	<i>Gammacoronaviruses</i>				
	<i>Deltacoronaviruses</i>				

образцах назофарингеального смыва напрямую зависел от тяжести симптомов [11].

Вирусная нагрузка дыхательных путей достигала максимума в течение первых трёх дней после инфицирования и резко снижалась через одну неделю, это связано с появлением приобретенного активного иммунитета у человека [12].

Начиная с 2000 г., были обнаружены представители семейства *Coronaviridae*, способные вызвать тяжелые респираторные заболевания, в ряде случаев приводящие к смертельному исходу.

Коронавирус человека SARS-CoV

Первый случай заболевания, вызванного SARS-CoV, произошел в населенном пункте Шанлане, провинции Гуандун на Юге Китая в ноябре 2002 г. Передача инфекции происходила в основном в госпитальных условиях. Один больной в среднем заражал трёх-четырёх контактных лиц. Итальянский врач Карло Урбани, входивший в состав организации «Врачи без границ», первым идентифицировал наблюдаемое им заболевание как новое, не встречавшееся ранее. Карло Урбани заразился при лечении пациента с ТОРС и погиб. Штамм выделенного вируса получил название в его честь — вирус SARS-related human coronavirus Urbani (SARS). Благодаря усилиям Карло Урбани и его коллег масштабного распространения тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) удалось предотвратить [4].

В 2003 г. было показано, что возбудителем болезни является неизвестный ранее вариант коронавируса. Он был маркирован как SARS-CoV. Его геномная организация схожа с ранее изученными видами коронавирусов. Однако филогенетический анализ и сравнение последовательностей позволяют утверждать, что SARS-CoV не имеет родства ни с одним из коронавирусов, охарактеризованным до него. Вирионы содержат плюс-цепь полиаденилированной РНК длиной 16–30 kb (коронавирусы обладают самым большим геномом, превосходящим геном других вирусов в три раза) [13]. SARS-CoV был отнесен ко III группе патогенности по классификации, принятой в РФ.

На основании проведенных исследований была выдвинута гипотеза о первичном проникновении вируса в популяцию людей при употреблении в пищу мяса циветт, поскольку выделенный от этих животных коронавирус инактивировался сыворотками крови от больных SARS-CoV. [14, 15].

В дальнейшем было установлено, что природные очаги вируса SARS-CoV, связаны с местами проживания отряда рукокрылых (*Chiroptera*), в первую очередь с летучими мышами. Также SARS-CoV-подобные вирусы были изолированы от подковоносов *Rhinolophus*, а также от видов, принадлежащих к другим родам в Азии (прежде всего в Китае), Африке, Австралии, Европе, Америке. Нельзя полностью исключить и прямую передачу инфекции людям через продукты жизнедеятельности летучих мышей, днёвки которых могут проходить на чердаках жилых домов [3, 16].

Тяжесть болезни варьировалась от лёгкой формы до тяжёлой с летальным исходом. У большинства людей болезнь протекала в лёгкой или среднетяжёлой форме с признаками обычного ОРВИ, быстрым восстановлением организма и развитием специфического иммунитета. Однако у некоторых больных развивалась тяжёлая форма пневмонии, сопровождавшаяся острым респираторным синдромом [17, 18].

Распространение заболевания было остановлено в 2003 г. высокоэффективными глобальными ответными мерами в области общественного здравоохранения, и в настоящее время SARS не циркулирует среди людей [19,20].

Но, как было отмечено ранее, коронавирусы способны эволюционировать и приспосабливаться к новым хозяевам. Вспышка атипичной пневмонии вернула коронавирусы в центр внимания, и благодаря возобновившемуся интересу к *Coronaviridae* были обнаружены ещё два представителя семейства, способные вызывать заболевания человека.

Коронавирусы человека HCoV-NL63 и HCoV-NKU1

В 2004 г. голландские исследователи в Нидерландах впервые выделили у семимесячного ребенка с бронхолитом новый вирус HCoV-NL63 (Human coronavirus NL63), который был отнесён к IV группе патогенности [21–23].

В январе 2005 г. сотрудники Гонконгского университета выделили у 71-летнего пациента с острым респираторным заболеванием, осложнённым двусторонней пневмонией, новый коронавирус человека HKU1 (HCoV-NKU1 — Human coronavirus HKU1) [24]. Именно гонконгский университет (англ. Hong Kong University), положил начало использованию префикса HKU в классификации коронавирусов, с порядковым номером штамма, который встречается в названиях многих вирусов. Вирус HCoV-NKU1 был отнесён ко III группе патогенности.

HCoV-NL63 и HCoV-NKU1 представляли собой одноцепочечные положительные РНК-вирусы. У большинства заболевших вирусами наблюдались такие основные симптомы, как ринорея, лихорадка, кашель и свистящее дыхание, а проявления заболевания включали бронхолит и пневмонию [25, 26].

Первые случаи инфицирования здоровых людей вирусом HCoV-NL63 были зарегистрированы среди детей раннего возраста с тяжёлыми инфекциями нижних дыхательных путей в условиях стационара, в то время как первые случаи заболевания вирусом HCoV-NKU1 были зафиксированы среди пожилых пациентов с основными сопутствующими заболеваниями в основном со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. В настоящее время вирус HCoV-NKU1 также регистрируется и у детей с острыми респираторными заболеваниями и с инфекциями верхних или нижних дыхательных путей [21,26].

Заболевания, вызванные вирусами HCoV-NKU1 и HCoV-NL63, как правило, не представляют угрозы

для жизни, особенно у здоровых людей. Это позволило предположить, что HCoV-NL63 и HCoV-NKU1, как и HCoV-229E и HCoV-OC43 способны провоцировать заболевания с ярко выраженными клиническими симптомами лишь у детей, пожилых людей и тех, кто имели нарушения иммунной системы [27].

С 2006 по 2012 гг. продолжалось всестороннее изучение представителей семейства коронавирусов, и в июне 2012 г. мир узнал о новом, не менее опасном его представителе, который получил название MERS-CoV.

Коронавирус человека MERS-CoV

В июне 2012 г. в городе Джидда (Саудовская Аравия) врач-вирусолог Али Мохамед Заки впервые выделил новый коронавирус из мокроты пациента, погибшего от тяжелой вирусной пневмонии, осложненной острой почечной недостаточностью. По многим признакам выявленный возбудитель был сходен с SARS-CoV. Соответственно, новая инфекция получила название «Ближневосточный респираторный синдром».

Первоначально вирус MERS-CoV планировали назвать «вирус острого респираторного синдрома с почечной недостаточностью», однако быстро выяснилось, что почечная недостаточность не являлась ведущей патологией, и некоторое время использовалось не вполне удачное обозначение «новый коронавирус» (HCoV-EMC/2012). В мае 2013 г. на заседании группы изучения коронавирусов при Международном комитете по таксономии вирусов было решено ввести современное номенклатурное название — MERS-CoV [28].

Несмотря на то, что передача вируса между людьми считалась не столь интенсивной, MERS-CoV вызвал две крупные вспышки — в Саудовской Аравии (в 2012 г.) и Южной Кореи (в 2015 г.), где общее количество подтвержденных случаев превысило две тысячи при уровне летальности 35% [29]. У пожилых людей, особенно с сопутствующими патологиями, инфекция, вызванная MERS-CoV, имела более тяжелое течение и нередко приводила к летальному исходу [28].

Вирус MERS-CoV представлял собой линейную не-сегментированную однонитевую положительную РНК. По степени патогенности вирус был отнесен ко II группе патогенности по классификации, принятой в Российской Федерации.

Была выдвинута гипотеза о том, что летучие мыши, возможно, являлись не единственным резервуаром MERS-CoV. Появились данные, подтверждающие возможность носительства вируса у Европейского ежа (*Eriopneustes europaeus*). Также представляется вероятным, что резервуаром MERS-CoV могут являться верблюды [30].

Было установлено, что изолированные от верблюдов штаммы MERS-CoV были полностью идентичны таковым, выделенным от людей. Более того, специфические для MERS-CoV антитела очень часто обнаруживались у верблюдов в странах Ближнего Востока, Африки и Азии. Анти-MERS-CoV антитела были обнаружены в образцах сыворотки верблюдов, собранных еще в 1983 г., поэтому предполагается, что вирусы циркулируют у верблюдов более 30 лет.

Многие исследования официально подтвердили, что природным резервуаром MERS-CoV являлись летучие мыши (*Chiroptera*). Вирус, выделенный от одного из больших, оказался идентичным в молекулярно-генетическом отношении вирусу, полученному от могильного мешкокрыла (*Taphozous perforatus*) из семейства футлярохвостых (*Emballonuridae*) [31]. Летучие мыши выделяли вирус со слюной, мочой, фекалиями, которые могут стать источником заражения людей и других животных. Могильный мешкокрыл встречался не только на юге Аравийского полуострова, но также в Африке и в западной части полуострова Индостан, поэтому не исключено, что ареал природной очаговости MERS-CoV гораздо обширнее, чем принято считать. Было показано, что MERS-CoV способен репродуцироваться в первичных клеточных культурах, полученных от летучих мышей различных таксономических групп: короткохвостых листоносов (*Phyllostomidae*, *Carollia*), ночных крыланов (*Pteropodidae*, *Rousettus*) [32].

Исследователями из Саудовской Аравии была проведена серологическая разведка на территории Омана с целью обнаружения MERS-CoV в популяциях сельскохозяйственных животных, которая показала, что 100% одnogорбых верблюдов (*Camelus dromedarius*) имеют антитела против субъединицы S1 спайкового белка MERS-CoV. Затем были получены прямые доказательства циркуляции в организме верблюдов вариантов MERS-CoV, идентичных эпидемическим, и возможности заражения человека от этих животных [33]. Рукокрылые заражали верблюдов во время своих дневок в загонах для сельскохозяйственных животных. Оказалось, что иммунная прослойка у MERS-CoV среди одnogорбых верблюдов имеется в Африке, включая Канарские острова [32]. Вместе с тем специфические антитела к MERS-CoV отсутствовали у одnogорбых верблюдов в Австралии [34], что свидетельствует о том, что эти животные не могут быть основным хозяином MERS-CoV. Специфические антитела-MERS были обнаружены у содержащихся в Катаре альпака (*Vicugna pacos*) [35]. Не исключено, что все мозолоногие (*Artiodactyla*: *Tylopoda*) имеют чувствительность к вирусу MERS-CoV и могут являться промежуточным хозяином и удобным индикатором для этого вируса при наличии природного резервуара — рукокрылых, содержащих вирус. Это предположение согласуется с отсутствием иммунной прослойки у двугорбых верблюдов (*Camelus bactrianus*) на эндемичных для MERS-CoV территориях — в Казахстане [36], Монголии [37] и Северном Китае [38].

Несмотря на то, что поиск хозяев MERS-CoV среди других домашних животных (крупного рогатого скота, лошадей, коз, овец) не увенчался успехом в настоящее время, эти исследования существенно стимулировали изучение коронавирусов в популяциях млекопитающих помимо рукокрылых.

Имеются также свидетельства передачи MERS-CoV от человека к человеку, причём единственным известным источником инфекции является уже инфицированный человек. Однако передача MERS-CoV от чело-

века к человеку, как правило, происходит только при тесном контакте с инфицированным, например, в медицинских учреждениях или при присоединении вторичной инфекции.

В настоящее время на территории Саудовской Аравии вирус MERS-CoV считается серьёзной угрозой здоровью населения, потому что миллионы верующих людей из 184 стран ежегодно совершают паломничество в данную территорию на Хадж или Умру, что может спровоцировать возникновение новой вспышки с более широким ареалом распространения данной инфекции. Последняя публикация о заболевании Ближневосточным респираторным синдромом была зарегистрирована в Катаре, Саудовская Аравия в феврале 2020 г. у пожилого мужчины с несколькими хроническими заболеваниями.

Коронавирусная инфекция SARS-CoV-2

В конце 2019 г. мир узнал о новом смертельном вирусе на территории КНР. Был обнаружен новый коронавирус, который стал причиной серии пневмонии в городе Ухань, провинции Хубэй, Китай. Быстрое распространение вируса положило начало эпидемии в Китае, за которой последовала всемирная пандемия. В феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила инфекции название «COVID-19» (англ. COronaVirus Disease 2019)¹.

Международным комитетом по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. новому коронавирусу присвоено название SARS-CoV-2. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV, по меньшей мере, на 79 %.

Анализ генетической основы S-белка Spike, проведённый специалистами из ведущих научных центров США, Австралии и Великобритании, показал, что благодаря произошедшим в нём мутациям рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидных белков SARS-CoV-2 в отличие от других коронавирусов появилась способность эффективно «цепляться» за специфический рецептор ACE2. Было высказано следующее предположение: для осуществления такого захвата рецептор ACE2 тоже должен был претерпеть определенные генетические изменения. Это свидетельствует о том, что появление у SARS-CoV-2 способности заражать человека — результат естественного отбора [39–41].

Первые случаи заболевания, предположительно, были связаны с посещением рынка морепродуктов в Ухане, на котором продавали мясо домашней птицы, а также экзотических животных (летучих мышей, змей, панголинов). Однако специалисты тропического ботанического сада при Китайской академии наук пришли к выводу о том, что рынок в Ухане, который изначально считали первичным очагом распространения заболевания, не являлся таковым, так как первые заболевания новым коронавирусом были зарегистрированные еще

в ноябре 2019 г. и не были взаимосвязаны [42]. Также установлена эпидемиологическая связь больных с поездками в КНР из сопредельных стран. Наибольшее количество заболевших выявлено в юго-восточной части Китая — 84% общего числа случаев в КНР [43].

SARS-CoV-2 представляет одноцепочечный РНК-содержащий вирус. По классификации патогенности он относится ко II группе. SARS-CoV-2 включён в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих.

Генетический анализ вируса, вызвавшего заболевание выявил схожесть с коронавирусами, распространёнными среди подковоносых летучих мышей, однако пока достоверно неизвестно, являются ли они изначальным источником инфекции. Сейчас же основным способом распространения вируса является передача от человека к человеку.

Учёным быстро удалось установить, что вирус SARS-CoV-2 высоко контагиозен и что он может оставаться жизнеспособным в окружающей среде до 2 часов, а на поверхностях — от нескольких часов до 2 суток [44]. Инкубационный период после заражения — до 14 дней. Все возрастные группы восприимчивы к вирусу, при этом пожилые пациенты с сопутствующими заболеваниями подвержены более тяжёлому течению болезни. Основным источником инфекции являются больные люди, бессимптомные носители и больные, находящиеся в инкубационном периоде. До сих пор основными путями передачи инфекции считаются воздушно-капельный и контактный. Вертикальный путь передачи между матерью и младенцем заподозрен после того, как заражение новым коронавирусом подтверждено у новорожденного спустя 30 часов после появления на свет в детской больнице Уханя. Также предполагается, что инфекция попадает в организм через конъюнктиву глаза, поскольку конъюнктивальный эпителий может быть инфицирован аэрозолем или другими биологическими жидкостями, содержащими вирус [45].

В начале эпидемического распространения свойства вируса имели стабильный характер с клональной идентичностью вируса SARS-CoV-2. Массовое проведение скрининг-исследований позволило выявить начальное эволюционное изменение вируса в разных частях света. Все вирусы естественным образом мутируют с течением времени, и SARS-CoV-2 не является исключением.

Данные секвенирования показали, что коронавирусы изменяются медленнее, чем большинство других РНК-вирусов, вероятно, это происходит благодаря ферменту, который исправляет потенциально фатальные ошибки копирования. Типичный вирус SARS-CoV-2 накапливает в своем геноме только две однобуквенные мутации в месяц-скорость изменения примерно вдвое меньше, чем у гриппа, и на четверть меньше, чем у ВИЧ. Данное исследование проходило в Базельском университете, Швейцария².

¹ Kenneth McIntosh Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>

² Электронный ресурс <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02544-6>

Исследования Университетского колледжа Лондона показали, что два вируса SARS-CoV-2, собранные из разных точек мира, отличаются в среднем всего на 10 букв РНК из 29 903, это позволяет отслеживать эволюционные преобразования вируса. Многие выявленные мутации не имеют никакого значения для способности вируса распространяться или вызывать заболевание среди людей, однако некоторые генетические изменения способны давать штамму эволюционное преимущество и способствовать его распространению. Так, например, линия B.1.1.7 («Британский штамм») представляет собой филогенетический кластер, который быстро распространяется на юго-востоке Англии. До его обнаружения в начале сентября 2020 г. эта линия накопила 17 специфических мутаций, что свидетельствует о значительной предшествующей эволюции, возможно, в хронически инфицированном хозяине. По состоянию на 28 декабря 2020 г. на этот вариант приходилось примерно 28% случаев заражения SARS-CoV-2 в Англии, и популяционно-генетические модели позволяют предположить, что данная линия распространяется на 56% быстрее других. Линия B.1.1.7 распространилась, когда SARS-CoV-2 являлся уже повсеместно и, по-видимому, достигла доминирующего положения, превзойдя существующую популяцию циркулирующих вариантов. Это убедительно говорит о естественном отборе вируса с большей трансмиссивностью на популяционном уровне. В то время как меры общественного здравоохранения, такие как маски, соблюдение дистанции и ограничение больших скоплений людей, должны оставаться эффективными, но борьба с более трансмиссивным («более заразным») вариантом, вероятно, потребует более строгого применения и повсеместного принятия этих мер. Восемь мутаций линии B.1.1.7 затрагивают гликопротеин шиповидных отростков (S-белок). Предполагается, что эти мутации могут влиять на связывание АПФ2 и репликацию вируса. Другой штамм коронавируса, также с мутацией в рецептор-связывающем домене, быстро распространяется в Южной Африке. Влияние этих мутаций на антигенность в настоящее время неясно¹.

В связи с тем, что SAR-CoV-2 уже распространился по всем континентам и количество заболевших людей продолжает расти, первоочередной задачей для здравоохранения всего мира является специфическая профи-

лактика. По состоянию на декабрь 2020 г. различными медицинскими учреждениями и фармацевтическими компаниями велись разработки более 200 потенциальных вакцин.

В 2020 г. 11 августа в России была зарегистрирована вакцина «Гам-Ковид-Вак (Спутник V)», разработанная НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи.

Позднее, 13 октября 2020 г. Россия заявляет о регистрации еще одной вакцины — «ЭпиВакКорона», — разработанной Государственным научным центром вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора.

Еще один перспективный вариант вакцины зарегистрирован 20 февраля 2021 г., разработанный Научным центром исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова (Москва).

По данным ВОЗ, в 2021 г. ведутся клинические исследования 63 вакцин-кандидатов во всем мире. Доказано, что для людей характерна высокая восприимчивость к коронавирусу: данному заболеванию подвержены все возрастные группы. Антигенная разнородность вирусов обуславливает высокую частоту повторного инфицирования.

Таким образом, появление новых представителей семейства коронавирусов подчеркивает актуальность дальнейшего всестороннего их изучения с целью выбора перспективных профилактических (противоэпидемических) мероприятий, совершенствования специфической профилактики и дальнейших разработок вакцин.

Современное поколение жителей планеты стало свидетелем беспрецедентной для нашего времени пандемии. Сегодня вся планета пытается выработать эффективные меры борьбы с COVID-19, вводит карантинные мероприятия и санкции за их нарушение. Всему человечеству еще предстоит оценить и осмыслить масштабы нанесенного социально-экономического ущерба и последствия людских потерь. Каким будет наше общество после эпидемии COVID-19 — покажет время.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация Коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) // *Инфекция и иммунитет*. - 2020. - Т.10, №2. - С. 221-246. DOI: 10.15789/2220-7619-HOI-1412
2. Li X., Luk H.K.H., Lau S.K.P., Woo P.C.Y. Human Coronaviruses: General Features. // *Reference Module in Biomedical Sciences*. - 2019. - B978-0-12-801238-3.95704-0. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.95704-0.

REFERENCES

1. Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., Akimkin V.G., Maleyev V.V. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;10(2):221-246. (In Russ.) DOI: 10.15789/2220-7619-HOI-1412
2. Li X, Luk HKH, Lau SKP, Woo PCY. Human Coronaviruses: General Features. *Reference Module in Biomedical Sciences*. 2019:B978-0-12-801238-3.95704-0. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.95704-0.

¹ Электронный ресурс <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2775006>

3. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Дерябин П.Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром // *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение.* - 2015. - №4 (13). - С. 35-42. eLIBRARY ID: 25197472
4. Львов Д. К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-ncov (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, Подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-COV // *Вопросы вирусологии.* - 2020. - №1. - С. 6-15. DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15
5. Шамшева О.В. Новый коронавирус COVID-19 (SARS-COV-2) // *Детские инфекции.* - 2020. - Т.19, №1. - С. 5-6. eLIBRARY ID: 42706398
6. Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. // *Br Med J.* - 1965. - V.1. - P.1467-1470. DOI: 10.1136/bmj.1.5448.1467
7. Almeida J.D., Berry D.M., Cunningham C.H., Hamre D., Hofstad M.S., et al. Virology: Coronaviruses. // *Nature.* - 1968. - V.220. - P. 650. DOI: 10.1038/220650b0
8. Bradburne AF, Somerset BA. Coronative antibody titres in sera of healthy adults and experimentally infected volunteers. // *J Hyg (Lond).* - 1972. - V.70(2). - P.235-44. DOI: 10.1017/s0022172400022294
9. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. // *Proc Soc Exp Biol Med.* - 1966. - V.121(1). - P. 190-3. DOI: 10.3181/00379727-121-30734.
10. Akerlund A, Greiff L, Andersson M, Bende M, Alkner U, Persson CG. Mucosal exudation of fibrinogen in coronavirus-induced common colds. // *Acta Otolaryngol.* - 1993. - V.113(5). - P. 642-8. DOI: 10.3109/00016489309135878
11. Linden M, Greiff L, Andersson M, Svensson C, Akerlund A, et al. Nasal cytokines in common cold and allergic rhinitis. // *Clin Exp Allergy.* - 1995. - V.25(2). - P.166-72. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1995.tb01022.x
12. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности // *Лечащий врач.* - 2013. - № 10. - С.49-54. eLIBRARY ID: 22592720
13. Чучалин А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) // *Русский медицинский журнал.* - 2003. - Т.11. 22(194). - С. 1197-1204.
14. *Медицинская вирусология: учебное пособие.* Под ред. И.И. Генералова. - Витебск, ВГМУ, 2017.
15. Woo P.C., Lau S.K., Lam C.S., Lau C.C., Tsang A.K., et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. // *J Virol.* - 2012. - V.86(7). - P.3995-4008. DOI: 10.1128/JVI.06540-11
16. Balboni A., Battilani M., Prosperi S. The SARS-like coronaviruses: the role of bats and evolutionary relationships with SARS coronavirus. // *New Microbiol.* - 2012. - V.35(1). - P. 1-16. PMID: 22378548.
17. Андрейчик М.А., Копча В.С., Нычик Н.А. Тяжелый острый респираторный синдром // *Международный медицинский журнал.* - 2003. - №3, - С. 98-102.
18. Fouchier R.A., Hartwig N.G., Bestebroer T.M., Niemeyer B., de Jong J.C., et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(16):6212-6. DOI: 10.1073/pnas.0400762101.
19. Lednicky J.A., Waltzek T.B., McGeehan E., Loeb J.C., Hamilton S.B., Luetke M.C. Isolation and genetic characterization of human coronavirus NL63 in primary human renal proximal
3. L'vov D.K., Kolobuhina L.V., Deryabin P.G. Coronavirus infection. Severe acute respiratory syndrome. *Infekcionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2015;4(13:35-42) (In Russ.). eLIBRARY ID: 25197472
4. L'vov D.K., Alkhovsky S.V., Kolobukhina L.V., Burtseva E.I. Etiology of epidemic outbreaks COVID-19 in Wuhan, Hubei province, Chinese People Republic associated with 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, Subgenus Sarbecovirus): lessons of SARS-CoV outbreak. *Problems of Virology.* 2020;65(1):6-15. (In Russ.) DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15
5. Shamsheva O.V. New coronavirus NCOV-19 (SARS-COV-2). *Detskie infekcii.* 2020;19(1):5-6 (In Russ.). eLIBRARY ID: 42706398
6. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J.* 1965;1(5448):1467-70. DOI: 10.1136/bmj.1.5448.1467
7. Almeida J.D., Berry D.M., Cunningham C.H., Hamre D., Hofstad M.S., Mallucci L., McIntosh K., Tyrrell D.A.J. Virology: Coronaviruses. *Nature.* 1968;220(5168):650. DOI: 10.1038/220650b0
8. Bradburne AF, Somerset BA. Coronative antibody titres in sera of healthy adults and experimentally infected volunteers. *J Hyg (Lond).* 1972;70(2):235-44. DOI: 10.1017/s0022172400022294
9. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1966;121(1):190-3. DOI: 10.3181/00379727-121-30734.
10. Akerlund A, Greiff L, Andersson M, Bende M, Alkner U, Persson CG. Mucosal exudation of fibrinogen in coronavirus-induced common colds. *Acta Otolaryngol.* 1993;113(5):642-8. DOI: 10.3109/00016489309135878
11. Linden M, Greiff L, Andersson M, Svensson C, Akerlund A, et al. Nasal cytokines in common cold and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 1995;25(2):166-72. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1995.tb01022.x
12. Shchelkanov M.YU., Kolobuhina L.V., L'vov D.K. Human coronaviruses (Nidovirales, Coronaviridae): the increased level of the epidemic danger. *Lechashchij vrach.* 2013;10:49-54. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22592720
13. Chuchalin A.G. Severe acute respiratory syndrome (SARS). *Russkij medicinskij zhurnal.* 2003;11(194):1197-1204. (In Russ.).
14. Generalov I.I. ed. *Medicinskaya virusologiya: uchebnoe posobie.* Vitebsk, VGMU, 2017. (In Russ.).
15. Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol.* 2012;86(7):3995-4008. DOI: 10.1128/JVI.06540-11
16. Balboni A, Battilani M, Prosperi S. The SARS-like coronaviruses: the role of bats and evolutionary relationships with SARS coronavirus. *New Microbiol.* 2012;35(1):1-16. PMID: 22378548.
17. Andrejchik M.A., Kopcha V.S., Nychik N.A. Severe acute respiratory syndrome. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal.* 2003;3:98-102. (In Russ.).
18. Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, Niemeyer B, de Jong JC, et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(16):6212-6. DOI: 10.1073/pnas.0400762101.
19. Lednicky JA, Waltzek TB, McGeehan E, Loeb JC, Hamilton SB, Luetke MC. Isolation and genetic characterization of human coronavirus NL63 in primary human renal proximal tubular epithelial cells obtained from a commercial supplier, and

- tubular epithelial cells obtained from a commercial supplier, and confirmation of its replication in two different types of human primary kidney cells. // *Virology*. – 2013. – V. 10. – P.213. DOI: 10.1186/1743-422X-10-213
20. Van der Hoek L., Pyrc K., Jebbink M.F., Vermeulen-Oost W., Berkhout R.J., et al. Identification of a new human coronavirus. // *Nat Med*. – 2004. – V. 10(4). – P. 368-73. DOI: 10.1038/nm1024
 21. Woo P.C., Lau S.K., Chu C.M., Chan K.H., Tsoi H.W., et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. // *J Virol*. – 2005. – V. 79(2). – P. 884-95. DOI: 10.1128/JVI.79.2.884-895.2005
 22. Lau S.K., Woo P.C., Yip C.C., Tse H., Tsoi H.W., et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. // *J Clin Microbiol*. – 2006. – V.44(6). – P.2063-71. DOI: 10.1128/JCM.02614-05
 23. Sloots T.P., McErlean P., Speicher D.J., Arden K.E., Nissen M.D., Mackay I.M. Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. // *J Clin Virol*. – 2006. – V.35(1). – P.99-102. DOI: 10.1016/j.jcv.2005.09.008
 24. Arden K.E., Nissen M.D., Sloots T.P., Mackay I.M. New human coronavirus, HCoV-NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia. // *J Med Virol*. – 2005. – V.75(3). – P.455-62. DOI: 10.1002/jmv.20288
 25. Chiu S.S., Chan K.H., Chu K.W., Kwan S.W., Guan Y., et al. Human coronavirus NL63 infection and other coronavirus infections in children hospitalized with acute respiratory disease in Hong Kong, China. // *Clin Infect Dis*. – 2005. – V.40(12). – P.1721-9. DOI: 10.1086/430301
 26. Vabret A., Dina J., Gouarin S., Petitjean J., Corbet S., Freymuth F. Detection of the new human coronavirus HKU1: a report of 6 cases. // *Clin Infect Dis*. – 2006. – V. 42(5). – P.634-9. DOI: 10.1086/500136
 27. Bastien N., Anderson K., Hart L., Van Caesele P., Brandt K., et al. Human coronavirus NL63 infection in Canada. // *J Infect Dis*. – 2005. – V.191(4). – P.503-6. DOI: 10.1086/426869
 28. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.В. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2015. – № 2. – С. 94–98. eLIBRARY ID: 24275106
 29. Müller M.A., Raj V.S., Muth D., Meyer B., Kallies S., et al. Human coronavirus EMC does not require the SARS-coronavirus receptor and maintains broad replicative capability in mammalian cell lines. // *mBio*. – 2012. – V.3(6). – P. e00515-12. DOI: 10.1128/mBio.00515-12
 30. De Benedictis P., Marciano S., Scaravelli D., Priori P., Zecchin B., et al. Alpha and lineage C betaCoV infections in Italian bats. // *Virus Genes*. – 2014. – V.48(2). – P.366-71. DOI: 10.1007/s11262-013-1008-x
 31. Gortazar C., Segalés J. Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus: a new challenge for veterinarians? // *Vet Pathol*. – 2013. – V.50(6). – P.954-5. DOI: 10.1177/0300985813506391
 32. Azhar E.I., El-Kafrawy S.A., Farraj S.A., Hassan A.M., Al-Saeed M.S., et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. // *N Engl J Med*. – 2014. – V.370(26). – P.2499-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1401505
 33. Corman V.M., Jores J., Meyer B., Younan M., Liljander A., et al. Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, Kenya, 1992-2013. // *Emerg Infect Dis*. – 2014. – V.20(8). – P.1319-22. DOI: 10.3201/eid2008.140596
 34. Crameri G., Durr P.A., Barr J., Yu M., Graham K., et al. Absence of MERS-CoV antibodies in feral camels in Australia: Implications for the pathogen's origin and spread. // *One Health*. – 2015. – V.1. – P. 76-82. DOI: 10.1016/j.onehlt.2015.10.003
 - confirmation of its replication in two different types of human primary kidney cells. *Virology*. 2013;10:213. DOI: 10.1186/1743-422X-10-213
 20. van der Hoek L., Pyrc K., Jebbink M.F., Vermeulen-Oost W., Berkhout R.J., et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004;10(4):368-73. DOI: 10.1038/nm1024
 21. Woo P.C., Lau S.K., Chu C.M., Chan K.H., Tsoi H.W., et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 2005;79(2):884-95. DOI: 10.1128/JVI.79.2.884-895.2005
 22. Lau S.K., Woo P.C., Yip C.C., Tse H., Tsoi H.W., et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol*. 2006;44(6):2063-71. DOI: 10.1128/JCM.02614-05
 23. Sloots T.P., McErlean P., Speicher D.J., Arden K.E., Nissen M.D., Mackay I.M. Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. *J Clin Virol*. – 2006. – V.35(1). – P.99-102. DOI: 10.1016/j.jcv.2005.09.008
 24. Arden K.E., Nissen M.D., Sloots T.P., Mackay I.M. New human coronavirus, HCoV-NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia. *J Med Virol*. – 2005. – V.75(3). – P.455-62. DOI: 10.1002/jmv.20288
 25. Chiu S.S., Chan K.H., Chu K.W., Kwan S.W., Guan Y., et al. Human coronavirus NL63 infection and other coronavirus infections in children hospitalized with acute respiratory disease in Hong Kong, China. *Clin Infect Dis*. 2005;40(12):1721-9. DOI: 10.1086/430301
 26. Vabret A., Dina J., Gouarin S., Petitjean J., Corbet S., Freymuth F. Detection of the new human coronavirus HKU1: a report of 6 cases. *Clin Infect Dis*. 2006;42(5):634-9. DOI: 10.1086/500136
 27. Bastien N., Anderson K., Hart L., Van Caesele P., Brandt K., et al. Human coronavirus NL63 infection in Canada. *J Infect Dis*. – 2005. – V.191(4). – P.503-6. DOI: 10.1086/426869
 28. Shchelkanov M.YU., Anan'ev V.YU., Kuznecov V.V., Shumatov V.B. Middle East respiratory syndrome: when will the smouldering fire break out? *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. 2015;2:94-98 (In Russ.). eLIBRARY ID: 24275106
 29. Müller MA, Raj VS, Muth D, Meyer B, Kallies S, et al. Human coronavirus EMC does not require the SARS-coronavirus receptor and maintains broad replicative capability in mammalian cell lines. *mBio*. 2012;3(6):e00515-12. DOI: 10.1128/mBio.00515-12
 30. De Benedictis P, Marciano S, Scaravelli D, Priori P, Zecchin B, et al. Alpha and lineage C betaCoV infections in Italian bats. *Virus Genes*. 2014;48(2):366-71. DOI: 10.1007/s11262-013-1008-x
 31. Gortazar C, Segalés J. Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus: a new challenge for veterinarians? *Vet Pathol*. 2013;50(6):954-5. DOI: 10.1177/0300985813506391
 32. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2499-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1401505
 33. Corman VM, Jores J, Meyer B, Younan M, Liljander A, et al. Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, Kenya, 1992-2013. *Emerg Infect Dis*. – 2014. – V.20(8). – P.1319-22. DOI: 10.3201/eid2008.140596
 34. Crameri G, Durr PA, Barr J, Yu M, Graham K, et al. Absence of MERS-CoV antibodies in feral camels in Australia: Implications for the pathogen's origin and spread. *One Health*. – 2015. – V.1. – P. 76-82. DOI: 10.1016/j.onehlt.2015.10.003
 35. Miguel E, Perera RA, Baubekova A, Chevalier V, Faye B, et al. Absence of Middle East Respiratory Syndrome Coro-

35. Reusken C.B., Schilp C., Raj V.S., De Bruin E., Kohl R.H., et al. MERS-CoV Infection of Alpaca in a Region Where MERS-CoV is Endemic. // *Emerg Infect Dis.* – 2016. – V.22(6). – P. 1129-31. DOI: 10.3201/eid2206.152113
36. Miguel E., Perera R.A., Baubekova A., Chevalier V., Faye B., et al. Absence of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in Camelids, Kazakhstan, 2015. // *Emerg Infect Dis.* – 2016. – V.22(3). – P.555-7. DOI: 10.3201/eid2203.151284
37. Chan S.M., Damdinjav B., Perera R.A., Chu D.K., Khishgee B., et al. Absence of MERS-Coronavirus in Bactrian Camels, Southern Mongolia, November 2014. // *Emerg Infect Dis.* – 2015. – V. 21(7). – P.1269-71. DOI: 10.3201/eid2107.150178
38. Liu R., Wen Z., Wang J., Ge J., Chen H., Bu Z. Absence of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Bactrian camels in the West Inner Mongolia Autonomous Region of China: surveillance study results from July 2015. // *Emerg Microbes Infect.* – 2015. – V.4(12). – P.e73. DOI: 10.1038/emi.2015.73
39. Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П. COVID-19: респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом: новые данные об эпидемиологии, клиническом течении, ведении пациентов. // *Consilium Medicum.* – 2020. – Т. 22, №3. – С. 12–20. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200092
40. Xu X., Chen P., Wang J., Feng J., Zhou H., et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. // *Sci China Life Sci.* – 2020. – V.63(3). – P.457-460. DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5
41. Jaimes J.A., Millet J.K., Stout A.E., André N.M., Whittaker G.R. A Tale of Two Viruses: The Distinct Spike Glycoproteins of Feline Coronaviruses. // *Viruses.* – 2020. – V.12(1). – P. 83. DOI: 10.3390/v12010083
42. Wang W., Tang J., Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. // *J Med Virol.* – 2020. – V.92(4). – P.441-447. DOI: 10.1002/jmv.25689
43. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века // *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение.* – 2020. – №2 (33). – С. 18-32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32
44. van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. // *N Engl J Med.* – 2020. – V.382(16). – P.1564-1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973
45. Lu C.W., Liu X.F., Jia Z.F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. // *Lancet.* – 2020. – V.395(10224). – P. e39. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30313-5
- navirus in Camelids, Kazakhstan, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(3):555-7. DOI: 10.3201/eid2203.151284
37. Chan SM, Damdinjav B, Perera RA, Chu DK, Khishgee B, et al. Absence of MERS-Coronavirus in Bactrian Camels, Southern Mongolia, November 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(7):1269-71. DOI: 10.3201/eid2107.150178
38. Liu R, Wen Z, Wang J, Ge J, Chen H, Bu Z. Absence of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Bactrian camels in the West Inner Mongolia Autonomous Region of China: surveillance study results from July 2015. *Emerg Microbes Infect.* 2015;4(12):e73. DOI: 10.1038/emi.2015.73
39. Belotserkovskaia Yu.G., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P. COVID-19: a respiratory infection caused by new coronavirus: new data on epidemiology, clinical course, and patients management. *Consilium Medicum.* 2020;22(3):12–20. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200092
40. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):457-460. DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5
41. Jaimes JA, Millet JK, Stout AE, André NM, Whittaker GR. A Tale of Two Viruses: The Distinct Spike Glycoproteins of Feline Coronaviruses. *Viruses.* 2020;12(1):83. DOI: 10.3390/v12010083
42. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020;92(4):441-447. DOI: 10.1002/jmv.25689
43. Malinnikova E.Yu. New coronaviral infection. Today's look at the pandemic of the XXI century. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training].* 2020;9(2):18-32. (In Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32
44. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973
45. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet.* 2020;395(10224):e39. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30313-5

Информация об авторах

Кононенко Анна Александровна, младший научный сотрудник лаборатории санитарной охраны территории, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-7929-1095, email: anna270391@yandex.ru.

Носков Алексей Кимович, к.м.н. директор, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-0550-2221, email: noskov-epid@mail.ru.

Водяницкая Светлана Юрьевна, к.м.н., главный специалист (инфекционист) отдела лечебной помощи взрослому населению управления лечебно-профилактической помощи Минздрава РО, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-2175-4261, email: s_vodyanitskaya@mail.ru.

Information about the authors

Anna A. Kononenko, Junior Researcher of the Laboratory of Sanitary Protection of the territory of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-7929-1095, email: anna270391@yandex.ru.

Alexey K. Noskov, Cand. Sci. (Med), Director of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-0550-2221, email: noskov-epid@mail.ru.

Svetlana Y. Vodyanitskaya, Can. Sci (Med), Chief specialist (infectious disease specialist) Department of Medical Care for Adults of the Department of Medical and Preventive Care Ministry of Health RO, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-2175-4261, email: s_vodyanitskaya@mail.ru.

Подойницына Оксана Андреевна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории микробиологии холеры; Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-9996-4189, email: oksankashalu@yandex.ru.

Oksana A. Podoinitsyna, Cand. Sci (Bio), Researcher at the Laboratory of Cholera Microbiology; Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-9996-4189, email: oksankashalu@yandex.ru.

Вклад авторов

Кононенко А.А. — написание текста рукописи;
Носков А.К. — обработка информации;
Водяницкая С.Ю. — обработка информации;
Подойницына О.А. — написание текста рукописи.

Authors contribution

Kononenko A.A. — writing the text of the manuscript;
Noskov A.K. — information processing;
Vodyanitskaya S.Yu. — information processing;
Podoinitsyna O.A. — the writing of the manuscript text.

Получено / Received: 11.02.2021

Принято к печати / Accepted: 19.02.2021

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 615.214.32

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-24-32

Новые молекулярные мишени действия антидепрессантов

Ю.В. Кузнецов, Д.В. Евдокимов, И.И. Абрамец

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, ДНР

Эффективность лечения депрессивных расстройств недостаточна. Это обусловлено неполным пониманием как патогенеза депрессии, так и механизмов действия антидепрессантов. Повышение эффективности лечения депрессивных расстройств тесно связано с получением более полных представлений о патогенезе заболевания и механизмах действия антидепрессантов. Первая линия действия применяемых сейчас антидепрессантов — накопление моноаминов и длительная активация мембранных рецепторов. Однако снижению плотности мембранных рецепторов, обусловленному включением гомеостатических механизмов вследствие длительной активации рецепторов, противодействует вторая линия активности антидепрессантов. Она связана с экспрессией под действием антидепрессантов индуцибельного регуляторного белка S100A10 (p11) и его партнёров. В обзоре рассмотрены структура и функции белка p11, его взаимодействие с белками аннексином A2, Ahnak, регулятором хроматина SMARCA3. Проанализировано влияние p11 на мембранную плотность серотониновых 5-HT1B и 5-HT4 рецепторов, метаботропных глутаматных рецепторов 5, потенциалозависимых калиевых Kv3 и кальциевых Cav1.2 и 1.3 каналов, которые играют существенную роль как в действии антидепрессантов, так и в патогенезе депрессивных расстройств. Системный поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, eLibrary и другим.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, антидепрессанты, p11, мембранные рецепторы, ионные каналы.

Для цитирования: Кузнецов Ю.В., Евдокимов Д.В., Абрамец И.И. Новые молекулярные мишени действия антидепрессантов. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):24-32. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-24-32.

Контактное лицо: Юрий Васильевич Кузнецов, far6@yandex.ru.

The new molecular targets for antidepressants

Yu.V. Kuznetsov, D.V. Evdokimov, I.I. Abramets

M. Gorkiy Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR

The efficacy of depressive disorders treatment is insufficient. It is explained by an incomplete understanding of both pathogenesis of depression and antidepressants mechanism action. An improvement of the treatment efficacy of depression disorders is closely associated with complete knowledge of the pathogenesis of disorders and antidepressant mechanism of action. The effect produced by the first line of antidepressants prescribed currently in the clinical practice includes the accumulation of monoamines and prolonged activation of their membrane receptors. However, a decrease in the membrane receptors density evoked by prolonged activation of monoaminergic receptors is counteracted by the second line of antidepressant activity. It is associated with the expression of inducible regulatory protein S100A10 (p11) and its partners. In this review, the authors examined the structure and function of protein p11, its interaction with such proteins as annexin A2, Ahnak, chromatin-remodeling factor SMARCA3. The authors analyzed the influence of p11 on the membrane density of serotonin 5-HT1B and 5-HT4 receptors, metabotropic glutamate receptors 5, voltage-dependent potassium Kv3, and calcium Cav1.2 and 1.3 channels, that play an important role in both the effect of antidepressants and the pathogenesis of depression disorders. A systematic literature search was conducted in Scopus, Web of Science, MedLine, eLibrary, and other databases.

Keywords: depression disorders, antidepressants, p11, membrane receptors, ionic channels.

For citation: Kuznetsov Yu.V., Evdokimov D.V., Abramets I.I. The new molecular targets for antidepressants. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):24-32. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-24-32.

Corresponding author: Yuriy V. Kuznetsov, far6@yandex.ru.

Введение

Риск развития большого депрессивного расстройства на протяжении жизни составляет 20–25% у женщин и 7–12% — у мужчин. Несмотря на семидесятилетние интенсивные исследования, понимание патофизиологии заболевания далеко не полное. Лечение депрессивных расстройств — сложная проблема, поскольку терапевтический эффект развивается с большим латентным промежутком, наблюдается не у всех больных и сопровождается многочисленными побочными эффектами [1]. Отсюда очевидна необходимость повышения эффективности лечения депрессивных расстройств, а это тесно связано с получением более полных представлений как о патогенезе заболевания, так и о механизмах действия антидепрессантов.

Используемые в настоящее время антидепрессанты разных функциональных классов — селективные и неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов серотонина, норадреналина и дофамина, а также ингибиторы ферментов моноаминоксидаз — усиливают сигнальный путь вторичного посредника цАМФ, повышая уровни регуляторного белка Gas в мембранах нейронов, а также активируя рецепторы моноаминов, сопряжённые с аденилатциклазой, что приводит к активации протеинкиназы А (ПКА) в цитоплазме и ядре нейронов. ПКА наряду с кальций / кальмодулин-зависимой протеинкиназой IV (CaMKIV) и митоген-активируемыми протеинкиназами (МАПК) фосфорилируют и повышают активность фактора транскрипции CREB, который обеспечивает образование белков. Усиление активности ПКА, МАПК ERK1/2 и фактора транскрипции CREB на фоне хронического введения антидепрессантов приводит к повышению уровней мРНК и белков нейротрофинов и факторов роста. Последние обеспечивают нормальную жизнедеятельность нейронов, синаптогенез и нейрогенез в зубчатой извилине, а также гомеостатические процессы в нейронных сетях [2, 3].

Следовательно, **первая линия действия** антидепрессантов — это рецепторы, позитивно сопряжённые с аденилатциклазой моноаминергические рецепторы, НМДА глутаматные рецепторы, метаботропные глутаматные рецепторы, М-холинорецепторы и др. Поскольку моноаминергические антидепрессанты при хроническом введении на длительное время повышают внеклеточную концентрацию моноаминов в мозге, естественная реакция мембранных рецепторов на это нарушение гомеостаза — снижение их плотности. Однако при хроническом введении моноаминергических антидепрессантов возникают интересные коллизии: мембранная плотность одних и тех же рецепторов в различных структурах мозга изменяется по-разному. Так, плотность и активность серотониновых 5-HT_{1A} рецепторов в сомато-дендритных синапсах нейронов ядер шва понижается, а в гиппокампе и коре — повышается; там же повышается уровень серотониновых 5-HT_{1B} и 5-HT₄ рецепторов. Мембранная плотность альфа₂-адренорецепторов в сомато-дендритных синапсах голубого пятна снижается, а в нейронах переднемозговых структур, напротив, повышается, хотя там же выявлено снижение плотности бета-адренорецепторов [4].

Терапевтическое действие наиболее употребляемых сейчас антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), связано с активацией серотониновых 5-HT_{1B} и 5-HT₄ рецепторов. Тем не менее, почему мембранная плотность этих рецепторов на фоне вызываемого антидепрессантами СИОЗС стойкого повышения уровня серотонина во внеклеточной жидкости не снижается, а даже возрастает — остаётся не ясным. В последнее десятилетие установлено, что это является следствием взаимодействия серотониновых рецепторов с индуцибельным регуляторным белком p11, также известным как S100A10, индуцируемый фактором роста нервов белок 42C, легкая цепь кальпактина I, легкая цепь аннексина [5].

Белок p11, его функции и партнеры

Этот белок является членом семейства малых (11–12 кДа) кислых белков S100. В структуре p11 (рис. 1) имеется две EF-руки, которые связывают Ca²⁺. Между второй и третьей спиралями имеется петля (шарнир), обеспечивающая сгибание молекулы. Белок образует гомодимеры, которые, в свою очередь, могут образовывать гетеротетрамеры с белком цитоскелета аннексином A2. Установлено, что p11 помимо мембранных рецепторов также может взаимодействовать с ионными каналами Nav1.8, Kv, H⁺-активируемыми, и TRVP5 катионными каналами и с ферментами — тканевым активатором плазминогена, фосфолипазой A2 и др. [5, 6].

Тем не менее, роль регуляторного белка p11 и его мишеней в развитии депрессивного фенотипа поведения и действии антидепрессантов остаётся неясной из-за множества противоречивых фактов. С одной стороны, установлено, что введение антидепрессантов, антипаркинсонического средства леводопы и серотонина (5-HT) повышают уровни мРНК и белка p11 в коре и гиппокампе мышей и эти эффекты опосредованы сигнальными путями нейротрофинов, рецепторной тирозинкиназой TrkB и протеинкиназой ERK. С другой стороны, обладающие продепрессивным действием глюкокортикоиды, интерлейкины, фактор некроза опухолей, интерфероны также повышают уровень p11 в коре и гиппокампе грызунов [7]. Кроме того, установлено, что нестероидные противовоспалительные средства препятствуют вызываемым антидепрессантами СИОЗС повышению уровня p11 и их поведенческим эффектам, но усиливают эти же эффекты, вызываемые другими антидепрессантами [8]. Предполагают, что наблюдаемое под влиянием депрессогенных воздействий повышение уровня p11 вероятно является гомеостатической реакцией мозга, противодействующей развитию депрессивных расстройств.

Тотальный генный нокаут p11, вызывающий потерю этого белка в мозге и теле, сопровождается развитием депрессивного фенотипа поведения, судя по изменениям показателей целой батареи поведенческих тестов, и ослаблением влияния антидепрессантов на эти показатели [9, 10]. Установлено, что прилежащее ядро (ПЯ) является ключевой структурой, с которой связано развитие депрессивного поведения у грызунов с дефицитом белка p11. Действительно, угнетение образования p11 только в ПЯ с помощью введения вирусной мРНКi воспроизводит

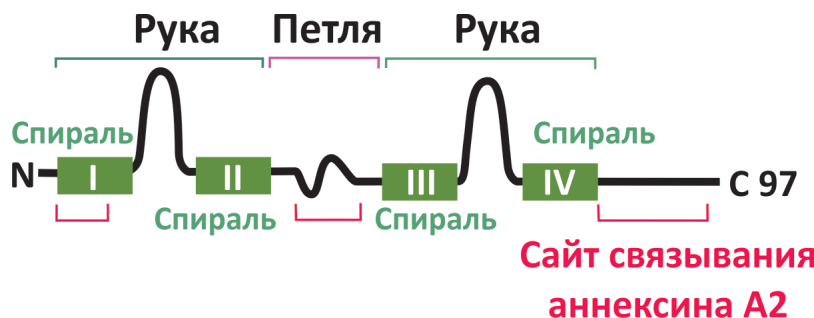


Рисунок 1. Схематическое строение белка p11. Римскими цифрами отмечены спирализованные участки молекулы. Слева на аминокислотном участке находится сайт связывания с другой молекулой p11 при образовании гомодимера. Справа карбокси-терминальный участок молекулы содержит сайт связывания аннексина A2 при образовании гетеротетрамера.

Figure 1. Schematic structure of a protein p11. The spiralized regions of the molecule are marked with Roman numerals. On the left, at the amino-terminal region, there is a site for binding with another p11 molecule during the formation of a homodimer. On the right, the carboxy-terminal region of the molecule contains a binding site for annexin A2 during the formation of a heterotetramer.

все признаки депрессивного поведения, как и при тотальном генном нокауте p11. У интактных мышей уровень p11 в холинергических интернейронах ПЯ в 30 раз больше по сравнению с ГАМКергическими среднешипиковыми нейронами и удаление p11 из холинергических интернейронов порождает депрессивный фенотип поведения. Напротив, избыточное образование p11 с помощью вирусов в этих интернейронах, но не в нейронах дорсального стриатума устраняет нарушения поведения у мышей с тотальным генным нокаутом p11. Интересно, что дефицит p11 в холинергических интернейронах ПЯ не ослабляет влияние антидепрессантов СИОЗС на время иммобилизации мышей в тесте подвешивания за хвост [11,12]. Следовательно, p11 ПЯ необходим для регуляции эмоций и настроения, но не для действия антидепрессантов.

В то же время биосинтез белка p11 в кортикальных нейронах необходим для развития поведенческих эффектов антидепрессантов у грызунов. Так, хроническое введение антидепрессантов повышает уровень p11 в коре и гиппокампе и усиливает экспрессию серотониновых 5-HT₄ рецепторов в содержащих p11 кортикальных нейронах мышей. Удаление p11 из проекционных нейронов 5а слоя коры ослабляет поведенческие эффекты антидепрессантов СИОЗС и предотвращает повышение плотности серотониновых 5-HT₄ рецепторов в мембранах нейронов, но не влияет на проявления депрессивного фенотипа поведения [9,13].

Влияние p11 на мембранные серотониновые и глутаматные рецепторы

Будучи регуляторным белком, p11 либо сам, либо в комплексе с другими белками может взаимодействовать с другими белками-мишенями и изменять их активность. У мышей в коре, гиппокампе и ПЯ p11 локализован в непосредственной близости к серотониновым 5-HT_{1B}/5-HT₄ рецепторам в мембранах нейронов. Бе-

лок p11 взаимодействует с третьей внутриклеточной петлей серотониновых рецепторов и повышает их плотность в мембранах нейронов. В результате усиливаются опосредуемые цАМФ сигнальные пути этих рецепторов. Однако генный нокаут p11 сопровождается угнетением активности 5-HT_{1B}/4 серотониновых рецепторов вследствие снижения их плотности в мембранах нейронов [14, 15]. Следовательно, p11 регулирует мембранную плотность, а не транскрипцию и трансляцию серотониновых рецепторов. В культивируемых кортикальных нейронах p11 усиливает влияние серотониновых рецепторов на трансмембранный ток Ca²⁺ и активность протеинкиназы ERK1/2. Влияние серотонина и агонистов 5-HT_{1B} рецепторов на фосфорилирование пресинаптического белка синапсина I и кортикостриатную глутаматергическую синаптическую передачу также зависит от p11 [14].

Антидепрессанто-подобные эффекты агонистов серотониновых 1B и 4 рецепторов в тестах вынужденного плавания и подвешивания за хвост ослаблены у мышей с нокаутом p11 по сравнению с интактными животными. Анксиолитическое действие этих же агонистов в тесте открытого поля также уменьшалось у мышей с дефицитом p11 [14]. Агонисты 5-HT_{1B} рецепторов по-разному влияют на эмоциональное обучение в тесте пассивного избегания, нарушая его у интактных и усиливая его у мышей с нокаутом p11. Избыточная экспрессия p11 с помощью вирусов в зубчатой извилине и области CA1 гиппокампа восстанавливала нарушенное эмоциональное обучение у мышей с нокаутом p11 [16].

В исследованиях на пирамидных кортикостриатных нейронах 5а слоев моторной и сенсорной коры крыс установлено, что только часть этих нейронов экспрессирует белок p11. Эти нейроны обладают большей электрической возбудимостью по сравнению с p11-негативными пирамидными нейронами, и в этих нейронах антидепрессанты СИОЗС при хроническом введении повышают плотность серотониновых 5-HT_{2A}, а

не 5-HT₄ рецепторов. Стрессогенное воздействие (хроническая социальная изоляция) вызывала снижение плотности серотониновых 5-HT_{2A} рецепторов в p11-позитивных пирамидных нейронах, а хроническое введение флуоксетина обращало эти изменения [17].

Регуляторный белок p11 помимо разных типов серотониновых рецепторов также взаимодействует с G белок-зависимыми метаболитными глутаматными (мГлу) рецепторами. Эти рецепторы делятся на три группы: I группа — мГлу 1 и 5 рецепторы; II группа — мГлу 2 и 3 рецепторы; III группа — мГлу 4, 6, 7 и 8 рецепторы [18]. В поведенческих исследованиях установлено, что блокаторы мГлу 5 и 2/3 рецепторов обладают быстро развивающимся антидепрессивным действием у мышей. Кроме того, выявлено, что цитоплазматический хвост мГлу 5 рецепторов имеет участок связывания белка p11, состоящий из последовательности аминокислот сер-тре-вал. С помощью метода иммунопреципитации показано, что с мГлу 5 рецепторами связывается гетеротетрамер p11 / аннексин A2 (Анка2). В исследованиях на культивируемых клетках линии НЕК293 со встроенными мГлу 5 рецепторами установлено, что воздействие агониста этих рецепторов вызывает осцилляции внутриклеточной концентрации Ca²⁺, которые возрастают при избыточном образовании p11 и, напротив, снижаются при повреждении Анка2. Следовательно, гетеротетрамеры p11 / Анка2 усиливают функции мГлу 5 рецепторов. Последующие исследования на этих же клетках и клетках линии COS-7 показали, что p11 и мГлу 5 рецепторы взаимно усиливают их накопление в цитоплазматических мембранах, а p11 повышает мембранную плотность мГлу 5 рецепторов.

Белок p11 и мГлу 5 рецепторы совместно выявляют в глутаматергических и ГАМКергических нейронах. Генный нокаут мГлу 5 рецепторов в глутаматергических нейронах вызывал увеличение времени иммобилизации в тестах вынужденного плавания и подвешивания за хвост и уменьшал показатель предпочтения потребления сладкого раствора, то есть развивался депрессивный фенотип поведения. Эта же процедура в ГАМКергических нейронах изменяла показатели поведения в противоположном направлении, вызывая антидепрессанто-подобное действие. Аналогичные результаты получены в условиях генного нокаута p11 в ГАМКергических нейронах. Генный нокаут p11 в глутаматергических нейронах не вызывал депрессивного поведения, но повышал чувствительность мышей к действию хронического умеренного стресса. В другом поведенческом тесте угнетения новизной употребления пищи, который характеризует депрессивное и тревожное поведение, установлено, что блокатор мГлу 5 рецепторов МРЕР обнаруживал антидепрессанто-подобное действие, которое не проявлялось у мышей с генным нокаутом p11. Блокатор же мГлу 2/3 рецепторов также обнаруживал антидепрессанто-подобное действие, однако оно не изменялось при удалении p11. Следовательно, антидепрессанто-подобный эффект МРЕР у интактных мышей устраняется генным нокаутом p11 и воспроизводится

генетической делецией мГлу 5 рецепторов в ПВ+ ГАМКергических интернейронах [19]. Известно, что влияние возбуждающих синаптических входов в ПВ+ интернейроны обусловлено активацией ионотропных АМРА и НМДА глутаматных рецепторов, а мГлу 5 рецепторы повышают функциональную активность НМДА рецепторов [20, 21]. Поэтому можно думать, что фармакологическое или генетическое угнетение активности мГлу 5 рецепторов ингибирует активность ПВ+ ГАМКергических тормозных интернейронов и вызывает дезингибицию глутаматергических пирамидных нейронов коры и гиппокампа. На поведенческом уровне это реализуется в виде антидепрессанто-подобного действия.

Влияние p11 на потенциалозависимые калиевые и кальциевые каналы

Помимо серотониновых и глутаматных рецепторов белок p11 регулирует мембранную плотность и активность калиевых каналов, которые определяют возбудимость нейронов, продолжительность и частоту генерации спайков нейроном. У мышей с генным нокаутом p11 в гиппокампе выявлено, угнетение трансмембранных токов калиевых Kv3.1 каналов, с высокой плотностью находящихся в мембранах, содержащих парвальбумин (ПВ+) интернейронов, которое сопровождалось уменьшением частоты разрядов нейронов в ответ на деполяризацию мембраны ступенькой входящего тока 100 пА. В этих же условиях токи катионных HCN каналов не изменялись. Ослабление трансмембранных токов Kv3.1 каналов в ПВ+ корзинчатых интернейронах зубчатой извилины обусловлено уменьшением количества каналов вследствие усиления их деградации. Помимо этого, у мышей с генным нокаутом p11 в зернистых клетках зубчатой извилины наблюдали двукратное увеличение амплитуд ГАМКергических ТПСТ, вызываемых оптогенетической стимуляцией ПВ+ интернейронов. Это обусловлено потерей Kv3.1 каналов в аксонных терминалах ПВ+ интернейронов, которые ограничивают длительность потенциалов действия и пресинаптическое высвобождение ГАМК. Генный нокаут p11 в ПВ+ интернейронах также вызывал усиление тревожного поведения в новой обстановке и снижение устойчивости мышей к депрессогенному действию защитного социального стресса, хотя в этих условиях у мышей не изменялись время иммобилизации при подвешивании за хвост и показатель предпочтения потребления сладкого раствора [22].

ПВ+ интернейроны играют важную роль в когнитивных и эмоциональных процессах, обучении и памяти. Нарушение их активности может приводить к развитию эмоциональных нарушений, эпилепсии, либо шизофрении. В этих нейронах Kv3 калиевые каналы обеспечивают ускорение реполяризации спайков и укорочение межспайкового интервала, а в пресинаптических терминалах этих нейронов Kv3 каналы регулируют высвобождение ГАМК, изменяя продолжительность спайков [23–25]. Интересно, что при шизофрении в мембранах

нейронов префронтальной и париетальной коры понижена плотность Kv3.1 каналов и антипсихотики повышают плотность каналов до уровня здоровых людей [26]. С другой стороны, у мышей с генным нокаутом p11 снижение плотности Kv3.1 каналов выявлено только в гиппокампе, но не в других структурах мозга, то есть регуляция плотности Kv3.1 каналов в разных структурах мозга регулируется различными механизмами. Если хроническое введение антипсихотиков вызывает повышение плотности Kv3.1 каналов в кортикальных структурах, то хроническое введение антидепрессантов понижает плотность этих каналов в гиппокампе. Ингибиторный эффект хронически вводимых антидепрессантов на Kv3.1 каналы в ПВ+ интернейронах зубчатой извилины связан с активацией серотониновых 5-HT_{5A} рецепторов и вызываемым ПКФ фосфорилированием 503 остатка серина в структуре альфа-субъединицы Kv3.1b [27]. Таким образом, создается впечатление, что активность Kv3.1 каналов в ПВ+ интернейронах модулируется в процессе хронического введения антидепрессантов с максимумом в начале лечения и последующим угнетением. Действительно, в начале воздействия антидепрессантов спайковая активность ПВ+ интернейронов возрастает и это обусловлено активацией серотониновых 5-HT_{1B} рецепторов, снижением уровня цАМФ и активности протеинкиназы А, приводящем к уменьшению фосфорилирования альфа-субъединицы Kv3.1 и усилению функций Kv3.1 каналов, но в дальнейшем активность этих нейронов снижается в связи с даун-регуляцией Kv3.1 каналов, вызванной повышением активности серотониновых 5-HT_{5A} рецепторов [27].

Другая, помимо серотониновых рецепторов и калиевых каналов, молекулярная мишень белка p11, имеющая отношение к депрессии и действию антидепрессантов, — п/з Ca²⁺ каналы. Действительно, п/з Ca²⁺ каналы L-типа (Cav1.2 и 1.3) обеспечивают поступление Ca²⁺ в цитоплазму нейронов, активацию киназ CaMKIV и MAPK и усиление процессов транскрипции. Эти каналы необходимы для созревания нейронов, синаптической пластичности и гомеостаза нейронных сетей [28, 29]. В генетических исследованиях установлено, что полиморфизм гена Cav1.2 (CACNA1C) связан с угрозой развития большого депрессивного и биполярного расстройств, а также шизофрении [29].

Взаимодействие с серотониновыми рецепторами и калиевыми каналами белок p11 осуществляет в виде гетеротетрамера с белком цитоскелета Анка2. В свою очередь, гетеротетрамер p11/Анка2 может образовывать комплекс с ремоделирующим хроматин фактором SMARCA3. Генный нокаут последнего не вызывает развития депрессивного фенотипа поведения у мышей, но ослабляет поведенческие эффекты антидепрессантов СИОЗС и их влияние на нейрогенез [30]. Позже было установлено, что гетеротетрамер p11/Анка2 способен образовывать комплекс с большим белком Ahnak с молекулярной массой 680 кДа. Этот белок участвует в образовании щелевых контактов между эпителиальными клетками в стенках желудочков мозга [30]. Установлено

также, что Ahnak может связываться с бета-субъединицей п/з Ca²⁺ каналов в миокардиоцитах и участвует в регуляции плотности каналов Cav1.2 в мембранах миокардиоцитов, остеобластов и Т-лимфоцитов [31, 32].

В биохимических исследованиях на материалах из нейронов зубчатой извилины и 2/3 слоев префронтальной коры мышей установлено, что белок Ahnak стабилизирует комплекс p11/Анка2; кроме того, N-терминальная область Ahnak взаимодействует с порообразующей альфа-субъединицей Ca каналов L-типа, а C-терминальная область — с модуляторной бета-субъединицей этого канала и комплексом p11/Анка2. На культивируемых кортикальных нейронах, полученных от эмбрионов, установлено, что генный нокаут Ahnak снижает общую амплитуду токов Ca²⁺, за счёт уменьшения связанного с активацией кальциевых каналов L-типа компонента трансмембранного тока. В исследованиях на срезах префронтальной коры и гиппокампа мышей установлено, что в пирамидных нейронах 2/3 слоев коры и в ПВ+ интернейронах зубчатой извилины мышей с генным нокаутом Ahnak снижены амплитуды кальциевых токов, вызываемых активацией Cav1.2 каналов. Существенно, что при этом общее количество белков альфа-субъединиц и дополнительных бета-субъединиц Cav1.2 и Cav1.3 каналов не изменялось, несмотря на 50% уменьшение трансмембранных токов. Следовательно, тройной белковый комплекс p11/Анка2/Ahnak регулирует фиксацию в мембранах нейронов кальциевых каналов L-типа, но не их транскрипцию и трансляцию [33].

На поведенческом уровне у мышей с генным нокаутом Ahnak наблюдали депрессивно-подобный фенотип поведения, который проявлялся снижением показателя предпочтения потребления раствора сахарозы по сравнению с водой (признак ангедонии) и увеличением времени иммобилизации мышей в тестах вынужденного плавания и подвешивания за хвост. В то же время локальный генный нокаут Ahnak в глутаматергических нейронах переднего мозга вызывал депрессивно-подобное поведение у мышей, судя по изменениям показателей используемых поведенческих тестов. Локальный генный нокаут Ahnak в ПВ+ интернейронах вызывал антидепрессанто-подобное действие, тестах предпочтения потребления сладкого раствора и вынужденного плавания [33].

Известно, что каналы Ca²⁺ L-типа регулируют возбудимость нейронов и генерацию спайков нейронами. Это достигается несколькими путями: подобно каналам Ca²⁺ T-типа (Cav3) активация каналов L-типа вызывает длительную деполяризацию мембран нейронов, приводящую к генерации спайков; повышение внутриклеточной концентрации Ca²⁺ активирует калиевые каналы BK, а деполяризация возбуждает п/з каналы Kv3.1, причём оба типа калиевых каналов способствуют укорочению продолжительности спайка и увеличению частоты их генерации. Поэтому генный нокаут Ahnak вызывает снижение плотности кальциевых каналов L-типа в мембранах глутаматергических нейронов лимбических структур и угнетает их активность, что приводит к раз-

витию депрессивного фенотипа поведения. С другой стороны, локальный нокаут Ahnak в ПВ+ интернейронах также угнетает их активность, но при этом дезингибируются пирамидные нейроны коры и гиппокампа, как это наблюдается при использовании быстродействующих антидепрессантов — кетамина и блокаторов mGlu5 рецепторов [34, 35].

Заключение

Подводя итоги, можно утверждать, что *вторая линия действия* антидепрессантов, представлена индукцибельными регуляторными белками S100A10 (p11), аннексином A2 и др., которые могут взаимодействовать с мембранными рецепторами и ионными каналами. Их внутриклеточный карбокси-терминальный конец или одна из внутриклеточных петель содержат определенную последовательность аминокислот, которая определяет родство к регуляторным белкам. Кроме того, регуляторные белки также могут взаимодействовать с элементами цитоскелета. Комплексы этих белков регулируют транспорт белковых молекул и их фиксацию в мембранах. Поскольку при хроническом введении анти-

депрессантов повышается уровень белка p11 в нейронах, это приводит к повышению плотности серотониновых 5-HT1 и 5-HT4 рецепторов, несмотря на гомеостатический механизм, который оказывает противоположное влияние. С другой стороны, в серотонин- и норадренгических нейронах заднего мозга наблюдается низкий уровень p11 или его отсутствие, поэтому преобладает гомеостатическая реакция на введение антидепрессантов. То есть комплексы белков p11, аннексина A2 и др. стабилизируют и усиливают действие как моноаминергических, так и некоторых быстро действующих (блокаторы mGlu 5 рецепторов) антидепрессантов. Наконец, тотальный или локальный дефицит p11 в мозге приводит к развитию депрессивных расстройств, наиболее вероятно, из-за нарушений фиксации и изменений плотности в мембранах нейронов рецепторов и ионных каналов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Belmaker RH, Agam GN. Major depressive disorder. // *New Engl J Med.* – 2008. – V.358 (1). – P. 55–68. doi: 10.1056/NEJMra073096
2. Pittenger C, Duman RC. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. // *Neuropsychopharmacology.* – 2008. – V.33 (1). – P. 88–109. doi: 10.1038/sj.npp.1301574
3. Tiraboschi E, Tardito D, Kasahara J, Moraschi S, Pruneri P, et al. Selective phosphorylation of nuclear CREB by fluoxetine is linked to activation of CaMK IV and MAP kinase cascades. // *Neuropsychopharmacology.* – 2004. – V. 29(10). – P.1831–1840. doi: 10.1038/sj.npp.1300488
4. Reuter LE, de Montigni C, Blier P. Electrophysiological characterization of the effect of long-term duloxetine administration on the rat serotonergic and noradrenergic systems. // *JPharmacolExpTher.* – 1998. – V.285 (2). – P. 404–412. PMID: 9580577
5. Svenningsson P, Greengard P. p11 (S100A10)-an inducible adaptor protein that modulates neuronal functions. // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2007. – V. 7 (1). – P.27–32. doi: 10.1016/j.coph.2006.10.001
6. Rescher U, Gerke V. S100A10/p11: family, friends and functions. // *Pflugers Arch.* – 2008. – V. 455(4). – P.575–582. doi: 10.1007/s00424-007-0313-4
7. Svenningsson P, Kim Y, Warner-Schmidt J, Oh Y-S, Greengard P. p11 and its role in depression and therapeutic responses to antidepressants. // *Nat Rev Neurosci.* – 2013. – V.14(10). – P.673–680. doi:10.1038/nrn3564
8. Warner-Schmidt JL, Vanover KE, Chen EY, Marshall JJ, Greengard P. Antidepressant effects of selective reuptake serotonin inhibitors (SSRIs) are attenuated by anti-inflammatory drugs in mice and humans. // *ProcNatlAcadSci U S A.* – 2011. – V.108(22). – P. 9262–9267. doi: 10.1073/pnas.1104836108
9. Warner-Schmidt JL, Chen EI, Zhang X, Marshall JJ, Morozov A, et al. A role for p11 in the antidepressant action of brain-

REFERENCES

1. Belmaker RH, Agam GN. Major depressive disorder. *New Engl J Med.* 2008;358(1):55–68. doi: 10.1056/NEJMra073096
2. Pittenger C, Duman RC. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(1):88–109. doi: 10.1038/sj.npp.1301574
3. Tiraboschi E, Tardito D, Kasahara J, Moraschi S, Pruneri P, et al. Selective phosphorylation of nuclear CREB by fluoxetine is linked to activation of CaMK IV and MAP kinase cascades. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29 (10): 1831–1840. doi: 10.1038/sj.npp.1300488
4. Reuter LE, de Montigni C, Blier P. Electrophysiological characterization of the effect of long-term duloxetine administration on the rat serotonergic and noradrenergic systems. *JPharmacolExpTher.* 1998;285(2):404–412. PMID: 9580577
5. Svenningsson P, Greengard P. p11 (S100A10)-an inducible adaptor protein that modulates neuronal functions. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2007;7(1):27–32. doi: 10.1016/j.coph.2006.10.001
6. Rescher U, Gerke V. S100A10/p11: family, friends and functions. *Pflugers Arch.* 2008; 455 (4):575–582. doi: 10.1007/s00424-007-0313-4
7. Svenningsson P, Kim Y, Warner-Schmidt J, Oh Y-S, Greengard P. p11 and its role in depression and therapeutic responses to antidepressants. *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14(10): 673–680. doi:10.1038/nrn3564
8. Warner-Schmidt JL, Vanover KE, Chen EY, Marshall JJ, Greengard P. Antidepressant effects of selective reuptake serotonin inhibitors (SSRIs) are attenuated by anti-inflammatory drugs in mice and humans. *ProcNatlAcadSci U S A.* 2011;108(22):9262–9267. doi: 10.1073/pnas.1104836108
9. Warner-Schmidt JL, Chen EI, Zhang X, Marshall JJ, Morozov A, et al. A role for p11 in the antidepressant action of brain-derived neurotrophic factor. *Biol. Psychiatry.* 2010; 68 (6):528–535. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.04.029
10. Egeland M, Warner-Schmidt J, Greengard P, Svenningsson P. Neurogenic effects of fluoxetine are attenuated in

- derived neurotrophic factor. // *Biol. Psychiatry*. – 2010. – V.68 (6). – P. 528–535. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.04.029
10. Egeland M, Warner-Schmidt J, Greengard P, Svenningsson P. Neurogenic effects of fluoxetine are attenuated in p11 (S100A10) knockout mice. // *Biol. Psychiatry*. – 2010. – P.67 (11). – V. 1048–1056. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.01.024
11. Warner-Schmidt JL, Schmidt EF, Marshall JJ, Rubin AJ, Arango-Lievano M, et al. Cholinergic interneurons in the nucleus accumbens regulate depression-like behavior. // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. – 2012. – V. 109 (28). – P. 11360–11365. doi: 10.1073/pnas.1209293109
12. Alexander B, Warner-Schmidt JL, Eriksson TM, Tamminga C, Arango-Lievano M, et al. Reversal of depressed behaviors in mice by p11 gene therapy in the nucleus accumbens. // *Science Transl Med*. – 2010. – V.2(54). – p.54ra76. doi: 10.1126/scitranslmed.3001079
13. Schmidt EF, Warner-Schmidt JL, Otopalik BG, Pickett SB, Greengard P, Heintz N. Identification of the cortical neurons that mediate antidepressant responses. // *Cell*. – 2012. – V.149 (5). – P. 1152–1163. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.038
14. Svenningsson P, Chergui K, Rachleff I, Flajolet M, Zhang XEL, et al. Alterations in 5-HT1B receptor function by p11 in depression-like states. // *Science*. – 2006. – P. 311 (5757). – P. 77–80. doi:10.1126/science.1117571
15. Warner-Schmidt JL, Flajolet M, Maller A, Chen EY, Qi H, et al. Role of p11 in cellular and behavioral effects of 5-HT4 receptor stimulation. // *J. Neurosci*. – 2009. – V. 29 (6). – P. 1937–1946. doi:10.1523/JNEUROSCI.5343-08.2009
16. Eriksson TM, Delagrè P, Spedding M, Popoli M, Mate AA, et al. Bidirectional regulation of emotional memory by 5-HT1B receptors involves hippocampal p11. // *Mol. Psychiatry*. – 2012. – V.17 (2). – P. 173–184. doi:10.1038/mp.2010.131
17. Sargin D, Chottekalapanda RU, Perit KE, Yao V, Chu D, et al. Mapping the physiological and molecular markers of stress and SSRI antidepressant treatment in S100a10 corticostriatal neurons. // *Molecular Psychiatry*. – 2020. – V. 25 (6). – P. 1112–1129. doi: 10.1038/s41380-019-0473-6
18. Conn PJ, Pin JP. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. – 1997. – V.37. – P. 205–237. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.37.1.205
19. Lee K-W, Westin L, Kim J, Chang JC, Oh Y-S, et al. Alteration by p11 of mGluR5 localization regulates depression-like behaviors. // *Mol Psychiatry*. – 2015. – V. 20(12). – P.1546–1556. doi:10.1038/mp.2015.132
20. Awad H, Hubert GW, Smith Y, Levey AI, Conn PJ. Activation of metabotropic glutamate receptor 5 has direct excitatory effects and potentiates NMDA receptor currents in neurons of the subthalamic nucleus. // *J Neurosci*. – 2000. – V. 20(21). – P.7871–7879. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-21-07871.2000
21. Rosenbrock H, Kramer G, Hobson S, Koros E, Grundl M, et al. Functional interaction of metabotropic glutamate receptor 5 and NMDA-receptor by a metabotropic glutamate receptor 5 positive allosteric modulator. // *Eur J Pharmacol*. – 2010. – V.639(1–3). – P. 40–46. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.02.057
22. Seo SJ, Svenningsson P. Modulation of ion channels and receptors by p11 (S100A10). // *Trends Pharmacol Sci*. – 2020. – V. 41 (7). – P. 487–497. doi: 10.1016/j.tips.2020.04.004
23. Rudy B, McBain CJ. Kv3 channels: voltage-gated K1 channels designed for high-frequency repetitive firing. // *Trends Neurosci*. – 2001. – V. 24. – P. 517–526. doi:10.1016/s0166-2236(00)01892-0
24. Hoppa MB, Gouzer G, Armbruster M, Ryan TA. Control and plasticity of the presynaptic action potential waveform at p11 (S100A10) knockout mice. // *Biol. Psychiatry*. 2010; 67 (11):1048–1056. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.01.024
11. Warner-Schmidt JL, Schmidt EF, Marshall JJ, Rubin AJ, Arango-Lievano M, et al. Cholinergic interneurons in the nucleus accumbens regulate depression-like behavior. // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2012; 109 (28):11360–11365. doi: 10.1073/pnas.1209293109
12. Alexander B, Warner-Schmidt JL, Eriksson TM, Tamminga C, Arango-Lievano M, et al. Reversal of depressed behaviors in mice by p11 gene therapy in the nucleus accumbens. // *Science Transl Med*. 2010; 2 (54):54ra76. doi: 10.1126/scitranslmed.3001079
13. Schmidt EF, Warner-Schmidt JL, Otopalik BG, Pickett SB, Greengard P, Heintz N. Identification of the cortical neurons that mediate antidepressant responses. // *Cell*. 2012; 149 (5):1152–1163. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.038
14. Svenningsson P, Chergui K, Rachleff I, Flajolet M, Zhang XEL, et al. Alterations in 5-HT1B receptor function by p11 in depression-like states. // *Science*. 2006; 311 (5757): 77–80. doi:10.1126/science.1117571
15. Warner-Schmidt JL, Flajolet M, Maller A, Chen EY, Qi H, et al. Role of p11 in cellular and behavioral effects of 5-HT4 receptor stimulation. // *J. Neurosci*. 2009; 29 (6): 1937–1946. doi:10.1523/JNEUROSCI.5343-08.2009
16. Eriksson TM, Delagrè P, Spedding M, Popoli M, Mate AA, et al. Bidirectional regulation of emotional memory by 5-HT1B receptors involves hippocampal p11. // *Mol. Psychiatry*. 2012; 17 (2): 173–184. doi:10.1038/mp.2010.131
17. Sargin D, Chottekalapanda RU, Perit KE, Yao V, Chu D, et al. Mapping the physiological and molecular markers of stress and SSRI antidepressant treatment in S100a10 corticostriatal neurons. // *Molecular Psychiatry*. 2020; 25 (6):1112–1129. doi: 10.1038/s41380-019-0473-6
18. Conn PJ, Pin JP. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1997; 37:205–237. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.37.1.205
19. Lee K-W, Westin L, Kim J, Chang JC, Oh Y-S, et al. Alteration by p11 of mGluR5 localization regulates depression-like behaviors. // *Mol Psychiatry*. 2015; 20(12): 1546–1556. doi:10.1038/mp.2015.132
20. Awad H, Hubert GW, Smith Y, Levey AI, Conn PJ. Activation of metabotropic glutamate receptor 5 has direct excitatory effects and potentiates NMDA receptor currents in neurons of the subthalamic nucleus. // *J Neurosci*. 2000; 20(21):7871–7879. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-21-07871.2000
21. Rosenbrock H, Kramer G, Hobson S, Koros E, Grundl M, et al. Functional interaction of metabotropic glutamate receptor 5 and NMDA-receptor by a metabotropic glutamate receptor 5 positive allosteric modulator. // *Eur J Pharmacol*. 2010; 639(1–3):40–46. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.02.057
22. Seo SJ, Svenningsson P. Modulation of ion channels and receptors by p11 (S100A10). // *Trends Pharmacol Sci*. 2020; 41 (7): 487–497. doi: 10.1016/j.tips.2020.04.004
23. Rudy B, McBain CJ. Kv3 channels: voltage-gated K1 channels designed for high-frequency repetitive firing. // *Trends Neurosci*. 2001; 24: 517–526. doi:10.1016/s0166-2236(00)01892-0
24. Hoppa MB, Gouzer G, Armbruster M, Ryan TA. Control and plasticity of the presynaptic action potential waveform at

- small CNS nerve terminals. // *Neuron*. – 2014. – V.84(4). – P.778–789. doi: 10.1016/j.neuron.2014.09.038
25. Hu H, Roth FC, Vandaal D, Jonas P. Complementary tuning of Na⁺ and K⁺ channel gating underlies fast and energy-efficient action potentials in GABAergic interneuron axons. // *Neuron*. – 2018. – V.98 (1). – P. 156–165.E6. doi: 10.1016/j.neuron.2018.02.024
 26. Yanagi M, Joho RH, Southcott SA, Shukla AA, Ghose S, Tamminga CA. Kv3.1-containing K(1) channels are reduced in untreated schizophrenia and normalized with antipsychotic drugs. // *Mol Psychiatry*. – 2014. – V.19(5). – P. 573–579. doi: 10.1038/mp.2013.49
 27. Sagi Y, Medrihan L, George K, Barney M, McCabe KA, Greengard P. Emergence of 5-HT_{5A} signaling in parvalbumin neurons mediates delayed antidepressant action. // *Mol Psychiatry*. – 2020. – V.25 (6). – P. 1191–1201. doi: 10.1038/mp.2013.49
 28. Simms BA, Zamponi GW. Neuronal voltage-gated calcium channels: structure, function, and dysfunction. // *Neuron*. – 2014. – V.82 (1). – P. 24–45. doi: 10.1016/j.neuron.2014.03.016
 29. Heyes S, Pratt WS, Rees E, Dahimene S, Ferron L, et al. Genetic disruption of voltage-gated calcium channels in psychiatric and neurological disorders. // *Prog Neurobiol*. – 2015. – V.134 (Nov). – P.36–54. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.09.002
 30. Oh YS, Gao P, Lee KW, Ceglia I, Seo JS, et al. SMARCA3, a chromatin-remodeling factor, is required for p11-dependent antidepressant action. // *Cell*. – 2013. – V.152 (4). – P. 831–843. doi: 10.1016/j.cell.2013.01.014
 31. Alvarez J, Hamplova J, Hohaus A, Morano I, Haase H, Vassort G. Calcium current in rat cardiomyocytes is modulated by the carboxylterminal ahnak domain. // *J Biol Chem*. – 2004. – V.279 (13). – P. 12456–12461. doi: 10.1074/jbc.M31217720
 32. Matza D, Badou A, Kobayashi KS, Goldsmith-Pestana K, Masuda Y, et al. A scaffold protein, AHNAK1, is required for calcium signaling during T cell activation. // *Immunity*. – 2008. – V.28 (1). – P. 64–74. doi: 10.1016/j.immuni.2007.11.020
 33. Jin J, Bhatti DL, Lee K-W, Medrihan L, Jia Cheng J, et al. Ahnak scaffolds p11/Anxa2 complex and L-type voltage-gated calcium channel and modulates depressive behavior. // *Mol Psychiatry*. – 2020. – V. 25 (5). – P.1035–1049. doi:10.1038/s41380-019-0371-y
 34. Striessnig J, Pinggera A, Kaur G, Bock G, Tuluc P. L-type Ca(2+) channels in heart and brain. // *Wiley Interdiscip Rev Membr Transp Signal*. – 2014. – V.3 (2). – P. 15–38. doi: 10.1002/wmts.102
 35. Liu Y, Harding M, Pittman A, Dore J, Striessnig J, et al. Cav1.2 and Cav1.3 L-type calcium channels regulate dopaminergic firing activity in the mouse ventral tegmental area. // *J Neurophysiol*. – 2014. – V.112 (5). – P. 1119–1130. doi:10.1152/jn.00757.2013
- untreated schizophrenia and normalized with antipsychotic drugs. // *Mol Psychiatry*. 2014; 19 (5):573–579. doi: 10.1038/mp.2013.49
27. Sagi Y, Medrihan L, George K, Barney M, McCabe KA, Greengard P. Emergence of 5-HT_{5A} signaling in parvalbumin neurons mediates delayed antidepressant action. // *Mol Psychiatry*. 2020;25 (6):1191–1201. doi: 10.1038/mp.2013.49
 28. Simms BA, Zamponi GW. Neuronal voltage-gated calcium channels: structure, function, and dysfunction. // *Neuron*. 2014;82 (1):24–45. doi: 10.1016/j.neuron.2014.03.016
 29. Heyes S, Pratt WS, Rees E, Dahimene S, Ferron L, et al. Genetic disruption of voltage-gated calcium channels in psychiatric and neurological disorders. // *Prog Neurobiol*. 2015;134 (Nov):36–54. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.09.002
 30. Oh YS, Gao P, Lee KW, Ceglia I, Seo JS, et al. SMARCA3, a chromatin-remodeling factor, is required for p11-dependent antidepressant action. // *Cell*. 2013;152 (4):831–843. doi: 10.1016/j.cell.2013.01.014
 31. Alvarez J, Hamplova J, Hohaus A, Morano I, Haase H, Vassort G. Calcium current in rat cardiomyocytes is modulated by the carboxylterminal ahnak domain. // *J Biol Chem*. 2004;279 (13):12456–12461. doi: 10.1074/jbc.M31217720
 32. Matza D, Badou A, Kobayashi KS, Goldsmith-Pestana K, Masuda Y, et al. A scaffold protein, AHNAK1, is required for calcium signaling during T cell activation. // *Immunity*. 2008;28 (1):64–74. doi: 10.1016/j.immuni.2007.11.020
 33. Jin J, Bhatti DL, Lee K-W, Medrihan L, Jia Cheng J, et al. Ahnak scaffolds p11/Anxa2 complex and L-type voltage-gated calcium channel and modulates depressive behavior. // *Mol Psychiatry*. – 2020. – V. 25 (5). – P.1035–1049. doi:10.1038/s41380-019-0371-y
 34. Striessnig J, Pinggera A, Kaur G, Bock G, Tuluc P. L-type Ca(2+) channels in heart and brain. // *Wiley Interdiscip Rev Membr Transp Signal*. 2014;3 (2):15–38. doi: 10.1002/wmts.102
 35. Liu Y, Harding M, Pittman A, Dore J, Striessnig J, et al. Cav1.2 and Cav1.3 L-type calcium channels regulate dopaminergic firing activity in the mouse ventral tegmental area. // *J Neurophysiol*. 2014;112 (5):1119–1130. doi:10.1152/jn.00757.2013

Информация об авторах

Кузнецов Юрий Васильевич, к.м.н., доц., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, ДНР. ORCID ID: 0000-0002-8368-5644. E-mail: far6@yandex.ru.

Евдокимов Дмитрий Владимирович, к.м.н., доц., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, ДНР. ORCID ID: 0000-0003-2989-7811. E-mail: evdokimov.dmitr@yandex.ru.

Information about the authors

Yuriy V. Kuznetsov, Cand. Sci. (Med), associate Professor of the I.V. Komissarov Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, M. Gorkiy Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR. ORCID ID: 0000-0002-8368-5644. E-mail: far6@yandex.ru.

Dmitriy V. Evdokimov, Cand. Sci. (Med), associate Professor of the I.V. Komissarov Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, M. Gorkiy Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR. ORCID ID: 0000-0003-2989-7811. E-mail: evdokimov.dmitr@yandex.ru.

Абрамец Игорь Игоревич, д.м.н., проф., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, ДНР. ORCID ID: 0000-0002-2229-7541. E-mail: abramets4141@mail.ru.

Igor I. Abramets. Dr. Sci. (Med), full Professor of the I.V. Komissarov Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, M. Gorkiy Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR. ORCID ID: 0000-0002-2229-7541. E-mail: abramets4141@mail.ru.

Вклад авторов

Ю.В. Кузнецов — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Д.В. Евдокимов — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

И.И. Абрамец — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи..

Authors contribution

Y.V. Kuznetsov — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

D.V. Evdokimov — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

I.I. Abramets — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

Получено / Recived: 24.12.2020

Принято к печати / Accepted: 28.12.2020

© Л.В. Цой, 2021
УДК: 616.89-02-022
DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-33-37

COVID-19-ассоциированный делирий: механизмы развития и особенности течения

Л.В. Цой

*Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
Алматы, Казахстан*

Настоящий литературный обзор рассматривает механизмы развития COVID-19-ассоциированного делирия и особенности его клинических проявлений. Подробно описаны предрасполагающие к развитию данного состояния факторы и патофизиологические звенья, детали манифестации заболевания с симптомов делирия у пожилых лиц на основе анализа последних исследований. Системный поиск литературы производился по базам данных PubMed, Scopus, e-library, Google Scholar и др.

Ключевые слова: делирий, COVID-19, коморбидность, пожилой возраст.

Для цитирования: Цой Л.В. COVID-19-ассоциированный делирий: механизмы развития и особенности течения *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):33-37. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-33-37.

Контактное лицо: Людмила Владимировна Цой, lyudmila.tsoyy@gmail.com.

COVID-19 associated delirium: pathogenetic mechanisms of induction and clinical features

L.V. Tsoy

S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

The present review describes pathogenetic mechanisms and clinical features of COVID-19 associated delirium. Potential factors leading to the named condition and pathophysiological chains were described elaborately, including older adults' manifestation analysis based on the latest clinical studies. A systematic literature review was conducted in the following databases: PubMed, Scopus, e-library, Google Scholar and others.

Keywords: delirium, COVID-19, comorbidity, older adults.

For citation: Tsoy L.V. COVID-19 associated delirium: pathogenetic mechanisms of induction and clinical features. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):33-37. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-33-37.

Corresponding author: Lyudmila V. Tsoy, Lyudmila.tsoyy@gmail.com.

Введение

Первые упоминания о распространении нового коронавируса появились в г. Ухань, КНР, в декабре 2019 г. [1, 2]. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию нового коронавируса 11 марта 2020 г.¹ COVID-19 влечёт за собой развитие тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, англ. SARS) и является причиной значительной заболеваемости и смертности по всему миру [3]. Пандемия растет по своей глобальности, приближая общее число зарегистрированных случаев инфекции к более, чем 123 миллионам, а число летальных случаев — к более 2,7 млн².

Проявления COVID-19 разнообразны: от гриппоподобных до гастроинтестинальных симптомов. В последнее время всё большее признание получают наблюдения о том, что заболевание манифестирует и с нейропсихиатрических симптомов [4]. Исследования показывают, что у 20–30% больных коронавирусной инфекцией развивается состояние делирия или изменение психического статуса за время госпитализации, а в случае тяжелого течения болезни такие изменения регистрируются с частотой в 60–70% вне зависимости от возраста пациента [5]. Французские учёные, проводившие анализ состояния пациентов двух отделений интенсивной терапии госпиталя при Университете Страсбурга, отмечают, что

¹ Archived: WHO Timeline - COVID-19 <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline-covid-19>

² Johns Hopkins Coronavirus Resource Center <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

у 84% пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом в результате COVID-19 развиваются неврологические нарушения, преимущественно проявляющиеся в виде делирия [6].

Делирий является индикатором состояния жизненно важных функций у тяжело больных пациентов пожилого возраста. У пожилых пациентов часто не устанавливается типичный фебрильный ответ, и во многих случаях заболевание не манифестирует с одышки даже при развитии гипоксии. 40% всех случаев заражения коронавирусной инфекцией не имеют подтверждения визуальными диагностическими методами, таким образом возрастает риск недооценить состояние как потенциальный случай заражения COVID-19. По этой причине у лиц пожилого возраста важно рассматривать делирий как начальное проявление, а не осложнение новой коронавирусной инфекции [7].

Поскольку данная статья содержит анализ зарубежных исследований, в том числе и американских, стоит дать определение по DSM-5, согласно которому делирий — это нарушение внимания и сознания, развивающееся за короткий промежуток времени (от нескольких часов до нескольких дней), имеющее волнообразное течение и характеризующееся отклонением от основной линии поведения в результате изменений соматического состояния [8].

Механизмы и потенциальные факторы развития делирия при COVID-19

Потенциальные механизмы развития COVID-19-ассоциированного делирия включают гипоксемию, окислительный стресс в результате респираторного дистресс-синдрома, а также гипоперфузию и уремию вследствие полиорганной недостаточности в рамках того же респираторного дистресс-синдрома [9, 10]. Другое исследование также показывает мультифакториальность возникновения делирия, включая прямое поражение вирусом центральной нервной системы, вовлечение в патологический процесс сосудов головного мозга, а среди опосредованных причин выделяют гипоксию, лихорадку высоких цифр, дегидратацию, воспалительную реакцию в виде цитокинового шторма и метаболические нарушения [7]. Помимо названных причин исследователи полагают, что в развитии делирия играет роль назначение высоких доз седативных миорелаксирующих препаратов, облегчающих перевод пациентов на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), пролонгированное время пребывания на ИВЛ, а также социальная изоляция [11].

Поражение центральной нервной системы, вызванное новым коронавирусом, объясняется тем, что вирус имеет тропность к клеткам, экспрессирующим рецепторы к ангиотензин-превращающему ферменту-2, который имеют нейроны и глиоциты клетки, а также клетки слизистой оболочки верхнего отдела пищевода, энтероциты, эндотелий сосудов, клетки мерцательного эпителия верхних дыхательных путей и пневмоциты 2 типа, поражение которых ведет к манифестации заболевания с респираторных симптомов [12, 13, 14]. Головной мозг чувствителен к циркулирующим компонентам ренин-ангиотензиновой системы (РАС), однако они не оказывают никакого негативного влияния за счёт непроницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В случае инфицирования коронавирусной инфекцией возникает общий воспалительный ответ организма, в результате которого повышается проницаемость ГЭБ, что приводит к массивной инфильтрации головного

мозга компонентами РАС. В свою очередь компоненты РАС запускают нейровоспалительный каскад, ведущий к обширной нейродегенерации с последующим наступлением когнитивных дисфункций [15, 16].

Сведения, полученные экспериментальным путем при изучении коронавирусов, существовавших еще до SARS-CoV-2, демонстрируют значительные неврологические расстройства в структуре клинических проявлений, что является результатом поражения вирусами центральной нервной системы, в особенности гиппокампа. Накопление вируса индуцирует воспалительный процесс в головном мозге с неконтролируемой активацией астроцитов, ведущей к астроглиозу, и инфильтрацией нейтрофилами, преодолевающими ГЭБ за счёт его повышенной проницаемости в силу того же воспаления [17]. Это приводит к повреждению нейронов головного мозга, в том числе нейронов гиппокампа, и наступают клинические проявления деменции и когнитивных нарушений. Воспалительный процесс в центральной нервной системе может быть длительным и вести к отдаленным нарушениям в её функционировании, чем можно объяснить описанные в исследованиях соматовегетативные и психические изменения после перенесенного делирия на фоне COVID-19 [18, 19, 20].

Некоторые сведения, полученные при экспериментальной работе с животными, а также при наблюдении лиц, инфицированных вирусами семейства Coronaviridae, позволяют предполагать вовлечение в патологический процесс мозгового ствола и сосудодвигательного центра продолговатого мозга [13].

Клинические особенности COVID-19 ассоциированного делирия

В исследовании, проведенном Erica B. Baller и др., при психиатрической консультативной службе были изучены 19 пациентов с делирием при COVID-19. Исследователи наблюдали пациентов со спутанным сознанием, выраженной ажитацией и нарушением внимания как ведущими проявлениями болезни при отсутствии респираторных симптомов и других признаков инфекции [4].

Группа американских ученых Гарвардской школы медицины описала 4 клинических случая, имевших место в стенах Массачусетского многопрофильного госпиталя. Все описанные пациенты были старше 65 лет и имели в анамнезе лёгкие когнитивные расстройства или умеренной выраженности деменцию. Важно отметить, что у всех наблюдаемых отсутствовали основные симптомы COVID-19 (повышение температуры тела, кашель, одышка), на переднем плане обозначились изменения психического статуса, что и послужило причиной госпитализации. Только у 2-х пациентов из описанных 4-х были обнаружены с помощью визуализационных методов обследования типичные признаки коронавирусного поражения в виде положительного симптома матового стекла в нижних отделах легких. У одной половины наблюдаемых не было повышения температуры за весь период госпитализации, а у другой повышенная температура держалась на субфебрильных цифрах. Во всех 4-х случаях отмечалось значительное повышение уровня С-реактивного белка, что может свидетельствовать в пользу нерегулируемого иммунного ответа, который в свою очередь предрасполагает к развитию делирия. Мультифокальный миоклонус описан у 3-х пациентов. Авторы считают возникновение миоклонуса

неудивительным, так как такой симптом является общим проявлением энцефалопатии и сигнализирует о глобальной дисфункции головного мозга, но отмечают, что миоклонус при COVID-19-ассоциированном делирии более очевиден, чем обычно описываемый при делирии другой этиологии. Миоклонус наблюдался на момент госпитализации у 2-х пациентов, у которых при дальнейшем осмотре выявили повышенный мышечный тонус с ригидностью. Это может быть связано с поражением вирусом базальных ганглиев, более чувствительных к нейротропным вирусам. Также сообщается, что все пациенты в определённый момент госпитализации переставали принимать пищу. У 3-х из них развилась прогрессирующая утрата речи, начавшаяся со снижения речевой продукции, дошедшей в некоторых случаях до полного мутизма. Динамика утраты речевого воспроизведения была быстрой — от нескольких часов до нескольких дней. [9].

Бразильское исследование, включавшее 707 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, привело следующие цифры: симптомы делирия наблюдались у 234-х пациентов (33%), а из этого числа у 86 пациентов клинические проявления делирия были зарегистрированы при поступлении в стационар. Летальных случаев среди общего числа наблюдаемых (707 человек) – 263 (37%), а среди лиц с развившейся клиникой делирия (234 пациента) случаи смерти наблюдались более, чем у половины, – 128 случаев (55%). Помимо перечисленных наблюдений, ученые обнаружили отклонения в лабораторных анализах преимущественно у лиц с COVID-19-ассоциированным делирием: повышение уровня С-реактивного белка, повышение уровня D-димера, гораздо более частые явления лимфоцитопении и низкий уровень альбумина. Также у пациентов с клиникой делирия чаще регистрировались такие коморбидные состояния, как цереброваскулярные заболевания, сердечная недостаточность и онкопатология [21].

Клинический случай, описанный исследователями из Саудовской Аравии, подтверждает вероятность манифестации COVID-19 с атипичных симптомов, в частности с делирия. Мужчина 73-х лет, имеющий в анамнезе артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, в связи с чем 6-ю годами ранее ему проводилось чрескожное коронарное вмешательство, сахарный диабет 2 типа, был госпитализирован после падения в своем доме и с дезориентировкой в окружающем. При обследовании выявились симптомы мышечной слабости в нижних конечностях, нарушенная проприоцепция при сохранности функций верхних конечностей. Компьютерная томограмма не выявила признаков острого инсульта, а через сутки от момента госпитализации у пациента повысилась температура тела до 38,6 °C, спустя 48 ч. появился кашель с отделением мокроты беловатого цвета. На рентгенограмме грудной клетки выявлена диффузная билатеральная интерстициальная инфильтрация легочной ткани. ПЦР-тест на SARS-CoV-2 дал положительный результат. Ученые подчеркивают, что нарушенная ориентировка в окружающем и наличие неврологических проявлений, предшествуют развитию типичных респираторных симптомов в данном случае [22].

Итальянские ученые описали случаи делирия как проявление коронавирусной инфекции, наблюдаемые в специализированном отделении для лечения лиц с деменцией Гериатрического института им. К. Гольджи, у лиц старше

65-ти лет. В исследование были включены 57 резидентов учреждения с положительным ПЦР-тестом на COVID-19, у 21 из которых развилась клиника делирия. Была установлена зависимость летальных исходов, общее число которых в данном исследовании составило 14, от характера начала заболевания: 78,6% (11 из 14) летальных случаев имеют в начальном этапе развития заболевания признаки делирия, а не типичные респираторные симптомы COVID-19. Более частые случаи смерти пациентов также связаны с высокой коморбидностью. Кроме того, учёные подчёркивают, что тяжесть деменции у лиц, задействованных в исследовании, не коррелировала со смертностью от COVID-19. У 52,2% (11 из 21) лиц, включенных в исследование, наблюдался гипоактивный вариант делирия со сниженными психомоторными функциями, тогда как у 47,6% (10 из 21) пациентов отмечались ажитация и агрессивное поведение, что попадает под характеристику гиперактивного делирия. В некоторых случаях отмечался переход гиперактивного делирия в гипоактивный. Психотические симптомы описаны в 19% (4 из 21) случаев развившегося делирия. Мнения американских и итальянских исследователей сошлись в том, что делирий может выступать в качестве первого симптома коронавирусной инфекции у пожилых людей до развития гипоксии, лихорадки и воспалительного ответа [23].

В другом британском исследовании, напротив, установили преобладание гиперактивного варианта COVID-19-ассоциированного делирия (53% (16 из 31 пациента) против 37% (11 из 31 пациента) случаев) [24].

Симптомы, относящиеся к делирию, чаще возникают в острой стадии течения SARS согласно американским ученым во главе с Jonathan P. Rogers, проанализировавшим ряд исследований: спутанность сознания – 65% от числа пациентов, госпитализированных в отделение реанимации (у 26 лиц из 40 на основании анализа одного исследования), ажитация – 69% (у 40 лиц из 58 на основании анализа другого исследования) [25].

Работа Andrea Ticinesi, включавшая 852 пациента с диагностированной новой коронавирусной инфекцией, демонстрирует развитие делирия в 11% описанных случаев (у 94 лиц). Развитие делирия коррелировало с пожилым возрастом – средний возраст лиц с развившейся клиникой делирия составил 82 года - пациентов и сопровождалось значительно большим числом летальных исходов – 57% (53 человека из 94) против 37% (280 из 758 человек), если делирий развился за время госпитализации. Кроме того, пациенты с COVID-19-ассоциированным делирием менее часто демонстрировали типичные респираторные симптомы – 27% (25 из 94 пациентов) против 47% (350 из 758 пациентов) среди лиц без признаков делирия [26].

Неоднократно упоминалось о значительном ухудшении физического состояния в виде постреанимационной слабости, а также описаны когнитивные нарушения, депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство после выхода пациентов из состояния делирия [20, 24].

Выводы

Делирий, развившийся при COVID-19, является результатом сочетания множества патологических факторов у одного пациента, включая пожилой возраст и коморбидность не только по соматическим, но и по психическим заболеваниям, в частности, по деменции и когнитивным расстройствам.

Наряду с проявлениями делирия, соответствующими определению DSM-5, — нарушение внимания, спутанность сознания, — у пациентов обнаруживались миоклонус, мышечная ригидность, утрата продукции речи вплоть до мутизма, что позволяет рассматривать делирий как глобальную дисфункцию головного мозга. При делирии более выражены и изменения лабораторных показателей, включая повышение С-реактивного белка.

На данном этапе нельзя однозначно утверждать, что COVID-19-ассоциированный делирий является первичным проявлением заболевания у пожилых лиц с высокой

коморбидностью, однако необходимость рассматривать диагностические критерии делирия у пожилых как потенциальные проявления коронавирусной инфекции для мониторинга развития и предотвращения развития осложнения заболевания очевидна.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. // *N Engl J Med.* - 2020. - V.382(8). - P.727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Green A. Li Wenliang. // *Lancet Infect Dis.* - 2020. - V.395. - P.682. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30382-2
3. Peeri N.C., Shrestha N., Rahman M.S., Zaki R., Tan Z., et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? // *Int J Epidemiol.* - 2020. - V.49(3). - P. 717–726. DOI: 10.1093/ije/dyaa033
4. Baller E.B., Hogan C.S., Fusunyan M.A., Ivkovic A., Luccarelli J.W., et al. Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated With COVID-19. // *Psychosomatics.* - 2020. - V.61(6). - P.585–596. DOI: 10.1016/j.psych.2020.05.013
5. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. // *JAMA Neurol.* - 2020. - V.77(6). - P.683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
6. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. // *N Engl J Med.* - 2020. - V. 382(23). - P.2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
7. O'Hanlon S., Inouye S.K. Delirium: a missing piece in the COVID-19 pandemic puzzle. // *Age ageing.* - 2020. - V.49(4). - P.497–498. DOI: 10.1093/ageing/afaa094
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5).* - American Psychiatric Publishing; 2013
9. Beach S.R., Praschan N.C., Hogan C., Dotson S., Merideth F., et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. // *Gen Hosp Psychiatry.* - 2020. - V.65. - P. 47–53. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2020.05.008
10. Yadav H., Kor D.J. Platelets in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* - 2015. - V.309(9). - P. L915–23. DOI: 10.1152/ajplung.00266.2015
11. Kotfis K., Roberson S.W., Wilson J.E., Dabrowski W., Pun B.T., Ely E.W. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. // *Crit Care.* - 2020. - V.24. - P.176. DOI: 10.1186/s13054-020-02882-x
12. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. // *ACS Chem Neurosci.* - 2020. - V.1(7). - P.995–998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
13. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. // *Lancet.* - 2020. - V.395(10234). - P.1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
14. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Green A. Li Wenliang. *Lancet Infect Dis.* 2020;395:682. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30382-2
3. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zaki R, Tan Z, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol.* 2020;49(3):717–726. DOI: 10.1093/ije/dyaa033
4. Baller EB, Hogan CS, Fusunyan MA, Ivkovic A, Luccarelli JW, et al. Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated With COVID-19. *Psychosomatics.* 2020;61(6):585–596. DOI: 10.1016/j.psych.2020.05.013
5. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
6. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
7. O'Hanlon S, Inouye SK. Delirium: a missing piece in the COVID-19 pandemic puzzle. *Age Ageing.* 2020;49(4):497–498. DOI: 10.1093/ageing/afaa094
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5).* - American Psychiatric Publishing; 2013
9. Beach SR, Praschan NC, Hogan C, Dotson S, Merideth F, et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry.* 2020;65:47–53. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2020.05.008
10. Yadav H, Kor DJ. Platelets in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;309(9):L915–23. DOI: 10.1152/ajplung.00266.2015
11. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care.* 2020;24(1):176. DOI: 10.1186/s13054-020-02882-x
12. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995–998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
13. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
14. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of

- COVID-19 patients. // *J Med Virol.* - 2020. - V. 92(6). - P.552-555. DOI: 10.1002/jmv.25728
15. Palmer J.C., Tayler H.M., Love S. Endothelin-converting enzyme-1 activity, endothelin-1 production, and free radical-dependent vasoconstriction in Alzheimer's disease. // *J Alzheimers Dis.* - 2013. - V.36(3). - P.577-587. DOI: 10.3233/JAD-130383
 16. Martire S., Mosca L., d'Erme M. PARP-1 involvement in neurodegeneration: a focus on Alzheimer's and Parkinson's diseases. // *Mech Ageing Dev.* - 2015. - V.146-148. - P.53-64. DOI: 10.1016/j.mad.2015.04.001
 17. Grist J.J., Marro B., Lane T.E. Neutrophils and viral-induced neurologic disease. // *ClinImmunol.* - 2018. - V.189. - P.52-56. doi: 10.1016/j.clim.2016.05.009
 18. Li Y.C., Bai W.Z., Hirano N., Hayashida T., Hashikawa T. Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells. // *Virus Res.* - 2012. - V.163(2). - P.628-635. doi: 10.1016/j.virusres.2011.12.021
 19. Yoshikawa N., Yoshikawa T., Hill T., Huang C., Watts D.M., et al. Differential virological and immunological outcome of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in susceptible and resistant transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. // *J Virol.* - 2009. - V.83(11). - P.5451-65. doi: 10.1128/JVI.02272-08.
 20. Kotfis K., Roberson S.W., Wilson J., Pun B., Ely E.W., et al. COVID-19: What do we need to know about ICU delirium during the SARS-CoV-2 pandemic? // *Anaesthesiol Intensive Ther.* - 2020. - V. 52(2). - P.132-138. doi: 10.5114/ait.2020.95164.
 21. Garcez F.B., Aliberti M.J.R., Poco P.C.E., Hiratsuka M., Takahashi S., et al. Delirium and adverse outcomes in hospitalized patients with COVID-19. // *J Am Geriatr Soc.* - 2020. - V.68(11). - P.2440-46. doi: 10.1111/jgs.16803.
 22. Alkeridy W.A., Almaghlouth I., Alrashed R., Alayed K., Binkhamis K., et al. A Unique Presentation of Delirium in a Patient with Otherwise Asymptomatic COVID-19. // *J Am Geriatr Soc.* - 2020. - V.68(7). - P.1382-1384. doi: 10.1111/jgs.16536
 23. Poloni T.E., Carlos A.F., Cairati M., Cutaia C., Medici V., et al. Prevalence and prognostic value of Delirium as the initial presentation of COVID-19 in the elderly with dementia: An Italian retrospective study. // *EClinicalMedicine.* - 2020. - V.26. - P.100490. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100490
 24. Mcloughlin B.C., Miles A., Webb T.E., Knopp P., Eyres C., et al. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. // *EurGeriatr Med.* - 2020. - V.11(5). - P.857-862. doi: 10.1007/s41999-020-00353-8.
 25. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., McGuire P., et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. // *Lancet Psychiatry.* - 2020. - V.7(7). - P.611-627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
 26. Ticinesi A., Cerundolo N., Parise A., Nouvenne A., Prati B., et al. Delirium in COVID-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital. // *Aging ClinExp Res.* - 2020. - V.32(10). - P.2159-2166. doi: 10.1007/s40520-020-01699-6
 - COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552-555. DOI: 10.1002/jmv.25728
 15. Palmer JC, Tayler HM, Love S. Endothelin-converting enzyme-1 activity, endothelin-1 production, and free radical-dependent vasoconstriction in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2013;36(3):577-87. DOI: 10.3233/JAD-130383
 16. Martire S, Mosca L, d'Erme M. PARP-1 involvement in neurodegeneration: A focus on Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Mech Ageing Dev.* 2015;146-148:53-64. DOI: 10.1016/j.mad.2015.04.001
 17. Grist JJ, Marro B, Lane TE. Neutrophils and viral-induced neurologic disease. *ClinImmunol.* 2018;189:52-56. doi: 10.1016/j.clim.2016.05.009
 18. Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Hashikawa T. Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells. *Virus Res.* 2012;163(2):628-35. doi: 10.1016/j.virusres.2011.12.021
 19. Yoshikawa N, Yoshikawa T, Hill T, Huang C, Watts DM, et al. Differential virological and immunological outcome of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in susceptible and resistant transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. *J Virol.* 2009;83(11):5451-65. doi: 10.1128/JVI.02272-08.
 20. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson J, Pun B, Ely EW, et al. COVID-19: What do we need to know about ICU delirium during the SARS-CoV-2 pandemic? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2020;52(2):132-138. doi: 10.5114/ait.2020.95164.
 21. Garcez FB, Aliberti MJR, Poco PCE, Hiratsuka M, Takahashi SF, et al. Delirium and Adverse Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(11):2440-2446. doi: 10.1111/jgs.16803.
 22. Alkeridy WA, Almaghlouth I, Alrashed R, Alayed K, Binkhamis K, et al. A Unique Presentation of Delirium in a Patient with Otherwise Asymptomatic COVID-19. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(7):1382-1384. doi: 10.1111/jgs.16536.
 23. Poloni TE, Carlos AF, Cairati M, Cutaia C, Medici V, et al. Prevalence and prognostic value of Delirium as the initial presentation of COVID-19 in the elderly with dementia: An Italian retrospective study. *EClinicalMedicine.* 2020;26:100490. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100490
 24. Mcloughlin BC, Miles A, Webb TE, Knopp P, Eyres C, et al. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *EurGeriatr Med.* 2020;11(5):857-862. doi: 10.1007/s41999-020-00353-8.
 25. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611-627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
 26. Ticinesi A, Cerundolo N, Parise A, Nouvenne A, Prati B, et al. Delirium in COVID-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital. *Aging ClinExp Res.* 2020;32(10):2159-2166. doi: 10.1007/s40520-020-01699-6

Информация об авторе

Цой Людмила Владимировна – обучающийся по программе резидентуры «Психиатрия», Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. ORCID 0000-0001-7134-2428. E-mail: lyudmila.tsouy@gmail.com.

Information about the author

Lyudmila V. Tsouy – S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. ORCID 0000-0001-7134-2428. E-mail: Lyudmila.tsouy@gmail.com

Получено / Received: 26.12.2020

Принято к печати / Accepted: 13.01.2021

© Благинина И.И., 2021
УДК: 616.711-002-08:616.89-008.454
DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-38-45

Применение комплексной терапии в лечении больных анкилозирующим спондилитом с расстройствами тревожно-депрессивного спектра

И.И. Благинина

Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, ЛНР

Цель: изучение влияния терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в сочетании с мелатонином на динамику качества жизни (КЖ), клинико-лабораторную активность и расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС) у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС). **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 65 пациентов с АС и РТДС. Пациентам I группы (n = 32) в дополнение к стандартной терапии АС назначался мелатонин в дозе 3 мг в сутки на ночь, за 30–40 минут до сна. Пациенты II группы (n = 33) получали стандартную терапию. Через 8 недель оценивали динамику показателей КЖ, клинико-лабораторной активности и выраженности РТДС больных обеих групп. **Результаты:** на фоне применения мелатонина в дополнение к стандартной терапии пациентов с АС и РТДС отмечается статистически значимое улучшение функциональных и клинико-лабораторных данных (частота и уровень выраженности тревожности и депрессии, показателей болевого синдрома, СОЭ, СРБ, интегративных показателей физического и психологического компонентов здоровья). **Выводы:** применение мелатонина в комплексной терапии пациентов с АС и РТДС способствует улучшению клинико-лабораторных показателей, психоэмоционального состояния и КЖ данной категории больных.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, расстройства тревожно-депрессивного спектра, качество жизни, мелатонин.

Для цитирования: Благинина И.И. Применение комплексной терапии в лечении больных анкилозирующим спондилитом с расстройствами тревожно-депрессивного спектра. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):38–45. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-38-45.

Контактное лицо: Ирина Ивановна Благинина, barry1803@yandex.ua.

Complex therapy for patients with ankylosing spondylitis with mixed anxiety–depressive disorder

I.I. Blaginina

St. Luke Luhansk State Medical University, Luhansk, LPR

Objective. The study aimed to evaluate the effect of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in combination with melatonin on the dynamics of the quality of life (QOL), clinical and laboratory activity, and mixed anxiety–depressive disorder (MADD) in patients with ankylosing spondylitis (AS). **Materials and methods.** The study involved 65 patients with AS and RTDS. Patients from Group I (n=32) were prescribed melatonin at a dose of 3 mg per day at night, 30–40 minutes before bedtime, in addition to standard AS therapy. Patients from Group II (n = 33) received standard therapy. 8 weeks after, the dynamics of QOL indicators, clinical and laboratory activity, and the severity of MADD in patients from both groups were evaluated. **Results.** The application of melatonin in addition to standard therapy in patients with AS and MADD provided a statistically significant improvement in the functional and clinical-laboratory data (frequency and severity of anxiety and depression, pain syndrome indicators, ESR, CRP, integrative indicators of physical and psychological components of health). **Conclusion.** The application of melatonin in complex therapy for patients with AS and MADD contributes to the improvement of clinical and laboratory parameters, psychoemotional state, and QOL of this category of patients.

Keywords: ankylosing spondylitis, mixed anxiety–depressive disorder, quality of life, melatonin.

For citation: Blaginina I.I. Complex therapy for patients with ankylosing spondylitis with mixed anxiety–depressive disorder. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):38–45. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-38-45.

Corresponding author: Irina I. Blaginina, barry1803@yandex.ua.

Введение

Одной из значимых проблем современной ревматологии является изучение взаимного влияния аутоиммунного воспаления и психических расстройств. На сегодняшний день установлено, что у пациентов с различными ревматологическими заболеваниями частота расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС) превышает таковую в общей популяции в 7-15 раз, что нашло своё отражение в большом числе исследований, в основном в проводимых среди пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой [1, 2].

Установлено, что для пациентов с хроническим болезненным синдромом, обусловленным наличием иммуновоспалительного процесса, характерна высокая частота коморбидных состояний, усугубляющих течение основного заболевания, к числу которых относятся РТДС. Постоянное наличие боли способствует изменению психоэмоционального статуса пациентов и проявляется тревогой, депрессией, апатией, усталостью, повышенной возбудимостью, раздражительностью [3, 4]. Традиционными факторами риска развития депрессии являются женский пол, отягощённый семейный анамнез, социальная депривация, отсутствие социальной поддержки и хронический психосоциальный стресс, а наличие хронической боли, снижение работоспособности, негативные мысли о болезни, присущие пациентам с аутоиммунными заболеваниями, играют существенную роль в развитии у них РТДС.

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что хроническое воспаление является первостепенным патофизиологическим механизмом развития психоэмоциональных расстройств, в частности, депрессии, а саму депрессию рассматривают как системное заболевание, которое ассоциируется с повышением уровней маркеров воспалительных реакций — концентрации СРБ, ФНО- α , интерлейкинов-1 и 6 [5, 6].

Теория двусторонних патогенетических связей, согласно которой иммуновоспалительные заболевания и РТДС имеют общие провоцирующие факторы, в частности стрессовые, и во многом схожий провоспалительный патогенез, подтверждает возможность их взаимного прогрессирования [7, 8]. Провоспалительные цитокины активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС) и в результате воздействия стрессорных факторов стимулируют новый выброс цитокинов с последующей сенсibilизацией ГГНС, что ухудшает вегетативное обеспечение деятельности организма, снижая его адаптационные возможности, тем самым усугубляя эндокринную дисфункцию, регулируемую стрессовый и иммунный ответы в организме, что повышает уровень провоспалительных цитокинов, а клинически проявляется снижением настроения, хронической болью, усталостью, нарушениями сна [9, 2].

В части исследований указывается на высокую частоту и уровень выраженности РТДС у пациентов с серонегативными спондилоартритами, в частности с псориатическими спондилоартропатиями и анкилозирующим спондилитом (АС) [10, 11]. Проводились единичные работы по изучению причин развития психоэ-

моциональных расстройств у мужчин с АС [12]. Однако на сегодняшний день недостаточно внимания уделяется вопросам медикаментозной коррекции у пациентов с АС, имеющих РТДС.

Установленная общность патогенетических механизмов иммунного воспаления и РТДС, характерная для данной категории больных, говорит о необходимости разработки модифицированных подходов к терапии АС, сочетанного с РТДС. В связи с этим представляется перспективным использование нейrogормона мелатонина, чаще применяемого как средство для коррекции биоритмов, однако обладающего и другими доказанными клиническими эффектами. На сегодняшний день изучен широкий спектр эффектов мелатонина — его хронобиотические, антиоксидантные, цитопротекторные, анальгетические, антиапоптотические свойства. Не менее значимым, но менее изученным является периферическое противовоспалительное действие препарата, связанное с ингибированием ЦОГ-2 и NO-синтазы [13]. В клинических исследованиях доказано антидепрессивное действие препарата [14, 15]. Также обращает на себя внимание способность мелатонина ингибировать активность матриксной металлопротеиназы, изученная у пациентов с ревматоидным артритом [16].

Целью исследования — изучение влияния терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в сочетании с мелатонином на динамику качества жизни, клинико-лабораторную активность и РТДС у пациентов с АС.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 65 пациентов с АС, от 25 до 58 лет ($43,4 \pm 7,7$ лет), 41 мужчина и 26 женщин; средняя длительность заболевания — $10,1 \pm 4,6$ лет; 25 из них имели высшее образование. Инвалидность имели 34 (52,3%) пациентов: III группу — 21 (61,8%), II — 13 (38,2%); преобладали функциональные нарушения ФК III — 69,2% наблюдений. Диагноз АС устанавливался в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (ACR, 1984), степень активности патологического процесса оценивали с учётом индекса активности заболевания Bath AS disease activity index (BASDAI) в соответствии с критериями EULAR. У всех пациентов, вошедших в исследование, были зарегистрированы основные диагностические признаки, соответствующие проявлениям тревожной депрессии (F41.2), а именно угнетённое настроение, потеря интересов и чувства удовольствия, тревога и беспокойство; также отмечалось наличие дополнительных симптомов (нарушение сна и аппетита, нарушение концентрации внимания, напряжение и суетливость, тремор, раздражительность, снижение либидо). Всем пациентам было предложено наблюдение и лечение у психиатра, поскольку для назначения психофармакологических препаратов, относящихся к группе антидепрессантов, необходим контроль лечения у данного специалиста. Однако большинство из обследуемых отказались от партнёрской модели помощи (совместное ведение больного лечащим врачом и психиатром). В связи с этим была разработана альтернативная схема с использованием мелатонина, одним из плейотропных эффектов кото-

рого является антидепрессивное действие, доказанное в клинических исследованиях [14; 15].

Критериями включения в исследование являлись информированное согласие пациента, верифицированный диагноз АС, длительность АС более трёх лет, отсутствие у пациентов диагностированных нарушений центральной нервной системы, которые могут приводить к возникновению РТДС.

Болевой синдром, длительность утренней скованности и показатель собственного здоровья пациента (СЗП) оценивались по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) самими пациентами; лабораторная активность оценивалась по динамике СРБ и СОЭ.

Для изучения психоэмоционального состояния была использована шкала самооценки тревоги Спилбергера в соответствии с которой уровень тревожности менее 30 баллов расценивали как низкий, 30–45 — умеренный, более 45 — высокий. Для выявления симптомов депрессии использовали шкалу депрессии Гамильтона (ШДГ), по данным которой при суммировании полученных баллов результат 16–18 у молодых и 18–20 у пожилых свидетельствует о наличии непсихотического депрессивного состояния. Для оценки уровня тревожности была использована шкала Тейлора ТМАС (Taylor Manifest Anxiety Scale) с русскоязычной адаптацией Немчинова. Опросник состоит из 50 вопросов, на которые пациент должен ответить «да» или «нет». Результат оценивается в баллах, которые больной набирает, отвечая на соответствующие вопросы положительно либо отрицательно. Интерпретация результатов происходит по следующему принципу: 0–5 баллов свидетельствуют о низком уровне тревоги пациента, 5–15 баллов — о среднем с тенденцией к низкому уровню тревожности, 15–25 баллов — о среднем с тенденцией к высокому уровню тревожности, 20–40 баллов являются показателем высокого уровня тревожности, 40–50 баллов отображают очень высокий уровень тревожности.

Качество жизни (КЖ) пациентов оценивали по опроснику Medical Outcomes Study Short Form (SF-36), отражающему 8 концепций (шкал) здоровья (физическую работоспособность (Physical Functioning — PF), влияние физического состояния на повседневную деятельность (Role-Physical Functioning — RP), интенсивность боли (Bodily pain — BP), общее состояние здоровья (General Health — GH), жизненную активность (Vitality — VT), социальное функционирование (Social Functioning — SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE), психическое здоровье (Mental Health — MH)). В целом, анкетирование по SF-36 позволяет оценить два компонента здоровья — суммарный физический (PSH) и психологический (MSH). Результаты каждой из 8 шкал выражают в баллах от 0 до 100. При этом чем выше значение показателя, тем лучше состояние по избранной шкале [17].

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft, США). При нормальном распределении данные приводились в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение ($m \pm \sigma$), в остальных случаях — в виде Me (LQ-UQ), где Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль. Для сравнения ко-

личественных признаков в группах до и после лечения применяли тест Вилкоксона, между двумя независимыми группами — непараметрический критерий U Манна-Уитни. Для анализа качественных данных использовали анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На момент начала исследования низкая активность установлена у 17 человек, умеренная — 32, высокая — 16. Индекс BASDAI в среднем составил 3,9 (3,3; 4,3); у 40% больных он был выше 4, у 4,6% — выше 7. Индекс BASFI составил 4,1 (3,6; 4,6); в 52,3% случаев он был выше 4, а у 3,6% — ниже 2. Среднее значение СОЭ составило $25,9 \pm 8,7$ мм/ч, причем у 17 (30,4%) пациентов этот показатель был в пределах нормы. Среднее значение уровня СРБ составило $19,7 \pm 20,3$ мг/л; у 35 (53,8%) оно было выше 10 мг/л, а у 7,7% — выше 50 мг/л.

При оценке выраженности болевого синдрома, утренней скованности у пациентов с АС получены следующие данные: боль в позвоночнике — $61,2 \pm 18,0$ мм, утренняя скованность — $61,6 \pm 17,6$ мм, СЗП — $60,9 \pm 17,2$ мм. Показатели выраженности РТДС у обследованных составили: уровень выраженности депрессии — по ШДГ 17 (14; 19) баллов, что в целом, с учётом возрастных параметров исследуемых, соответствует непсихотическому депрессивному состоянию; показатели тревожности по шкале Спилбергера — РТ 32 (29; 37) и ЛТ 40 (35; 44) баллов и шкале Тейлора 28 (19; 36) баллов в целом соответствуют умеренно высокому уровню тревожности в группе обследованных пациентов.

Показатели КЖ по опроснику SF-36 продемонстрировали в целом низкие показатели как суммарного физического компонента здоровья (PSH), который составил 28,6 (26,6; 32,7), так и общего психологического компонента здоровья (MSH), который составил у обследованных 39,2 (34,1; 42,9) баллов. Снижение PSH, в основном, объяснялось низким показателем (RP — 25 (0; 25) балла), отражающим влияние физического состояния пациента на его повседневную активность, а также влиянием интенсивности болевого синдрома (BP — 32 (22; 32) балла). Говоря о психологической составляющей следует отметить, что показатель социального функционирования SF сохранялся на достаточном уровне (50 (37,5; 62,5) баллов), однако низким было RE (33,3 (33,3; 66,6) баллов), обусловленное эмоциональным состоянием пациентов.

Учитывая цель исследования, все пациенты методом случайной выборки были рандомизированы на две группы: I группа — 32 больных, которые на протяжении периода наблюдения постоянно получали какой-либо НПВП из нижеперечисленных в суточной дозе, сопоставимой с 150 мг диклофенака (целекоксиб — 400 мг/сутки, нимесулид — 200 мг/сутки, эторикоксиб — 90 мг/сутки, кетопрофен — 200 мг/сутки, ацеклофенак — 200 мг/сутки) и мелатонин в дозе 3 мг в сутки на ночь, за 30–40 минут до сна, II группа — 33 пациента, пролеченных по той же схеме, но без приёма мелатонина. Как и следовало ожидать, исходные клинико-лабораторные характеристики пациентов обеих групп не имели между собой статистически значимых различий (во всех случаях $p > 0,05$).

Эффективность лечения оценивали по динамике всех исследуемых показателей (клинико-лабораторная активность, уровни тревожности, данные шкал депрессии и SF-36) через 8 недель наблюдения. В течение периода наблюдения не было зафиксировано нежелательных явлений (утренняя сонливость, чувство усталости, ночные кошмары, головные боли), потребовавших отмены мелатонина.

У всех обследованных пациентов на момент начала исследования регистрировались расстройства сна различного характера и степени выраженности. Так, уменьшение продолжительности сна наблюдалось у 68,7% пациентов I группы и 66,7% II группы, а увеличение времени засыпания зарегистрировано практически во всех случаях: в 90,6% наблюдений в I и 94% — во II группе. Чувство неудовлетворённости ночным сном вследствие частых ночных пробуждений выявлено у 62,5% пациентов I и 66,7% больных II группы; чувство усталости утром после пробуждения зарегистрировано у 78,1% и 72,7% обследованных соответственно. На фоне проведённой терапии пациенты I группы отмечали снижение частоты и выраженности расстройств сна: уменьшение продолжительности сна сохранялось лишь у 21,8% пациентов ($\chi^2 = 5,4$; $p = 0,02$); увеличенное время засыпания — у 40,6% ($\chi^2 = 3,8$; $p = 0,056$); чувство неудовлетворённости сном снизилось до 28,1% ($\chi^2 = 2,9$; $p = 0,08$), а утренняя усталость — до 31,3% ($\chi^2 = 4,2$; $p = 0,039$). Во II группе положительной динамики по исследуемым показателям зарегистрировано не было. Отмечалось лишь незначительное уменьшение чувства неудовлетворённости ночным сном ($\chi^2 = 0,6$; $p = 0,43$) и чувства утренней усталости после пробуждения ($\chi^2 = 1,0$; $p = 0,32$), которые оставались у 48,5% пациентов II группы.

По окончании периода наблюдения в группе пациентов, принимавших мелатонин, высоко достоверно ($p < 0,001$) снизились частота и уровень выраженности де-

прессивных расстройств по ШДГ, тревожности по ТМАС, а также показатели РТ и ЛТ. Во II группе зарегистрировано достоверное снижение ЛТ и тревожности по ТМАС. Сравнение результатов, полученных в группах после лечения, продемонстрировало достоверно более значимое ($p < 0,05$) снижение тревожности у пациентов I группы. Данные представлены в табл. 1.

В табл. 2 представлены результаты показателей болевого синдрома и лабораторной активности, полученные в обеих группах больных до и после проводимой терапии. Динамика данных показателей была положительной в обеих группах наблюдения. Следует отметить, что в I группе регресс показателей BASDAI, BASFI и выраженности скованности в позвоночнике был более значимым, чем у пациентов II группы. Однако при сравнении данных показателей в группах I и II после лечения достоверных различий выявлено не было. Проведённый после лечения сравнительный анализ относительно показателя СЗП, по которому была зарегистрирована сходная положительная динамика в группах, позволил установить достоверно значимую ($p = 0,025$) тенденцию к улучшению в I группе. Это подтверждает влияние мелатонина на эмоционально-личностную сферу пациентов. В отношении показателей СОЭ и СРБ положительная динамика была значима в обеих группах. При этом следует отметить более выраженную тенденцию к улучшению данных показателей после лечения у больных I группы ($p = 0,075$; $p = 0,15$ соответственно).

Проведённая в динамике оценка показателей КЖ (опросник SF-36) выявила у больных I группы значимое улучшение параметров физического компонента здоровья в большей мере за счёт показателей, отражающих влияние физического состояния и интенсивности боли на повседневную деятельность пациентов, о чём свидетельствует увеличение РР и ВР на 35,7% и 22,6% от исходных показателей. Жизненная активность, социальное

Таблица / Table 1

Динамика показателей тревоги и депрессии в группах
Dynamics of indicators of anxiety and depression in groups

Параметр / Parameter	I группа (n = 32) / I group		II группа (n = 33) / II group		Mann-Whitney U-test in groups after treatment
	Исходно / Baseline	После лечения / After treatment	Исходно / Baseline	После лечения / After treatment	
ШДГ, баллы HDS, points	17 (16;20)	14 (12;16,5)	15 (13;17)	14 (13;17)	$p=0,32$
	$p_1<0,001^*$		$p_2=0,066$		
ТМАС, points	28 (19,5;36,5)	19,5(15,5;25,5)	27 (19;36)	25 (18;33)	$p=0,014^*$
	$p_1<0,001^*$		$p_2<0,001^*$		
РТ, баллы RA, points	32,5 (29;36)	28,5 (27;32)	32 (28;38)	32 (28;39)	$p=0,002^*$
	$p_1<0,001^*$		$p_2=0,88$		
ЛТ, баллы PA, points	40 (34,5;44,5)	33 (30;36,5)	40 (36;41)	37 (35;43)	$p=0,0008^*$
	$p_1<0,001^*$		$p_2=0,016^*$		

Примечание: * — показатели, при сравнении которых получены статистически значимые результаты ($p \leq 0,05$); p_1 — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей до и после лечения I группы; p_2 — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей до и после лечения II группы.

Note: * — statistical significance of the differences ($p \leq 0,05$); p_1 — significance of differences when comparing indicators before and after treatment of the I group; p_2 — significance of differences when comparing indicators before and after treatment of the II group.

Таблица / Table 2

Динамика показателей болевого синдрома и клинико-лабораторной активности в группах
 Dynamics of indicators of pain syndrome and clinical and laboratory activity in groups

Параметр / Parameter	I группа (n = 32) / I group		II группа (n = 33) / II group		Mann-Whitney U-test in groups after treatment
	Исходно / Baseline	После лечения / After treatment	Исходно / Baseline	После лечения / After treatment	
BASDAI, points	3,95 (3,4;4,5)	3,8 (3,3;4,17)	3,9 (3,3;4,25)	3,8 (3,2;4,15)	p=0,91
	p ₁ <0,001*		p ₂ =0,006*		
BASFI, points	4,18 (3,6;4,6)	3,9 (3,4;4,2)	4,1 (3,6;4,6)	3,9 (3,5;4,3)	p=0,75
	p ₁ <0,001*		p ₂ =0,002*		
Боль в позвоноч- нике, ВАШ Spine pain, VAS	64,5 (49;78)	54,5 (45;67)	58 (47;73)	50 (45;60)	p=0,2
	p ₁ =0,025*		p ₂ =0,001*		
Скованность, ВАШ Stiffness, VAS	64,5 (44;76,5)	49,5 (38;62,5)	65 (47;73)	55 (50;65)	p=0,086
	p ₁ =0,017*		p ₂ =0,04*		
СЗП, ВАШ Patient's own health, VAS	67,5 (42,5;78)	69 (60;77,5)	60 (50;72)	65 (55;72)	p=0,025*
	p ₁ =0,039*		p ₂ =0,039*		
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	26,5(18,5;30,5)	23 (19,5;25,5)	27 (21;31)	26 (20;28)	p=0,075
	p ₁ =0,018*		p ₂ =0,044*		
СРБ, мг/л CRP, mg/l	12 (7,8;24)	8,1 (6,4;11,2)	12 (8;15,6)	6,8 (5,3;12)	p=0,15
	p ₁ <0,001*		p ₂ <0,001*		

Примечание: * — знаком отмечены показатели, при сравнении которых получены статистически значимые результаты ($p \leq 0,05$); p₁ — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей до и после лечения I группы; p₂ — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей до и после лечения II группы.

Note: * — statistical significance of the differences ($p \leq 0,05$); p₁ — significance of differences when comparing indicators before and after treatment of the I group; p₂ — significance of differences when comparing indicators before and after treatment of the II group.

и ролевое функционирование, обусловленные эмоциональным состоянием, также возросли на 44%, 23% и 49,6% соответственно, что обусловлено уменьшением выраженности депрессивных и психовегетативных расстройств на фоне лечения препаратом мелатонина. Эти результаты подтверждаются достоверным улучшением интегративных показателей физического и психологического компонентов здоровья пациентов I группы. Во II группе наблюдения достоверная положительная динамика установлена в отношении показателей интенсивности боли и суммарного показателя физического здоровья. Сравнение показателей в группах после проведенного лечения выявило достоверно более высокую жизненную активность и интегративный показатель психологического компонента здоровья у пациентов, пролеченных с применением мелатонина. Данные представлены в табл. 3.

Обсуждение

На сегодняшний день доказано, что иммуновоспалительные заболевания и РТДС имеют сходные патогенетические механизмы, в основе которых лежит реакция на стресс, связанная с активацией ГГНС, следствием чего является повышение уровня катехоламинов, кортизола, а также формирование серотонинергической и нора-

дренергической недостаточности [18]. Таким образом, стрессовое воздействие нарушает гомеостаз нейроэндокринной и иммунной систем, тем самым усиливая интенсивность болевых ощущений, активируя негативный компонент восприятия действительности и формируя дезадаптивное поведение пациентов. Кроме того, постоянное присутствие боли и недостаточная адаптация к заболеванию, характерные для больных АС с РТДС, дополнительно повышают уровень болевых ощущений, замыкая «порочный круг».

Основной целью терапии данной категории пациентов является достижение клинико-лабораторной ремиссии путём одновременного уменьшения воспалительной активности, выраженности болевого синдрома и улучшения физических и психологических параметров КЖ, позволяющих достигнуть психоэмоциональной стабильности.

Широкий спектр вышеперечисленных клинических эффектов мелатонина, отсутствие серьёзных побочных эффектов при его краткосрочном (до 3 месяцев постоянного приёма) применении позволили нам использовать его в схеме, комбинированной с НПВП терапии у больных АС с РТДС, проявляющимися клиническими признаками тревожной депрессии.

Полученные данные позволяют говорить о том, что назначаемая комбинированная терапия способствует не

Таблица / Table 3

Динамика показателей качества жизни в группах
Dynamics of indicators of quality of life in groups

Параметр / Parameter	I группа (n = 32) / I group		II группа (n = 33) / II group		Mann-Whit- ney U-test in groups after treatment
	Исходно / Baseline	После лечения / After treatment	Исходно / Baseline	После лечения / After treatment	
PF, points	25 (20;35)	35 (35;62,5)	35 (25;40)	35 (25;40)	p=0,09
	p ₁ =0,003*		p ₂ =0,32		
RP, points	25 (0;25)	25 (25;50)	25 (0;25)	25 (0;50)	p=0,36
	p ₁ =0,009*		p ₂ =0,26		
BP, points	22 (22;41)	41 (27;41)	32 (22;32)	32 (22;41)	p=0,11
	p ₁ =0,004*		p ₂ =0,023*		
GH, points	43,5 (30;55)	55 (35;57,5)	35 (30;55)	40 (35;75)	p=0,49
	p ₁ =0,11		p ₂ =0,076		
VT, points	32,5 (10;42,5)	42,5 (35;45)	35 (30;45)	35 (35;45)	p=0,012*
	p ₁ <0,001*		p ₂ =0,38		
SF, points	50 (25; 56,25)	50 (50;62,5)	50 (50;62,5)	50 (50;62,5)	p=0,59
	p ₁ =0,004*		p ₂ =0,45		
RE, points	33,3 (0;66,6)	66,6(33,3;66,6)	33,3(33,3;66,6)	66,6(33,3;66,6)	p=0,14
	p ₁ =0,013*		p ₂ =0,57		
MH, points	44 (30;56)	52 (40;58)	40 (40;56)	40 (40;56)	p=0,47
	p ₁ =0,022*		p ₂ =0,1		
PSH, points	28 (25,9;33,5)	34,1(30,2;38,5)	29,2(27,6;32,5)	31 (30,2;35)	p=0,18
	p ₁ <0,001*		p ₂ =0,008*		
MSH, points	38,4 (33,8;43)	43,3(41,5;44,8)	40,6(35,1;41,8)	40,8 (38,9;43,2)	p=0,03*
	p ₁ <0,001*		p ₂ =0,12		

Примечание: * — знаком отмечены показатели, при сравнении которых получены статистически значимые результаты ($p \leq 0,05$); p_1 — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей до и после лечения I группы; p_2 — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей до и после лечения II группы.

Note: * — statistical significance of the differences ($p \leq 0.05$); p_1 — significance of differences when comparing indicators before and after treatment of the I group; p_2 — significance of differences when comparing indicators before and after treatment of the II group.

только улучшению психоэмоционального статуса пациентов, но и путём стабилизации показателей КЖ ведёт к ускорению регресса проявлений хронического болевого синдрома, интенсивности воспаления больных АС с РТДС.

Выводы

Включение в комплексную терапию АС у больных с РТДС мелатонина способствует не только улучшению показателей эмоциональной сферы (снижение частоты и

выраженности нарушений сна, тревожно-депрессивных расстройств), но и уменьшению выраженности болевых ощущений, снижению лабораторной активности и, как следствие, улучшению КЖ пациентов с данной патологией.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Margaretten M., Julian L., Katz P., Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms // *Int. J. Clin. Rheumatol.* – 2011. – V.6(6). – P. 617-623. DOI: 10.2217/IJR. 11. 6
- Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Насонов Е.Л. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при рев-

REFERENCES

- Margaretten M., Julian L., Katz P., Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2011;6(6):617-23. DOI: 10.2217/IJR. 11. 6
- Lisitsyna T.A., Veltischev D.Yu., Nasonov E.L. Stress factors and depressive disorders in rheumatic diseases. *Scientific and*

- матических заболеваниях // *Научно-практическая ревматология*. – 2013. – Т. 51, № 2. – С. 98-103. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-634
3. Барулин А.Е., Курушина О.В., Калинин Б.М., Черноволленко Е.П. Хроническая боль и депрессия // *Лекарственный вестник*. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 3-10. eLIBRARY ID: 27316712
 4. Miller A.H., Raison Ch.L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target // *Nature reviews. Immunology*. – 2016. – V.16. – P. 22-34. DOI: 10.1038/nri.2015.5
 5. Howren M.B., Lamkin D.M., Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis // *Psychosom Med.* – 2009. – V.71. – P. 171-86. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b
 6. Schmidt F.M., Lichtblau N., Minkwitz J., Chittka T., Thormann J., et al. Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity // *J. Psychiatr. Res.* – 2014. – V.55. – P. 29-34. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.04.021
 7. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Краснов В.Н., Насонов Е.Л. Клинико-патогенетические взаимосвязи иммуноспалительных ревматических заболеваний и психических расстройств // *Клиническая медицина*. – 2014. – Т. 92, №1. – С. 12-20. eLIBRARY ID: 21179822
 8. Abbott R., Whear R., Nikolaou V., Bethel A., Coon T., et al. Tumour necrosis factor- α inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and metaanalysis of the effect on depression and anxiety // *J. Psychosom Res.* – 2015. V.79 (3). – P. 175-184. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.04.008
 9. Rohleder N. Acute and chronic stress induced changes in sensitivity of peripheral inflammatory pathways to the signals of multiple stress systems // *Psychoneuroendocrinology*. – 2012. – V.37 (3). – P. 307-316. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.12.015
 10. Филимонова О.Г., Симонова О.В. Особенности качества жизни и вегетативного статуса у больных псориатическим артритом при тревожно-депрессивных расстройствах // *Фарматека*. – 2016. – №7. – С. 59-62. eLIBRARY ID: 26010197
 11. Афанасьева Т.Ю., Гимадеева А.М., Афанасьева М.А., Сухорукова Е.В., Абдулганиева Д.И., Лапшина С.А. Оценка психологического состояния пациентов с анкилозирующим спондилитом и его влияния на качество лечения // *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. – 2016. – №S. – С. 36-38. eLIBRARY ID: 29855318
 12. Peláez-Ballestas I., Boonen A., Vázquez-Mellado J., Reyes-Lagunes I., Hernández-Garduño A., et al. Coping Strategies for Health and Daily-Life Stressors in Patients With Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Gout // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – V.94(10). – P. e600. DOI: 10.1097/MD.0000000000000600
 13. Mayo J.C., Sainz R.M., Tan D.X., Hardeland R., Leon J., et al. Anti-Inflammatory Actions of Melatonin and Its Metabolites, N1-Acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) and N1-Acetyl-5-methoxykynuramine (AMK), in Macrophages // *Journal of Neuroimmunology*. – 2005. – V.165(1-2). – P. 139-149. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.05.002
 14. Den Boer J.A., Bosker F.J., Meesters Y. Clinical efficacy of agomelatine in depression: the evidence // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2006. – V.21(1). – P. 21-24. DOI: 10.1097/01.yic.0000195661.37267.86
 15. Loo H., Dalery J., Macher J.P., Payen A. Etude pilote comparant en aveugle l'effet thérapeutique de deux doses d'agomelatine - agoniste des récepteurs de la mélatonine et antagoniste des récepteurs 5HT_{2c} - chez 30 patients [Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatonergic agonist and selective 5HT_{2C} antagonists, in the treatment of major depressive disorders]. *Encephale*. 2002;28(4):356-62. (In French). PMID: 12232545.
 16. practical rheumatology. 2013;51(2):98-103. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2013-634
 17. Barulin A.E., Kurushina O.V., Kalinchenko B.M., Chernovolnenko E.P. Chronic pain and depression. *Medicinal Herald*. 2016;10(1):3-10. (In Russ.) eLIBRARY ID: 27316712
 18. Miller AH, Raison ChL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews. Immunology*. 2016;16:22-34. DOI: 10.1038/nri.2015.5
 19. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171-86. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b
 20. Schmidt FM, Lichtblau N, Minkwitz J, Chittka T, Thormann J, et al. Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity. *J Psychiatr Res*. 2014;55:29-34. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.04.021
 21. Lisitsyna T.A., Veltishev D.Yu., Krasnov V.N., Nasonov E.L. Clinical and pathogenetic relationships of immune-inflammatory rheumatic diseases and mental disorders. *Clinical Medicine*. 2014;92(1):12-20. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21179822
 22. Abbott R, Whear R, Nikolaou V, Bethel A, Coon JT, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety. *J Psychosom Res*. 2015;79(3):175-84. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.04.008
 23. Rohleder N. Acute and chronic stress induced changes in sensitivity of peripheral inflammatory pathways to the signals of multiple stress systems --2011 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(3):307-16. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.12.015
 24. Filimonova O.G., Simonova O.V. Features of the quality of life and vegetative status in patients with psoriatic arthritis with anxiety-depressive disorders. *Pharmateca*. 2016;7:59-62. (In Russ.) eLIBRARY ID: 26010197
 25. Afanasyeva T.Yu., Gimadeeva A.M., Afanasyeva M.A., Sukhorukova E.V., Abduganieva D.I., Lapshina S.A. Assessment of the psychological state of patients with ankylosing spondylitis and its impact on the quality of treatment. *Issues of organization and informatization of healthcare*. 2016;S:36-38. (In Russ.) eLIBRARY ID: 29855318
 26. Peláez-Ballestas I, Boonen A, Vázquez-Mellado J, Reyes-Lagunes I, Hernández-Garduño A, et al. Coping strategies for health and daily-life stressors in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and gout: STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(10):e600. DOI: 10.1097/MD.0000000000000600
 27. Mayo JC, Sainz RM, Tan DX, Hardeland R, Leon J, et al. Anti-inflammatory actions of melatonin and its metabolites, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) and N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK), in macrophages. *J Neuroimmunol*. 2005;165(1-2):139-49. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.05.002
 28. den Boer JA, Bosker FJ, Meesters Y. Clinical efficacy of agomelatine in depression: the evidence. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21 Suppl 1:S21-4. DOI: 10.1097/01.yic.0000195661.37267.86
 29. Loo H, Daléry J, Macher JP, Payen A. Etude pilote comparant en aveugle l'effet thérapeutique de deux doses d'agomelatine - agoniste des récepteurs de la mélatonine et antagoniste des récepteurs 5HT_{2c} - chez 30 patients [Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatonergic agonist and selective 5HT_{2C} receptors antagonist, in the treatment of major depressive disorders]. *Encephale*. 2002;28(4):356-62. (In French). PMID: 12232545.

- receptors antagonist, in the treatment of major depressive disorders]. // *Encephale*. – 2002. – V.28(4). – P. 356–362. (In French). PMID: 12232545.
16. Rudra D.S., Pal U., Maiti N.C., Reiter R.J., Swarnakar S. Melatonin inhibits matrix metalloproteinase-9 activity by binding to its active site // *Journal of Pineal Research*. – 2013. – V.54(4). – P. 398–405. DOI: 10.1111/jpi.12034
17. Law L., Rehnman J.B., Deminger A., Klingberg E., Jacobsson E.T.H., Forsblad-d'Elia H. Factors related to health-related quality of life in ankylosing spondylitis, overall and stratified by sex // *Arth. Res. Ther.* – 2018. – V.20(1). – P. 284. DOI: 10.1186/s13075-018-1784-8
18. Муслимова Е.В. Стратегии преодоления хронической боли при ревматоидном артрите // *Практическая медицина*. – 2014. – № 4(80). – С.72–74. eLIBRARY ID: 21845038
16. Rudra DS, Pal U, Maiti NC, Reiter RJ, Swarnakar S. Melatonin inhibits matrix metalloproteinase-9 activity by binding to its active site. *J Pineal Res.* 2013;54(4):398-405. DOI: 10.1111/jpi.12034
17. Law L, Beckman Rehnman J, Deminger A, Klingberg E, Jacobsson LTH, Forsblad-d'Elia H. Factors related to health-related quality of life in ankylosing spondylitis, overall and stratified by sex. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):284. DOI: 10.1186/s13075-018-1784-8
18. Muslimova E.V. Strategies for overcoming chronic pain in rheumatoid arthritis. *Practical Medicine*. 2014;4(80):72-74. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21845038

Информация об авторе

Благинина Ирина Ивановна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренней медицины Факультета Последипломного Образования, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск, ЛНР. ORCID: 0000-0002-9220-5841. E-mail: barry1803@yandex.ua.

Information about the author

Irina I. Blaginina, Cand. Sci. (Med.), associate professor; associate professor, Department of internal medicine, Faculty of Postgraduate Education, St. Luke Luhansk State Medical University, Luhansk, LPR. ORCID: 0000-0002-9220-5841. E-mail: barry1803@yandex.ua.

Получено / Received: 08.01.2021

Принято к печати / Accepted: 19.02.2021

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 618.2/3:618.293

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-46-53

Суточная периодичность родов при физиологической и осложнённой беременности в зависимости от пола плода

Т.Л. Боташева, В.О. Андреева, Е.Ю. Лебеденко, А.Д. Фабрикант,
А.В. Хлопонина, Е.В. Железнякова, О.П. Заводнов

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

Цель: исследование характера суточной периодичности времени окончания родов, уровня мелатонина и исхода родов у женщин при физиологической и осложнённой беременности в зависимости от пола вынашиваемого плода. **Материалы и методы:** для изучения суточных биоритмов времени окончания родов в зависимости от половой принадлежности плода проанализированы 1980 историй родов и историй новорождённых. Уровень мелатонина определяли по содержанию в утренней порции мочи 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT). **Результаты:** обнаружено, что пол плода определяет специфику плодо-материнских отношений, модулирующих функцию хронофизиологических регуляторных механизмов: для мужского пола плода наиболее характерно окончание самопроизвольных родов с раннего вечера до полуночи в условиях снижения суточной освещённости и более низком содержании 6-сульфатоксимелатонина в моче, тогда как для женского пола плода — с полуночи до раннего утра при более высокой продукции мелатонина. **Выводы:** установлены особенности характера родовой деятельности и осложнений в родах, связанные с полом плода.

Ключевые слова: пол плода, физиологическая беременность, плацентарная недостаточность, суточные биоритмы, время окончания родов, мелатониновый обмен.

Для цитирования: Боташева Т.Л., Андреева В.О., Лебеденко Е.Ю., Фабрикант А.Д., Хлопонина А.В., Железнякова Е.В., Заводнов О.П. Суточная периодичность родов у беременных при физиологической и осложнённой беременности в зависимости от пола плода. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):46-53. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-46-53.

Контактное лицо: Боташева Татьяна Леонидовна, t_botasheva@mail.ru.

Daily periodicity of labor in pregnant women in physiological and complicated pregnancy depending on the sex of the fetus

T.L. Botasheva, V.O. Andreeva, E.Yu. Lebedenko, A.D. Fabricant, A.V. Khloponina,
E.V. Zheleznyakova, O.P. Zavodnov

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

Objective: the study aimed to reveal the daily periodicity of labor, the nature of melatonin metabolism, and the outcome of childbirth in women with a physiological and complicated pregnancy, depending on the sex of the fetus. **Materials and methods:** to study the chronophysiological characteristics of birth outcomes depending on fetal sex, 1 980 birth histories and stories of newborns were analyzed. The neonates were born between January 1 and December 31, 2016, in a maternity ward of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "RostGMU" of the Ministry of Health of Russia. Melatonin production was identified by the level of urinary excretion of 6-sulfatoxymelatonin (6-SM) (its main metabolite) examining the morning portion of the urine of women by the ELISA method (at 8 am 3 ml of urine were collected in Eppendorf tube). **Results:** it was revealed that fetal sex modulated the activity of the central regulatory mechanisms responsible for the daily period functional processes in the female body and the initiation of labor. The largest number of spontaneous births by male fetuses occurred in the early evening before midnight when daily illumination was decreased, while the birth of girls was observed more often in the period from midnight to early morning. At the same time, mothers of boys had lower production of melatonin compared to that of girls' mothers. **Conclusions.** The peculiarities of labor and birth complications associated with the sex of the fetus were identified.

Keywords: physiological pregnancy, placental insufficiency, daily biorhythms, time of the end of labor, melatonin metabolism, fetal sex.

For citation: Botasheva T.L., Andreeva V.O., Lebedenko E.Yu., Fabricant A.D., Khloponina A.V., Zheleznyakova E.V., Zavodnov O.P. Daily periodicity of labor in pregnant women in physiological and complicated pregnancy depending on the sex of the fetus. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):46-53. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-46-53.

Corresponding author: Tatyana L. Botasheva, t_botasheva@mail.ru.

Введение

В исследовании механизмов формирования акушерской патологии важное значение имеет детальное изучение механизмов интеграции в функциональной системе «мать — плацента — плод» (ФСМПП). Центро-периферические взаимодействия в ФСМПП играют значимую роль в патогенезе плацентарной дисфункции (ПД) [1–6].

Согласно немногочисленным данным литературы [7–11], одним из значимых факторов, модулирующих характер плодно-материнских взаимоотношений в ФСМПП, является половая принадлежность плода. Направление анализа этих взаимодействий связано с четким пониманием того факта, что между организмами матери и плода через маточно-плацентарный комплекс, являющийся каналом связи на протяжении всего периода гестации, осуществляется взаимный биохимический и гормональный сигналинг, определяющие формирование не просто ФСМПП, а «функциональной системы «мать — плацента — плод женского пола» и «функциональной системы мать — плацента — плод мужского пола», с характерными для каждой из них вариантами поддержания гомеостатического равновесия [8].

Имеющиеся данные о влиянии полового диморфизма на формирование акушерской патологии свидетельствуют о том, что в 2014 г. FIGO признала мужской пол плода (МПП) фактором риска угрозы преждевременных родов [9, 11]. Представлены данные о том, что отдельные формы хромосомных aberrаций связаны с половым диморфизмом, что проявляется в особенностях биохимических и сонографических маркёров [12–14]. Установлено, что при вынашивании мальчиков чаще регистрируется гестационный сахарный диабет (ГСД) [15, 16]. МПП признан фактором риска плацентарной дисфункции [15, 17], а женский пол плода (ЖПП) сопровождается повышением вероятности риска развития токсикоза и умеренной преэклампсии, тогда как тяжелые её формы наиболее характерны для МПП [8].

Особое значение в формировании гестационной устойчивости имеют биоритмы различной периодичности: практически все функциональные процессы в ФСМПП носят циклический характер. Наибольшее значение принадлежит циркадианному циклу «сон — бодрствование» [18–20].

Наибольший интерес с позиции гестационных процессов имеет суточная периодичность родов, наиболее зависимых от смены дня и ночи. Так, имеются данные о существовании чёткой зависимости между продолжительностью родового акта и длиной дня: в различные сезоны стремительные роды встречаются с большей частотой по мере прибавки продолжительности светлого времени суток [21, 22, 8].

В связи с вышеизложенным представляет значительный интерес изучение взаимосвязи половой принадлежности плода с течением беременности и родов с учётом хронофизиологических особенностей родового акта.

Цель исследования — изучение характера суточной периодичности родов, особенностей мелатонинового обмена и исходов родов у женщин с физиологической и осложнённой беременностью в зависимости от половой принадлежности плода.

Материал и методы

Исследования проводились на базе ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Перед проведением исследований у каждой женщины получено информированное согласие («Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» от 29.12.1998 г.). Имеется протокол Этического комитета научно-исследовательского института акушерства и педиатрии РостГМУ, содержащий информацию об одобрении проведения настоящих исследований (Протокол №23/2 от 25 апреля 2013 г.).

Обследована 1101 женщина: 584 первобеременные женщины с физиологическим течением гестации и родов (I группа). 280 из них — с ПЖП (Ia группа) и 304 беременных — с ПМП (Iб группа). Во II группу вошли 517 первобеременных пациенток с плацентарной дисфункцией (ПД): 253 из них — с ПЖП (IIa группа), 264 — с ПМП (IIб группа). В I и II группах обследуемых все пациентки были родоразрешены в срок через естественные родовые пути без индукции и стимуляции родовой деятельности.

Критерии включения в I клиническую группу — одноплодная доношенная беременность с неосложнённым её течением; возрастной диапазон 18 до 28 лет; отсутствие акушерской патологии по итогам клинических, гормональных, биохимических, ультразвуковых и доплерометрических исследований. Критерии исключения из I группы — беременности, наступившие в результате программ ВРТ; хромосомные aberrации и врождённые аномалии развития плода; врождённые пороки развития органов и систем у женщин; экстрагенитальная и эндокринная патологии; отказ женщин от участия в исследовании. Критерии включения во II группу — одноплодная доношенная беременность; возрастной диапазон от 18 до 28 лет; доплерометрические признаки нарушений кровотока в артериях маточно-плацентарного комплекса; асимметричная форма задержки роста плода; отклонения в показателях биофизического профиля плода [23, 24].

Рандомизация групп проводилась при помощи метода случайных чисел и «Монета» [25].

Уровень мелатонина определялся на основании содержания в утренней порции мочи 6-сульфатоксимелатонина (6-COMET).

Изучение исхода родов осуществлялось на основании анализа 1980 историй родов и историй новорожденных, родившихся в период с 1 января по 31 декабря 2016 г. в родильном отделении ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Функциональное состояние новорожденных оценивали по шкале Апгар.

Статистическая обработка данных предусматривала использование методов дескриптивной статистики (медианы и оценка 1-го и 3-го квартилей). Статистическую значимость рассчитывали исходя из доверительной вероятности 95% и точности расчета статистических данных 0,05. Межгрупповые различия определялись с помощью непараметрического критерия Краскала-Уоллиса; статистически значимые различия являлись основой для использования апостериорного анализа с помощью критерия Манна-Уитни. Обработку исходных данных проводили при помощи программ IBM SPSS 26.0.0.1, EXCEL

2016. Суточная периодичность времени окончания родов проводилась при помощи временных рядов Фурье.

Результаты

Анализ возрастного распределения беременных обследуемой выборки позволил выявить преобладание женщин возраста 23–27 лет (60,9%), что, вероятно, объясняется социально-экономическими преобразованиями. Внутригрупповой сравнительный анализ продемонстрировал аналогичное превалирование пациенток в возрасте 23–27 лет. В I группе таковых было больше на 25,4%, а во II группе — на 17,4%, чем беременных более молодого возраста ($p = 0,271$).

Средний возраст менархе у исследуемых пациенток I и II групп был сопоставим и составлял соответственно $11,7 \pm 1,5$ и $12,2 \pm 1,3$ лет ($p = 0,402$).

Анамнестические данные указывали на то, что в обеих клинических группах в большинстве случаев продолжительность менструального цикла составляла 27–30 дней (в I группе — $29 \pm 1,2$ и во II группе — $28 \pm 1,1$ дней) ($p = 0,612$).

Аномальные маточные кровотечения, характеризующиеся увеличением частоты менструаций (более 38 дней), регистрировали у 7,0% от всех исследуемых женщин ($42,1 \pm 2,5$ день в I группе и $38,3 \pm 1,9$ у пациенток II группы).

У большинства обследуемых пациенток (75,0%, $p = 0,021$) длительность менструации составляла менее 8 дней (у беременных I группы — $4,7 \pm 1,4$, II группы — $4,1 \pm 2,1$ дня). Значимых отличий по регулярности и объёму менструаций у исследуемых женщин выявлено не было ($p = 0,513$).

В структуре перенесённых гинекологических заболеваний независимо от течения беременности хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) — 73,4% случаев ($p = 0,0213$). Анамнез остальных женщин был отягощён аномальными маточными кровотечениями (8,0%), интраэпителиальными цервикальными неоплазиями (7,1%), генитальным эндометриозом (0,7%), а также синдромом поликистоза яичников (0,3%). Данные анализа проходили согласование с общероссийской структурой гинекологической заболеваемости женщин репродуктивного возраста, указывающей на стойкую лидирующую позицию ВЗОМТ (60–65%), невоспалительных заболеваний генитального тракта, занимающих второе место (21%), доброкачественных новообразований (на третьем месте — 17%) и аномальных маточных кровотечений (на четвертое — 7%) [2].

У пациенток II группы беременность отягощали обострения хронических ЭГЗ и гемодинамические нарушения в системе маточно-плацентарного комплекса, которые отмечены в 58,3% и 89,1% наблюдений. Состояние плацентарной системы, по данным УЗИ, демонстрировало истончение плаценты у 24,7% женщин, тромбоз межворсинчатого пространства — у 21,5%, маловодие — у 43%. Данные медицинской документации женщин II группы свидетельствовали о высокой частоте умеренной преэклампсии (33,3%), угрозы прерывания бере-

менности (46,6%), частичной отслойки хориона (42,6%) и анемии беременных (58,6%). У 29,2% беременных с плацентарной дисфункцией (II группа) была диагностирована асимметричная форма ЗРП.

В процессе анализа суточной периодичности времени начала родовой деятельности статистически значимой связи с полом плода не было выявлено ($p = 10,069$) ни в одной из клинических групп, по-видимому, из-за медико-социальных факторов. Однако время окончания родов было значимо связано с фактором «половая принадлежность плода»: в суммарной выборке мальчики рождались на 39,4% чаще, чем девочки ($p = 0,041$) на фоне уменьшения суточной освещённости (во временной период с 18 до 24 часов); девочки рождались преимущественно на 35,8% чаще при снижении освещённости (во временной период с 24 до 6 утра) ($p = 0,026$).

В зависимости от характера течения беременности сохранялась та же закономерность: у пациенток I группы с 00:00 до 06:00 часов статистически значимо чаще (на 41,2%) рождались девочки ($p = 0,019$), тогда как рождение мальчиков регистрировали на 25,7% чаще в период с 18:00 до 00:00 часов ($p = 0,038$). Период биоритма в случае обоих вариантов полового диморфизма составил 6 часов.

Во II клинической группе сохранялась такая же закономерность: девочки чаще (на 21,6%) рождались в светонасыщенное время суток с 03:00 часов по 12:00 часов (период биоритма составил 9 часов). Напротив, большее число мальчиков (на 24,8%) рождалось на убывании светонасыщенного времени суток с 16:00 до 00:00 часов (период биоритма составил 8 часов). Обращает на себя внимание затягивание периода биоритма в случае плацентарной дисфункции.

Доказана регуляторная роль мелатонинового обмена в поддержании хроно-периодики функциональных процессов [8, 27], в связи с чем были проанализированы уровни утренней фракции 6-COMT у беременных клинических групп.

Установлено, что во II триместре у беременных I группы независимо от половой принадлежности плода отмечалось снижение уровня 6-COMT в среднем на 31,4% ($p = 0,031$, $p = 0,026$) по сравнению с I триместром. В III триместре по сравнению со II триместром уровень 6-COMT характеризовался подъёмом: у беременных с плодами женского пола в 3,4 раза, с плодами мужского пола — в 2,6 раза ($p = 0,015$, $p = 0,048$), что, по-видимому, связано с физиологической «суммацией» материнского, плацентарного и плодового мелатонина (табл. 1).

Статистически значимых отличий уровней 6-COMT между беременными I группы с различным полом плода в течении I и II триместров обнаружено не было ($p = 0,057$, $p = 0,062$), однако в III триместре показатели 6-COMT значимо выше. Были у беременных с ЖПП ($p = 0,018$).

Несколько иная ситуация отмечена в группе беременных с плацентарной дисфункцией (II группа): уже в I триместре показатели 6-COMT были ниже на 25,8%, чем при неосложненной беременности (I группа), независимо от полового диморфизма ($p = 0,041$, $p = 0,025$) (табл. 2).

Таблица / Table 1

**Уровни 6-сульфатоксимелатонина в моче пациенток I группы по триместрам гестации
в зависимости от фактора «половая принадлежность плода»**
*Levels of 6-sulfatoxymelatonin in the urine of women at different stages of physiological pregnancy,
depending on the «sex of the fetus»*

Показатель Index	Триместры Trimesters	Матери девочек n = 280 Mothers of girls n = 280	Матери мальчиков n = 304 Mothers of boys n = 304
Показатели 6-сульфат- оксимелатонина в моче беременных, нг/мл 6-sulfatoxymelatonin level, ng/ml	I	78,1[68,6;87,7]•	77,8[67,4;88,1]•
	II	53,5[44,7;62,3]**	56,7[47,3;66,2]**
	III	183,3[174,7;192,3]*/** •	132,7[123,6;142,2]*/**/•

Примечание: * — статистическая значимость отличий ($p < 0,05$) показателей 6-сульфат-оксимелатонина в моче у беременных клинических групп в течение одного триместра в зависимости от половой принадлежности плода; ** — статистическая значимость отличий показателей 6-сульфатоксимелатонина в моче в одной клинической группе в разные триместры гестации; • — статистическая значимость отличий ($p < 0,05$) показателей 6-сульфат-оксимелатонина в моче в одноимённой по половой принадлежности группе в пределах одного триместра между физиологическим и осложнённым течением беременности.

Note: * — statistical significance of the differences ($p < 0.05$) in the level of 6-sulfate-oxymelatonin in the subgroups examined in dependence on fetus sex during one trimester; ** — statistical significance of differences in the level of 6-sulfatoxymelatonin in one group in different trimesters of pregnancy; • — statistical significance of differences ($p < 0.05$) in the level of 6-sulfate-oxymelatonin in the group of the same gender within one trimester between physiological and complicated pregnancy.

Таблица / Table 2

**Уровни 6-сульфатоксимелатонина в моче пациенток II группы по триместрам
гестации в зависимости от фактора «половая принадлежность плода»**
*Levels of 6-sulfatoxymelatonin in the urine of pregnant women with placental dysfunction depending
on the «sex of the fetus»*

Показатель Index	Триместры Trimesters	Матери девочек n = 253 Mother of girls n = 253	Матери мальчиков n = 264 Mothers of boys n = 264
Показатели 6-сульфат- оксимелатонина в моче беременных, нг/мл 6-sulfatoxymelatonin level, ng/ml	I	54,4[42,2;66,3]•	53,7[43,4;66,3]•
	II	51,5[39,7;63,5]**	52,7[41,3;64,0]**
	III	125,2[116,0;134,4]*/** •	86,8[77,4;96,3]*/**/•

Примечание: * — статистическая значимость отличий ($p < 0,05$) показателей 6-сульфат-оксимелатонина в моче у беременных клинических групп в течение одного триместра в зависимости от половой принадлежности плода; ** — статистическая значимость отличий показателей 6-сульфатоксимелатонина в моче в одной клинической группе в разные триместры гестации; • — статистическая значимость отличий ($p < 0,05$) показателей 6-сульфат-оксимелатонина в моче в одноимённой по половой принадлежности группе в пределах одного триместра между физиологическим и осложнённым течением беременности.

Note: * — statistical significance of the differences ($p < 0.05$) in the level of 6-sulfate-oxymelatonin in the subgroups examined in dependence on fetus sex during one trimester; ** — statistical significance of differences in the level of 6-sulfatoxymelatonin in one group in different trimesters of pregnancy; • — statistical significance of differences ($p < 0.05$) in the level of 6-sulfate-oxymelatonin in the group of the same gender within one trimester between physiological and complicated pregnancy.

В данной группе во II триместре беременности снижение уровня 6-СОМТ, характерного для аналогичного срока при неосложненной беременности (I группа) не выявлено. В III триместре регистрировали прирост 6-СОМТ в случае обоих вариантов половой принадлежности плода, более выраженный у матерей девочек, как и в случае неосложненного течения беременности ($p = 0,039$, $p = 0,016$).

Следует также отметить, что абсолютные значения 6-СОМТ при плацентарной дисфункции были существенно ниже по сравнению с обследуемыми I группы (неосложненная беременность) как у матерей мальчиков, так и у матерей девочек ($p = 0,024$, $p = 0,037$), что, по-видимому, обусловлено плацентарной дисфункцией.

Анализ частоты и структуры осложнений, сопутствующих периоду беременности и родам у обследуемых пациенток показал следующее.

У пациенток II группы с учетом фактора «пол плода» антифосфолипидный синдром чаще (98,4%) регистрировали у беременных с ЖПП ($p = 0,047$). Истмико-цервикальную недостаточность с сопоставимой частотой регистрировали у беременных с МПП и ЖПП — 25,1% и 18,7% соответственно ($p=0,031$, $p=0,046$).

У беременных с МПП значимо чаще (82,8%) регистрировали случаи ГСД ($p = 0,037$) по сравнению с беременными ЖПП. Аналогичная закономерность отмечалась при анализе заболеваемости сахарным диабетом 2 типа: у беременных с МПП сахарный диабет 2 типа регистрировался в 71,3% случаев ($p = 0,045$). В числе плодов с диабетической фетопатией также чаще встречались мальчики (63,6%, $p = 0,049$), тогда как в задержка роста плода в 63,7% выявлялась у матерей девочек ($p = 0,023$).

Задний вид затылочного предлежания и преждевременный разрыв плодных оболочек также преобладал в случае мужского пола плода (78,4% и 53,6% соответственно). При анализе осложнений родов у пациенток II группы преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты чаще (в 75,4%) ($p = 0,048$) выявляли у рожениц с мальчиками. Незрелая шейка матки чаще диагностирована у беременных плодом женского пола (65,7%, $p = 0,024$).

В процессе анализа состояния новорожденных по шкале Апгар было установлено, что наиболее низкие балльные оценки (6 баллов и ниже на 1-й минуте после рождения) отмечались у 64,7% мальчиков ($p = 0,023$). Макросомию плода статистически значимо чаще (в 2 раза) выявляли у матерей мальчиков ($p = 0,031$) независимо от характера течения беременности.

Обсуждение

Проведённые исследования свидетельствуют о том, что структурный и функциональный гестационный «след», формирующийся в результате длительного 9-месячного взаимодействия между матерью и плодом, модулирует деятельность функциональных подсистем, ответственных за формирование суточной периодичности родов. Половая принадлежность плода за счёт разницы в биохимическом и медиаторном «сигналинге» обуславливает отличия в реализации этой периодики в рамках суточного цикла «сон — бодрствование». Выявлена статистически значимая зависимость акрофаз суточных циклов времени окончания родов от интенсивности естественной освещённости как при физиологической, так и осложненной беременности: время окончания родов в случае мужского пола плода чаще смещено на тёмное время суток при более низких показателях 6-сульфат-окси-мелатонина, тогда как время окончания родов у матерей девочек смещено преимущественно на светлое время суток при более высоких показателях 6-сульфат-окси-мелатонина по сравнению с матерями мальчиков. При плацентарной дисфункции регистрируется затягивание периода биоритма, являющегося проявлением хронофизиологической компенсации возникших в материнском организме дисфункциональных процессов: известно, что

увеличение частоты биоритма и уменьшение его периода, и наоборот, уменьшение частоты и увеличение периода любого биоритма относятся к хронофизиологическим элементам поддержания гомеостаза [28, 18].

Очевидно также наличие функциональной взаимосвязи между регуляторными структурами, отвечающими за инициацию продолжительность родов в материнском организме, вынашивающем плодов разного пола и хроно-регуляторными структурами, в частности, эпифизом, продуцирующим мелатонин.

По мере приближения срока родов в ФСМПП имеется четыре источника мелатонина (эпифиз и внутренние органы материнского организма, а также плацента и плод), позволяющие достигнуть максимальной его продукции и обеспечить максимальную адаптацию к родам матери и плода. Имеются также данные о роли мелатонина в качестве циркадианного сигнала к началу родовой деятельности наряду с окситоцином. В рамках проведенного исследования обнаружено, что у беременных плодом женского пола независимо от характера течения беременности уровень 6-СОМТ значительно выше. Деструктивные процессы в плацентарной ткани при плацентарной дисфункции способствуют снижению уровней 6-СОМТ на протяжении всей беременности и в родах, что формирует предпосылки для возникновения акушерских осложнений.

Выводы

Время окончания родов в суточном цикле «сон — бодрствование», независимо от характера течения беременности, значимо связано с полом вынашиваемого плода и интенсивности естественной освещённости: у беременных с ЖПП в наибольшем числе случаев время окончания физиологических родов смещается на светлое время суток, в случае мужского пола плода — на тёмное время суток. Процесс плодоизгнания во время срочных родов у матерей девочек сопровождается более высокими показателями мелатонина, так как этот период наибольшей его продукции (с 1 часа ночи до 3 часов утра). Более низкие значения мелатонина у матерей мальчиков как на заключительных этапах беременности, так и в родах, по-видимому, обусловлены функционированием защитного механизма, сохраняющего мужские гонады, так как высокие уровни мелатонина способны оказывать агрессивное влияние на теку яичек, вплоть до возникновения мужского бесплодия на последующих этапах внеутробной жизни [29, 30, 8, 22].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

Благодарности. Авторы выражают благодарность А.Ю. Ильину за помощь в статистической обработке данных при написании статьи.

Gratitudes. The authors are grateful to A.Yu. Ilyin for help in statistical data processing when writing this article.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Зайналова С.А., Синчихин С.П., Степанян Л.В. Плацентарная недостаточность - вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии. // *Астраханский медицинский журнал*. – 2014. – Т.9, №2. – С.15-23. eLIBRARY ID: 21794559
2. Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т. *Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации*. – Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
3. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Каспарова А.Э., Сус Л.А. Плацентарная и кардиоплацентарная недостаточность: современные методы функциональной диагностики патологии плода. // *Вестник СурГУ. Медицина*. – 2016. – №2(28). – С.17-23. eLIBRARY ID: 28199173
4. Тапильская Н.И., Мельников К.Н., Кузнецова И.А., Глушаков Р.И. Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение. // *Медицинский алфавит*. – 2020. – №4. – С.6-10. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-4-6-10
5. Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Забанова Е.А., Барина В.В., Гугуева А.В. Прогностическая значимость критических нарушений фетоплацентарного кровотока у беременных с задержкой роста плода. // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – №6. – С. 59-64. DOI: 10.18565/aig.2020-6.59-64
6. Di Renzo G.C., Cabero Roura L., Facchinetti F., Helmer H., Hubinont C., et al. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2017. – V.30 – №17. – P. –2011-2030. DOI: 10.1080/14767058.2017.1323860
7. Кабанова М.А., Толкач Н.М., Колесникова Н.Б., Калентьева С.В. Течение и исходы беременности в зависимости от пола плода. // *Академический журнал Западной Сибири*. – 2011. – №2. – С.21-23. eLIBRARY ID: 20695501
8. Боташева Т.Л., Хлопонина А.В., Васильева В.В., Заводнов О.П., Каушанская Л.В., Железнякова Е.В. Сезонная периодичность мелатонинового обмена и гормонального статуса беременных в зависимости от пола плода. // *Медицинский вестник Юга России*. – 2018. – Т.9. – №3. – С. 70-76. DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-3-70-76
9. Di Renzo G.C., Rosati A., Sarti R.D., Cruciani L., Cutuli A.M. Does fetal sex affect pregnancy outcome? // *Gend Med*. – 2007. – Vol. 4, № 1. – P. 19-30. DOI: 10.1016/s1550-8579(07)80004-0
10. Ramiro-Cortijo D., de la Calle M., Böger R., Hannemann J., Lüneburg N., et al. Male fetal sex is associated with low maternal plasma anti-inflammatory cytokine profile in the first trimester of healthy pregnancies. // *Cytokine*. – 2020. – 136:155290. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155290.
11. Saoi M., Kennedy K.M., Gohir W., Sloboda D.M., Britz-McKibbin P. Placental Metabolomics for Assessment of Sex-specific Differences in Fetal Development During Normal Gestation. // *Scientific Reports*. – 2020. – V.10. – №1. – 9399. DOI: 10.1038/s41598-020-66222-3.
12. Larsen S.O., Wøjdemann K.R., Shalmi A.C., Sundberg K., Christiansen M., Tabor A. Gender impact on first trimester markers in Down syndrome screening. // *Prenat Diagn*. – 2002. – Vol. 22. – P. 1207-1208. DOI: 10.1002/pd.493.
13. Knippel A.J. Role of fetal sex in amniotic fluid alpha-fetoprotein screening. // *Prenatal Diagnosis*. – 2002. – Vol. 22, Iss.10. – P. 941-945. DOI: 10.1002/pd.408
14. Gol M., Tuna B., Doğan E., Gulekli B., Bağcı M., Altunyurt S., et al. Does fetal gender affect cytotrophoblast cell activity in the human term placenta? Correlation with maternal hCG levels. // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2004. – Vol. 83, № 8. – P. 711-715. DOI: 10.1111/j.0001-6349.2004.00491.x
15. Zainalova S.A., Sinchikhin S.P., Stepanyan L.V. Placental insufficiency - problems of etiopathogenesis, diagnosis, clinic and treatment. *Astrakhan Medical Journal*. 2014;9(2):15-23. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21794559
16. Savel'eva G.M., Serov V.N., Suhikh G.T. *Obstetrics and Gynecology. Clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.).
17. Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Kasparova A. E., Sus L.A. Placental and cardio-placental insufficiency: functional diagnostics modern methods of fetus pathology. *Vestnik SurGU. Medicina*. 2016;2(28):17-23. (In Russ.). eLIBRARY ID: 28199173
18. Tapil'skaya N.I., Mel'nikov K.N., Kuznetsova I.A., Glushakov R.I. Placental insufficiency and fetal growth restriction: etiology, prevention, and treatment. *Medical alphabet*. 2020;4:6-10. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-4-6-10
19. Kuznetsova N.B., Bushtyrova I.O., Zabanova E.A., Barinova V.V., Gugueva A.V. Predictive value of critical disturbances in fetoplacental circulation in intrauterine growth restriction pregnancies. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;6:59-64. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020-6.59-64
20. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, et al. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(17):2011-2030. DOI: 10.1080/14767058.2017.1323860
21. Kabanova M.A., Tolkach N.M., Kolesnikova N.B., Kalentyeva S.V. The course and outcomes of pregnancy depending on the sex of the fetus. *Academic journal of Western Siberia*. 2011;2:21-23. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20695501
22. Botasheva T.L., Khloponina A.V., Vasil'eva V.V., Zavadnov O.P., Kaushanskaya L.V., Zheleznyakova E.V. Seasonal periodicity of melatonin exchange and hormonal status of pregnant women in dependence on fetus sex. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):70-76. (In Russ.). DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-3-70-76
23. Di Renzo GC, Rosati A, Sarti RD, Cruciani L, Cutuli AM. Does fetal sex affect pregnancy outcome? *Gend Med*. 2007;4(1):19-30. DOI: 10.1016/s1550-8579(07)80004-0
24. Ramiro-Cortijo D, de la Calle M, Böger R, Hannemann J, Lüneburg N, et al. Male fetal sex is associated with low maternal plasma anti-inflammatory cytokine profile in the first trimester of healthy pregnancies. *Cytokine*. 2020;136:155290. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155290.
25. Saoi M, Kennedy KM, Gohir W, Sloboda DM, Britz-McKibbin P. Placental Metabolomics for Assessment of Sex-specific Differences in Fetal Development During Normal Gestation. *Scientific Reports*. 2020;10(1):9399. DOI: 10.1038/s41598-020-66222-3.
26. Larsen SO, Wøjdemann KR, Shalmi AC, Sundberg K, Christiansen M, Tabor A. Gender impact on first trimester markers in Down syndrome screening. *Prenat Diagn*. 2002;22(13):1207-8. DOI: 10.1002/pd.493
27. Knippel AJ. Role of fetal sex in amniotic fluid alpha-fetoprotein screening. *Prenat Diagn*. 2002;22(10):941-5. DOI: 10.1002/pd.408.
28. Gol M, Tuna B, Dogan E, Gulekli B, Bağcı M, et al. Does fetal gender affect cytotrophoblast cell activity in the human term placenta? Correlation with maternal hCG levels. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(8):711-5. DOI: 10.1111/j.0001-6349.2004.00491.x
29. Botasheva T.L., Palieva N.V., Khloponina A.V., Vasiljeva V.V., Zheleznyakova E.V., et al. Fetal sex in the development of gestational diabetes mellitus and endothelial dysfunction.

15. Боташева Т.Л., Палиева Н.В., Хлопонина А.В., Васильева В.В., Железнякова Е.В., и др. Пол плода в формировании гестационного сахарного диабета и эндотелиальной дисфункции. // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – №9. – С.56-64. DOI: 10.18565/aig.2020.9.56-64
16. Sheiner E, Levy A, Katz M, HersHKovitz R, Leron E, Mazor M. Gender does matter in perinatal medicine. // *Fetal Diagn Ther*. – 2004. – Vol.19, №4. – P.366-369. DOI: 10.1159/000077967
17. Gonzalez T.L., Sun T., Koeppl A.F., Lee B., Wang E.T., et al. Sex differences in the late first trimester human placenta transcriptome. // *Biology of Sex Differences*. – 2018. – Vol. 9, № 4. DOI: 10.1186/s13293-018-0165-y.
18. Агаджанян Н.А. *Основы физиологии человека. Том 1. Нормальная физиология человека*. – М.: РУДН; 2012.
19. Заславская Р.М., Васькова Л.Б., Болсуновская Ю.Р. Хронофармакология и хрономедицина как новый методологический подход к оптимизации лечения. // *Пространство и Время*. – 2012. – №1(7). – С.195-198. eLIBRARY ID: 17322355
20. Ковальзон В.М., Дорохов В.Б. Цикл бодрствование – сон и биоритмы человека при различных режимах чередования светлого и темного периода суток. // *Здоровье и образование в XXI в.* – 2013. – Т.15. – №1-4. – С.151-162. eLIBRARY ID: 20387316
21. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. *Хронобиология и хрономедицина*. – Москва: Триада-Х; 2000.
22. Хлопонина А.В., Боташева Т.Л., Радзинский В.Е., Железнякова Е.В., Заводнов О.П., Бабаян К.Т. Суточная периодичность родов в зависимости от пола плода. // *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия естественно-математических наук*. – Майкоп. – 2018. – Вып.3(226). – С.76-83. eLIBRARY ID: 36526536
23. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. *Невынашивание беременности*. – Москва: Мед. информ. агентство (МИА); 2010.
24. Sherer D.M., Kogan M.G. Abnormal nonstress test yet otherwise reassuring biophysical profile in a compromised fetus with severe antepartum intracranial hemorrhage. // *Gynec. Obstet. Invest.* – 2001. – Vol. 52, №1. – P. 66-70. DOI: 10.1159/000052944
25. Двойрин В.В., Клименков А.А. *Методика контролируемых клинических испытаний*. – М: 2004.
26. Боярский А.Я., Громыко Л.Г. *Общая теория статистики*. – М.: Московский университет; 1985.
27. Айламазян Э.К., Евсюкова И. И., Ярмолинская М. И. Роль мелатонина в развитии гестационного сахарного диабета. // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2018. – Т.67, №1. – С.85-91. DOI: 10.17816/JOWD67185-91
28. Загускин С.Л. *Ритмы клетки и здоровье человека*. – Ростов н/Д: ЮФУ; 2010.
29. Чехонацкая М.Л., Василевич Л.К., Бондаренко Н.А. Влияние особенностей течения беременности на формирование яичек плода (обзор). // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2013. – Т.9, №2. – С.234-240. eLIBRARY ID: 20203827
30. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Бреус Т.К., Чибисов С.М. Десинхронизация биологических ритмов как ответ на воздействие факторов внешней среды. // *Клиническая медицина*. – 2017. – Т.95, №6. – С.502-512. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-6-502-512
- Obstetrics and Gynecology*. 2020;9:56-64. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.9.56-64
16. Sheiner E, Levy A, Katz M, HersHKovitz R, Leron E, Mazor M. Gender does matter in perinatal medicine. // *Fetal Diagn Ther*. 2004;19(4):366-9. DOI: 10.1159/000077967
17. Gonzalez TL, Sun T, Koeppl AF, Lee B, Wang ET, et al. Sex differences in the late first trimester human placenta transcriptome. // *Biol Sex Differ*. 2018;9(1):4. DOI: 10.1186/s13293-018-0165-y
18. Agadzhanian N.A. *Fundamentals of human physiology. Volume 1. Normal human physiology*. Moscow.: RUDN; 2012. (In Russ.).
19. Zaslavskaya R.M., Vas'kova L.B., Bolsunovskaya Y.R. Chronopharmacology and chronomedicine as a new methodological approach to optimize the therapy. // *Space and time*. 2012;1(7):195-198. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17322355
20. Kovalzon V.M., Dorokhov V.B. Human sleep-waking cycle and biorhythms with the different regimens of natural light-dark alternation. // *Health and education in the XXI century*. 2013;15(1-4):151-162. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20387316
21. Komarov F.I., Rapoport S.I. *Chronobiology and chronomedicine*. Moscow: Triada-X; 2000. (In Russ.).
22. Khloponina A.V., Botasheva T.L., Radzinsky V.E., Zheleznyakova E.V., Zavodnov O.P., Babayan K.T. Daily periodicity of labor depending on fetus sex. // *The Bulletin of the Adyghe State University*. 2018;3(226):76-83. (In Russ.). eLIBRARY ID: 36526536
23. Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. *Miscarriage*. Moscow: Honey. inform. agency (MIA); 2010. (In Russ.).
24. Sherer DM, Kogan MG. Abnormal nonstress test yet otherwise reassuring biophysical profile in a compromised fetus with severe antepartum intracranial hemorrhage. // *Gynecol Obstet Invest*. 2001;52(1):66-70. DOI: 10.1159/000052944
25. Dvoirin V.V., Klimenkov A.A. *Methodology of controlled clinical trials*. Moscow. 2004. (In Russ.).
26. Boyarsky A.Ya., Gromyko L.G. *General theory of statistics*. Moscow: Moscow University; 1985. (In Russ.).
27. Aulamazyan E.K., Evsyukova I.I., Yarmolinskaya M.I. The role of melatonin in development of gestational diabetes mellitus. // *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(1):85-91. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD67185-91
28. Zaguskin S.L. *Cell rhythms and human health*. Rostov on Don: SFU; 2010. (In Russ.).
29. Chekhonatskaya M.L., Vasilevich L.K., Bondarenko N.A. Influence of pregnancy course peculiarities on formation of fetal testicles (review). // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2013;9(2):234-240. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20203827
30. Komarov F.I., Rapoport S.I., Breus T.K., Chibisov S.M. Desynchronization of biological rhythms in response to environmental factors. // *Clinical medicine*. 2017;95(6):502-512. (In Russ.). DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-6-502-512

Информация об авторах

Боташева Татьяна Леонидовна, д.м.н., проф., главный научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5136-1752. E-mail: t_botasheva@mail.ru.

Information about the authors

Tatyana L. Botasheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5136-1752. E-mail: t_botasheva@mail.ru.

Андреева Вера Олеговна, д.м.н., доцент, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7534-134X. E-mail: vandreyeva@mail.ru.

Лебеденко Елизавета Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-2602-1486 E-mail: lebedenko08@mail.ru.

Фабрикант Анна Дмитриевна, ординатор кафедры Акушерства и гинекологии №1 Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-4376-8111 E-mail: annutka944@mail.ru.

Хлопонина Анна Валерьевна, д.м.н., старший научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2056-5231. E-mail: annakhloponina@yandex.ru.

Железнякова Елена Васильевна, к.м.н., научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4496-6387. E-mail: elena.gel.1961@yandex.ru.

Заводнов Олег Павлович, к.б.н., научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9555-2267. E-mail: ozz2007@mail.ru.

Вклад авторов

Т.Л. Боташева, Е.Ю. Лебеденко — написание текста рукописи;

В.О. Андреева — разработка дизайна исследования;

А.Д. Фабрикант, Е.В. Железнякова — обзор публикаций по теме статьи;

А.В. Хлопонина, О.П. Заводнов — получение и анализ данных.

Получено / Received: 02.02.2021

Принято к печати / Accepted: 09.02.2021

Vera O. Andreeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Researcher, Obstetrics and Gynecology Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7534-134X. E-mail: vandreyeva@mail.ru.

Elizaveta Yu. Lebedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Chair of obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-2602-1486 E-mail: lebedenko08@mail.ru.

Anna D. Fabrikant, Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-4376-8111 E-mail: annutka944@mail.ru.

Anna V. Khloponina, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Obstetric and Gynecological Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2056-5231. E-mail: annakhloponina@yandex.ru.

Elena V. Zheleznyakova, Cand. Sci. (Med.), Research Associate, Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4496-6387 E-mail: elena.gel.1961@yandex.ru.

Oleg P. Zavodnov, Dr. Sci. (Bio.), Researcher, Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9555-2267 E-mail: ozz2007@mail.ru.

Authors contribution

T.L. Botasheva, E.Yu. Lebedenko — writing the text of the manuscript;

V.O. Andreeva — research design development;

A.D. Fabricant, E.V. Zheleznyakova — review of publications on the topic of the article;

A.V. Khloponina, O.P. Zavodnov — obtaining and analysis of the data.

© Коллектив авторов, 2021
УДК: 618.4-07:618.5-089.888.61
DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-54-61

Возможности прогнозирования несостоятельности рубца на матке после операции кесарева сечения

М.В. Галустян, И.И. Куценко, И.О. Боровиков, А.С. Магай

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Цель: сравнить диагностическую ценность различных методов оценки состояния рубца на матке после операции кесарева сечения. **Материалы и методы:** проведён сравнительный анализ диагностической ценности оценки состоятельности рубца на матке в предгравидарном периоде и во время беременности ультразвукового исследования (УЗИ) с доплерометрией (ДМ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и микроволновой радиотермометрии (РТМ). Материалом исследования послужили фертильные пациентки после родоразрешения путем операции кесарева сечения ($n = 56$) на этапе планирования, во время беременности и после родоразрешения как через естественные родовые пути, так и путём повторного кесарева сечения. **Результаты:** сравнительный анализ оценки состоятельности рубца на матке тремя способами выявил сопоставимую диагностическую ценность этих методов на этапе планирования беременности и в сроке гестации 11–12 и 20–21 недель, при этом на сроке 37–38 недель чувствительность РТМ была достоверно (в 1,6 раза) выше, чем УЗИ. **Заключение:** несмотря на достаточно высокую диагностическую эффективность всех трёх методов оценки состояния рубца на матке после операции кесарева сечения, метод микроволновой радиотермометрии имеет преимущества в легкости выполнения, отсутствии необходимости в дорогостоящем оборудовании и специализированной квалификации врача.

Ключевые слова: кесарево сечение, рубец на матке, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, микроволновая радиотермометрия.

Для цитирования: Галустян М.В., Куценко И.И., Боровиков И.О., Магай А.С. Возможности прогнозирования несостоятельности рубца на матке после операции кесарева сечения. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):54-61. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-54-61.

Контактное лицо: Галустян Марина Вадимовна, doctor.mar@mail.ru.

Opportunities for predicting cesarean scar insufficiency

M.V. Galustyan, I.I. Kutsenko, I.O. Borovikov, A.S. Magay

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Objective. The study aimed to compare the diagnostic value of different methods of assessing the condition of the scar on the uterus after a cesarean section. **Materials and methods.** A comparative analysis of the diagnostic value of assessing the validity of the scar on the uterus in the pre-gravidar period and during pregnancy ultrasound (ultrasound) investigation with dopplerometry (DM), magnetic resonance imaging (MRI), and microwave radiothermometry (RTM). The study included fertile patients after delivery by cesarean section ($n = 56$), at the planning stage, during pregnancy and after delivery, both through natural birth pathways and by re-cesarean section. **Results.** A comparative analysis of the assessment of the scar in the uterus by the mentioned methods revealed the comparable diagnostic value of these methods during the planning phase of pregnancy and in gestation time 11–12 and 20–21 weeks, while at the period of 37–38 weeks, the sensitivity of RTM was significantly (1.6 times) higher than ultrasound investigation. **Conclusions.** Despite the high diagnostic effectiveness of all three methods of assessing the condition of the uterine scar after cesarean section, the method of microwave radiothermometry has advantages in the simplicity of the method, lack of need for expensive equipment, and specialized qualifications of the doctor.

Keywords: cesarean section, uterine scar, ultrasound, magnetic resonance imaging, microwave radiothermometry.

For citation: Galustyan M.V., Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Magay A.S. Opportunities for predicting cesarean scar insufficiency. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):54-61. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-54-61.

Corresponding author: Marina V. Galustyan, doctor.mar@mail.ru.

Введение

Кесарево сечение (КС) в современном акушерстве является наиболее частой родоразрешающей операцией (частота по РФ, в среднем, составляет 15–16%, достигая 30–40% в родовспомогательных учреждениях III уровня — перинатальных центрах) [1–4]. Среди показаний к кесареву сечению возрастает количество экстрагенитальной патологии, беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (особенно инфертильных пациенток после проведения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и возрастных первородящих, пациенток с сочетанной эндокринной патологией) [4, 5]. Всё вышеперечисленное, увеличивая количество абдоминальных родоразрешений, соответственно, способствует возрастанию количества женщин с рубцом на матке, а это в структуре показаний к кесареву сечению практически во всех странах является ведущим показанием к повторному кесареву сечению [1–4]. При этом количество осложнений при повторной операции кесарева сечения возрастает в 3–4 раза и составляет более 20% (в 5 раз выше, чем при выполнении первого кесарева сечения) [2–4]. Гистеротомическая травма, связанная с оперативным родоразрешением, приводит к нарушению внутриматочного гемостаза и дренирования матки, что повышает частоту геморрагических и гнойно-септических осложнений [5]. Также не всегда благоприятны последующие прогнозы для полного восстановления здоровья после абдоминального родоразрешения: увеличивается риск развития гинекологических заболеваний (эндометриоз, вторичная инфертильность, синдром тазовых болей), также возрастает риск последующих акушерских осложнений (эктопическая беременность, гестационное невынашивание, предлежание и вращение плаценты) [1, 5–7].

В связи с вышеперечисленным, перспективным является изучение факторов, определяющих в дальнейшем возможность родоразрешения женщины после оперативных родов в анамнезе через естественные родовые пути, что диктует необходимость выявления достоверных критериев состоятельности рубца на матке. В настоящее время врачи акушеры-гинекологи по отношению к консервативному родоразрешению пациенток с рубцом на матке разделились на два лагеря. Первые считают, что родоразрешение через естественные родовые пути таких женщин существенно способствует снижению частоты кесарева сечения и, соответственно, связанных с ним осложнений [2], вторые — о невозможности стандартизации критериев состоятельности рубца на матке, что будет увеличивать количество разрывов матки по рубцу [1, 2]. Несмотря на эту разнородность мнений, в настоящее время проводится всё больше клинических исследований, оценивающих различные методы ведения беременности и родов у женщин с рубцом на матке, обеспечивающих благополучное родоразрешение через естественные родовые пути [4–9]. Несмотря на очень высокий процент повторного абдоминального родоразрешения в большинстве родовспомогательных учреждений в России и в мире и так называемый «осторожный подход» к выбору метода родоразрешения у беременных с рубцом на матке, всё больше учреждений (в основном III уровня) практи-

куют родоразрешение через естественные родовые пути у такого контингента женщин [10].

Возможность консервативного родоразрешения у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения во многом зависит от качественного морфофункционального заживления нижнего сегмента матки, что диктует необходимость поиска достоверных методов определения состоятельности рубца на матке [11, 12]. В настоящее время наиболее распространённым методом оценки состояния рубца на матке является его ультразвуковая диагностика в предгравидарном периоде и во время беременности (оценка толщины нижнего сегмента матки, равномерности миометрия в области рубца, акустической плотности в зоне бывшего разреза). Кроме того, набирает популярность комплексное исследование рубца на матке до наступления беременности — УЗИ с контрастированием, гистерография с контрастом, гистероскопия, биопсия с последующим гистологическим исследованием, компьютерная томография (КТ) и МРТ [11–13]. При этом, несмотря на то, что большинство этих исследований с достаточной долей вероятности позволяют судить о регенерации рубца на матке, чётких критериев его состоятельности в настоящее время не существует и нет объективного алгоритма для выявления критериев возможности самостоятельного родоразрешения таких женщин.

В современных клинических рекомендациях кроме клинических и анамнестических признаков несостоятельности рубца на матке, методом его оценки считается проведение ультразвукового обследования во время беременности (косвенными признаками неполноценности рубца на матке считаются толщина нижнего сегмента менее 2 и более 5 мм, неравномерность нижнего сегмента в области рубца (баллонообразная, конусовидная форма нижнего сегмента), симптом «ниши» и повышенная акустическая плотность по всей зоне бывшего разреза), при этом достоверно судить о состоятельности рубца можно лишь интраоперационно во время выполнения операции кесарева сечения с визуальной его оценкой или после консервативного родоразрешения (ручное обследование полости матки) [11–13].

Применение метода микроволновой радиотермометрии (РТМ), то есть измерения интенсивности электромагнитного излучения тканей человека в диапазоне сверхвысоких частот с целью диагностики состоятельности рубца на матке после операции кесарева сечения является новым и весьма перспективным методом, не применявшимся до настоящего времени в данном направлении. Изменение температуры тканей может быть вызвано воспалительными изменениями в повреждённых тканях или их расхождением, связанной с неполноценностью репарации на данном участке. Также обращает на себя внимание абсолютная безопасность РТМ для пациентов и персонала. Всё вышеперечисленное и обусловило актуальность данного исследования.

Цель исследования — сравнение диагностической ценности различных методов оценки состояния рубца на матке после абдоминального родоразрешения.

Материалы и методы

Исследования проведены на базе ФГБУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения России кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии (зав. кафедрой — д.м.н., проф. Куценко И.И.), проспективное нерандомизированное исследование — в Перинатальном центре ГБУЗ ДККБ г. Краснодара (01.2018 г. – 08.2019 г.). В исследовании участвовали 56 женщин фертильного возраста, у которых было проведено одно абдоминальное родоразрешение не ранее, чем за 18 месяцев до исследования, включённых на этапе предгравидарной подготовки и в последующем благополучно родоразрешённых. Обследование проводилось согласно приказу № 572н от 12.11.2012 г. Министерства здравоохранения Российской Федерации. Соблюдение этических принципов исследования с участием человека отмечено в Протоколе №4 от 23 сентября 2019 г. заседания Этического комитета по проведению научных исследований ФГБОУ ВО КубГМУ.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- наличие одного рубца на матке после кесарева сечения в нижнем сегменте матки (операция была произведена не ранее, чем за 18 месяцев до проведенного исследования), выполненной при сроке гестации более 37 недель (одноплодная беременность), с неосложненным послеоперационным периодом;
- отсутствие тяжёлой соматической патологии и злокачественных новообразований;
- отсутствие других абсолютных и относительных показаний к абдоминальному родоразрешению;
- информированное добровольное согласие на проведение исследования.

Кроме общеклинического исследования согласно приказу № 572н, в качестве методов инструментальной диагностики состояния рубца на матке после кесарева сечения применяли трансвагинальное ультразвуковое сканирование и доплерометрию (power Doppler /PD), магнитно-резонансную томографию и микроволновую радиотермометрию. УЗ-критериями состоятельности рубца на матке служили толщина миометрия в области нижнего маточного сегмента; типичность положения рубца; отсутствие деформаций, «ниш», участков втяжения; отсутствие соединительнотканых включений, жидкостных структур в рубце; адекватность кровотока; состояние позаиматочного пространства. МРТ-критерии — отсутствие локального истончения миометрия в виде «ниши».

Методика РТМ-обследования (диагностический комплекс РТМ-01-РЭС, Россия) заключалась в измерении внутренней температуры миометрия в области рубца на матке и температуры кожи и подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки. Обследования проводились в положении лёжа на спине на стандартном гинекологическом кресле. Измерения проводились в 3 точках трансабдоминальным датчиком и 3 точках — трансвагинальным датчиком. Для проведения измерения прикладывали антенну-аппликатор на исследуемую точку на передней брюшной стенке и вагинально, до появления текущего значения температуры. После измерения внутренней температуры производится измерение температуры кожи в тех же точках. Затем осуществляется анализ результатов. При РТМ-исследовании состояния миометрия в области рубца выявляли наиболее гипо- и гипертермичные его участки по линии расположения

рубца, термоасиметрию, дисперсию температуры. Результаты отражаются в виде графика (горизонтальная ось — точки измерения, вертикальная — температурные значения), что позволяет оценить разность температур в области рубца, но при этом не может наглядно отобразить изменение температуры. Поэтому кроме графического изображения термограммы был использован метод цветовой визуализации температурных полей на экране монитора. На основании проведённых исследований определялся «индекс термоасиметрии» (ИТА), как соотношение гипер- и гипотермичных участков миометрия. Способ позволяет повысить точность и объективность оценки состояния рубца на матке. На этапе исследований анализ большого количества термограмм после операции кесарева сечения показал 3 характерных признака, которые были формализованы следующими факторами:

1. Максимальное значение температуры в области рубца на матке по сравнению со средней температурой $t_p - t_{cp}$, где $t_{cp} = \sum t_i / 6$, t_i — температуры в 6 точках (3 — трансабдоминально, 3 — трансвагинально).

2. Среднеквадратичное значение разностей температур между точками в рубце на матке $\sqrt{\sum t_i^2 / 6}$, сравниваются температуры в точках 0...6.

3. Индекс термоасиметрии: ИТА = $(T_{max} - T_{min})$; где T_{max} — максимальная температура в области рубца на матке, T_{min} — минимальная температура в области рубца на матке (3 точки — трансабдоминально, 3 — трансвагинально). Если ИТА превышает величину 0,9, это говорит о повышенной термоасиметрии, что может быть признаком несостоятельности рубца на матке.

При этом если заключение опирается лишь на один параметр, то чувствительность метода будет составлять 60–75%. При учёте всей совокупности признаков чувствительность повышается до 90%, при этом специфичность составляет не менее 85%.

Дизайн исследования предусматривал четыре визита: визит 1 (этап предгравидарной подготовки) — информированное согласие, сбор анамнеза, комплексное клиническое обследование, оценка состояния рубца на матке вне беременности (УЗИ, МРТ и РТМ); визиты 2, 3 и 4 (11–12, 20–21 и 37–38 недель гестации) — оценка состояния рубца на матке во время беременности (УЗИ и РТМ); визит 5 (родоразрешение консервативное / оперативное) — визуальная и клиническая оценка состояния рубца на матке.

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с вычислением средней арифметической величины (M), средней арифметической ошибки (m) и статистической значимости различий между показателями (P) с учетом достоверной вероятности по критерию Стьюдента-Фишера с использованием программы Statistica 6,0.

Результаты

Наблюдалось, было обследовано и родоразрешено 56 женщин в возрасте 23–35 лет (средний возраст — $28,3 \pm 4,7$ лет) с одним рубцом на матке после кесарева сечения. Интервал между предыдущей операцией и первым визитом с началом обследования в среднем составил $22,4 \pm 2,9$ месяца. Анамнестическое кесарево сечение проводилось как в плановом порядке (11 / 56 — 19,6%), так и по экстрен-

ным (45 / 56 — 80,4%) показаниям. Большинство операций было произведено интранатально (31 / 56 — 55,4%). Анамнестические сведения о предыдущих операциях получены в основном со слов пациенток и обменных карт акушерских стационаров, в которых чаще всего отсутствовали данные об особенностях операции и послеоперационного периода (43 / 56 — 76,8%). Сбор анамнеза позволял выявить особенности течения предыдущих беременностей, показаний к абдоминальному родоразрешению, течению послеоперационного периода. Сведений о способе ушивания разреза на матке и используемого при этом шовного материала получить не представлялось возможным.

Обсуждение

Средний возраст первой беременности наших пациенток составил $21,4 \pm 3,7$ года, а первых родов — $26,1 \pm 3,4$ года. Самопроизвольные выкидыши и неразвивающаяся беременность зарегистрированы у 7,1% (4 / 56) женщин, а эктопические беременности у 3,6% (2 / 56), что не превышает общепопуляционные показатели, по остальным показателям также не было отличий от среднестатистических (табл. 1).

Показания к операции кесарева сечения у наших пациенток были разделены на следующие группы (письмо Министерства здравоохранения РФ от 06.05.2014 г. №15-4/10/2-3190; Беженарь В.Ф., 2019) (табл. 2):

Таблица / Table 1

Паритет пациенток (n = 56)
Patient parity (n = 56)

Количество родов / <i>Number of births</i>					
1		2		3	
n	%	n	%	n	%
49	83,0	6	10,7	1	1,8
Аборт (артифициальный) <i>Abortion (artificial)</i>		Аборт (самопроизвольный) <i>Abortion (self-involuntary)</i>		Эктопическая беременность <i>Ectopic pregnancy</i>	
n	%	n	%	n	%
8	14,3	4	7,1	2	3,6

Таблица / Table 2

Анамнестические показания к абдоминальному родоразрешению (n = 56)
Anamnestic evidence for abdominal delivery (n = 56)

Показания / <i>Indications</i>	n	%
Предлежание плаценты / <i>Placenta praevia</i>	2	3,6
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты / <i>Premature detachment of normally located placenta</i>	4	7,1
Неправильное положение и предлежание плода / <i>Wrong position and fetal prejudging</i>	7	12,5
Пролонгированная / переносимая беременность / <i>Prolonged / premature pregnancy</i>	5	8,9
Плодово-тазовая диспропорция / <i>Fetal-pelvic disproportion</i>	3	5,4
Анатомические препятствия в родах / <i>Anatomical obstacles in childbirth</i>	0	0,0
Угрожающий разрыв матки / <i>Threatening rupture of the uterus</i>	1	1,8
Тяжёлая преэклампсия / <i>Severe pre-eclampsia</i>	2	3,6
Дистресс плода / <i>Fetal distress</i>	21	37,5
Аномалии сократительной деятельности матки / <i>Abnormalities in the contractile activity of the uterus</i>	11	19,6
Соматическая патология, исключающая потуги / <i>Somatic pathology that excludes extinguishes</i>	0	0,0
Предыдущие операции на матке / <i>Previous uterus surgeries</i>	0	0,0

Наиболее частыми показаниями к абдоминальному родоразрешению были дистресс плода — 37,5% (21 / 56) и аномалии сократительной деятельности матки — 19,6% (11 / 56).

Ультразвуковое обследование пациенток на предгравидарном этапе показало следующие результаты: толщина рубца на матке вне беременности $\geq 5,0$ мм выявлена у 51 / 56 (91,1%) пациенток, симптом «ниши» выявлен у 2 / 56 (3,6%) женщин, планирующих беременность, повышенная акустическая плотность по зоне бывшего разреза — у 4 / 56 (7,1%) пациенток. Проведенная магнитно-резонансная томография подтвердила полученные данные, такие как истончение области нижнего сегмента матки $< 4,3$ мм обнаружено у 5 / 56 (8,9%) женщин, «ниша» подтверждена также у 2 / 56 (3,6%) пациенток. При проведении РТМ выявлено, что средний индекс термоассиметрии в исследуемой группе был равен $0,75 \pm 0,13$, при этом у 4 / 56 женщин он превышал пороговое значение (средняя величина ИТА составляла $1,24 \pm 0,41$), что является косвенным признаком несостоятельности рубца на матке (рис. 1).

При сопоставлении данных трёх исследований (УЗИ, МРТ и РТМ) не выявлено различий в их диагностической ценности. Признаки несостоятельности рубца на матке (истончение нижнего сегмента, «ниша», термоассиметрия) выявлены у одних и тех же пациенток, четырёх из которых впоследствии была проведена гистероскопия для подтверждения диагноза, трём пациенткам потребовалось проведение операции метропластики, что предположило выпадение из настоящего исследования. У оставшихся 53 пациенток после соответствующей предгравидарной подготовки в течение $34,2 \pm 9,6$ недель произошло зачатие с последующим развитием эмбриона. Учитывая, что МРТ во время беременности выполняется только по строгим

показаниям, дальнейшее сравнение диагностической ценности методов было продолжено между УЗИ и РТМ два исследования в скрининговые сроки (11–12 и 20–21 неделю) и одно при доношенной беременности (37–38 недель).

На 11–12 неделях гестации УЗИ нижнего сегмента матки 53 беременных выявило среднюю толщину в области рубца $4,1 \pm 0,8$ мм (у 2 / 53 (3,8%) пациенток толщина рубца была менее 2,0 мм), «ниши» ни у одной пациентки выявлено не было. ИТА на данном сроке гестации в среднем составил $0,79 \pm 0,14$ (у 3 / 53 (5,7%) женщин ИТА был выше 0,90). Несмотря на косвенные признаки истончения стенки матки в области рубца у двух и его неоднородности у трёх пациенток, они успешно продолжили сохранение беременности. Исследование, проведенное на 20–21 неделе гестации показало аналогичные результаты: средняя толщина матки в области рубца составила $3,8 \pm 0,7$ мм с отсутствием «ниш» у всех беременных, ИТА на этом сроке составил в среднем $0,81 \pm 0,17$, косвенные признаки несостоятельности рубца на матке выявлены у тех же 3 / 53 (3,8%) пациенток.

При доношенном сроке гестации (37–38 недель) результаты двух методов исследования существенно изменились. Средняя толщина нижнего сегмента матки в области рубца у беременных уменьшилась почти в 2 раза и составила $2,3 \pm 0,8$ мм, при этом у 12 / 53 (22,6%) пациенток было зарегистрировано истончение области рубца на матке менее 2,0 мм, а у 5 / 53 (9,4%) выявлено образование «ниши». Данные РТМ исследования на данном сроке гестации показали средний ИТА, равный $0,84 \pm 0,16$, при этом термоассиметрия, превышающая пороговые значения (0,9), зарегистрирована у 19 / 53 (35,8%) беременных (рис. 2). То есть РТМ исследование на доношенных сроках беременности выявляло косвенные признаки несостоятельности рубца на матке в 1,6 раз чаще, чем УЗИ.

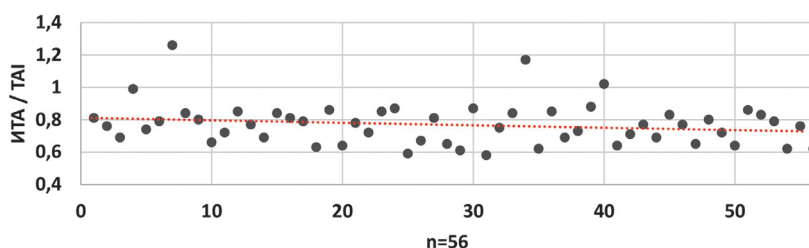


Рисунок 1. Индекс термоассиметрии пациенток (предгравидарная подготовка).
Figure 1. Patient thermoassymetry index (pre-gravity training).

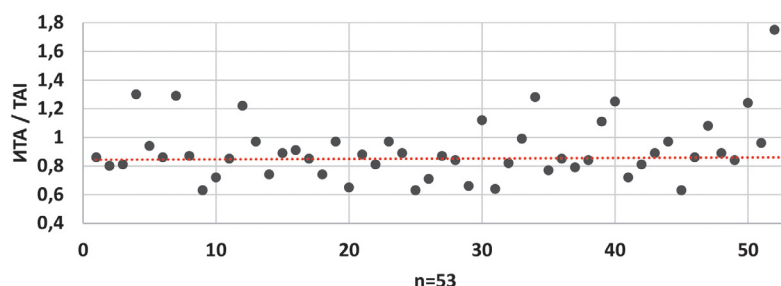


Рисунок 1. Индекс термоассиметрии пациенток (предгравидарная подготовка).
Figure 1. Patient thermoassymetry index (pre-gravity training).

Таблица / Table 3

Показания к абдоминальному родоразрешению (n = 41)
Evidence for abdominal delivery (n = 41)

Показания / Indications		
Плановые / Planned	n	%
Несостоятельность рубца на матке / Insolvent scar on the uterus	13	31,7
Неправильное положение и предлежание плода / Wrong position and fetal prejudging	1	2,4
Отсутствие биологической готовности к родам / Lack of biological readiness for childbirth	4	9,8
Крупный плод / Large fetal	2	4,8
Плацентарная недостаточность / Placental insufficiency	1	2,4
Отказ от консервативных родов / Abandoning conservative childbirth	3	7,3
Экстренные / Emergency	n	%
Плодово-тазовая диспропорция / Fetal-pelvic disproportion	1	2,4
Угрожающий разрыв матки / Threatening rupture of the uterus	4	9,8
Тяжелая преэклампсия / Severe pre-eclampsia	1	2,4
Дистресс плода / Fetal distress	4	9,8
Аномалии сократительной деятельности матки / Abnormalities in the contractile activity of the uterus	6	14,6
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты / Premature detachment of normally located placenta	1	2,4

Следующим этапом для всех пациенток было родоразрешение. Оперативным путем было родоразрешено 41 / 53 (77,4%) женщин, из них в плановом порядке — 24 / 53 (45,3%), остальные по экстренным показаниям антенатально — 6 / 53 (11,3%) и интранатально — 11 / 53 (20,7%). Показания для планового и экстренного оперативного родоразрешения представлены в табл. 3.

Наиболее частым показанием к плановому абдоминальному родоразрешению было наличие клинических и функциональных признаков несостоятельности рубца на матке — 13 / 53 (24,5%), при этом интраоперационно данный диагноз был подтвержден в 100% случаев (истончение и наличие дефектов мышечной ткани в области рубца на матке), что потребовало проведения метропластики. Среди экстренных показаний к операции кесарева сечения преобладали аномалии сократительной деятельности матки — 6 / 53 (11,3%), угрожающий разрыв матки и дистресс плода — по 4 / 53 (7,5%).

Кроме того, следует сказать, что в 5 / 53 (9,4%) случаев несостоятельность рубца на матке было интраоперацион-

ной находкой, то есть общее количество несостоятельных рубцов на матке составило 18 / 53 (34,0%).

Таким образом, оценка состояния рубца на матке на предгравидарном этапе тремя методами (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография и микроволновая радиотермометрия) сопоставима по чувствительности и специфичности. В доношенном сроке беременности оценка состоятельности рубца на матке выявила большую чувствительность РТМ-диагностики, при этом данный метод исследования не требует узкопрофильного обучения и специализации врача (обучение занимает не более 4-х часов), аппарат портативен, компактен и экономически более выгоден.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мудров В.А., Мочалова М.Н., Мудров А.А. Особенности родоразрешения беременных с рубцом на матке через естественные родовые пути на современном этапе. // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2018. – Т.67(1). – С.26–37. DOI: 10.17816/JOWD67126-37.
2. Жуковский Я.Г. Кесарево сечение в XXI веке: новые ответы. О парадигме безопасности для врача и пациентки. // *Status Praesens*. – 2012. – №1(07). – С. 32–36. eLIBRARY ID: 28340447
3. Костин И.Н., Лаврова Н.Ю., Князев С.А., Смирнова Т.В., Кузнецова О.А. Интранатальные факторы риска и неонатальные исходы. // *Вестник РУДН. Серия Медицина*. – 2010. – №6. – С. 71–75.
4. Wood S., Cooper S., Ross S. Does induction of labour increase the risk of caesarean section? A systematic review and meta-analysis of trials in women with intact membranes. // *BJOG*. – 2014. – V.121(6). – P. 674–685. DOI: 10.1111/1471-0528.12328
5. Ananth C., Vintzileos A. Trends in cesarean delivery for pregnancy and association with perinatal mortality. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – V.204(6). – P. 505.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.01.062.
6. Мартынов С.А. Дефект рубца на матке после кесарева сечения: диагностика и лечение вне беременности. // *Гинекология*. – 2020. – №22(3). – С.6–10. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200189.
7. Кесова М.И., Болотова О.В., Кан Н.Е., Орджоникидзе Н.В. Прогностические критерии оценки состояния рубца на матке после кесарева сечения. // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина»*. – 2009. – №5. – С.175–180.
8. Шалашова Ю.В. К вопросу о психологических проблемах женщин, родивших с помощью кесарева сечения. // *Сибирский психологический журнал*. – 2001. – №14. – С.72–73. eLIBRARY ID: 26002197
9. Menacker F., Declercq E., Macdorman M.F. Cesarean delivery: background, trends, and epidemiology. // *Semin Perinatol.* – 2006. – V.30(5). – P.235–41. DOI: 10.1053/j.semperi.2006.07.002.
10. Gao L., Huang Z., Zhang X., Zhou N., Huang X., Wang X. Reproductive outcomes following cesarean scar pregnancy – a case series and review of the literature. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2016. – V.200. – P.102–107. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.039.
11. Ножничева О.Н., Семенов И.А., Беженарь В.Ф. Рубец на матке после операции кесарева сечения и оптимальный алгоритм диагностики его состояния. // *Лучевая диагностика и терапия*. – 2019. – №2. – С.85–90. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-2-85-90
12. Setubal A., Alves J., Osório F., Guerra A., Fernandes R, et al. Treatment for Uterine Isthmoele, A Pouchlike Defect at the Site of a Cesarean Section Scar. // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2018. – V.25(1). – P.38–46. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.09.022.
13. Ножничева О.Н., Беженарь В.Ф. Ниша рубца на матке после кесарева сечения – новая проблема репродуктивного здоровья женщины. // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2020. – Т.69(1). – С.53–62. DOI: 10.17816/JOWD69153-62

REFERENCES

1. Mudrov V.A., Mochalova M.N., Mudrov A.A. Features of women's vaginal delivery with uterine scar at present stage. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(1):26–37. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD67126-37.
2. Zhukovskiy Y.G. C-section in the 21st century: new answers. *Status Praesens*. 2012;1(07):32–36. (In Russ.). eLIBRARY ID: 28340447
3. Kostin I.N., Lavrov A.Y., Knyazev S.A., Smirnova T.V., Kuznetsova O.A. Intranatal risk factors and neonatal outcomes. *Herald RUDN. The series Medicine*. 2010;(6):71–75. (In Russ.)
4. Wood S, Cooper S, Ross S. Does induction of labour increase the risk of caesarean section? A systematic review and meta-analysis of trials in women with intact membranes. *BJOG*. 2014;121(6):674–85; discussion 685. DOI: 10.1111/1471-0528.12328
5. Ananth CV, Vintzileos AM. Trends in cesarean delivery at preterm gestation and association with perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):505.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.01.062.
6. Martynov S.A. Cesarean scar defects: diagnosis and treatment in non-pregnant women. *Gynecology*. 2020;22(3):6–10. (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200189
7. Kesova M.I., Bolotova O.V., Kan N.Y., Ordjonikidze N.V. Prognostic criteria of the cesarean scar status appraisal. *RUDN Journal of Medicine*. 2009;(5):175–180. (In Russ.).
8. Shalashova Y.V. To the question of the psychological problems of women who have given birth by caesarean section. *Siberian Journal of Psychology*. 2001;(14–15):72–73. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26002197
9. Menacker F, Declercq E, Macdorman MF. Cesarean delivery: background, trends, and epidemiology. *Semin Perinatol*. 2006;30(5):235–41. DOI: 10.1053/j.semperi.2006.07.002.
10. Gao L, Huang Z, Zhang X, Zhou N, Huang X, Wang X. Reproductive outcomes following cesarean scar pregnancy – a case series and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;200:102–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.039
11. Nozhnitseva O.N., Semenov I.A., Bezhenar V.F. The scar on the uterus after cesarean section and the optimal algorithm for diagnostics. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2019;(2):85–90. (In Russ.) DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-2-85-90
12. Setubal A, Alves J, Osório F, Guerra A, Fernandes R, et al. Treatment for Uterine Isthmoele, A Pouchlike Defect at the Site of a Cesarean Section Scar. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(1):38–46. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.09.022
13. Nojinceva O.N., Bejenar V.F. The isthmoele of the scar on the uterus after the caesarean section is a new problem of a woman's reproductive health. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(1):53–62. DOI: 10.17816/JOWD69153-62.

Информация об авторах

Галустян Марина Вадимовна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0002-0448-7923. E-mail: doctor.mar@mail.ru.

Information about the authors

Marina V. Galustyan, graduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology at the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-0448-7923. E-mail: doctor.mar@mail.ru.

Куценко Ирина Игоревна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-0938-8286. E-mail: bio2302@mail.ru.

Боровиков Игорь Олегович, д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0001-8576-1359. E-mail: bio2302@mail.ru.

Магай Антон Сергеевич, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-2910-8798. E-mail: anton. magai@mail.ru.

Вклад авторов

М.В. Галустян — разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

И.О. Боровиков — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

И.И. Куценко — окончательное утверждение версии для публикации;

А.С. Магай — получение и анализ данных.

Irina I. Kutsenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Kuban State Medical University. Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0003-0938-8286 E-mail: bio2302@mail.ru.

Igor O. Borovikov, Dr. Sci. (Med.), As. Prof. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Kuban State Medical University. Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0001-8576-1359. E-mail: bio2302@mail.ru.

Anton S. Magay, graduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology at the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0003-2910-8798. E-mail: anton. magai@mail.ru.

Authors contribution

Marina V. Galustyan — research design development, obtaining and analysis of the data, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

Igor O. Borovikov — research design development, obtaining and analysis of the data, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

Irina I. Kutsenko — final approval of the version for the manuscript;

Anton S. Magay — obtaining and analysis of the data.

Получено / Received: 27.01.2021

Принято к печати / Accepted: 01.02.2021

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 618.393-079.5

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-62-67

Морфологическая верификация причин первой неразвивающейся беременности

Е.Ю. Лебеденко¹, А.П. Милованов², Н.В. Саблина³, Т.В. Фокина², О.В. Гайда¹

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

²Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия

³Городская клиническая больница имени С.П. Боткина, Москва, Россия

Цель: сопоставить анамнестические данные о перенесенных воспалительных заболеваниях генитального тракта с результатами расширенного морфологического исследования вакуум-аспираатов полости матки при первой неразвивающейся беременности. **Материалы и методы:** I группа — 15 пациенток с первой неразвивающейся беременностью в сроках на 6–8-ой неделях гестации. У всех женщин отмечены эпизоды персистирующей вирусной инфекции: периодические герпетические высыпания на губах или половых органах, определение методом ПЦР в крови вируса простого герпеса (HSV), вируса папилломы человека (HPV) и цитомегаловируса (CMV). Исключены пациентки с привычным невынашиванием, анэмбрионией (по данным УЗИ), эндокринопатии, а также мужской фактор и другие причины ранней потери беременности. II группа — 20 здоровых женщин сопоставимого возраста, решившие прервать нежеланную беременность. Уровень иммуноэкспрессии интерферона альфа-2 (IFN альфа 2) исследовали в клетках вакуум-аспираатов (синцитиотрофобласте ворсин и его депортантах, в децидуальных клетках париетального эндометрия и маточно-плацентарной области) по 3-х балльной шкале. Расчет статистических данных выполняли на персональном компьютере с использованием программы «Microsoft excel 2011 для Mac» и статистической программы «Statistica». **Результаты:** в группе здоровых женщин основными продуцентами IFN альфа 2 стали синцитиотрофобласт ворсин и его депортанты, а также материнские децидуальные клетки в составе париетального эндометрия и маточно-плацентарной области. В основной группе диагностировано выраженное гематогенное инфицирование (микроабсцессы, васкулиты, лимфомакрофагальная инфильтрация) с дистрофией и некрозом децидуальных материнских клеток и вторичной патологией ворсин плацент, что привело к достоверному снижению иммуноэкспрессии IFN альфа 2 во всех изученных клетках. **Выводы:** отсутствие анамнестических данных о перенесенных урогенитальных инфекциях не исключает этиологическую роль воспалительного компонента в генезе неразвивающейся беременности. Первая репродуктивная потеря требует адекватной интерферонотерапии после операции и тщательного обследования семейной пары для уточнения доказательных причин первой репродуктивной потери.

Ключевые слова: первая неразвивающаяся беременность, missed abortion, IFN $\alpha 2$ дефицит, морфологическое исследование.

Для цитирования: Лебеденко Е.Ю., Милованов А.П., Саблина Н.В., Фокина Т.В., Гайда О.В. Морфологическая верификация причин первой неразвивающейся беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):62-67. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-62-67.

Контактное лицо: Лебеденко Елизавета Юрьевна, lebedenko08@mail.ru.

Morphological verification of the first missed abortion

E.Y. Lebedenko¹, A.P. Milovanov², N.V. Sablina³, T.V. Fokina², O.V. Gaida¹

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

²Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

³S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Objective. The study aimed to compare the level of IFN $\alpha 2$ immunoexpression in tissues obtained during medical abortion with the corresponding level of IFN $\alpha 2$ expression in a retained fetal egg tissues after the first missed abortion. The authors compared the anamnestic data on previous inflammatory diseases of the genital tract with the results of an extended morphological study of the material obtained during the evacuation of the contents of the uterine cavity during the first non-developing pregnancy in the first trimester. **Materials and methods.** The study included 15 patients with first-time missed abortions caused by a viral infection (6-8 weeks of pregnancy). All patients demonstrated either recurrent herpes simplex labialis/genitalis or PCR confirmed HSV, HPV, CMV. Exclusion criteria were recurrent miscarriage, blighted ovum, endocrinopathies, male factor infertility, and other causes of miscarriage. The comparison group included 20 women of the same age that chose to undergo a medical abortion. **Results.** In patients from the comparison group, the main producer of IFN $\alpha 2$ was syncytiotrophoblast as well as maternal decidual cells in the parietal endometrium and uteroplacental area. In the main group, manifested hematogenous infection (microabscesses, vasculitis, lymphocytic and macrophage infiltration) with dystrophy and necrosis of decidual maternal cells and secondary pathological changes in the placental villi were diagnosed, which led to a significant decrease in the IFN $\alpha 2$ immunoexpression in all the

studied cells. **Conclusion.** The lack of anamnestic data on previous urogenital infections does not exclude the etiological role of the inflammatory component in the genesis of non-developing pregnancy. First-time occurred pregnancy loss requires adequate post-operative interferon therapy and a thorough examination of a couple.

Keywords: first miscarriage, missed abortion, immunohistochemistry, IFN $\alpha 2$ deficiency, morphological study.

For citation: Lebedenko E.Y., Milovanov A.P., Sablina N.V., Fokina T.V., Gaida O.V. Morphological verification of the first missed abortion. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):62-67. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-62-67.

Corresponding author: Elena Yu. Lebedenko, lebedenko08@mail.ru.

Введение

Неразвивающаяся беременность (НБ) — осложнение, связанное с гибелью эмбриона, плода в полости матки. Термин «неразвивающаяся беременность», используемый в Российской практике, в англоязычных странах заменен на определение «несостоявшийся выкидыш» (*missed abortion*), что более точно отображает суть данной патологии — отсутствие прогрессирования беременности при задержке эмбриона (плода) в полости матки.

В современных акушерстве и гинекологии общепринятыми причинами репродуктивных потерь со стороны матери являются структурные аномалии матки, антифосфолипидный синдром, гормональные и метаболические нарушения. Генетические нарушения провоцируют 50–60% репродуктивных потерь на ранних сроках [1]. Роль соматических заболеваний матери как причин прерывания беременностей преимущественно возрастает во втором и третьем триместрах беременности. В 26–40% случаев причины несостоявшегося выкидыша считаются неизвестными.

Следует отметить, что сложившаяся концепция значимой роли хромосомных аномалий как главной причины гестационных потерь I триместра беременности сформировала у клиницистов пассивную позицию, которая даже при отсутствии в эмбриональных клетках хромосомных нарушений не побуждает клинициста к верификации других причин репродуктивной неудачи. В результате стремление семейной пары в ближайшие сроки после первой потери беременности раннего срока реализовать свою репродуктивную функцию на фоне отсутствия у акушеров-гинекологов настороженного отношения к первой репродуктивной неудаче переводит акушерскую ситуацию в привычное невынашивание.

Удельный вес НБ в структуре репродуктивных потерь варьируется, но остаётся на довольно высоком уровне — 10–20%. По данным А.П. Милованова и О.Ф. Серовой (2011), среди потерь I триместра НБ составила 4–10% всех подтвержденных беременностей [2]. При этом из 180 обследованных женщин с НБ у 108 (60%) выявлены воспалительные (чаще всего — вирусные) причины при наличии субхронических форм или вирусоносительства. В абортном материале фиксировано сочетание париетального и базального децидуита, васкулитов, микроабсцессов и других признаков вирусного поражения клеток.

Таким, образом, при подтверждении факта НБ наиболее информативными способами выяснения её причин является подробное уточнение анамнестических данных и развернутое морфологическое исследование эвакуированного содержимого полости матки [3, 4].

Цель исследования — сопоставить анамнестические данные о перенесенных воспалительных заболеваниях генитального тракта с результатами расширенного морфологического исследования вакуум-аспираатов полости матки при первой неразвивающейся беременности.

Материалы и методы

I группу составили 15 нерожавших женщин (средний возраст — $29,4 \pm 2,3$ года) с первой НБ в сроках 6–8 недель, диагностированной методом прогрессивной оценки динамики уровня β -ХГЧ крови, а также методом ультразвукового исследования. Группу сравнения (II) составили 20 здоровых женщин сопоставимого возраста ($27,1 \pm 3,1$ года), пожелавшие прервать непланируемую беременность путем искусственного аборта на том же сроке.

Критериями исключения служили роды в анамнезе, привычное невынашивание, неразвивающаяся беременность по типу анэмбрионии, а также связанная с эндокринопатиями и нарушениями гемостаза, хирургическими вмешательствами на матке, шейке матки.

В обеих группах пациенток опорожнение полости матки осуществляли в гинекологическом отделении ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина (Москва) вакуум-аспирацией (методом, регламентированным Приказом № 572н, а также руководством ACOG (2015) [5]), аппаратом Eschmann VP 35 (Великобритания) при отрицательном давлении 80 кПа или пластиковым аспиратором объемом 60 мл с использованием одноразовых пластиковых канюль без предварительного расширения шейки матки с внутривенным обезболиванием.

Сбор инфекционного анамнеза, а также результатов предыдущих клинико-лабораторных исследований проводился по специально разработанной анкете.

В НИИ морфологии человека (г. Москва) из вакуум-аспираатов готовили гистологические срезы и окрашивали их гематоксилином и эозином. После просмотра в микроскопе «Leica 2500» (Германия) отбирали блоки с ворсинами плаценты, париетальным эндометрием, а также маточно-плацентарной области, то есть места соединения ворсин со стенкой матки. Из этих блоков делали дополнительные срезы и после их депарафинизации помещали на предметные стекла с полилизинным покрытием. Демаскировку антигенов проводили в СВ печи в течение 20 минут в цитратном буфере (pH 6,0). С помощью иммунопероксидазной технологии использовали следующие антитела: 1) поликлональное антитело против IFN $\alpha 2$ с оценкой степени иммуноэкспрессии: 1 балл — светло-коричневое окрашивание цитоплазмы клеток, 2 балла — коричневое, 3 балла — темно-коричневое; 2) моноклональное кроличье антитело против виментина (Vimentin

EP21) для определения децидуальных стромальных клеток; 3) моноклональное кроличье антитело против гранзима Б (Granzyme B) — маркер маточных натуральных киллеров. Для визуализации результатов иммунореакции использована система детекции. Проводили отрицательные реакции на используемые реагенты.

Статистическую обработку балльной оценки иммуноэкспрессии IFN α 2 осуществляли с использованием критерия сравнения Манна-Уитни.

Результаты

При подробном исследовании инфекционного анамнеза пациенток I группы установлено, что четыре пациентки (26,7%) перенесли острые воспалительные заболевания бактериальной этиологии только во время данной беременности, диагностированной как неразвивающаяся. У остальных (73,3%) анамнестические данные свидетельствовали о перенесенных острых вирусных заболеваниях во время беременности: острая герпесвирусная и острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Также у данных пациенток до наступления беременности методом ПЦР однократно выявляли в крови HSV-2 — 40,0%, СМЛ — 26,6%, вирус краснухи — 26,6% и бактериальные агенты — 26,6%. 7 пациенток (46,7%) перенесли острые воспалительные заболевания вирусной и бактериальной этиологии.

Результаты гистологического исследования вакуум-аспираатов полости матки пациенток I группы показали, что у всех пациенток обнаружены выраженные признаки гематогенного инфицирования, в частности микроабсцессы, васкулиты, лимфомакрофагальная инфильтрация в париетальном эндометрии и маточно-плацентарной области, демонстрирующие картину острого или хронического эндометрита. При этом маркеры вирусного поражения эндометрия диагностированы у каждой второй пациентки (50%). В 7 случаях (46,7%) в эндометрии визуализировались признаки базального децидуита с микроабсцессами. Нарушения локального гемостаза в виде микротромбозов артерий выявлены в 11 случаях

(73,3%). При этом ни у одной пациентки, вошедшей в исследование, нарушений свертывающей системы крови ранее диагностировано не было. В 12 из 15 случаев (80%) выявлены реологические нарушения по типу развития ретрохориальной гематомы различных сроков давности.

Сопоставление анамнестических данных о перенесенных инфекционно-воспалительных заболеваниях с результатами цитоморфологического исследования показало следующее. У 11 (73,3%) пациенток причиной НБ являлось локальное воспаление, возникшее путем восходящего или гематогенного инфицирования, которое при погружении бластоцисты в эндометрий и формировании хориального мешка повредило эпителициты желез, децидуальные клетки и инвазирующий цитотрофобласт.

У четырех женщин (26,7%), не имевших инфекционного анамнеза, морфологические признаки воспаления на фоне пролиферации эпителия с клеточной инфильтрацией стромы интерпретированы как следствие воспалительной реакции, возникшей в результате задержки погибшего плодного яйца в полости матки и отторжения ворсин хориона. У данных пациенток были выявлены неинфекционные факторы, обусловившие раннюю потерю плода, имеющие алло / аутоиммунную природу (аномальная активность естественных киллеров (NK-клеток), наличие аллоиммунных антител, HLA-несовместимость партнеров, тромбофилические состояния).

При гистологическом исследовании 20 вакуум-аспираатов пациенток II группы отсутствовали признаки воспалительной реакции (децидуальная ткань, ворсины хориона, прогрессирующая маточная беременность), что соответствовало отсутствию анамнестических данных о перенесенных бактериальных и вирусных инфекционных заболеваниях до и в течение беременности.

Если принимать во внимание данные некоторых авторов о роли инфекционных агентов как пускового механизма в последующей индукции аутоиммунных реакций эндометрия [6], развития вторичных иммунодефицитных и иммуносупрессивных состояний, представляло определенный интерес сопоставление уровней иммуно-

Таблица / Table 1

Балльная оценка иммуноэкспрессии IFN α 2 в клетках вакуум-аспираатов медицинских аборт (МА) и неразвивающейся беременности (НБ)
Scoring of IFN α 2 immunoexpression in medical abortion (MA) and first occurred missed abortion caused by inflammation (NB) cells

Исследуемые группы / Study groups	Выраженность иммуноэкспрессии IFN α 2 в клетках (баллы) / The severity of IFN α 2 immunoexpression in cells (points)			
	Синцитиотрофобласт ворсин / Syncytiotrophoblast villi	Депортанты / Deportants	Децидуальные клетки / Decidual cells	
			Париетальный эндометрий / Parietal endometrium	Маточно-плацентарная область / Uteroplacental region
I группа / 1 st group	1,88 $\pm$ 0,25*	2,06 $\pm$ 0,24*	2,03 $\pm$ 0,28*	1,85 $\pm$ 0,20*
II группа / 2 nd group	2,44 $\pm$ 0,32	2,66 $\pm$ 0,26	2,28 $\pm$ 0,21	1,63 $\pm$ 0,27

Примечание: * — $p < 0,001$ (критерий сравнения Манна-Уитни).

экспрессии интерферона альфа-2 (IFN α 2) в клетках вакуум-аспираатов после первой НБ в сроках 6–8 недель с такими же во II группе (медицинских аборт) .

Основным объектом иммуногистохимического исследования стали клетки, продуцирующие IFN α 2. При балльной оценке достоверно более низкой была иммуноактивность всех клеток, продуцентов IFN α 2 в группе пациенток с НБ (I группа) (табл. 1).

Иммуногистохимически воспалительная инфильтрация характеризовалась микроабсцессами в маточно-плацентарной области с сохранением IFN α 2 продуцирующих клеток только в зоне пограничного слоя фибриноида (слева) и гибелью децидуальных клеток в зоне воспаления (рис. 1). Выявляли сближение ворсин возле стенки хориального мешка, уменьшение числа депортантов, в межворсинчатом пространстве определялся истонченный синцитиотрофобласт при сниженной иммуноэкспрессии IFN α 2, в строме — васкулогенез отсутствовал (рис. 2 и рис. 3).

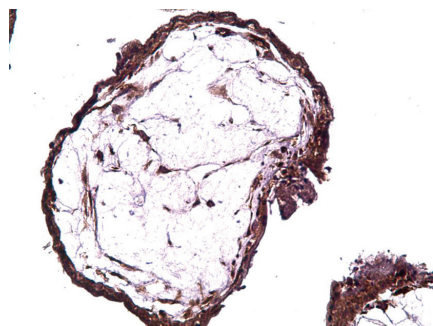


Рисунок 1. НБ (7 нед п.о.): микроабсцесс в маточноплацентарной области, сохранение IFN α 2-продуцирующих клеток только в зоне пограничного слоя фибриноида (слева) и гибель децидуальных клеток в зоне воспаления, иммуногистохимия, x100.

Figure 1. Occurred missed abortion (7 weeks bp): microabscess in the uteroplacental region, retention of IFN α 2-producing cells only in the zone of the fibrinoid boundary layer (left) and death of decidual cells in the inflammation zone, immunohistochemistry, x100.

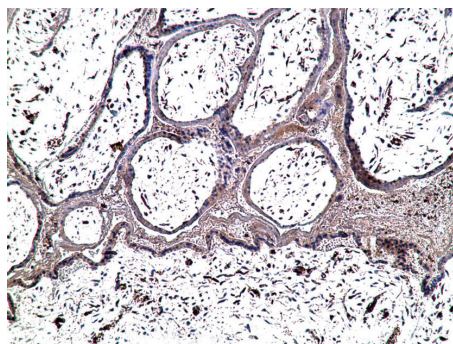


Рисунок 2. НБ (6 нед): ворсина плаценты с истонченным синцитиотрофобластом при сниженной иммуноэкспрессии IFN α 2, в строме — отсутствие васкулогенеза, x200.

Figure 2. Occurred missed abortion (6 weeks): placental villi with thinned syncytiotrophoblast with reduced immunorexpression of IFN-2, in the stroma absence of vasculogenesis, x200.

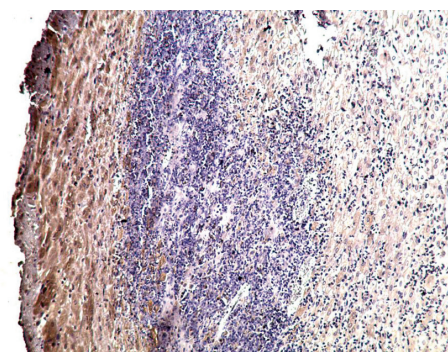


Рисунок 3. НБ (8 нед): сближенные ворсины возле хориального мешка (внизу), отсутствие иммуноэкспрессии IFN α 2, в строме — отдельные плацентарные макрофаги, x200.

Figure 3. Occurred missed abortion (8 weeks): contiguous villi near the chorionic sac (bottom), lack of immunoexpression of IFN-2, in the stroma individual placental macrophages, x200.

При иммуногистохимическом исследовании клеток пациенток II группы максимальная экспрессия IFN α 2 обнаружена в покровном эпителии ворсин плаценты-синцитиотрофобласте, а также в его производных частях — депортантах (рис. 4).

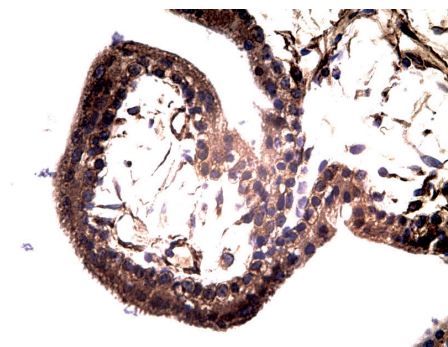


Рисунок 4. Артифициальный аборт — вакуум-аспирация (6 нед): ворсины плаценты с толстым синцитиотрофобластом и выраженной экспрессией IFN α 2, в строме — интенсивный васкулогенез, иммуногистохимия, x 200.

Figure 4. Artificial abortion — vacuum aspiration (6 weeks): placental villi with thick syncytiotrophoblast and pronounced expression of IFN-2, in the stroma intense vasculogenesis, immunohistochemistry, x 200.

Выраженная иммунореакция (3 балла) была видна в цитоплазме и поверхностной щеточной кайме синцитиотрофобласта. Кроме того, характерными стали боковые выпячивания эпителия с множеством ядер в общей цитоплазме. Связи депортантов с синцитиотрофобластом постепенно истончались, и они оказывались в межворсинчатом пространстве, в венозных коллекторах.

Визуализированные ворсины плаценты отличались толстым синцитиотрофобластом и выраженной экспрессией IFN α 2, в строме обнаруживали интенсивный васкулогенез (рис. 5).

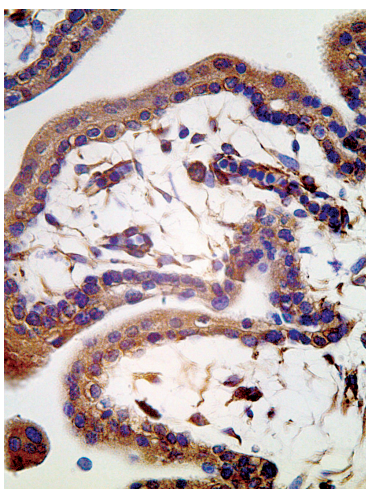


Рисунок 5. Артифициальный аборт — вакуум-аспирация (7 нед): полноценные ворсины возле хориального мешка, иммуноэкспрессия IFNα2 в синцитиотрофобласте и стромальных сосудах (ангиогенез), иммуногистохимия, x 200.

Figure 5. Artificial abortion — vacuum aspiration (7 weeks): full-fledged villi near the chorionic sac, immunorexpression of IFNα2 in syncytiotrophoblast and stromal vessels (angiogenesis), immunohistochemistry, x 200.

Обсуждение

Проведённое сравнение иммуноэкспрессии IFNα2 между пациентками после первой НБ (I группа) и здоровыми женщинами с медицинскими абортами (II группа) подтвердило достоверный дефицит интерферонотрофобласта в материнских децидуальных клетках и плацентарных структурах — синцитиотрофобласте и его депортантах. При физиологическом развитии беременности в I триместре у пациенток II группы зарегистрирована существенная продукция IFNα2 синцитиотрофобластом ворсин и его депортантами с доставкой в материнский организм, а также материнскими децидуальными клетками в составе париетального эндометрия и маточно-плацентарной области.

Нет сомнений в том, что этот феномен причинно связан с массивным воспалительным процессом в париетальном эндометрии и маточно-плацентарной области, а также с дистанционным эффектом местных факторов воспаления матери на ворсины плаценты, в том числе цитотоксическое действие маточных клеток-киллеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Серов В.Н. Выкидыши в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (протокол лечения). – 2016.
2. Милованов А.П. Серова О.Ф. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности. – М. Студия МДВ; 2011.
3. Ранние сроки беременности. Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М.; 2005.
4. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. – М.: Медицина; 1999.
5. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Э.

Заключение

Полученные данные коррелируют с общепринятой на международном конгрессе FIGO 2006 г. ассоциацией неразвивающейся беременности и хронического эндометрита [10]. Однако рутинное назначение антибиотиков каждой пациентке с НБ без доказанного причинно-значимого инфекта необходимо признать нерациональным, поскольку применение химиопрепаратов при асептическом воспалении может усилить иммунодепрессию и усугубить структурно-функциональные нарушения эндометрия.

Полученные результаты убеждают в необходимости пересмотра сформировавшегося среди акушеров-гинекологов стереотипа рассматривать первую НБ как спорадический элемент естественного отбора. Целесообразным подходом к профилактике последующего привычного невынашивания беременности среди пациенток, имеющих первую НБ в анамнезе, следует считать формирование группы высокого риска повторных репродуктивных неудач. При подтверждении вирус-ассоциированной воспалительной причины первой НБ необходимо проводить адекватную интерферонотерапию в послеоперационном периоде и аналогичную прегравидарную подготовку к следующей беременности.

Активное выявление анамнестических данных о персистирующей вирусной инфекции позволяет верифицировать её этиологическую роль в генезе НБ, заключающуюся в развитии морфофункциональных изменений эндометрия, сопровождающихся нарушением нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани, нарушением имплантации, трофики и ранней потере эмбриона. Необоснованное проведение антибиотикотерапии препаратами широкого спектра действия в рамках реабилитации после НБ оставляет в «тени» истинные этиологические факторы и механизмы остановки развития беременности. Сопоставление данных инфекционного анамнеза с развернутым морфологическим исследованием уточняет цели последующей прегравидарной подготовки при планировании беременности, обосновывает целесообразность и спектр дополнительных диагностических мер для профилактики повторных ранних репродуктивных потерь.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

REFERENCES

1. Adamyan L.V., Serov V. N. Miscarriage in early pregnancy: diagnosis and management tactics. Clinical guidelines (treatment protocol). 2016. (In Russ.)
2. Milovanov A.P. Serova O.F. Causes and differential treatment of early miscarriage. M. Studio MDV; 2011. (In Russ.)
3. Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A., Eds. Early pregnancy. M; 2005. (In Russ.)
4. Milovanov A.P. Pathology of the mother-placenta-fetus system. M.: Medicine; 1999. (In Russ.)
5. Ailamazyan E. K., Kulakov V. I., Radzinsky V. E., Savelyeva G. M., eds. Obstetrics. National leadership. 2014. (In Russ.)

- К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. - 2014.
- Радзинский В.Е., Запелтова Е.Ю., Мисник В.В. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. // *Акуш. и гин.* - 2005. - №6. - С.24-29. eLIBRARY ID: 9141156
 - Милованов А.П., Волощук И.Н. Депортированный синцитиотрофобласт и плацентарные микрочастицы в организме матери при нормальной беременности и преэклампсии (28 лет спустя). // *Архив патологии.* - 2017. - №79(1). - С: 61-7. DOI: 10.17116/patol201779161-67
 - Papadopoulos N, Simopoulos C, Karamanidis D, Kotini A, Tamiolakis D. Large granular lymphocytes activity in women with spontaneous abortions during the 1st trimester of gestation. .. *Panminerva Med.* - 2002. - V. 44(4). - P. 343-347.
 - Lambropoulou M. Tamiolakis N. Venizelos J., Liberis V., Galazios G., et al. Imbalance of mononuclear cell infiltrates in the placental tissue from after spontaneous abortion versus therapeutic termination from 8th to 12th weeks of gestational age. // *Clin. Exp. Med.* - 2006. - V. 6(4). - P.171- 176. DOI: 10.1007/s10238-006-0111-x.
 - ACOG's Guide to Managing Miscarriage: Follow Patient Preference. Updated clinical management of early pregnancy loss focuses on patient choice. Gupta S. Ed. - Medpageto- day, 04.22.2015.
 - Radzinsky V.E., Zapertova E.Yu., Misnik V.V. Genetic and immunological aspects of habitual miscarriage. *Akush. and gin.* 2005;6:24-29. (In Russ.). eLIBRARY ID: 9141156
 - Milovanov A.P., Voloshchuk I.N. Deported syncytiotrophoblast and placental microparticles in the mother's body during normal pregnancy and preeclampsia (28 years later). *Archive of pathology.* 2017;79(1): 1-6. (in Russ.). DOI: 10.17116/patol201779161-67
 - Papadopoulos N, Simopoulos C, Karamanidis D, Kotini A, Tamiolakis D. Large granular lymphocytes (LGLS) activity in women with spontaneous abortions during the 1st trimester of gestation. *Panminerva Med.* 2002;44(4):343-7. PMID: 12434116.
 - Lambropoulou M, Tamiolakis D, Venizelos J, Liberis V, Galazios G, et al. Imbalance of mononuclear cell infiltrates in the placental tissue from foetuses after spontaneous abortion versus therapeutic termination from 8th to 12th weeks of gestational age. *Clin Exp Med.* 2006;6(4):171-6. DOI: 10.1007/s10238-006-0111-x
 - Gupta S., ed. ACOG's Guide to Managing Miscarriage: Follow Patient Preference. Updated clinical management of early pregnancy loss focuses on patient choice. Medpageto- day, 04.22.2015.

Информация об авторах

Лебеденко Елизавета Юрьевна, д.м.н, доц., профессор кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-2602-1486. E-mail: lebedenko08@mail.ru.

Милованов Андрей Петрович, д.м.н., проф., главный научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-8804-0258. E-mail: a_p_milovanov@mail.ru.

Саблина Наталья Валерьевна, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения ГБУ здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия. ORCID:0000-0002-8068-120X. E-mail: natalie_sablina@yahoo.de.

Фокина Татьяна Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека, Москва, Россия, ORCID:0000-0002-2467-7660, тел: 8 (499) 129-2501.

Гайда Оксана Владимировна, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-6966-1793. E-mail: gajdaoksana@mail.ru.

Вклад авторов

Вклад авторов в написании работы равнозначный.

Получено / Received: 01.02.2021

Принято к печати / Accepted: 09.02.2021

Information about the authors

Elizaveta Yu. Lebedenko, Dr.Sci. (Med.), associate professor, professor of the Department of obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-2602-1486. E-mail: lebedenko08@mail.ru.

Andrey P. Milovanov, Dr. Sci. (Med.), Head Researcher Reproduction Pathology Laboratory, Research Institute of Human Morphology. ORCID: 0000-0001-8804-0258. E-mail: a_p_milovanov@mail.ru.

Natalya V. Sablina, obstetrician-gynecologist, gynecologic department, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-8068-120X. E-mail: natalie_sablina@yahoo.de

Tatyna V. Fokina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher Reproduction Pathology Laboratory, Research Institute of Human Morphology. ORCID: 0000-0002-2467-7660.

Gaida Oksana Vladimirovna, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-6966-1793. E-mail: gajdaoksana@mail.ru.

Authors contribution

The contribution of the authors in writing the work is equivalent.

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 612.017.1:616-092.9:547.995.15

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-68-73

Дискоординация процессов активации и супрессии иммунокомпетентных клеток при мезотерапии гиалуроновой кислотой

Л.П. Сизякина, А.И. Сергеева, И.И. Андреева

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

Цель: оценить динамику системного иммунного реагирования пациентов при мезотерапии гиалуроновой кислотой (ГК). **Материалы и методы:** группу наблюдения составили 26 женщин, впервые выполняющих мезокоррекцию препаратами на основе гиалуроновой кислоты (ГК). Инъекции низкомолекулярной ГК проводились по стандартным методикам курсом 5 процедур с интервалом в 14 дней. До начала проведения и через две недели по окончании курса были исследованы параметры врожденного и адаптивного иммунного ответа. Состояния кожи оценивали методом дерматоскопии с использованием аппарата Aramo Smart Lite 300. **Результаты:** клинический эффект курса процедур отразился в субъективном улучшении внешнего вида и подтвержден аппаратным анализом, зафиксировавшим повышение увлажненности, выравнивание рельефа и уменьшение глубины морщин. По окончании курса процедур по сравнению с исходными данными выявлено перераспределение популяций лимфоцитов в сторону натуральных киллеров и В-лимфоцитов при снижении общего числа Т-клеток. При этом усилена антителопродукция иммуноглобулинов классов М и G и снижено сывороточное содержание Ig A и IgE, увеличено количество как Т-эффекторов, так и Т-лимфоцитов с иммуносупрессивной активностью. Изменения в системе нейтрофилов характеризуются угнетением продукции активных форм кислорода, а динамика экспрессии Toll-подобных рецепторов клетками моноцитарного ряда неоднозначна. **Заключение:** результаты исследования подтверждают активное вовлечение в реализуемый косметический эффект факторов врожденного и адаптивного системного ответа, что сразу по окончании процедур мезотерапии ГК проявляется в системных дисрегуляторных иммунных изменениях.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, врожденный и адаптивный иммунный ответ, мезотерапия.

Для цитирования: Сизякина Л.П., Сергеева А.И., Андреева И.И. Дискоординация процессов активации и супрессии иммунокомпетентных клеток при мезотерапии гиалуроновой кислотой. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):68-73. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-68-73.

Контактное лицо: Ирина Ивановна Андреева, iai3012@rambler.ru.

Discoordination of the processes of activation and suppression of immunocompetent cells during mesotherapy with hyaluronic acid

L.P. Sizyakina, A.I. Sergeeva, I.I. Andreeva

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

Objective. The study aimed to assess the dynamics of the systemic immune response in patients during mesotherapy with hyaluronic acid (HA). **Materials and methods.** The observation group included 26 women who received the first-time mesocorrection with drugs based on hyaluronic acid (HA). Injections of low molecular weight HA were carried out according to standard methods in a course of 5 procedures with an interval of 14 days. The parameters of the innate and adaptive immune response were studied before and two weeks after the end of the course. The skin condition was assessed by dermatoscopy (Aramo Smart Lite 300, Southern Korea). **Results.** The clinical effect of the course of procedures was reflected in the subjective improvement in the appearance. The improvement was confirmed by hardware analysis, which recorded an increase in hydration, a smoothing of the skin relief, and a decrease in the depth of wrinkles. At the end of the course, redistribution of lymphocyte populations towards natural killer cells and B-lymphocytes was revealed with a decrease in the total number of T cells. The antibody production of immunoglobulins of classes M and G was increased, the serum content of Ig A and IgE was reduced, the number of both T-effectors and T-lymphocytes with immunosuppressive activity increased. Changes in the neutrophil system were characterized by the inhibition of the production of reactive oxygen intermediates; the dynamics of the expression of Toll-like receptors by monocytes was ambiguous. **Conclusion.** The results of the study confirmed the active involvement of the factors of innate and adaptive systemic response in the cosmetic effect, which manifested itself immediately after mesotherapy as systemic dysregulatory immune changes.

Keywords: hyaluronic acid, innate and adaptive immune response, mesotherapy.

For citation: Sizyakina L.P., Sergeeva A.I., Andreeva I.I. Discoordination of the processes of activation and suppression of immunocompetent cells during mesotherapy with hyaluronic acid. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):68-73. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-68-73.

Corresponding author: Irina I. Andreeva, iai3012@rambler.ru.

Введение

Наше время характеризуется интенсивным развитием эстетической медицины, целью которой является коррекция внешних данных человека с помощью медицинских методик [1, 2]. Отличительной особенностью является не только многообразие методов и технологий, но и тот факт, что их практическое использование значительно опережает теоретическое обоснование механизмов действия. В этом аспекте одну из ведущих позиций с точки зрения массовости практического использования занимает мезотерапия гиалуроновой кислотой (ГК) [3, 4]. Сама технология, заключающаяся в нарушении состояния кожи путем инъекционного воздействия, а также введение ГК, заведомо обладающей выраженными иммуностимулирующими свойствами, предполагает вовлечение иммунной системы в обеспечение эффекта процедуры. Так, известна амбивалентность эффектов ГК, высокомолекулярный её вариант оказывает противовоспалительный, ранозаживляющий и, соответственно, иммуносупрессивный эффекты, тогда как низкомолекулярные фрагменты обладают стимулирующими свойствами посредством воздействия на паттернраспознающие рецепторы, что приводит к запуску сигнальных путей синтеза провоспалительных медиаторов [5]. При этом сведения, имеющиеся в современной литературе, разрозненны, посвящены, как правило, характеристике отдельных факторов иммунного ответа, не содержат анализа многокомпонентного участия и взаимодействия реакций врожденного и адаптивного иммунитета пациентов. Это обстоятельство определяет цель проведенного исследования.

Цель исследования — оценить динамику системного иммунного реагирования пациентов при мезотерапии гиалуроновой кислотой.

Материалы и методы

Группу наблюдения составили 26 человек (женщины, средний возраст 45 ± 10 лет), впервые выполняющие мезокоррекцию препаратами на основе ГК. Критериями исключения, помимо проведения процедуры в прошлом, стали приём заместительной гормональной терапии, комбинированных оральных контрацептивов, острая инфекционная патология, сопутствующая соматическая патология в стадии субкомпенсации или декомпенсации, беременность и лактация. Клиническое исследование выполнено в соответствии «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Все

пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным Локальным Независимым Этическим Комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ (протокол № 19/19 от 03.10.19). Инъекции низкомолекулярной ГК проводились по стандартным методикам курсом 5 процедур с интервалом в 14 дней. До начала проведения процедур и через две недели по окончании курса были исследованы параметры врожденного и адаптивного иммунного ответа, включающие определение экспрессии лимфоцитами CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, внутриклеточного содержания Foxp3, экспрессию TLR2, TLR4, TLR9 на моноцитах периферической крови. Кислородзависимую метаболическую активность нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте. Содержание сывороточных иммуноглобулинов класса A, M, G — в реакции радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини, уровень IgE — методом ИФА. Оценку состояния кожи (увлажненность, глубина заломов и морщин) проводили на аппарате Aramo Smart Lite 300. Исследования осуществляли в ООО «Клиника Екатеринбургская», ООО «Сеть европейских лабораторий». Статистическая обработка данных выполнялась в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Результаты представлены в виде центральной тенденции медианы и межквартильного размаха (25 и 75 процентиля), в тексте обозначены как Me [LQ; UQ]. Сравнение медиан групп проводилось с помощью критерия Вилкоксона для связанных выборок. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Объективным отражением субъективного восприятия эффекта проведенного курса процедур мезотерапии ГК стал анализ результатов дерматоскопии пациентов с использованием аппарата Aramo Smart Lite 300. При сопоставлении таких параметров, как увлажненность и рельеф кожи, оценённых до начала процедур и через две недели по окончании курса было зафиксировано повышение параметров увлажненности с 53% до 87% и уменьшение рельефа кожных заломов и морщин с 74% до 45%. Изменения иммунного реагирования пациентов нашли своё отражение уже на уровне лейкопоза в виде статистически достоверного снижения общего количества лейкоцитов (до инъекций $6.65 \times 10^9/\text{л}$ [5.2;7.9]; после — $6.25 \times 10^9/\text{л}$ [5.2;7.4], $p = 0.003$) при нарастании относительных цифр количества лимфоцитов (до инъекций 32,5% [27;35], после — 36,5% [30;42], $p = 0.005$). Анализ показателей, характеризующий функционирование факторов врожденного иммунитета, показал, что

в сравнении с данными до процедур по окончании курса мезотерапии изменения затронули все охарактеризованные компоненты. В частности, зафиксировано увеличение в периферической циркуляции количества натуральных киллеров, причём этот факт отражен не только в относительных, но и в абсолютных значениях: $CD16^+$,% до терапии 11 [10;12], после — 12 [11;15], $p = 0.004$; $CD16^+$, $10^9/л$ до терапии 0.25 [0.17;0.28], после — 0.27 [0.22;0.34], $p = 0.002$. Функциональный потенциал нейтрофилов периферического кровотока, наоборот, снижался, что документирует снижение их кислородпродуцирующей активности, нашедшее свое отражение в значениях НСТ-теста. Следует отметить, что наиболее показателен этот факт для стимулированного варианта (НСТ ст., у.е. 13 [11;7] и 11 [8;8], $p=0.0003$), тогда как спонтанная продукция активных форм кислорода меняется менее значимо (НСТ сп. до процедур 9.5 [7;10], после — 8.0 [7;9], $p=0.035$). Неоднозначный эффект курс мезотерапии ГК оказал на экспрессию разных вариантов Toll-подобных рецепторов клеток моноцитарного ряда. Так, для TLR 2 и TLR 9 зафиксировано увеличение числа моноцитов периферической крови, несущих данные структуры, как в относительном, так и в абсолютном вариантах определения: $CD14^+282^+$,% 3.31 [2.44;4.72] и 3.92 [2.73;4.54], $p = 0.016$; $CD14^+282^+$, $10^9/л$ 0.061 [0.045;0.11] и 0.069 [0.048;0.11], $p = 0.008$; $CD 14^+289^+$,% 3.35 [2.8;5.6] и 3.9 [3.1;5.2], $p = 0.003$; $CD 14^+289^+$, $10^9/л$ 0.074 [0.06;0.11] и 0.091[0.067;0.12], $p = 0.004$. В то же время способность к распознаванию паттернов через TLR 4, наоборот, снижалась, о чём свидетельствует уменьшение значения относительного количества TLR 4⁺-моноцитов ($CD14^+284^+$,% 3.7 [2.2;5.1] и 3.15 [2.05;4.7], $p = 0.016$), хотя в абсолютном исчислении статистически достоверных отличий не зафиксировано.

Динамика изменений количественных и функциональных показателей факторов адаптивного иммунитета после курса мезотерапии ГК в сравнении с данными до манипуляций отмечена и для клеточного, и для гуморального компонентов. Так, у пациентов зафиксировано снижение относительного числа зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$,% 69 [62;71] и 64.5 [57;70], $p < 0.0001$), однако изменения дифференцировки лимфоидного ростка обеспечили отсутствие достоверных различий в абсолютном количестве периферических Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $10^9/л$ 1.39 [1.11;1.66] и 1.38[1.12;1.6], $p=0.9$). Такая же особенность отличает и Т-хелперную субпопуляцию: статистически достоверное снижение относительного количества общего числа $CD4^+$ -лимфоцитов (37 [35;41]% до и 34 [32;37]% после, $p = 0.0004$) и отсутствие достоверных изменений в циркулирующем пуле иммунокомпетентных клеток ($CD4^+$, $10^9/л$ 0.76 [0.66;0.93] и 0.74 [0.62;0.91], $p = 0.65$). Заслуживает внимание факт значимого увеличения и в относительном, и в абсолютном исчислениях количества Т-лимфоцитов, составляющих $CD8^+$ -субпопуляцию, обеспечивающих реализацию цитотоксических эффектов клеточного звена адаптивной защиты: $CD8^+$,% 32 [29;35] и 34 [32;37], $p = 0.0001$; $CD8^+$, $10^9/л$ 0.63 [0.53;0.84] и 0.74 [0.57;0.89], $p =$

0.004. Кроме отмеченных количественных изменений зафиксирована динамика функциональных показателей Т-клеточного иммунного ответа, а именно рост и в относительном ($CD3^+CD25^+$,% 6 [5;7] и 7 [7;8], $p = 0.002$), и в абсолютном содержаниях ($CD3^+CD25^+$, $10^9/л$ 0.13 [0.097;0.16] и 0.15 [0.12;0.19], $p = 0.001$) количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих $CD25$, рецептор, ответственный за активацию внутриклеточных сигнальных путей, опосредованных универсальным иммуностимулятором ИЛ-2. Ещё один функциональный показатель, связанный с регуляцией активационного потенциала иммунного ответа, показал динамическое изменение в процессе мезотерапии ГК. Было зафиксировано увеличение относительного числа периферических Т-регуляторных лимфоцитов, имеющих фенотип $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ и, согласно современным представлениям, ответственных за иммуносупрессию (4.75[4.1;6.1] и 4.9[4.3;6.7], $p = 0.038$). Однако в абсолютном исчислении отмеченная динамика не получила статистического подтверждения, хотя тенденция прослеживается ($CD4^+CD25^+Foxp3^+$, $10^9/л$ 0.11 [0.071;0.12] и 0.11 [0.085;0.14], $p = 0.11$). В гуморальном звене адаптивного иммунитета отмечалось увеличение в циркулирующем пуле иммунокомпетентных клеток и относительного ($CD19^+$,% 22.5 [22; 24] и 25 [23; 26], $p < 0.0001$), и абсолютного ($CD19^+$, $10^9/л$ 0.49 [0.4; 0.57] и 0.52 [0.42; 0.65], $p = 0.001$) содержания В лимфоцитов. Следует отметить не только усиление дифференцировки в сторону количества предшественников антителопродукции, но и активацию синтеза иммуноглобулинов классов М (IgM ,г/л до 1.38 [1.13; 2.11], после — 2.13 [1.31; 2.76], $p = 0.004$) и G (IgG 15.4 [13.5; 18] и 17.1 [13.7; 19], $p = 0.007$). При этом обращает на себя внимание факт обнаружения статистически достоверного уменьшения сывороточных уровней IgA (IgA , г/л до — 2.42 [1.2;3.2], после — 1.39 [0.99;2.7], $p = 0.0002$) и IgE (IgE , МЕ/мл 12.8 [7;30] и 9[6;20], $p = 0.0009$). Следует также отметить и статистически достоверное увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК, у.е. 11.9 [10.8;16] и 12.9 [11.1;18.8], $p = 0.019$).

Обсуждение

Мезотерапия представляет собой курсовое внутридермальное введение различных препаратов, в описываемом случае (низкомолекулярной ГК) для достижения косметического эффекта за счёт улучшения свойств кожи в месте воздействия. Полученные результаты свидетельствуют о том, что все участники наблюдения достигли желаемых целей, это не только отразилось в субъективном улучшении внешнего вида, но и получило подтверждение в аппаратном анализе результатов дерматоскопии, зафиксировавшем повышение увлажнённости, выравнивание рельефа и уменьшение глубины морщин. Закономерно предположение об участии иммунной системы кожи в реализации полученного эффекта в связи с иммуотропными свойств ГК. Ввиду того что SALT (skin-associated lymphoid tissue — лимфоидная ткань, ас-

социированная с кожей) является одним из компонентов многоуровневого функционирования всей системы иммунного реагирования в целом, изменения, зафиксированные при изучении свойств иммунокомпетентных клеток периферического кровотока, отражают эффекты мезотерапии ГК. Полученные данные позволяют подтвердить активное вовлечение факторов врожденного и адаптивного системных ответов. Так, через две недели по окончании всего курса процедур определяется перераспределение дифференцировки внутри лимфоидного ростка кроветворения в сторону натуральных киллеров и В-лимфоцитов. При этом усилена антителопродукция иммуноглобулинов классов М и G, некоторое снижение сывороточного содержания Ig A можно обосновать активацией местного мукозального иммунного ответа, а уменьшение продукции IgE связать с усилением цитокиновой регуляции Th1-направленности иммунных реакций. Последнее предположение подтверждается изме-

нениями внутри Т-клеточной популяции лимфоцитов, где увеличено число Т-эффекторов, а также отмеченным ранее усилением дифференцировки натуральных киллеров. Безусловный интерес представляют данные, подтверждающие сопряжение двух разнонаправленных реакций иммунорегуляции — усиление процессов активации Т-лимфоцитов и увеличение дифференцировки Т-хелперов в сторону CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-лимфоцитов с иммуносупрессивной активностью. Следует отметить, что и в показателях врожденного иммунного ответа на системном уровне одновременно регистрируются параметры, отражающие повышение и снижение функциональных потенций. Так, наряду с активацией натуральных киллеров, в системе нейтрофилов отмечено угнетение кислородпродуцирующей активности, а изменения в клетках моноцитарного ряда неоднозначны — повышение экспрессии TLR 2 и TLR 9 сопряжено с тенденцией к снижению числа TLR4⁺-моноцитов (рис. 1).

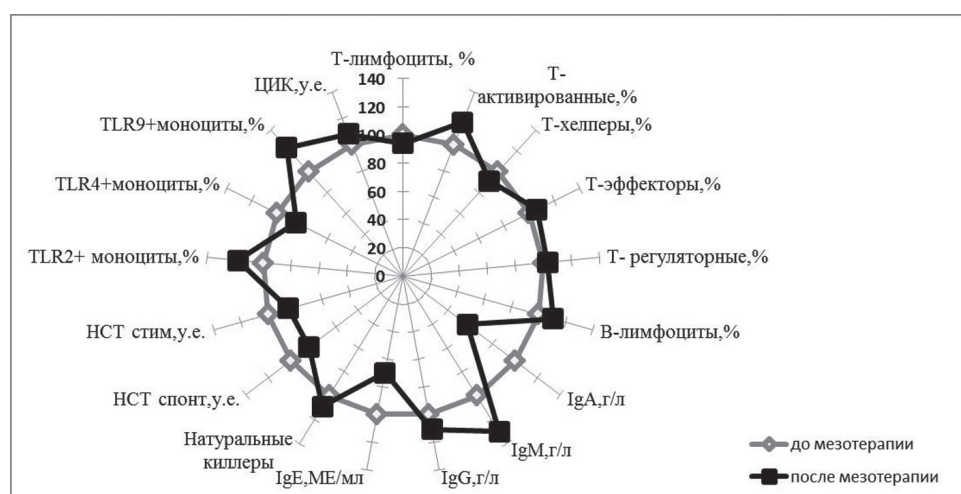


Рисунок 1. Изменения параметров функционирования иммунной системы пациентов после курса мезотерапии гиалуроновой кислотой. Данные до мезотерапии приняты за 100%.

Figure 1. Changes in the parameters of the functioning of the immune system of patients after a course of mesotherapy with hyaluronic acid. Data before mesotherapy are taken as 100%.

Следует отметить, что полученные данные согласуются с результатами других авторов, указывающими на последовательное вовлечение в ответ на воздействие ГК цитокинов про [6] и противовоспалительной [7] направленности, на важную роль Treg [8,9,10] в восстановлении и поддержании коллагена, на участие Toll-подобных рецепторов в инициации иммунотропных эффектов ГК [11,12]. Представленные публикации посвящены характеристике отдельных параметров, тогда как настоящие данные подтверждают взаимную связь всех перечисленных факторов.

Закключение

Результаты исследования отражают динамику системных иммунных изменений сразу по окончании про-

цедур мезотерапии ГК. Дальнейшее наблюдение за развитием иммунных процессов у этих пациентов позволит определить период восстановления возникших дисрегуляторных изменений, а также установить связь характера и степени выраженности этих изменений с длительностью и качеством клинического эффекта.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки

Financing. The study did not have sponsorship (mandatory section).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Караулов А. В., Юцковский А. Д. *Клиническая иммунология в дерматовенерологии и косметологии*. – Владивосток: Медицина ДВ; 2013.
2. Ходаченко В.В., Сизязкина Л.П., Сидоренко О.А. Эффекты ботулинического токсина А при инволюционных изменениях кожи (клинико-иммунологическое исследование). // *Цитокины и воспаление*. – 2014. – Т.13, № 3. – С.140-142. eLIBRARY ID: 22840563
3. Щёткина М. В. История возникновения инъекционного метода введения препаратов мезотерапии. Современная актуальность процедуры. // *Здравоохранение Дальнего Востока*. – 2019. – № 3 – С. 87-90. DOI: 10.33454/1728-1261-2019-3-87-90
4. Калужная Л.Д., Шармазан С.И., Моисеева Е.В., Бондаренко И.Н. Место гиалуроновой кислоты в проблеме старения кожи. // *Эстетичная медицина*. – 2009. – Т4, № 10. – С. 44-46.
5. Михайлова Н. П., Базарный В. В., Кочурова И. В. Иммуноотропные эффекты гиалуроновой кислоты в дерматологии. // *Мезотерапия*. – 2012. – Т 17, № 1. – С. 5-7.
6. Vistejnova L., Safrankova B., Nesporova K., Slavkovsky R., Hermannova M., et al. Low molecular weight hyaluronan mediated CD44 dependent induction of IL-6 and chemokines in human dermal fibroblasts potentiates innate immune response. // *Cytokine*. – 2014 – Vol.70, №2. – P. 97-103. DOI: 10.1016/j.cyt.2014.07.006
7. Singampalli K.L., Balaji S., Wang X., Parikh U.M., Kaul A., et al. The Role of an IL-10/Hyaluronan Axis in Dermal Wound Healing. // *Front Cell Dev Biol*. – 2020. – Vol.8. – Article 636. – P.1-15. doi: 10.3389/fcell.2020.00636.
8. Wang X., Balaji S., Steen E.H., Li H., Rae M.M., et al. T Lymphocytes Attenuate Dermal Scarring by Regulating Inflammation, Neovascularization, and Extracellular Matrix Remodeling. // *Adv Wound Care (New Rochelle)*. – 2019. – Vol.8, №11. – P. 527-537. doi: 10.1089/wound.2019.0981
9. Zhang C., Li L., Feng K., Fan D., Xue W., Lu J. 'Repair' Treg Cells in Tissue Injury. // *Cell Physiol Biochem*. – 2017. – Vol. 43, № 6– P. 2155-2169. doi: 10.1159/000484295.
10. Lam A.J., MacDonald K.N., Pesenacker A.M., Juvet S.C., Morishita K.A., et al. Innate Control of Tissue-Reparative Human Regulatory T Cells. // *J Immunol*. – 2019. – Vol. 202, №8– P. 2195-2209. doi: 10.4049/jimmunol.1801330
11. Termeer C., Benedix F., Sleeman J., Fieber C., Voith U., et al. Oligosaccharides of Hyaluronan activate dendritic cells via toll-like receptor 4. // *J Exp Med*. – 2002. – Vol. 195, №1– P. 99-111. doi: 10.1084/jem.20001858.
12. Scheibner K.A., Lutz M.A., Booodoo S., Fenton M.J., Powell J.D., Horton M.R. Hyaluronan fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2. // *J Immunol*. – 2006. – №177– P. 1272-1281. doi: 10.4049/jimmunol.177.2.1272.
1. Karaulov A. V., Yutkovsky A. D. *Clinical immunology in dermatovenerology and cosmetology*. Vladivostok: Medicine of the Far East; 2013. (In Russ.).
2. Khodachenko V.V., Szyakina L.P., Sidorenko O.A. The effects of botulinum toxin A in involutional skin changes (clinical and immunological study). *Cytokines and inflammation*. 2014;13(3):140-142. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22840563
3. Shchetkina M.V. The history of the emergence of the injection method of introducing mesotherapy drugs. Modern actuality of the procedure. *Healthcare of the Far East*. 2019;3:87-90. (In Russ.). DOI: 10.33454/1728-1261-2019-3-87-90
4. Kalyuzhnaya L.D., Sharmazan S.I., Moiseeva E.V., Bondarenko I.N. The place of hyaluronic acid in the problem of skin aging. *Aesthetic medicine*. 2009;4(10):44-46. (In Russ.).
5. Mikhailova N.P., Bazarny V.V., Kochurova I.V. Immunotropic effects of hyaluronic acid in dermatology. *Mesotherapy*. 2012;17(1):5-7. (In Russ.).
6. Vistejnova L, Safrankova B, Nesporova K, Slavkovsky R, Hermannova M, et al. Low molecular weight hyaluronan mediated CD44 dependent induction of IL-6 and chemokines in human dermal fibroblasts potentiates innate immune response. *Cytokine*. 2014;70(2):97-103. DOI: 10.1016/j.cyt.2014.07.006
7. Singampalli KL, Balaji S, Wang X, Parikh UM, Kaul A, et al. The Role of an IL-10/Hyaluronan Axis in Dermal Wound Healing. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:636. doi: 10.3389/fcell.2020.00636.
8. Wang X, Balaji S, Steen EH, Li H, Rae MM, et al. T Lymphocytes Attenuate Dermal Scarring by Regulating Inflammation, Neovascularization, and Extracellular Matrix Remodeling. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2019;8(11):527-537. doi: 10.1089/wound.2019.0981
9. Zhang C, Li L, Feng K, Fan D, Xue W, Lu J. 'Repair' Treg Cells in Tissue Injury. *Cell Physiol Biochem*. 2017;43(6):2155-2169. doi: 10.1159/000484295.
10. Lam AJ, MacDonald KN, Pesenacker AM, Juvet SC, Morishita KA, et al. Innate Control of Tissue-Reparative Human Regulatory T Cells. *J Immunol*. 2019;202(8):2195-2209. doi: 10.4049/jimmunol.1801330.
11. Termeer C, Benedix F, Sleeman J, Fieber C, Voith U, et al. Oligosaccharides of Hyaluronan activate dendritic cells via toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2002;195(1):99-111. doi: 10.1084/jem.20001858.
12. Scheibner KA, Lutz MA, Booodoo S, Fenton MJ, Powell JD, Horton MR. Hyaluronan fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2. *J Immunol*. 2006;177(2):1272-81. doi: 10.4049/jimmunol.177.2.1272.

Информация об авторах

Сизязкина Людмила Петровна, д.м.н., проф., заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5716-4397. E-mail: msizyakina@mail.ru.

Сергеева Александра Игоревна, аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-8897-2386. E-mail: Aleksandra.sergeeva.87@mail.ru.

Information about the authors

Lyudmila P. Szyakina, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of clinical immunology and allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5716-4397. E-mail: msizyakina@mail.ru.

Alexandra I. Sergeeva, Postgraduate student of the department of clinical immunology and allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-8897-2386. Email: Aleksandra.sergeeva.87@mail.ru.

Андреева Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7735-4275. E-mail: iai3012@rambler.ru.

Irina I. Andreeva, Dr. Sci. (Med.), professor of the department of clinical immunology and allergology. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7735-4275. E-mail: iai3012@rambler.ru.

Вклад авторов:

Л.П. Сизякина — разработка дизайна исследования;
А.И. Сергеева — получение и анализ данных;
И.И. Андреева — написание текста рукописи.

Authors contribution:

L.P. Sizyakina — research design development;
A.I. Sergeeva — obtaining and analysis of the data;
I.I. Andreeva — writing the text of the manuscript.

Получено / Received: 17.11.2020

Принято к печати / Accepted: 15.12.2020

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 616-073.96:379.835:572]-053.2

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-74-81

Морфологические и функциональные критерии эффективности оздоровительных мероприятий у детей

А.В. Тараканов¹, Е.В. Чаплыгина¹, Е.С. Елизарова¹, Т.Д. Тараканова¹, О.В. Коршунов²

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

²Детский санаторный оздоровительный лагерь «Мир», Ростовская область, Россия

Цель: комплексная морфофункциональная оценка эффективности оздоровительных мероприятий у детей 9–12 лет в летний период 2019 г. Материалы и методы: исследование проводилось «Проблемной научной лаборатории физических методов диагностики и лечения» РостГМУ в детском санаторном оздоровительном лагере «Мир» (х. Красный Десант, Таганрогский Залив). Порядок и время исследования: соматометрия, биоимпедансометрия, кардиоинтервалография, стабилметрия на 2-е сутки пребывания и через 2,5 недели. Сформированы две группы: I группа — избыточная масса тела (ИЗМТ), n = 15 (мальчики, n = 9); девочки, n = 6); II группа — нормальное физическое развитие (НФР), n = 37 (мальчики, n = 17; девочки, n = 20). В течение трёх недель дети получали немедикаментозный комплекс ресурсного обеспечения лагеря. Результаты: оздоровительные мероприятия не привели к значимым изменениям соматометрических показателей. По результатам КИГ установлено достоверное повышение вариационного размаха и вегетативного показателя ритма у детей с НФР, что свидетельствует о повышении парасимпатической активности регуляции. Индекс напряжения при НФР снижался на 30%, а с ИЗМТ — на 6%. Данные стабилметрического тренажёра «Мячики» показали, что после оздоровления оптимизируется регуляция позного контроля, ускоряются процессы принятия решения, особенно у детей с НФР. Заключение: исследование показало, что для оценки эффективности оздоровительных мероприятий наряду с «обязательными» методами целесообразно использовать такие функциональные методы, как кардиоинтервалография и стабилметрия, которые могут быть рекомендованы к использованию в оздоровительных и реабилитационных учреждениях для оценки адаптационных возможностей организма.

Ключевые слова: оздоровление детей, соматометрия, биоимпедансометрия, кардиоинтервалография, стабилметрия.

Для цитирования: Тараканов А.В., Чаплыгина Е.В., Елизарова Е.С., Тараканова Т.Д., Коршунов О.В. Морфологические и функциональные критерии эффективности оздоровительных мероприятий у детей. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):74-81. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-74-81.

Контактное лицо: Тараканов Александр Викторович, dr-tarakanov@yandex.ru.

Morphological and functional criteria for the effectiveness of recreational activities in children

A.V. Tarakanov¹, E.V. Chaplygina¹, E.S. Elizarova¹, T.D. Tarakanova¹, O.V. Korshunov²

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

²Children's sanatorium health camp "Mir"

Objective. The study aimed to perform a comprehensive morphofunctional assessment of the effectiveness of recreational activities in children aged 9–12 years in the summer of 2019. **Materials and methods.** The study was conducted by the "Problem scientific laboratory of physical methods of diagnosis and treatment" of RostGMU in the children's health and recreation camp "Mir" (Krasnyi Desant village, Gulf of Taganrog). Procedures and time of the study: somatometry, bioimpedance analysis, cardiointervalography, stabilometrics on the 2nd day of stay and 2.5 weeks after. Two groups were formed: Group I included overweight children (OW), n = 15 (boys, n = 9; girls, n = 6); Group II included children with normal physical development (NPD), n = 37 (boys, n = 17; girls, n = 20). The children received a non-drug complex of camp resource provision for 3 weeks. **Results.** Health measures did not lead to significant changes in the somatometric parameters. According to the results of the cardiointerval recording, an authentic increase in the variational range and vegetative rhythm index was found in children with NPD, which indicates an increase in the parasympathetic activity of regulation. The stress index decreased by 30% in the case of NPD, and by 6% in the case of OW. Data from the stabilometric "Balls" simulator showed that after the recovery, the regulation of postural control was optimized, and decision-making processes were accelerated, especially in children with NPD. **Conclusion.** The study showed that in order to assess the effectiveness of recreational activities, along with "mandatory" methods, it is advisable to use functional methods such as cardiointervalography and stabilometrics, which can be recommended for use in health and rehabilitation institutions to assess the adaptive capabilities of the organism.

Keyword: improving children's health, somatometry, bioimpedance analysis, cardiointervalography, stabilometry.

For citation: Tarakanov A.V., Chaplygina E.V., Elizarova E.S., Tarakanova T.D., Korshunov O.V. Morphological and functional criteria for the effectiveness of recreational activities in children. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):74-81. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-74-81.

Corresponding author: Alexander V. Tarakanov, dr-tarakanov@yandex.ru.

Важным показателем состояния здоровья детей и подростков является их физическое развитие, для характеристики которого традиционно используется оценка морфологических признаков, таких как основные соматометрические показатели (длина и масса тела), соматический тип (тип телосложения), реже компонентный состав массы тела [1,2]. Однако, в условиях развивающегося организма, не менее важным аспектом является изучение адаптационных возможностей ребенка, как одного из показателей здоровья. На основании концепций теории функциональных систем появляется возможность не только констатировать факт наличия здоровья в данный временной момент, но и ответить на вопрос какими механизмами и какой ценой адаптации достигается и удерживается такое состояние при изменении условий внешней и внутренней среды [3].

Для компенсации психических и физических нагрузок, гиподинамии, несбалансированного питания, компьютерной «агрессии» необходимы оздоровительные мероприятия, которые традиционно проводятся в период летних каникул. Степень эффективности оздоровления, как правило, заключается в динамике показателей, характеризующих рост, вес, мышечную силу и жизненную емкость легких (ЖЕЛ)^{1,2}. Это так называемые «обязательные» показатели оценки эффективности оздоровления. Однако практика показывает, что при кратковременных периодах оздоровления (2–3 недели) происходят незначительные изменения этих показателей, особенно ростовых. В разные периоды детства темпы роста также различны. Показатели оздоровления должны сравниваться в адекватных группах по возрасту и полу, индексу массы тела и другим показателям.

Важным фактором оценки оздоровления, на наш взгляд, является комплексный подход с учётом морфологических и функциональных критериев. Исследование функциональных показателей позволяет установить положительные сдвиги даже без динамики «обязательных» показателей. В качестве примера была поставлена задача комплексной оценки оздоровления детей в препубертатном периоде 9–12 лет методами антропометрии, биоимпедансометрии, кардиоинтервалографии и стабилومتрии.

Критериями выбора указанных методов послужило следующее. Достоинствами биоимпедансометрии являются приемлемая точность и высокая воспроизводимость результатов измерения, комфортность исследования и удобство автоматической обработки данных. Полученные показатели коррелируют с показателями

других более трудоемких и наиболее точных методов исследования [4, 5]. Изучение variability сердечного ритма (ВСР) является доступным и необременительным для ребенка методом оценки состояния механизмов регуляции физиологических функций в организме человека, в частности нейрогуморальной регуляции сердца, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы [6]. Изучение статокINETических характеристик детей методом компьютерной стабилومتрии в процессе адаптационных перестроек — метод, относительно редко применяемый для оценки эффективности оздоровительных мероприятий. Он показывает изменения регуляторных функций мозга и также является необременительным, а методика проста в исполнении [7, 8].

Цель исследования — комплексная оценка эффективности оздоровительных мероприятий у детей 9–12 лет в летний период методами антропометрии, биоимпедансометрии, кардиоинтервалографии и стабилومتрии.

Материалы и методы

Исследования проводились сотрудниками «Проблемной научной лаборатории физических методов диагностики и лечения» Ростовского государственного медицинского университета на базе детского санаторного оздоровительного лагеря «Мир» на берегу Таганрогского залива (Ростовская область, х. Красный Десант). В течение 21 дня дети получали весь немедикаментозный комплекс ресурсного обеспечения центра.

Обследованы 52 ребенка (26 мальчиков и 26 девочек) в возрасте 9–12 лет на 2-е сутки пребывания и через 2,5 недели оздоровительного курса в летний период (август 2019 г., 4 смена).

В начале и в конце курса оздоровления исследования проводились в следующем порядке: соматометрия, биоимпедансометрия (БИ), кардиоинтервалография (КИГ), стабилومتрия. Весь комплекс исследования проводился в течение 35–40 минут.

Соматометрия проводилась по методике В.В. Бунака [9] в утренние часы с помощью стандартного инструментария. Полученные результаты оценивали по центильным таблицам, рекомендованным в практическом здравоохранении для ведения мониторинга состояния здоровья детских коллективов в соответствии с половозрастной группой.

Измерялись антропометрические показатели, относящиеся к «обязательным», такие как масса тела (МТ), дли-

¹ Методика оценки эффективности оздоровления в загородных стационарных учреждениях отдыха и оздоровления детей: методические рекомендации. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2011.

² Методика оценки эффективности оздоровления в стационарных организациях отдыха и оздоровления детей. Методические рекомендации. – М.: Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации; 2018.

на тела (ДТ) с последующим расчётом индекса массы тела Кетле (ИМТ); и показатели необходимые для проведения БИ (обхват груди, обхват талии, обхват бедер, обхват бедра, обхват запястья, жировая складка живота).

По значению индекса массы тела (ИМТ) дети в дальнейшем распределялись на две группы: I группа — дети с избыточной массой тела (ИзМТ), $n = 15$ (мальчики — $n = 9$, возраст $10,3 \pm 0,4$ года); девочки — $n = 6$, возраст $11,2 \pm 0,5$ года); II группа — дети с нормальным физическим развитием (НФР), $n = 37$ (мальчики — $n = 17$, возраст $9,9 \pm 0,3$ года; девочки — $n = 20$, возраст $9,7 \pm 0,2$ года). Детей с дефицитом массы тела в данной выборке не было выявлено.

Измерялись показатели мышечной силы (динамометрия), жизненная емкость лёгких (ЖЭЛ) [2, 3], артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС) за 1 минуту.

Изменение компонентного состава тела, оценивали методом биоимпедансометрии, используя анализатор состава тела «Диамант-АИСТ» (ЗАО «Диамант», г. Санкт-Петербург) в комплекте с компьютером и специальным программным обеспечением. Измерения проводились по стандартной четырехэлектродной схеме в положении ребенка лежа на спине, с расположением электродов на областях лучезапястных и голеностопных суставов. Исследовались такие показатели, как индекс массы тела (ИМТ), абсолютные значения жировой, безжировой и активной клеточной массы (ЖМ, БЖМ, АЖМ в кг), относительные значения жировой, безжировой и активной клеточной массы (%ЖМ, %БЖМ, %АЖМ), общая вода (ОВ), объём общей жидкости (ОЖ), объём внеклеточной жидкости (ОВнек.Ж.), объём внутриклеточной жидкости (ОВвнук.Ж.), основной обмен (ОО).

Функциональное состояние вегетативной нервной системы (ВНС) определяли методом вариационной пульсометрии. Применяли кардиоанализатор «АНКАР-131» с программным обеспечением ООО НПФ Медиком МТД, г. Таганрог). Время записи — 5 минут с рекомендуемыми стандартными условиями проведения процедуры (в первую половину дня, через 2 часа после приема пищи, комната затемнённая, температура в помещении $23-26^{\circ}\text{C}$, отсутствие факторов слухового и зрительного раздражения с предварительной адаптацией к записи в положении лежа 8–10 минут). Исследовались статистические показатели, показатели вариационной пульсометрии, показатели спектрального анализа.

Стабилометрия проводилась на стабилографе с биологической обратной связью «Стабилан-01-2» (ЗАО ОКБ «РИТМ», г. Таганрог). Комплекс имеет значительный диапазон оценки координат центра давления (ЦД) — ± 200 мм от центра стабиллоплатформы, — что позволяет снять ограничения в установке стоп испытуемого и удобен для детей. Применялся тренажёр «Мячики» с игровым компонентом, проводимый на стабиллоплатформе. В процессе выполнения пробы ребенок должен крестиком, отображающим положение центра давления (ЦД) на плоскости стабиллоплатформы, захватывать мяч, который появляется в случайном месте на чёрном поле игры, и изменением положения тела укладывать его в одну из трёх корзин, выделенную желтым цветом. Корзина может находиться в любой из трех позиций, которые меня-

ются по случайному закону. За каждый мяч, положенный в жёлтую корзину, дается 2 очка, а за мяч, положенный в другую (серую) корзину, увеличивается количество ошибок. Цель игры — набрать максимум очков и допустить минимум ошибок при выполнении [5]. Перед исследованием предварительно проводилась тест-проба.

Статистическая обработка результатов. В начале выборки проверялись на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. При значении коэффициента $p \geq 0,05$, принимали нулевую гипотезу, то есть выборка подчиняется нормальному закону распределения (НЗР) и для сравнения значений показателей в группах применялся параметрический t-критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения применялся критерий Манна-Уитни. При сравнении до и после оздоровительных мероприятий в рамках одной группы выборки были зависимые, при сравнении показателей между первой группой и второй группой выборки были независимые. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. При $p > 0,05$ различия считались статистически не значимыми.

Результаты

Показатели антропометрии и биоимпедансометрии в группе I и II представлены в табл.1. Задача сравнительного анализа показателей детей с ИзМТ и НФР в настоящих исследованиях не была поставлена в качестве основной. Однако из таблицы видно, что все указанные параметры в обеих группах имеют значительное статистическое отличие. Так, средняя масса тела детей с ИзМТ превышает массу детей с НФР почти на 37%, но в то же время и рост этих детей выше на 7%. Существенным отличием является избыток жировой массы — 31,4% против 19,8% у детей с НФР. Однако % АЖМ имеет значимые различия между детьми с НФР (50,8%) и детьми с ИзМТ (45,2%).

Следующим критерием оценки оздоровительных мероприятий явились функциональные сдвиги в регуляции вегетативного обеспечения деятельности сердца. Расширенный двигательный режим, водные процедуры, спортивные соревнования, вероятно, должны были более существенно повлиять на параметры кардиоинтервалограммы. Результаты исследования представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что исходные уровни регуляции ритма сердца у детей с ИзМТ и НФР также различаются. Это касается данных спектрального анализа ритмограммы. Мощность волн высокой частоты (HF), отражающая спектральную мощность дыхательных волн и активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга у детей ИзМТ значительно ниже. Снижение парасимпатического тонуса и повышение симпатического у этой категории детей подтверждается повышением коэффициента вагосимпатического баланса (LF/HF) и относительного значения мощности волн низкой частоты (LF), также отражающих активность симпатических центров продолговатого мозга. Активация симпатического тонуса у детей с ИзМТ происходит на фоне повышения мощности волн очень низкой частоты (VLF), отражающих активность центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма.

Таблица / Table 1

Динамика показателей антропометрии и биоимпедансометрии при летних оздоровительных мероприятиях ($M \pm m$)*Dynamics of anthropometry and bioimpedance metrics during summer health events ($M \pm m$)*

Показатели Parameters	I группа I group		II группа II group		P
	до / before	после / after	до / before	после / after	
	1	2	3	4	
МТ, кг / Body weight, kg	53,8±2,1	52,4±2,1	33,8±0,9	33,5±0,9	P _{12до} =0,001* P _{12после} =0,001*
р до/после / p before/after	0,92		0,85		
ДТ, см / Body length, cm	152,4±2,2	152,7±2,2	142,4±1,4	142,8±1,4	P _{12до} =0,0003* P _{12после} =0,0004*
р до/после	0,8		0,8		
ИМТ, кг/м² / Body mass index, kg/m²	23,1±0,8	22,5±0,7	16,5±0,3	16,2±0,3	P _{12до} =0,0001* P _{12после} =0,0002*
р до/после	0,5		0,78		
ЖМ, кг / Fat mass, kg	16,1±1,7	16,3±1,2	6,8±0,4	6,5±0,4	P _{12до} =0,0001* P _{12после} =0,0001*
р до/после	0,64		0,53		
%ЖМ, % / %Fat mass, %	31,4±1,4	30,6±1,4	19,8±0,6	19,0±0,6	P _{12до} =0,0001* P _{12после} =0,0001*
р до/после	0,68		0,36		
БЖМ, кг / Fat-free mass, kg	36,7±1,2	36,4±1,3	26,9±0,6	27,1±0,6	P _{12до} =0,0001* P _{12после} =0,0001*
р до/после	0,86		0,84		
АКМ, кг / Active cellular mass, kg	24,2±0,7	24,1±0,8	17,1±0,4	17,3±0,5	P _{12до} =0,0001* P _{12после} =0,0001*
р до/после	0,95		0,75		
%АКМ, % / %Active cellular mass,%	45,2±0,8	46,1±0,8	50,8±0,4	51,4±0,5	P _{12до} =0,0001* P _{12после} =0,0001*
р до/после	0,44		0,3		
ОВ, л / Total water, l	26,8±0,9	26,6±0,9	19,7±0,5	19,8±0,5	P _{12до} =0,0001* P _{12после} =0,0001*
р до/после	0,86		0,83		
ООЖ, л / Total fluid volume, l	24,7±0,9	24,5±0,9	17,0±0,6	17,3±0,5	P _{12до} =0,0001* P _{12после} =0,0001*
р до/после	0,85		0,72		
ОВнек.Ж, л / Total extracellular fluid, l	8,2±0,4	8,0±0,4	6,0±0,2	6,1±0,2	P _{12до} =0,0001* P _{12после} =0,0001*
р до/после	0,75		0,88		
ОВнук.Ж, л / Total intracellular fluid, l	16,6±0,5	16,5±0,6	11,0±0,4	11,2±0,4	P _{12до} =0,0001* P _{12после} =0,0001*
р до/после	0,92		0,67		
ОО, ккал / Basic metabolism, kcal	1436±24	1436±32	1189±12	1188±13	P _{12до} =0,0001* P _{12после} =0,0001*
р до/после	0,99		0,94		

Примечание: * — статистически значимые различия.

Note: * — statistically significant differences.

Таблица / Table 2

Динамика кардиоинтервалограмм при летних оздоровительных мероприятиях ($M \pm m$)
 Dynamics of cardiointervalogram during summer health events ($M \pm m$)

Показатели Parameters	I группа I group		II группа II group		P
	до / before	после / after	до / before	после / after	
	1	2	3	4	
ЧСС, уд. мин / Heart rate, bpm	76,7±2,6	72,2±3,2	79,8±1,7	77,1±1,5	p _{12до} =0,31 p _{12после} =0,11
p до/после / p before/after	0,25		0,21		
АМо, %	42,4±4,7	38,9±5,2	37,6±2,0	34,1±1,6	p _{12до} =0,24 p _{12после} =0,22
p до/после	0,6		0,16		
DX, с	0,35±0,03	0,40±0,04	0,36±0,01	0,41±0,01	p _{12до} =0,59 p _{12после} =0,9
p до/после	0,26		0,03*		
ИН, усл. ед. / Voltage index	108,8±23,9	102,7±42,8	82,6±9,2	63,3±6,5	p _{12до} =0,2 p _{12после} =0,16
p до/после	0,89		0,08		
ИВР, усл. ед. / Index of vegetative balance	160,8±32,9	148,9±50,4	117,3±10,8	93,0±8,2	p _{12до} =0,09 p _{12после} =0,09
p до/после	0,83		0,07		
ВПР, 1/с² / Vegetative rhythm indicator, 1/s²	4,38±0,57	3,94±0,88	4,05±0,24	3,46±0,19	p _{12до} =0,43 p _{12после} =0,34
p до/после	0,67		0,05*		
ПАПР, 1/с Indicator of the adequacy of regulatory processes, 1/s	56,2±7,4	49,7±9,2	51,9±3,5	45,7±2,8	p _{12до} =0,57 p _{12после} =0,54
p до/после	0,21		0,16		
SDNN, мс	64,6±9,1	77,2±9,5	65,2±4,2	74,9±3,6	p _{12до} =0,94 p _{12после} =0,77
p до/после	0,32		0,07		
RMSSD, мс	68,8±11,1	88,0±13,4	68,9±6,0	82,4±5,5	p _{12до} =0,99 p _{12после} =0,63
p до/после	0,26		0,09		
TP, мс²	4666±1336	6439±1273	4444±706	5782±755	p _{12до} =0,88 p _{12после} =0,65
p до/после	0,33		0,19		
HF, %	32,3±4,4	30,5±3,8	41,4±2,2	37,7±2,2	p _{12до} =0,03* p _{12после} =0,08
p до/после	0,74		0,22		
LF, %	36,4±2,5	40,1±2,6	34,5±1,5	36,0±1,6	p _{12до} =0,49 p _{12после} =0,16
p до/после	0,29		0,47		
VLF, %	31,3±4,1	29,5±3,0	24,1±1,6	26,3±1,9	p _{12до} =0,04* p _{12после} =0,37
p до/после	0,7		0,3		
LF/HF, ед	1,56±0,28	2,01±0,54	0,96±0,09	1,14±0,12	p _{12до} =0,008* p _{12после} =0,02*
p до/после	0,43		0,21		
HFnorm, %	44,8±4,3	42,1±4,6	53,9±2,1	50,4±2,1	p _{12до} =0,03* p _{12после} =0,05*
p до/после	0,65		0,22		
LFnorm, %	55,2±4,3	57,9±4,5	46,1±2,1	49,6±2,1	p _{12до} =0,02* p _{12после} =0,04*
p до/после	0,65		0,22		

Примечание: * — статистически значимые различия.

Note: * — statistically significant differences.

Следующим этапом оценки оздоровления послужил реабилитационный тренажёр, относящийся к стабилотрафической игре по принципу биологически обратной связи (БОС). Результаты обработки теста представлены в табл. 3. После оздоровления в обеих группах достоверно увеличилось количество набранных очков. Однако достоверно увеличилось и количество ошибок. Мы связываем это с тем, что активность моторной коры мозга стала выше, что видно из скорости укладки и достоверно интенсивности захвата мячика. При данном тесте у детей с НФР также отмечались достоверно лучшие результаты по уменьшению длительности интервалов укладки и увеличению скорости укладки мячика.

Обсуждение

Анализ полученных данных показал, что оздоровительные летние мероприятия за промежутков 2,5 недели не привели к существенным достоверным сдвигам по указанным параметрам антропометрии и импедансометрии у детей как ИзМТ, так и НФР. В то же время у детей с ИзМТ изначально значимым отличием являлся избыток жировой массы и недостаток активной клеточной массы. Это свидетельствует о неадекватном белковом обмене и, вероятно, рационе питания у детей с ИзМТ. Низкие значения % АКМ также принято связывать с гиподинамией, которая априори чаще присуща этим детям.

Таблица / Table 3

Динамика показателей стабилотметрии теста «тренажёр «Мячики»
при летних оздоровительных мероприятиях ($M \pm m$)
Dynamics of stabilometry indicators of the test "Simulator "Balls" during summer health events ($M \pm m$)

Показатели <i>Parameters</i>	I группа <i>I group</i>		II группа <i>II group</i>		P
	до / <i>before</i>	после / <i>after</i>	до / <i>before</i>	после / <i>after</i>	
	1	2	3	4	
Очки, ед / <i>Points, units</i>	16,9±0,8	19,5±0,9	16,4±0,6	19,8±0,7	$p_{12до}=0,68$ $p_{12после}=0,85$
p до/после / <i>p before/after</i>	0,03*		0,009*		
Ошибки, ед / <i>Errors, units</i>	2,13±0,35	2,73±0,48	1,71±0,23	2,35±0,31	$p_{12до}=0,68$ $p_{12после}=0,85$
p до/после	0,03*		0,009*		
Интенсивность захвата (длительность интервалов захвата), с / <i>Capture intensity (duration of the intervals capture), s</i>	3,34±0,19	2,83±0,15	3,30±0,11	2,83±0,11	$p_{12до}=0,84$ $p_{12после}=0,98$
p до/после	0,03*		0,003*		
Интенсивность укладки (длительность интервалов укладки), с / <i>Laying intensity (duration of the intervals of laying), s</i>	3,08±0,15	2,66±0,18	3,31±0,12	2,72±0,12	$p_{12до}=0,3$ $p_{12после}=0,77$
p до/после	0,07		0,001*		
Интенсивность ошибки (длительность интервалов ошибки), с / <i>Error intensity (duration of error intervals), s</i>	2,09±0,38	1,58±0,26	2,71±0,39	1,82±0,23	$p_{12до}=0,35$ $p_{12после}=0,53$
p до/после	0,25		0,06		
Скорость захвата, мм/с / <i>Capture speed, mm/s</i>	75,4±3,5	76,3±4,5	77,2±1,9	82,1±2,2	$p_{12до}=0,63$ $p_{12после}=0,18$
p до/после	0,86		0,1		
Скорость укладки, мм/с / <i>Laying speed, mm/s</i>	72,4±4,1	73,5±4,6	72,9±2,0	82,5±3,2	$p_{12до}=0,89$ $p_{12после}=0,12$
p до/после	0,84		0,01*		
Скорость ошибки, мм/с / <i>Error speed, mm/s</i>	80,0±10,0	78,2±11,6	66,4±6,6	87,3±10,2	$p_{12до}=0,27$ $p_{12после}=0,6$
p до/после	0,9		0,09		

Примечание: * — статистически значимые различия.

Note: * — statistically significant differences.

Какие сдвиги регуляции ритма сердца происходят после оздоровления? У детей двух групп отмечаются однонаправленные, но недостоверные положительные сдвиги: снижение ЧСС, АМо, %, ИН, ИВР, ВПР, ПАПР; недостоверное повышение SDNN и RMSSD. Это указывает в целом на уменьшение симпатической активности. Но только у детей с НФР отмечается достоверное повышение вариационного размаха (DX, с) и вегетативного показателя ритма (ВПР), что свидетельствует о повышении парасимпатической активности регуляции. Данные изменения привели к тому, что ИН у этой категории детей снижается на 30%, у детей с ИзМТ только на 6%. Такие изменения на фоне мероприятий оздоровительного плана свидетельствуют о положительных саногенических сдвигах регуляции ритма сердца.

Известно, что регуляция позы связана с функцией многих физиологических систем организма и включает в себя сенсорные, скелетно-мышечные системы, различные уровни центральной нервной систем. Произвольный её контроль в отличие от рефлекторных и автоматических стволовых и подкорковых реакции в значительной степени подчинён сознанию. Как видно из полученных данных, у детей в процессе оздоровления значительно оптимизируется регуляция позного контроля, ускоряются процессы принятия решения, особенно у детей с НФР.

Возраст периода второго детства или препубертатный период (9–11 лет у девочек и 10–12 лет у мальчиков) важен и интересен началом появления гендерных различий в параметрах физического развития, гормонального и вегетативного статусов на фоне выраженной индивидуальной вариабельности. Поэтому комплексный подход в оценке оздоровительных мероприятий позволяет шире

подойти к этой проблеме. На наш взгляд, оздоровление будет считаться эффективным не только в том случае, когда у детей с избыточной массой тела вес уменьшается, но и тогда, когда у детей с НФР изменение веса тела приведёт к изменению не уровня физического развития, а процессов регуляции организма на уровне сердца, активности мозга.

Заключение

Таким образом, выполненные исследования показали, что предложенные программы оздоровления с включением немедикаментозного комплекса ресурсно-обеспечения детского санаторного оздоровительного лагеря могут оцениваться не только с использованием «обязательных» показателей оценки эффективности оздоровления (рост, масса тела, мышечная сила и жизненная емкость легких), которые не всегда корректно могут отразить этот процесс, но и функциональными методами кардиоинтервалографии и стабилотрии. Они имеют практическую значимость и могут быть рекомендованы к использованию в оздоровительных и реабилитационных учреждениях для оценки адаптационных возможностей организма.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки

Financing. The study did not have sponsorship (mandatory section).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никитюк Д.Б., Ключкова С.В., Алексеева Н.Т., Рожкова Е.А., Карпова А.В. Конституциональные подходы в оценке физического развития детей // *Всероссийская научно-практическая конференция «Достижения современной морфологии – практической медицине и образованию»*; Май 21-23, 2020; Курск. eLIBRARY ID: 43782144
2. Кондрашев А.В., Соколов В.В., Чаплыгина Е.В., Соколова Н.Г., Осипов Д.П., Елизарова Е.С. Соматотипологическая характеристика подростков и лиц юношеского возраста – жителей Юга России // *Морфология*. – 2008. – Т. 133, № 2. – С. 66. eLIBRARY ID: 11641832
3. Анохин П.К. *Очерки по физиологии функциональных систем*. – М.: Медицина; 1975.
4. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. *Биоимпедансный анализ состава тела человека*. – М.: Наука; 2009.
5. Эдлеева А.Г., Хомич М.М., Леонова И.А., Богданов В.А. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела у детей старше 5 лет // *Детская медицина Северо-Запада*. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 30-35. eLIBRARY ID: 17799923
6. Галеев А.Р., Игишева Л.Н., Казин Э.М. Вариабельность сердечного ритма у здоровых детей в возрасте 6-16 лет // *Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина (Серия «Медицина»)*. – 2002. – № 3 (545). – С. 35-40. eLIBRARY ID: 21423661
7. Переяслов Г.А., Слива С.С. Методическое обеспечение стабилотристора «СТАБИЛАН – 01» // *Известия ТРТУ. Тематический выпуск*. – 2002. – № 5(28). – С. 82-88. eLIBRARY ID: 12836378

REFERENCES

1. Nikityuk D.B., Klochova S.V., Alekseeva N.T., Rozhkova E.A., Karpova A.V. Constitutional approaches to assessing children's physical development. *Vserossijskaja nauchno-prakticheskaja konferencija «Dostizheniya sovremennoj morfologii – prakticheskoy medicine i obrazovaniju»*; Maj 21-23, 2020; Kursk (In Russ.). eLIBRARY ID: 43782144
2. Kondrashev A.V., Sokolov V.V., Chaplygina E.V., Sokolova N.G., Osipov D.P., Elizarova E.S. Somatotypological characteristic of adolescents and youths - inhabitants of the South of Russia. *Morfology*. 2008; 133 (2): 66. (In Russ.). eLIBRARY ID: 11641832
3. Anohin P.K. *Ocherki po fiziologii funkcional'nyh sistem*. Moscow: Medicina; 1975. (In Russ.).
4. Nikolaev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaya I.G., Rudnev S.G. *Bioimpedansnyj analiz sostava tela cheloveka*. Moscow: Nauka; 2009. (In Russ.).
5. Edleeva A.G., Homich M.M., Leonova I.A., Bogdanov V.A. Bioimpedansometriya kak metod ocenki komponentnogo sostava tela u detej starshe 5 let. *Detskaya medicina Severo-Zapada*. 2011;2(3):30-35. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17799923
6. Galeev A.R., Igisheva L.N., Kazin E.M. Variabel'nost' serdechnogo ritma u zdorovyh detej v vozraste 6-16 let. *Vestnik HNU im. V.N. Karazina (Seriya «Medicina»)*. 2002;3(545):35-40. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21423661
7. Pereyaslov G.A., Sliva S.S. Metodicheskoe obespechenie stabiloanalizatora «STABILAN – 01». *Izvestiya TRTU. Tematicheskij vypusk*. 2002;5(28):82-88. (In Russ.). eLIBRARY ID: 12836378

8. Тришин А.С., Бердичевская Е.М. Стабилографические тренажеры в оценке специфических навыков позной координации у квалифицированных баскетболистов // *Вестник АГУ*. – 2016. – Вып. 1 (176). – С. 55-59. eLIBRARY ID: 26028489
9. Бунак В.В., Нестурх М.Ф., Рогинский Я.Я. *Антропология. Краткий курс*. – М.: Учпедгиз; 1941.
8. Trishin A.S., Berdichevskaya E.M. Stabilograficheskie trenazhery v ocenke specificheskikh navykov poznoj koordinacii u kvalificirovannykh basketbolistov. *Vestnik AGU*. 2016;1(176):55-59. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26028489
9. Bunak V.V., Nesturh M.F., Roginskij YA.YA. *Antropologiya. Kratkij kurs*. Moscow: Uchpedgiz; 1941. (In Russ.).

Информация об авторах

Тараканов Александр Викторович, д.м.н., проф., зав. кафедрой скорой медицинской помощи (с курсом военной и экстремальной медицины), Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: dr-tarakanov@yandex.ru.

Чаплыгина Елена Викторовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой нормальной анатомии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: ev.chaplygina@yandex.

Елизарова Елена Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры нормальной анатомии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: el02@bk.ru.

Тараканова Татьяна Дмитриевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: dr-tarakanov@yandex.ru.

Коршунов Олег Васильевич, невролог, Детский санаторный оздоровительный лагерь «Мир», Ростовская область, Россия. E-mail: doctor@center-mir.ru.

Вклад авторов:

А.В. Тараканов, Е.В. Чаплыгина — разработка дизайна исследования;

А.В. Тараканов, Е.В. Чаплыгина — написание текста рукописи;

Е.С. Елизарова, О.В. Коршунов — сбор материала;

А.В. Тараканов, Т.Д. Тараканова — анализ данных;

Т.Д. Тараканова, Е.С. Елизарова — обзор публикаций по теме статьи.

Получено / Received: 01.12.2020

Принято к печати / Accepted: 28.01.2021

Information about the authors

Alexander V. Tarakanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of department of emergency medicine (with a course of military and extreme medicine), Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: dr-tarakanov@yandex.ru.

Elena V. Chaplygina, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of department of normal anatomy, Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: ev.chaplygina@yandex.

Elena S. Elizarova, Cand. Sci. (Med.), docent of department of normal anatomy, Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: el02@bk.ru.

Tatyana D. Tarakanova, Cand. Sci. (Med.), docent of department of children's diseases № 2, Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: dr-tarakanov@yandex.ru.

Oleg V. Korshunov, neurologist, Children's sanatorium health camp «Mir», Rostov region, Russia. E-mail: doctor@center-mir.ru.

Authors contribution:

A.V. Tarakanov, E.V. Chaplygina — research design development;

A.V. Tarakanov, E.V. Chaplygina — writing the text of the manuscript;

E.S. Elizarova, O.V. Korshunov — data acquisition;

A.V. Tarakanov, T.D. Tarakanova — data analysis;

T.D. Tarakanova, E.S. Elizarova — review of publications on the topic of the article.

© Коллектив авторов, 2021
УДК: 616.131-007.2: 616.231-007.271-089
DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-82-88

Случай своевременной диагностики и успешной хирургической коррекции слинга левой легочной артерии у новорожденного

М.Г. Пухтинская, В.В. Эстрин, А.А. Лебеденко, Ю.А. Порутчикова, А.В. Симонова, Т.Н. Алексанянц

Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Представлено клиническое наблюдение новорожденной пациентки с чрезвычайно редким врожденным сердечно-сосудистым пороком — слингом левой лёгочной артерии. В мировой научной литературе существует весьма ограниченное количество публикаций, посвященных клиническому наблюдению этой патологии, что и остается основной причиной, определяющей сложность диагностики. Кроме того, особенностью данного случая является его благоприятный исход ввиду своевременной диагностики и последующей успешной хирургической коррекции.

Ключевые слова: слинг комплекс, аномалии левой лёгочной артерии, новорожденный, дыхательная недостаточность, искусственная вентиляция лёгких.

Для цитирования: Пухтинская М.Г., Эстрин В.В., Лебеденко А.А., Порутчикова Ю.А., Симонова А.В., Алексанянц Т.Н. Случай своевременной диагностики и успешной хирургической коррекции слинга левой легочной артерии у новорожденного. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):82-88. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-82-88.

Контактное лицо: Пухтинская Марина Гаевна, puhmar@mail.ru.

A case of timely diagnosis and successful surgical correction of the left pulmonary artery sling in a newborn

M.G. Pukhtinskaya, V.V. Estrin, A.A. Lebedenko, Yu.A. Porutchikova, A.V. Simonova, T.N. Aleksanyants

Scientifically Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The article describes a clinical observation of a newborn patient with a rare congenital cardiovascular disorder of the left pulmonary artery sling. There are few publications in the world's literature on the clinical observations of the above pathology, which causes the key difficulty in diagnostics. Moreover, this case features a favorable outcome thanks to a timely diagnosis and a successful surgical correction that followed.

Keywords: sling complex, left pulmonary artery disorder, newborn, respiratory distress, artificial pulmonary ventilation.

For citation: Pukhtinskaya M.G., Estrin V.V., Lebedenko A.A., Porutchikova Yu.A., Simonova A.V., Aleksanyants T.N. A case of timely diagnosis and successful surgical correction of the left pulmonary artery sling in a newborn. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):82-88. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-82-88.

Corresponding: Marina G. Pukhtinskaya, puhmar@mail.ru.

Несмотря на столь редкую встречаемость в клинической практике (приблизительно 1:14000 новорожденных), слинг левой легочной артерии является одной из «классических» причин дыхательной недостаточности у детей, вызванной врожденной сердечно-сосудистой патологией [1].

С точки зрения анатомии, слинг представляет собой аномальное отхождение ветви левой легочной артерии от правой с расположением между нижним отделом трахеи и пищеводом. Таким образом, сформированная «сосудистая петля» сдавливает и деформирует кольца трахеи,

иногда бронха [1, 2]. Зачастую диагностируется сопутствующая врожденная патология сердца и трахеобронхиального дерева. Поэтому основными симптомами заболевания являются клинические признаки дыхательной недостаточности, такие как цианоз, одышка смешанного или экспираторного характера, тахикардия. Иногда заболевание протекает бессимптомно. Первое описание результатов аутопсии этого порока развития принадлежит D. Glaevecke и H. Doehle (1897 г.) [3]. Считается, что термин «слинг лёгочной артерии» используется в клинической практике с 1958 г. [4].

Лечение представляемой врождённой патологии только хирургическое [5]. Без оперативной коррекции прогноз неблагоприятный [6–8]. Впервые хирургическая коррекция слинга лёгочной артерии была выполнена Уиллисом Дж. Поттсом в 1953 г.

В статье представлен редкий клинический случай наблюдения новорождённой пациентки со слингом левой лёгочной артерии, этапы диагностики, последующая успешная хирургическая коррекция.

Ребёнок Ч. женского пола родился 10.10.20 г. в родильном отделении ЦГБ от матери 30 лет с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (рубец на матке, кандидозный кольпит), страдающей ВСД по смешанному типу, ожирением 1 степени, хронической никотиновой зависимостью; от 4-й беременности (2 медицинских аборта в анамнезе) с родовым отхождением околоплодных вод; от 2 оперативных родов (рубец на матке, крупный плод) в сроке гестации 38 недель и 2 дня, с массой тела 4000 г, с оценкой по шкале Апгар 7–7 баллов, в состоянии средней степени тяжести, обусловленной неврологической симптоматикой (сниженная реакция на осмотр, ослабленный крик, мышечная гипотония, гипорефлексия).

Ухудшение состояния произошло в течение первых суток. Появились клинические симптомы дыхательной недостаточности: стонущее дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, втяжением межрёберных промежутков, раздуванием крыльев носа; смешанная одышка до 60 в минуту, снижение сатурации до 90–91%; ослабление дыхания в лёгких. Начата респираторная терапия — лицевая кислородная маска O_2 -5 л/мин. В дальнейшем состояние ребенка продолжало ухудшаться (4 балла по шкале Даунса): нарастание одышки свыше 70/мин, появление крепитирующих хрипов с обеих сторон, что потребовало перевода на СРАР через носовые канюли (пдкв + 5 см. вд. ст.; O_2 -50%).

Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка стабилизировать не удалось. 11.10.20 г. девочка консультирована реаниматологом, интубирована и транспортирована в АРО НИИАП для дальнейшего лечения на ИВЛ в обогреваемом, транспортном кувете в условиях реанимобиля. Диагноз при направлении: перинатальная гипоксия, СДР, врождённая пневмония?

Состояние ребенка на момент поступления — тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена дыхательной недостаточностью и неврологической симптоматикой. ЧСС = 156/мин., $t = 36,6^\circ C$, $StO_2 = 92\%$, АД = 60/34 мм рт.ст. Клинически: реакция на осмотр снижена. Спонтанная двигательная активность снижена. Большой родничок — 2,5 x 2,0 см., не напряжён, сагиттальный шов открыт. Мышечные гипер- и дистония. Рефлексы орально-спинального автоматизма снижены. Менингеальные симптомы отсутствуют. Диаметр зрачков нормальный, D = S; реакция на свет живая, содружественная. Горизонтальный спонтанный нистагм. Кожный покров бледно-розовый; периоральный и акроцианоз, уменьшающийся при оксигенотерапии. Пастозность тканей лица, глаз. Видимые слизистые влажные, розовые. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс удовлетворительного напряжения и наполнения. Гемодинамика стабильная. Пациентка нахо-

дится на ИВЛ; с аппаратом адаптирована. Аускультативно — дыхание проводится во все отделы легких, ослаблено в задне-нижних отделах; хрипы не выслушиваются. Живот мягкий, не вздут, безболезненный при пальпации. Печень +2,0 см от края реберной дуги; селезёнка не пальпируется. Мочеиспускание самостоятельное, моча соломенно-желтая. Стул самостоятельный, меконияльный, без патологических примесей. При поступлении поставлен предварительный диагноз: ишемия мозга (P91.0); дыхательная недостаточность новорожденного (P28.5). Учитывая анамнез матери, нельзя исключить внутриутробную инфекцию.

По результатам лабораторных и инструментальных методов обследования при поступлении выявлено:

- в общем анализе крови: лейкоциты — $10,5 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин — 162 г/л; эритроциты — $4,52 \times 10^{12}/\text{л}$; гематокрит — 47,0%; тромбоциты — $219 \times 10^9/\text{л}$;
- кислотно-щелочное состояние капиллярной крови: показатели компенсированы, дисэлектрия, лактатемия 2,7;
- общий анализ мочи — без патологии;
- биохимия крови: гипогликемия — 1,4 ммоль/л, гипопропротеинемия — 41,4 г/л, гипоальбуминемия — 28,7 г/л, билирубинемия — 57,3 мкмоль/л за счёт непрямой фракции;
- коагулограмма — нормокоагуляция;
- рентгенография грудной и брюшной полости — умеренное, двухстороннее усиление бронхо-сосудистого рисунка (рис.1), гиперпневматизация петель кишечника;
- нейросонограмма — признаки наружной гидроцефалии, ишемии, ВЖК 1-2ст;

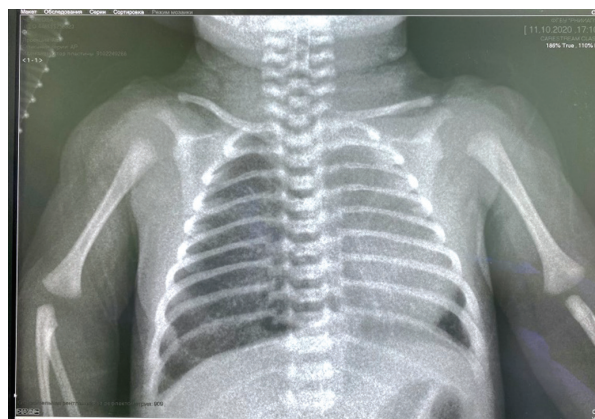


Рисунок 1. Рентгенография лёгких при поступлении.
Figure 1. Chestx-ray on admission.

УЗИ сердца — ООО 2,2 мм, сброс лево-правый, систолическая функция левого желудочка сохранена; доплерография сосудов головного мозга — сосудистые сплетения повышенной эхоплотности, структура неоднородная, контуры неровные, вена Галена — 4,71 см/с;

УЗИ внутренних органов — увеличение размеров печени, изменение паренхимы; консультация невролога — церебральная ишемия, ВЖК 1–2.

В отделении реанимации проводилась сочетанная поликомпонентная интенсивная терапия. Респираторная терапия — последовательно, поэтапно: ВЧ ИВЛ; ВЧ ИВЛ

с ингаляцией оксида азота в дозе 5 ppm; ИВЛ стандартных параметров; высокопоточные назальные канюли HFNC; спонтанное дыхание через лицевую маску кислородную.

Антибиотикотерапия (стартовая, с последующей сменой) — решением консилиума, ВК, по жизненным показаниям, с учетом чувствительности выделенной микрофлоры, клинической симптоматики, письменного согласия родителей пациента.

Гемостатическая терапия: викасол, дицинон. Инфузионно-трансфузионная терапия: коррекция гипокоагуляции — плазма нативная свежемороженая карантинизированная B(III)Rh+; коррекция анемии — отмытые эритроциты по индивидуальному подбору B(III)Rh+; коррекция гипопротейнемии, гипоальбуминемии — альбумин 10%; парентеральное питание — р-р глюкозы 20%, 10% с компонентами, аминoven 10%, смюф-липид 20%. Адаптация с аппаратом ИВЛ — натрия оксидат в\в\капельно. Фототерапия. Ингаляционная терапия: ипротропиум, пульмикорт. Энтеральное кормление через зонд каждые 3 часа смесью Пре-Нан.

На фоне проводимой терапии состояние пациентки оставалось крайне тяжёлым и тяжёлым. Тяжесть состояния была обусловлена дыхательной недостаточностью, симптомами развития бактериальной инфекции (бледность, иктеричность кожного покрова, появление выраженного венозного сосудистого рисунка на передней брюшной стенке) на фоне ослабленного (преимущественно справа) дыхания, с обеих сторон аускультативно выслушивались крепитирующие хрипы; из трахеи санировалось значительное количество жидкой, слизисто-гношной мокроты; увеличение размеров печени и селезёнки. В общих анализах крови отмечалось развитие анемии, нейтрофильного лейкоцитоза до $26 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом до палочкоядерных; моноцитоз; в общих анализах мочи протеин, лейкоцитурия; биохимия крови — гипопротейн-гипоальбуминемия, билирубинемия преимущественно за счёт непрямой фракции, повышение активности АСТ; гипокоагуляция. По результатам КЩС капиллярной крови в динамике обращали на себя внимание гипоксемия, упорная гиперкапния, лактатемия. Прокальцитонин крови в динамике от 0,5 до >10 мкг/л; С-реактивный белок не обнаружен. Бактериологически: интубационная трубка, слизистая зева, носа — рост *Acinetobacter baumannii* 1×10^6 КОЭ/мл (полирезистентность ко всем антибиотикам); *Staphylococcus haemolyticus* 1×10^6 КОЭ/мл; кровь — рост *Staphylococcus epidermidis*.

17.10.20 г., учитывая сохраняющееся тяжёлое состояние, проведено рентгенологическое исследование легких в динамике. Диагностирован ателектаз сегмента верхней доли справа; усиление бронхо-сосудистого рисунка на остальном протяжении обоих легочных полей (рис. 2).

С лечебно-диагностической целью выполнена бронхоскопия: диагностированы дистопия трахеи, катарально-слизистый эндобронхит; выраженное симметричное щелевидное сужение правого главного бронха до 1–2 мм. Рентгенконтроль: динамика положительная — отсутствие визуализации ателектаза в верхней доле справа; асимметричная R-укладка с поворотом влево (средостение смещено влево и закрывает левое легкое); не исключается субсегментарный ателектаз верхней доли левого легкого.

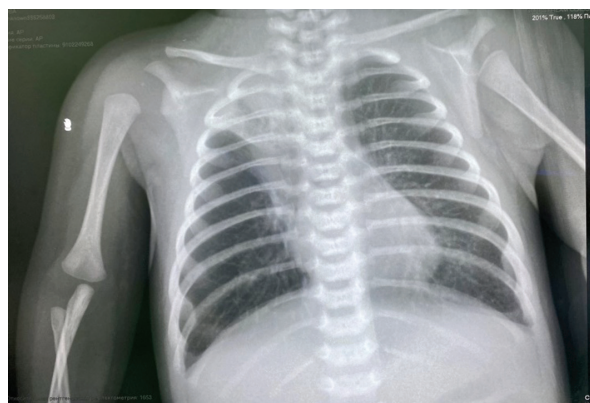


Рисунок 2. Рентгенография легких в динамике; ателектаз правой верхней доли.

Figure 2. X-ray of the lungs in dynamics; atelectasis of the right upper lobe.

29.10.20 г. состояние пациентки тяжёлое, стабильное; находится на поддерживающей ИВЛ методом CMV с частотой дыхания 20/мин; O_2 –30%. ЧСС = 142/мин., $t = 36,6^\circ\text{C}$, $StO_2 = 96\%$, АД = 73/44 мм рт.ст. Клинически сохраняется ослабление дыхания справа, сухие хрипы с обеих сторон; из трахеи санируется значительное количество слизистой жидкой мокроты. Учитывая транспортабельность пациентки выполнена компьютерная томография грудной клетки в ОДКБ. Диагностирован фиброателектаз верхней доли правого лёгкого, фиброзные изменения в S_{10} нижней доли левого легкого с воспалительными изменениями (рис. 3); обструкция правого главного бронха на 1,0 см ниже бифуркации (рис. 4, 5). При этом определялось эмфизематозное расширение нижней доли правого легкого с умеренным смещением органов средостения влево. Консультация детского хирурга: врождённый порок развития правого легкого. Рекомендованы санационные бронхоскопии; в хирургическом лечении на момент консультации не нуждается.



Рисунок 3. Компьютерная томография; фиброателектаз правой верхней доли; воспалительные изменения в левом лёгком; сужение левого бронха.

Figure 3. CT scan; fibroatelectasis of the right upper lobe; inflammatory changes in the left lung; narrowing of the left bronchus.

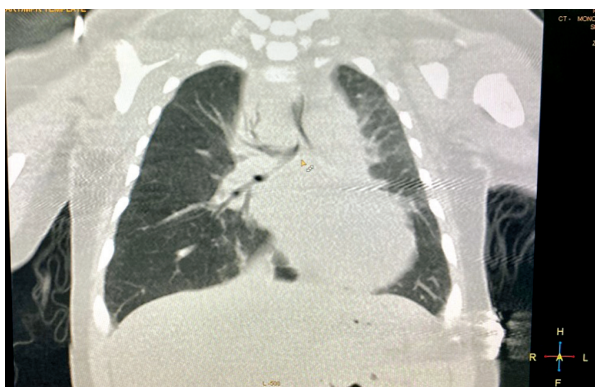


Рисунок 4. Компьютерная томография; сужение трахеи и главного бронха справа.

Figure 3. CT scan; narrowing of the trachea and main bronchus on the right.

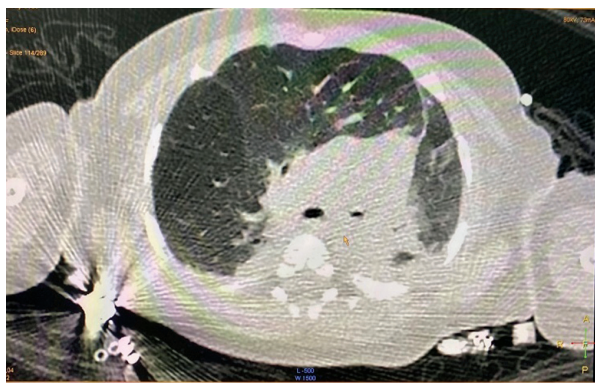


Рисунок 5. Компьютерная томография; сужение правого бронха.

Figure 5. CT scan; narrowing of the right bronchus.

3.11.20 г. проведена телемедицинская консультация пациентки с кардиологами и хирургами «Государственного педиатрического медицинского университета» Санкт-Петербурга. Рекомендовано проведение УЗИ сердца и сосудов для исключения сосудистого кольца абберантными венами и артериями; КТ сосудов средостения в сосудистом режиме для исключения сдавления трахеи и бронха извне.

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика заболевания: пациентка экстубирована и переведена на спонтанное дыхание через высокопоточные канюли, затем через лицевую кислородную маску. Клинически: кожный покров розовый; смешанная одышка 57/мин; дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, умеренным втяжением межрёберных промежутков; при аускультации легких: слева дыхание прослушивается с единичными разнокалиберными хрипами; справа, в проекции верхней доли, дыхание существенно ослаблено; в проекции средней нижней доли через 2–3 дыхательных движения прослушивается свистящее дыхание с характерным щелчком.

3.12.20 г. в кардиохирургическом отделении ГБУ РО-РОКБ была проведена СКТ органов грудной клетки с ангиографией. Заключение: определяется резкое сужение

дистального отдела трахеи до 2 мм (в области бифуркации), сужение правого главного бронха до 1 мм на протяжении 3,5 мм, левый главный бронх сужен до 1,5 мм. Легочная артерия отходит от правого желудочка диаметром 10,7 мм; ствол на уровне бифуркации 12,5 мм; ПЛА 9,7 мм; ЛЛА до 5 мм, отходит от правой ЛА, перекидывается сверху через правый главный бронх и трахею, стенозируя их.

16.12.2020 г. учитывая диагностированный порок развития сердечно-сосудистой системы ребёнок консультирован по линии телемедицины и транспортирован в клинику ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России ПЦ в отделение анестезиологии-реанимации для детей с кардиохирургической патологией для последующего оперативного лечения.

Клинический диагноз основной: код по МКБ 10: Q25.7: Врождённый порок сердца: другие врождённые аномалии лёгочной артерии (слинг левой лёгочной артерии), порок развития бронхов.

Осложнение основного заболевания: фиброателектаз верхней доли правого легкого.

Сопутствующие диагнозы: раннее резидуально-органическое поражение ЦНС, атрофически-гидроцефальный синдром, ВЖК 2 ст., в стадии организации; сепсис новорождённого, обусловленный другими стафилококками; двухсторонняя пневмония, период ремиссии.

Обсуждение

24.12.2020 г. в ПЦ СПбГПМУ ОАР ДКХП у пациентки с клиническим диагнозом Q25.7 врожденный порок сердца: слинг левой легочной артерии; открытый артериальный проток; компрессия устья правого главного бронха, успешно выполнена операция: реимплантация левой легочной артерии в ствол легочной артерии в условиях параллельного искусственного кровообращения.

15.01.21 г. в удовлетворительном, стабильном состоянии девочка выписана по месту жительства под наблюдение участкового педиатра (Рис. 6).

Представленный клинический случай подтверждает сложность диагностики слинга левой легочной артерии, особенно в периоде новорожденности. Проведение аппаратной ИВЛ, развитие тяжёлых бактериальных осложнений; сложность, а зачастую — невозможность использования высокоинформативных методов диагностики в специализированных условиях учитывая «нетранспортабельность» пациента; необходимость проведения консультаций целого ряда специалистов; отсутствие «врачебной настороженности» и клинического опыта в силу весьма редкой встречаемости порока определяют реальное состояние проблемы на сегодняшний день.

Тщательно проанализировав развитие заболевания, мы пришли к следующему заключению. В нашем случае основными слагаемыми симптомокомплекса, позволяющего предположить наличие слинга левой легочной артерии, являлись стойкое ослабление дыхания справа (на стороне поражения), отхождение значительного количества жидкой, слизистой мокроты на протяжении всего времени наблюдения, упорная гиперкапния, не-

обходимость длительного аппаратного протезирования функции дыхания методом ИВЛ, ателектаз верхней доли правого легкого, сужение правого главного бронха.



Рисунок 6. Пациентка Ч. после радикальной коррекции слинга левой легочной артерии (фотография публикуется с письменного разрешения матери).

Figure 6. Patient Ch. after radical correction of the left pulmonary artery sling (photo is published with the written permission of the patient's mother).

Известно, что существует единственный эффективный метод терапии представленного порока развития сердечно-сосудистой системы — оперативная коррекция лёгочной петли, которая выполняется на «открытом» сердце в условиях искусственного кровообращения, что подразумевает транспортировку и госпитализацию пациента в кардиохирургический специализированный стационар [1–8]. Очевидно, что и в этих

условиях, успешность проведения подобной операции с благоприятным конечным результатом многофакторна и неоднозначна.

Таким образом, в нашем случае благоприятный исход слинга левой легочной артерии у новорождённой пациентки состоялся благодаря своевременному проведению ряда высокоинформативных методов диагностики, включающих фибробронхоскопию, компьютерную томографию с ангиографией, взаимодействию целого ряда специалистов, возможности применения в повседневной клинической практике телемедицинских консультаций, бережной транспортировке, высокому профессионализму и простому человеческому неравнодушию.

Выводы

Представленное клиническое наблюдение подтверждает, что на современном этапе благоприятный исход синдрома петли лёгочной артерии у новорождённого возможен в случае сочетанного оказания высокотехнологичной диагностической, реанимационной и кардиохирургической помощи. Компьютерная томография с контрастированием сосудов является методом выбора диагностики при подозрении слинга легочной артерии.

Несмотря на редкость встречаемости патологии, неонатологи и реаниматологи должны обладать клинической настороженностью возможности рождения пациента с таким пороком развития сердечно-сосудистой системы. Необходимо разработать клинический протокол ведения новорожденного ребенка со слингом левой легочной артерии, учитывая его отсутствие.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки

Financing. The study did not have sponsorship (mandatory section).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базылев В.В., Черногровов А.Е., Черногровов И.Е. Аберрантное отхождение левой ветви легочной артерии, стеноз трахеи и ринг-слинг комплекс (Часть I). // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. – 2018. - №19(1). – С.14–27. DOI: 10.24022/1810-0694-2018-19-1-14-27
2. Бокерия Л.А., Свободов А.А., Никифоров В.С., Адкин Д.В., Юрпольская Л.Ю. Случай успешной коррекции аномального отхождения левой легочной артерии (слинг) с дефектом межжелудочковой перегородки у ребенка в возрасте 6 месяцев. // *Детские болезни сердца и сосудов*. – 2010. - №3. – С.68–9. eLIBRARY ID: 15269318
3. Ким А.И., Акатов Д.С., Макаренко В.Н., Мумладзе К.В., Никифоров В.С. Случай успешной коррекции аномального отхождения левой легочной артерии от правой легочной артерии с бужированием стеноза трахеи. // *Детские болезни сердца и сосудов*. – 2012. - №4. – С.68–9. eLIBRARY ID: 18981625
4. Шаталов К.В., Разумовский А.Ю., Арнаутова И.В., Турдиева Н.С. Хирургическая коррекция слинга левой легочной

REFERENCES

1. Bazylev V.V., Chernogrivov A.E., Chernogrivov I.E. Aberrant origin of the left pulmonary artery, congenital tracheal stenosis and ring-sling complex (part I). // *Byulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakuleva RAMN (Bulletin of Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery RAMS)*. 2018;19(1):14–27. (In Russ.). DOI: 10.24022/1810-0694-2018-19-1-14-27
2. Bockeria L.A., Svobodov A.A., Nikiforov V.S., Adkin D.V., Yurpol'skaya L.Yu. The case of successful correction of abnormal left pulmonary artery(sling) with an interventricular septal defect in a child aged 6 months. *Detskie Bolezni Serdtsa i Sosudov (Children's Heart and Vascular Diseases)*. 2010;3:68–69. (In Russ.). eLIBRARY ID: 15269318
3. Kim A.I., Akatov D.S., Makarenko V.N., Mumladze K.V., Nikiforov V.S. The case of successful correction of an abnormal departure of the left pulmonary artery from the right pulmonary artery with stenosis of the trachea. *Detskie Bolezni Serdtsa i Sosudov (Children's Heart and Vascular Diseases)*. 2012;4:68–9. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18981625

- артерии в сочетании со стенозом трахеи у детей раннего возраста. // *Детские болезни сердца и сосудов*. – 2015. – № 2. – С. 34–8. eLIBRARY ID: 25008655
5. Разумовский А.Ю., Афуков И.И., Кулаев А.Д., Алхасов А.Б., Митулов З.Б., и др. Скользящая трахеопластика у детей в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации (первый опыт в России) (с комментарием). // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2015. – №8. – С. 4–13. DOI: 10.17116/hirurgia201584-13
 6. Giudici V, Kanani M, Muthialu N, Carr M, Calder A.M., et al. Duplicated left pulmonary artery: an unknown disease? Three casereports and review of the literature. // *Cardiol. Young*. – 2016. – V. 26(2). – P. 340–6
 7. Butler C.R., Speggorin S., Rijnberg F.M., Roebuck D.J., Muthialu N., et al. Outcomes of slide tracheoplasty in 101 children: a 17-year single-center experience. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – V. 147 (6). – P. 1783–9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.02.069
 8. Speggorin S., Torre M., Roebuck D.J., McLaren C.A., Elliott M. A new morphologic classification of congenital tracheobronchial stenosis. // *J. Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – V. 93. – P. 958–61. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.12.019.
 4. Shatalov K.V., Razumovskiy A.Yu., Arnautova I.V., Turdieva N.S. Surgical correction of the left pulmonary artery sling in combination with trachealstenosis in young children. *Detskie Bolezni Serdtsa i Sosudov (Children's Heart and Vascular Diseases)*. 2015;2:34–8. (In Russ.). eLIBRARY ID: 25008655
 5. Razumovskiy A.Yu., Afukov I.I., Kulaev A.D., Alkhasov A.B., Mitulov Z.B., Kulikova N.B., Stepanenko N.S. Sliding tracheoplasty in children under conditions of extracorporeal membrane oxygenation (The first experience in Russia) (with comments). *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova (N.I. Pirogov Journal Surgery)*. 2015; 8: 4–13. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia201584-13
 6. Giudici V, Kanani M, Muthialu N, Carr M, Calder AD, et al. Duplicated left pulmonary artery: an unknown disease? Three case reports and review of the literature. *Cardiol Young*. 2016;26(2):340–6. DOI: 10.1017/S1047951115000281
 7. Butler CR, Speggorin S, Rijnberg FM, Roebuck DJ, Muthialu N, et al. Outcomes of slide tracheoplasty in 101 children: a 17-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(6):1783–9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.02.069
 8. Speggorin S, Torre M, Roebuck DJ, McLaren CA, Elliott MJ. A new morphologic classification of congenital tracheobronchial stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(3):958–61. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.12.019.

Информация об авторах

Пухтинская Марина Гаевна, д.м.н., Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5530-2194; puhmar@mail.ru.

Эстрин Владимир Владимирович, профессор, д.м.н., Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9201-8333, medinsur@aanet.ru.

Порутчикова Юлия Александровна, главный врач, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7394-6521, ulyagabriel@mail.ru.

Лебеденко Александр Анатольевич, профессор, д.м.н., директор (проректор) Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4525-1500; leb.rost@rambler.ru.

Симонова Анна Валерьевна, к.м.н., заведующая отделением реанимации, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6951-1827; anuta84@hotmail.com.

Александянц Татьяна Николаевна, врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории, отделения реанимации, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1148-2151, Mariya-aleksanyanc@yandex.ru.

Information about the authors

Marina G. Pukhtinskaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of Department of Anesthesiology and Resuscitation, Scientifically Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5530-2194; puhmar@mail.ru.

Vladimir V. Estrin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Anesthesiology and Resuscitation, Scientifically Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9201-8333, Rostov-on-Don, medinsur @ aanet.ru.

Alexander A. Lebedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director (Vice-Rector), Scientifically Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4525-1500; leb.rost@rambler.ru.

Yulia A. Porutchikova, Chief Medical Officer Scientifically Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7394-6521, ulyagabriel@mail.ru.

Anna V. Simonova, Cand. Sci. (Med.), Manager of Intensive Care unit SRIOP, Scientifically Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6951-1827; anuta84 @hotmail.com.

Tatyana N. Aleksanyants, anesthesiologist-resuscitator the highest category of Intensive Care unit SRIOP, Scientifically Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1148-2151, Mariya-aleksanyanc@yandex.ru.

Вклад авторов

Все представленные авторы внесли существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ данных и их интерпретацию; принимали участие в написании статьи или существенной переработке ее важного научного и интеллектуального содержания; окончательно утверждали версию для публикации.

Все представленные авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантировать соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Authors contribution

All presented authors made significant contributions to the concept and design of the study, data acquisition, analysis and interpretation; took part in the writing of the article or significant revision of its important scientific and intellectual content; final approval of the version for publication.

All submitted authors agree to be responsible for all aspects of the work and to ensure appropriate consideration and resolution of issues related to the accuracy and conscientiousness of all parts of the work.

Получено / Recived: 02.02.2021

Принято к печати / Accepted: 03.03.2021

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 614.23:331.361:378.2

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-89-97

Наставничество в Ростовском-на-Дону противочумном институте и информационная связь поколений

И.А. Щипелева, Е.И. Марковская, О.Ф. Кретенчук, О.С. Чемисова

Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

В статье представлен опыт использования наставничества как наиболее эффективного метода адаптации новых сотрудников для полноценного включения их в работу Ростовского-на-Дону противочумного института. Целью было провести анализ работы по наставничеству в Ростовском-на-Дону противочумном институте и сравнить опыт института с работой в этом направлении в других учреждениях в России и за рубежом. Процесс наставничества очень важен при работе с возбудителями I–II групп патогенности, в том числе в период борьбы с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Также отмечено значение наставничества при погружении в научную среду при мотивации к получению новых знаний и стремлению к инновационному результату в собственных исследованиях.

Ключевые слова: наставничество, адаптация, биологическая безопасность, наставник, наставляемый.

Для цитирования: Щипелева И.А., Марковская Е.И., Кретенчук О.Ф., Чемисова О.С. Наставничество в Ростовском-на-Дону противочумном институте и информационная связь поколений. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):89-97. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-89-97.

Контактное лицо: Марковская Елена Ивановна, markovskaya2014@yandex.ru.

Mentoring in the Rostov-on-Don anti-plague institute and information link between generations

I.A. Shchipeleva, E.I. Markovskaya, O.F. Kretenchuk, O.S. Chemisova

Rostov-on-Don Anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

The article presents the experience of using mentoring as the most effective method of adapting new employees to fully include them in the work of the Rostov-on-Don anti-plague Institute. The purpose of the study was to analyze the work on mentoring in the Rostov-on-Don anti-plague Institute and to compare the experience of the Institute with the work in this direction in other institutions in Russia and abroad. It was shown how important the mentoring process was when working with pathogens of groups I–II of pathogenicity, including during the fight against the novel coronavirus infection COVID-19. The importance of mentoring when immersed in the scientific environment, when motivating to acquire new knowledge, and striving for innovative results in their research was also noted. Mentoring is a modern method of personnel work that provides quick adaptation, professional development, and career growth, and has a positive effect on the stability of the institution as a whole.

Keywords: mentoring, adaptation, biosecurity, mentor, mentee.

For citation: Shchipeleva I.A., Markovskaya E.I., Kretenchuk O.F., Chemisova O.S. Mentoring in the Rostov-on-Don anti-plague institute and information link between generations. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):89-97. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-89-97.

Corresponding author: Elena I. Markovskaya, markovskaya2014@yandex.ru.

*Послушайте — и вы забудете,
посмотрите — и вы запомните,
сделайте — и вы поймете.*

Конфуций

О существление рабочего процесса на любом предприятии для достижения успехов и процветания требует усилия всех структур данного учреждения в учебном, научном и производственном аспектах. Одной из основных составляющих

высокой результативности труда является опыт поколений, который оставили нам предшественники, и возможность перенять его с помощью специалистов с определённым багажом практических и теоретических знаний.

В современной литературе наставничество рассматривается как практика развития персонала трудового коллектива, направленная на формирование уникальных знаний, навыков и компетенций сотрудников, развития их потенциала, формирования поведенческих моделей, соответствующих целям развития данной организации

[1]. В литературе отображена актуальность института наставничества в современной системе образования, проведён анализ потребности молодых специалистов в наставниках [2]. Установлено, что повысить результативность профессионального образования возможно, применяя педагогический потенциал такого феномена, как «наставничество» с использованием интегративной деятельности наставника при решении педагогических задач [3]. Рассматриваются новый смысл процесса и его новая миссия, которая заключается в подготовке специалистов новой формации, использующих современные инновационные подходы, системы и методы педагогики [4]. Наставник, передающий не только опыт, но и традиции, культуру профессии, снова востребован в современном мире [5]. Большое внимание в литературе уделяется развитию наставничества как методу управления знаниями, в корпоративной среде различных современных организаций. Знания, не закреплённые письменно в корпоративных документах, существуют в каждой организации и эффективнее всего передаются неформальным путём. Именно наставничество и является инструментом передачи и знаний, и опыта [6]. Для совершенствования системы управления персоналом на предприятиях авторы проводят анализ, сравнение и обобщение данных в схеме адаптации и развития персонала [7, 8]. Показано недостаточное использование этой составляющей в некоторых российских организациях по сравнению с иностранными, даны различные рекомендации по внедрению наставничества [9]. Описаны интересные факты изучения примеров для подражания и преемственности традиций в творческой среде [10].

Помимо традиционной модели наставничества (наставничество «один на один»), за рубежом появились совершенно новые, распространённые в современной практике, модели наставничества, которые предлагают развивать и в российских компаниях. К таким моделям относятся ситуационное наставничество, партнёрское, групповое наставничество, краткосрочное или целеполагающее наставничество, скоростное, флэш-наставничество, виртуальное наставничество, саморегулируемое, реверсивное наставничество и даже командное наставничество [11]. Администрация института с интересом ознакомилась с такими разновидностями процесса обучения молодого поколения и оценила их применительно к опыту работы в институте.

Цель исследования — провести анализ работы по наставничеству в Ростовском-на-Дону противочумном институте и сравнить опыт института с работой в этом направлении в других учреждениях в России и за рубежом.

Анализ осуществления наставничества в институте проведён в соответствии с СП 1.3.3118-13 Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности), а также на основании Приказа Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 12 ноября 2012 г. № 1088 «Об организации наставничества в территориальных органах Роспотребнадзора и подведомственных организациях» и в соответствии с Положением о наставничестве в научно-исследовательских подразделениях Федерального казённого учреждения здравоохранения «Ростовский-на-Дону ордена Трудового Красного Знамени научно-иссле-

тельский противочумный институт». Использованы литературные источники, применено сравнительное аналитическое исследование.

В коллективе Ростовского-на-Дону противочумного института применяется традиционная модель наставничества: проводится подбор наставников и их подопечных по определенным критериям, таким как опыт, навыки, личностные характеристики и другие. Как правило, между наставником и подопечным устанавливаются тесные личные отношения, которые помогают обеспечить заинтересованный индивидуальный подход к сотруднику, создавая комфортную обстановку для его развития. Наставник может оперативно реагировать на отклонения в ходе подготовки, поощрять достижения своего подопечного. Практика показывает, что программы развития молодых сотрудников с высоким потенциалом в сочетании с такой моделью наставничества позволяют более полно раскрыть их способности, а также способствуют уменьшению показателя текучести кадров.

В структурах, входящих в систему Роспотребнадзора, сотрудники, работающие с возбудителями вирусных и бактериальных инфекций, подвергают своё здоровье и даже жизнь опасности. Входящие в эту когорту противочумные учреждения уже более ста лет сталкиваются с потенциальной опасностью заражения сотрудников на рабочем месте, и этот факт нельзя не учитывать, рассматривая богатейший опыт предыдущих поколений.

Показывая в этой статье опыт работы Ростовского-на-Дону противочумного института, нужно отметить повседневный кропотливый труд сотрудников старшего поколения по обучению, передаче навыков работы, мягкому введению в профессию молодёжи, постоянному слежению за неукоснительным соблюдением святой святы «режима», а именно соблюдением требований биологической безопасности работы в лабораториях и отделах института. Такой процесс трудовых будней института существует десятилетиями. В 60–70-е гг., в советский период, обучение молодёжи профессиональным навыкам называли наставничеством. Затем это расхожее слово в некоторой степени было забыто, однако работа в институте всегда шла под эгидой наставничества.

Но всё новое — это хорошо забытое старое, и в последнем десятилетии этот флаг был вновь поднят, и развивается он уже на новом витке практических и теоретических знаний. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека был издан Приказ от 12 ноября 2012 г. № 1088 «Об организации наставничества в территориальных органах Роспотребнадзора и подведомственных организациях». Это дало толчок к серьёзному осмыслению и более детальной проработке процессов обучения молодёжи и всех вновь поступающих в институт сотрудников без изменения сути происходящего повседневно. Во исполнение Приказа Роспотребнадзора в институте было разработано Положение о наставничестве, также созданы формы планирования, отчётности и анкетирования. Вся деятельность института по наставничеству осуществляется на основании приказов директора.

Наставничество — это прерогатива наиболее подготовленных сотрудников, имеющих значительный опыт работы, обладающих высокими профессиональными и

моральными качествами, проявляющих способности к воспитательной работе и пользующихся авторитетом в коллективе. Подбор наставника осуществляется руководителем структурного подразделения совместно с администрацией института и зависит от целого ряда факторов, таких как потребности наставляемого, его начальная подготовка, профессиональные знания, навыки, опыт работы.

Срок наставничества, продолжительность которого зависит от степени профессиональной подготовки наставляемого, устанавливается приказом директора по ходатайству начальника научного отдела. Обязательным условием для закрепления за молодым специалистом наставника является их обоюдное согласие, а также возможность создания необходимых условий для совместной работы наставника и наставляемого. В процессе наставничества огромную роль играет личность наставника, ведь далеко не каждый работник (даже профессионал в своей сфере) может стать наставником. Наставник должен обладать рядом характеристик, такими как желание и возможность делиться своими знаниями, ответственность, отзывчивость, целеустремленность, чувство такта, самоорганизованность [12]. Наставничество — процесс, развивающий и мотивирующий не только начинающих сотрудников института, но и самих наставников.

Наставничество используется в обучении / развитии разных категорий сотрудников (включая будущих сотрудников института!) и с различными целями: со старшеклассниками — в целях профориентации, со студентами-стажёрами — для углубления профессионального образования и подготовки к возможной будущей профессиональной специализации, с новыми сотрудниками — с целью адаптации, ускоренного освоения норм и требований, вхождения в полноценный рабочий режим, с состоявшимися профессионально сотрудниками — для подготовки к развитию управленческой карьеры и переходу на более высокие уровни управления [13].

Такой важный процесс работы, как наставничество в институте осуществляется в отношении трёх категорий работников: в коллективе научных сотрудников (включая студентов-стажёров), среди лаборантов и среди прочих работников института. В связи с данной дифференциацией существуют общие требования к процессу наставничества, требования, связанные с выполнением правил безопасной работы, и требования, касающиеся непосредственно каждой отдельной группы сотрудников института.

Особое внимание уделяется требованиям, связанным с выполнением правил безопасной работы. Для каждой из групп сотрудников объём таких требований различается. Для сотрудников вспомогательных подразделений, какими являются отдел кадров, бухгалтерия, отдел снабжения и другие, он минимален. Для лаборантов и научных сотрудников, занимающихся непосредственно бактериологической работой, принимающих участие в экспериментальной деятельности подразделений, объём требований максимален. Наставник должен передать свой опыт работы с возбудителями особо опасных инфекций. Этому способствуют Санитарные Правила 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)», которые несколько раз переиздавались

в связи с появлением новых знаний и правил в практической работе с возбудителями особо опасных инфекций. Санитарные правила — достаточно объёмный документ, изложенный строгим, официальным языком, но в нём содержится богатый жизненный и профессиональный опыт. Этот документ написан «кровью» наших предшественников, начинавших работать с возбудителями особо опасных инфекций без должного опыта, на ощупь. В начале пути было много ошибок, приводивших к смертельным исходам. Постепенно этот путь был пройден, он многому научил, и теперь задача наставника — передать все свои знания, весь свой опыт и научить новичка работе в особо опасных условиях с возбудителями I–II групп патогенности.

Общими принципами наставничества в институте являются ознакомление наставляемого с историей и традициями института; информирование об общих направлениях, целях и задачах деятельности подразделения и института в целом; развитие у наставляемого интереса к профессиональной деятельности, осуществляемой подразделением; оказание помощи наставляемому в изучении требований нормативно-правовых актов, регламентирующих исполнение его должностных обязанностей и их правоприменение; оказание помощи наставляемому в приобретении им необходимых профессиональных навыков и опыта работы; адаптация наставляемого к условиям осуществления трудовой деятельности с соблюдением требований трудовой дисциплины; развитие способности наставляемого самостоятельно, качественно и своевременно исполнять свои должностные обязанности и поддерживать профессиональный уровень, необходимый для их надлежащего исполнения; развитие у наставляемого профессионально значимых качеств личности, таких как требовательность к себе и заинтересованность в результатах труда; развитие ответственного и сознательного отношения к работе; содействие выработке навыков поведения, соответствующих морально-этическим правилам; формирование у наставляемого активной гражданской и жизненной позиции; приобщение наставляемого к общественной жизни института (поисковая работа, культ-массовая работа и т.п.); развитие стремления к созданию в коллективе благоприятного социально-психологического климата; мотивация наставляемого к эффективной и долгосрочной профессиональной деятельности в институте. Деятельность наставника включает также выявление ошибок, допущенных наставляемым при осуществлении им профессиональной служебной деятельности, и содействие в их устранении, демонстрацию и разъяснение наиболее рациональных методов исполнения должностных обязанностей, оказание наставляемому консультативно-методической помощи при его обращении за профессиональным советом.

Одно из главных направлений деятельности Ростовского-на-Дону противочумного института, являющегося научной организацией Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, — развитие науки, направленной на успешное решение вопросов обеспечения защиты населения от неблагоприятных эпидемиологических осложнений. Поэтому первостепенной задачей института является использование опыта старшего поколения для воспита-

ния молодых научных сотрудников, мотивированных на получение новых знаний и стремящихся к инновационному результату в собственных исследованиях. Наставник должен представить своему подопечному богатый научный мир, ввести в научную среду, погрузить в мир знаний, увидеть и использовать молодой научный задор, поддержать индивидуальность и дать направление научных исследований. Молодой специалист должен постепенно овладеть определённым объемом научных знаний, являющихся необходимой основой вступления в профессиональную жизнь, получить специальную дополнительную подготовку, которая позволит развить умение в своей профессии прогнозировать, моделировать, планировать, выстраивать систему доказательств, делать обобщения и применять знание и профессиональные навыки на практике. Таким образом, основной целью и задачей наставничества в институте является обеспечение формирования кадрового состава института из подготовленных компетентных специалистов, понимающих и выполняющих задачи на высоком профессиональном уровне. Эта ответственная работа, требующая повседневного кропотливого труда, терпения и наставника и наставляемого, включает целый ряд этапов адаптации сотрудника к научной работе.

С помощью наставника и под его контролем наставляемый приобретает практические навыки, необходимые для выполнения задач подразделения и обучается приемам бактериологической, биохимической, генетической работы с неуклонным соблюдением требований Санитарных Правил 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)». Наставник знакомит наставляемого с общими научными направлениями, целями и задачами деятельности подразделения и института в целом, даёт рекомендации наставляемому для изучения тематики специальной литературы, оказывает помощь в подготовке к обсуждению изученного материала в подразделении, на заседаниях Совета молодых учёных и общинститутских конференциях. Наставник помогает наставляемому в определении направления собственных исследований и диссертационной работы, оказывает помощь в разработке плана диссертации и подготовке к сдаче кандидатских экзаменов. С помощью наставника наставляемый осваивает творческий процесс подготовки публикаций, научных докладов и их презентаций, пишет обзор литературы к диссертационной работе и главы собственных исследований диссертации. Наставник разъясняет молодому учёному важность его публикационной активности, необходимость получения учёной степени. С помощью наставника молодой специалист готовится и включается в работу таких структур института, как Специальные противоэпидемические бригады, референс-центр, центр индикации, Совет молодых учёных и другие.

Важнейшую роль в повышении эффективности наставничества играет обобщение и распространение положительного опыта наставнической деятельности, осуществляемое не только внутри института, но и Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, посредством ежегодного анализа наставнической работы всех подведомственных организаций. Повышению эффективности

наставничества в институте способствует постоянный контроль наставнической деятельности, регулярный анализ результативности наставника и молодого специалиста, а также проведение анкетирования. В установленные сроки наставник и наставляемый предоставляют отчёты о результатах наставничества, кроме того наставник даёт рекомендации по дальнейшему профессиональному развитию работника. Такой мониторинг позволяет своевременно выявлять необходимость коррекции проводимой работы, необходимость повышения квалификации наставников и наставляемых либо необходимость замены наставника. При положительных результатах выполнения индивидуального плана работы наставника администрация института решает вопрос о его поощрении. Важно учитывать, что наставничество осуществляется наставником не исключительно ради денег, в этом деле важнейшую роль играет морально-этическая составляющая процесса. В институте гармонично сочетаются и моральные, и материальные формы поощрения. В качестве материального поощрения локальными нормативными актами установлены выплаты стимулирующего характера. Также для особенно результативных наставников предусмотрено награждение нагрудным Знаком отличия «Наставник молодёжи Ростовского-на-Дону ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательского противочумного института».

Кроме традиционной модели наставничества в нашем институте нашла применение ещё одна модель наставничества — виртуальное наставничество. Использование информационно-коммуникационных технологий, таких как видеоконференции, платформы для дистанционного обучения, онлайн-сервисы социальных сетей и сообществ практиков. Такая работа получила развитие в последние 2–3 года на базе отдела профессиональной переподготовки специалистов [14]. Виртуальное наставничество позволяет использовать больше учебных ресурсов для освоения новых знаний и навыков, обеспечивает постоянное и творческое общение, использование социальных сетей для привлечения других специалистов и получения разнообразной информации, делая программу наставничества доступной для широкого круга сотрудников института и специалистов других учреждений.

Рассматривая события сегодняшнего дня, а именно пандемию коронавирусной инфекции, необходимо показать, как важно иметь в руках знания, опыт и механизмы управления эпидемическими процессами и наработки практического здравоохранения, которые оставили нам наши предшественники в копилке научно-медицинских достижений прошлых лет. Именно благодаря этому в России удалось избежать взрывного характера эпидемического процесса, минимизировать человеческие потери.

В этом аспекте важно сказать и о большой работе, проделанной сотрудниками института, а именно эпидемиологического звена, которые на протяжении многих лет постоянно обучали медицинский контингент города Ростова-на-Дону и Ростовской области правилам профессионального поведения в случае эпидемических осложнений, принятию верных решений, использованию средств индивидуальной защиты, правильному применению средств защиты [15, 16]. Эта в своем роде наставническая работа за пределами института по передаче опыта

работы с возбудителями особо опасных инфекций, при-
годилась в сложный период борьбы с коронавирусной
инфекцией. Возвращаясь к началу статьи, где описаны
модели наставничества, эту модель можно назвать груп-
повое наставничество, модель, в которой один наставник
работает с группой из 2-х, 4-х, 6-ти подопечных одновре-
менно. Непосредственное общение происходит периоди-
чески по заранее утверждённому графику.

Суть института наставничества состоит в том, что
оно позволяет сформировать необходимые професси-
ональные качества для замещения определенной долж-
ности, а также выработать у специалистов верную по-
зицию к исполнению возложенных на них должностных
обязанностей. Наставничество может быть формальным
и неформальным. Насколько формализован процесс на-
ставничества, зависит от целей наставничества, целевой
аудитории, культуры организации. Неформальное на-
ставничество похоже на стихийно возникшие отноше-
ния между сотрудниками: обучение и передача знаний
осуществляются на основе взаимного интереса и суще-
ствующих взаимоотношений [17]. Различные методы
наставничества имеют широкое распространение в за-
рубежной практике и считаются эффективной кадровой
технологией. Дэвид Клаттербак, гуру наставничества, в
своей известной книге «Каждый нуждается в наставнике:
забота о таланте в вашей организации»¹ рассматривает
две модели наставничества. Североамериканская кон-
цепция наставничества подразумевает помощь челове-
ка, старшего по возрасту или более профессионального,
молодому специалисту. Его задача — давать советы и на-
правлять поведение протеже. Такая модель называется
«спонсорским наставничеством». В европейской модели
непосредственный руководитель не может быть настав-
ником своего подчиненного, но является участником
процесса его обучения. Отношения предполагают дву-
стороннее обучение: наставник и ученик учатся друг у
друга, и их отношения являются взаимовыгодными. Эта
модель — «Развивающее наставничество».

Научно-исследовательская работа по апробированию
внедрения наставничества проведена в пилотных феде-
ральных органах власти. Главный вывод заключается в
том, что наставничество — важный метод кадровой ра-
боты, обеспечивающий скорейшую адаптацию, профес-
сиональное развитие и карьерный рост государственных
служащих [18].

Специалисты разных областей знаний активно ин-
тересуются развитием процесса наставничества за ру-
бежом. Благодаря изучению российских и зарубежных
практик, методов наставничества, опыта российских
предприятий-лидеров по использованию наставниче-
ства показана необходимость принятия профессиональ-
ного стандарта в сфере наставничества, а также разви-
тия соответствующей нормативно-правовой базы [19].

На примере педагогических колледжей и университетов
Франции и Канады раскрываются организационные, со-
держательные и методические аспекты педагогической
практики студентов (будущих педагогов), роль институ-
та наставничества, эффективность организации педаго-
гической практики через взаимодействие преподавате-
лей вуза и учителей-наставников [20, 21]. Изучен опыт
и основные направления развития института наставни-
чества в британской педагогической науке, где прида-
ют значение также индивидуализированным формам обуче-
ния, поддержки и сопровождения [22].

В документе «Методология (целевая модель) настав-
ничества обучающихся для организаций, осуществля-
ющих образовательную деятельность по общеобразова-
тельным, дополнительным общеобразовательным и
программам среднего профессионального образования,
в том числе с применением лучших практик обмена опы-
том между обучающимися» широко представлен анализ
лучших мировых практик наставничества. Показано, что
в программах Германии существует 9 этапов наставниче-
ской деятельности, следовательно, оценка проводится 9
раз. В британских средних школах наставничество мож-
но разделить на двенадцать различных моделей в рамках
двух широких групп: собственно «наставничество» и
«программы обучения и трудоустройства». В Израиле —
семейное и взаимное наставничество, в США — взаим-
ное и корпоративное. В образовательных организациях
стран Азии, во-первых, весьма популярной формой назы-
вается партнёрское наставничество по типу «равный —
равному», когда наставник является равным по уровню
подопечному, но обладает большими знаниями, опытом,
которыми и делится с ним. Во-вторых, в азиатских стра-
нах существует виртуальное наставничество, когда со-
веты и рекомендации наставника подопечному даются
в режиме онлайн. Наставничество в Китае основано на
несколько иной логике: наставники, они свои роли, со-
вершенствуют в первую очередь себя, открывая дорогу
другому, наставники сами растут, преодолевая вместе с
наставляемыми их трудности и препятствия, и прокла-
дывают дороги и тропинки к новым истинам².

Особой средой взаимодействия и обучения является
медицина. В учреждениях медицинского профиля опыт
применения наставничества особенно важен, потому что
на кону здоровье и жизнь человека. Важным принципом
медицинской этики является «Не навреди», или *primum
non nocere* (дословно — «прежде всего – не навреди»).

В 70-ые гг. прошлого столетия не только во лечеб-
ных кругах широко употребляли термин «трудова-
я династия». В любом контексте это звучало гордо. Анализ
стратегий воспроизводства профессиональной династии
в медицинской сфере в современном обществе даёт воз-
можность понять общие характеристики профессио-
нальной преемственности врачей, состоящие в активном

¹ Клаттербак Д. Каждый нуждается в наставнике: забота о таланте в вашей организации. Лондон, CIPD, 2006. Доступно по: <https://yandex.ru/search/?lr=39&text=Клаттербак%20Д.%20Каждый%20нуждается%20в%20наставнике%20забота%20о%20талантах%20в%20вашей%20организации.%20Лондон%20CIPD%202006.&mnp=1>

² Синягина Н.Ю., Березина В.А., Богачева Т.Ю., Пронькина И.Л. и др. Методология (целевая модель) наставничества обучающихся для организаций, осуществляющих образовательную деятельность по общеобразовательным, дополнительным общеобразовательным и программам среднего профессионального образования, в том числе с применением лучших практик обмена опытом между обучающимися. Москва, 2019. Доступно по: http://k-obr.spb.ru/media/content/docs/5701/Целевая_модель_5.12.2019_для_рассылки.pdf

функционировании наставничества [23]. Ничем не заменить опыт наставничества в работе многопрофильной больницы для адаптации молодых сотрудников [24]. Институт наставничества необходим как для помощи в адаптации новым сотрудникам, так и для содействия молодым специалистам в обретении практических навыков, такой вывод сделан при попытке оценить необходимость системы наставничества в медицинских учреждениях города Москвы [25]. Будучи министром здравоохранения, Вероника Скворцова заявила, что движение наставничества в медицине скоро охватит всю страну. Выпускники вузов благодаря первичной аккредитации могут работать в клиниках со студенческой скамьи [26]. На особом счету опыт создания и внедрения системы внутреннего обучения персонала с использованием современных информационных технологий [27]. Наставничество — это решение проблемы оттока молодых специалистов при катастрофическом положении современной медицины с кадрами [28].

Организация работы по развитию практической и психологической помощи молодым научным сотрудникам и лаборантам, а также другим категориям работников с целью ускорения процесса их профессионального роста, развития способности самостоятельно, качественно и ответственно выполнять должностные обязанности является одной из приоритетных задач реализации кадровой политики в научно-исследовательских подразделениях ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора». Анализ этого вида деятельности позволил понять, что в институте удалось реализовать приемы работы наставника 70–80-х гг., обогатив наставничество новыми методами, технологиями, современными задачами, понятиями. Основой остался научный подход и принцип безопасности в лабораторно-практической работе.

Таким образом, подходы к процессу наставничества в каждой стране отличаются друг от друга. Отличаются и программы адаптации по продолжительности, по содержанию, по подходу к новому сотруднику. Следует ориентироваться на опыт зарубежных стран и перенимать положительные и эффективные аспекты. Но нельзя слепо подражать, потому что в России богатый опыт наставничества, достойный уважения и реабилитации. Нет необходимости заменять адаптированные к российской ментальности и проверенные практикой методы зарубежными терминами, применяемыми в другой профессиональной практике, однако это не означает, что организаторам работы с персоналом и специалистам по обучению и развитию не следует изучать зарубежную и отечественную структуры инновационных процессов¹.

Анализируя опыт наставничества в рамках Ростовского-на-Дону противочумного института Роспотребнадзора, необходимо отметить положительные результаты, которые можно обозначить такими позициями, как уменьшение показателя текучести кадров, повышение активности участия новых сотрудников института в общественной жизни коллектива (особенно это видно на опыте работы Совета молодых ученых), улучшение показателя публикационной активности молодых научных сотрудников, активное участие молодежи в работе научных конференций, настрой на получение инновационных результатов в собственных исследованиях, мотивация на профессиональный рост и активная подготовка к защите диссертаций.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Невская Л.В., Эсаулова И.А. Система развития инновационного кадрового потенциала предприятий // *Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Социально-экономические науки*. - 2013. - № 21. - С. 72-76. eLIBRARY ID: 20860483
2. Шабанов М.А. Роль наставничества в профессиональном становлении молодых педагогов // *Сибирский учитель*. - 2017. - №1 (110). - С. 100-103. eLIBRARY ID: 29009716
3. Сопегина В.Т. О формировании коммуникативной составляющей педагогической компетенции в процессе наставничества // *Образование и наука*. - 2016. - №2 (131). - С. 55-67. DOI: 10.17853/1994-5639-2016-2-55-67
4. Пастухова Л.С., Сорокина-Исполатова Т.В. Наставничество как социально-педагогический ресурс повышения качества подготовки будущих специалистов // *Отечественная и зарубежная педагогика*. - 2013. - № 6(15). - С. 26-31. eLIBRARY ID: 21052701
5. Никитина В.В. Роль наставничества в современном образовании // *Отечественная и зарубежная педагогика*. - 2013. - № 6(15). - С. 50-56. eLIBRARY ID: 21052704

REFERENCES

1. Nevskaya L.V., Esaulova I.A. Sistema razvitiya innovatsionnogo kadrovogo potentsiala predpriyatii. *Vestnik Permskogo natsional'nogo issledovatel'skogo politekhnicheskogo universiteta. Sotsial'no-ekonomicheskie nauki*. 2013;21:72-76. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20860483
2. Shabanov M.A. The role of mentoring for professional becoming of young teachers // *Sibirskii uchitel'*. 2017;1(110):100-103 (In Russ.). eLIBRARY ID: 29009716
3. Sopegina V.T. Communication component formation of teachers' competence in the mentoring process. *The Education and science journal*. 2016;(2):55-67. (In Russ.) DOI: 10.17853/1994-5639-2016-2-55-67
4. Pastukhova L.S., Sorokina-Ispolatova T.V. Tutorship as a socio-pedagogical resource of enhancement of future specialists' training. *Otechestvennaya i zarubezhnaya pedagogika*. 2013;6(15):26-31 (In Russ.). eLIBRARY ID: 21052701
5. Nikitina V.V. Role of tutorship in modern education and the necessity for its revival in higher school. *Otechestvennaya i zarubezhnaya pedagogika*. 2013;6(15):50-56 (In Russ.). eLIBRARY ID: 21052704

¹ Панфилова А.П. Наставничество и обучение на рабочем месте: терминологический анализ зарубежных методов // *Современные технологии управления*. 2016. № 12 (72). Доступно по: <https://sovman.ru/article/7202/>

6. Барбасова Д.М. Наставничество в современной корпоративной среде // *Молодой учёный*. - 2013. - № 10. - С. 265-268. eLIBRARY ID: 20534753
7. Талалай М.А., Рогоженко А.А., Кобец Е.А. Наставничество как способ адаптации и развития персонала предприятия // *Новое слово в науке: перспективы развития*. - 2015. - № 3. - С. 320-322. eLIBRARY ID: 24039161
8. Курников К.И. Значение наставничества в деятельности организации // *Международный научно-исследовательский журнал*. - 2013. - № 11-2 (18). - С.54-55. eLIBRARY ID: 21069777
9. Белалова Е.А., Лымарёва О.А. Система наставничества как элемент совершенствования развития персонала российских банков // *Экономика устойчивого развития*. - 2016. - № 1(25). - С. 34-37. eLIBRARY ID: 25740936
10. Дыбаль И.И. Наставничество, как основа преемственности традиций, на примере творчества Валериана Алексеевича Сергина // *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. - 2014. - № 2-3. - С. 295-298. eLIBRARY ID: 21494543
11. Эсаулова И.А. Новые модели наставничества в практике обучения и развития персонала зарубежных компаний // *Стратегии бизнеса*. - 2017. - № 6 (38). - С. 8-13. DOI: 10.17747/2311-7184-2017-6-08-13
12. Польникова Е.А. Наставничество как эффективный инструмент управления талантами // *Международный научно-исследовательский журнал*. - 2016. - № 11 (53). Ч. 5. - С. 118-119. DOI: 10.18454/IRJ.2016.53.033
13. Кларин М.В. Современное наставничество: новые черты традиционной практики в организациях XXI века // *ЭТАП: экономическая теория, анализ, практика*. - 2016. - № 5. - С. 92-112. eLIBRARY ID: 27341838
14. Сизова Ю.В., Бурлакова О.С., Водопьянов А.С., Черепакхина И.Я., Балахнова В.В., и др. Возможность использования дистанционных технологий при подготовке специалистов по особо опасным инфекциям // *Здоровье населения и среда обитания*. - 2017. - № 7. - С. 11-17. DOI: 10.35627/2219-5238/2017-292-7-11-13
15. Пичурина Н.Л., Бурлакова О.С., Водяницкая С.Ю., Сизова Ю.В., Чемисова О.С., Титова С.В. Консультативные семинары как форма повышения профессиональной компетенции специалистов Роспотребнадзора и министерства здравоохранения Ростовской области в период подготовки к проведению Чемпионата мира по футболу 2018 в городе Ростове-на-Дону // *Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: Материалы V Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием*. - Сочи. 2018. С. 189-191. eLIBRARY ID: 37636443
16. Рыжова А.А., Водяницкая С.Ю., Баташев В.В. Опыт работы по повышению уровня профессиональной компетенции специалистов в области профилактики ООИ среди различных групп населения в период подготовки и проведения массовых мероприятий с международным участием // *Устойчивое развитие науки и образования*. - 2018. - № 5. - С. 122-127. eLIBRARY ID: 35177564
17. Савенко А. А., Трофимова Т.В. Технология наставничества на государственной гражданской службе // *Молодой учёный*. - 2019. - № 23 (261). - С. 294-296. eLIBRARY ID: 38191602
18. Клищ Н.Н., Январев В.А. Наставничество на государственной службе – новая технология профессионального развития государственных служащих (зарубежный и российский опыт наставничества на государственной службе): Препринт WP8/2014/01. Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». – М.: Изд. дом Высшей школы экономики, 2014. 64 с.
6. Barbasova D.M. Nastavnichestvo v sovremennoi korporativnoi srede. *Molodoi uchenyi*. 2013;10:265-268 (In Russ.). eLIBRARY ID: 20534753
7. Talalai M.A., Rogozhenko A.A., Kobets E.A. Nastavnichestvo kak sposob adaptatsii i razvitiya personala predpriyatiya. *Novoe slovo v nauke: perspektivy razvitiya*. 2015;(3):320-322 (In Russ.). eLIBRARY ID: 24039161
8. Kurnikov K.I. The value of tutorship in the organization. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*. 2013;11-2(18):54-55 (In Russ.). eLIBRARY ID: 21069777
9. Belalova E.A., Lymareva O.A. Mentoring system as a part of improvement of staff of russian banks. *Ekonomika ustoychivogo razvitiya*. 2016;1(25):34-37 (In Russ.). eLIBRARY ID: 25740936
10. Dybal' I.I. Nastavnichestvo, kak osnova preemstvennosti traditsii, na primere tvorchestva Valeriana Alekseevicha Sergina. *Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk*. 2014;2-3:295-298 (In Russ.). eLIBRARY ID: 21494543
11. Esaulova I.A. New mentoring models in the foreign companies practices of personnel learning and development. *Business Strategies*. 2017;(6):08-13. (In Russ.) DOI: 10.17747/2311-7184-2017-6-08-13
12. Pol'nikova E.A. Mentoring as an effective tool talent management. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*. 2016;11(53):118-119 (In Russ.). DOI: 10.18454/IRJ.2016.53.033
13. Klarin M.V. Modern mentoring: the new features of the traditional practices in organizations of the XXI century. *ETAP: ekonomicheskaya teoriya, analiz, praktika*. 2016;5:92-112 (In Russ.). eLIBRARY ID: 27341838
14. Sizova Yu.V., Burlakova O.S., Vodop'yanov A.S., Cherepakhina I.Ya., Balakhnova V.V. et al. Possibility of use of distance technologies in training on especially dangerous infections. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2017;7:11-17 (In Russ.). DOI: 10.35627/2219-5238/2017-292-7-11-13
15. Pichurina N.L., Burlakova O.S., Vodyanitskaya S.Yu., Sizova U.V., Chemisova O.S., Titova S.V. Konsul'tativnye seminary kak forma povysheniya professional'noi kompetentsii spetsialistov Rospotrebnadzora i ministerstva zdravookhraneniya Rostovskoi oblasti v period podgotovki k provedeniyu Chempionata mira po futbolu 2018 v gorode Rostove-na-Donu. *Sotsial'no-znachimye i osobo opasnye infektsionnye zabolevaniya: Materialy V Vserossiiskoi mezhdistsiplinarnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. Sochi; 2018:189-191 (In Russ.). eLIBRARY ID: 37636443
16. Ryzhova A.A., Vodyanitskaya S.Yu., Batashev V.V. Experience to raise the level of specialists professional competence in the field of dangerous diseases prevention among different groups in the period of preparation and holding mass events with international participation. *Ustoichivoe razvitie nauki i obrazovaniya*. 2018;5:122-127 (In Russ.). eLIBRARY ID: 35177564
17. Savenko A.A., Trofimova T.V. Tekhnologiya nastavnichestva na gosudarstvennoj grazhdanskoj sluzhbe. *Molodoi uchenyi*. 2019;23(261):294-296. eLIBRARY ID: 38191602
18. Klishch N.N., Yanvarev V.A. Nastavnichestvo na gosudarstvennoi sluzhbe – novaya tekhnologiya professional'nogo razvitiya gosudarstvennykh sluzhashchikh (zarubezhnyi i rossiiskii opyt nastavnichestva na gosudarstvennoi sluzhbe): Preprint WP8/2014/01. Nats. issled. un-t «Vysshaya shkola ekonomiki». M.: Izd. dom Vysshei shkoly ekonomiki, 2014. 64 s. (In Russ.).
19. Loktyukhina N.V., Nazarova U.A., Shabaeva S.V. Mentoring system development: russian and foreign experience. *Nepreryvnoe obrazovanie: XXI vek*. 2019;4(28):136-151 (In Russ.). DOI: 10.15393/j5.art.2019.5155
20. Kapranova V.A., Demidovich M.I. Organizatsiya pedagogicheskoi praktiki budushchikh uchitelei: zarubezhnyi opyt.

19. Локтюхина Н.В., Назарова У.А., Шабаетова С.В. Развитие системы наставничества: российский и зарубежный опыт // *Непрерывное образование: XXI век.* - 2019. - № 4(28). - С. 136-151. DOI: 10.15393/j5.art.2019.5155
20. Капранова В.А., Демидович М.И. Организация педагогической практики будущих учителей: зарубежный опыт // *Весті БДПУ. Серія 1. Педагогіка. Психологія. Філологія.* - 2012. - № 1(71). - С.3-6. eLIBRARY ID: 41142073
21. Лучкина Т.В. Особенности содействия профессиональному становлению начинающего учителя в Канаде // *Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена.* - 2009. - № 112. - С. 36-45. eLIBRARY ID: 12809693
22. Дудина Е.А. Содержание наставничества в системе непрерывного профессионального развития педагогических кадров в Великобритании // *Вестник Новосибирского государственного педагогического университета.* - 2017. - Т.7. № 1. - С. 49-62. DOI: 10.15293/2226-3365.1701.04
23. Нор-Аревян О.А. Стратегии воспроизводства профессиональной медицинской династии // *Гуманитарий Юга России.* - 2020. - Т.9. № 4. - С.62-72. DOI: 10.18522/2227-8656.2020.4.5
24. Богущ Е.А., Радуллова Н.А. Система адаптации и наставничества в многопрофильной больнице // *Аспирантский вестник Поволжья.* - 2015. - № 1-2. - С. 215-221. eLIBRARY ID: 23917665
25. Бурдастова Ю.В. Наставничество в системе здравоохранения: тренд или необходимость? // *Народонаселение.* - 2020. - Т. 23. № 1. - С. 148-154. DOI: 10.19181/population.2020.23.1.12
26. Богатырева Г. Как организовать наставничество в клинике. Практические рекомендации // *Здравоохранение.* - 2018. - № 5. - С.68-81. eLIBRARY ID: 36737817
27. Чурекова И.О., Горшков А.А. Построение системы внутреннего обучения персонала в медицинской организации // *Менеджмент качества в медицине.* - 2019. - №3. - С. 108-113. eLIBRARY ID: 41173270
28. Некрасова О.А., Шепель Л.И. Наставничество в современной медицине // *Медсестра.* - 2019. - № 6. - С. 60-62. eLIBRARY ID: 37789257
29. *Vesti BDPU. Seriya 1. Pedagogika. Psikhologiya. Filologiya.* 2012;1(71):3-6 (In Russ.). eLIBRARY ID: 41142073
30. Luchkina T.V. Characteristic features of supporting new teacher professional development in Canada. *Izvestiya Rossiiskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. A.I. Gertsena.* 2009;112:36-45. (in Russ.). eLIBRARY ID: 12809693
31. Dudina E. A. The essence of mentoring in continuing professional development of teaching staff in Great Britain. *Novosibirsk State Pedagogical University Bulletin.* 2017;7(1):49-62. DOI: 10.15293/2226-3365.1701.04
32. Nor-Arevyan O.A. Strategies for Professional Medical Dynasty Reproduction. *Humanities of the South of Russia.* 2020;9(4):62-72. (In Russ.). DOI: 10.18522/2227-8656.2020.4.5
33. Bogush E.A., Radulova N.A. Adaptation and mentoring in a general hospital. *Aspirantskii vestnik Povolzh'ya.* 2015;1-2:215-221 (In Russ.). eLIBRARY ID: 23917665
34. Burdastova Y.V. Mentoring in healthcare: trend or necessity? *Population.* 2020;23(1):148-154. (In Russ.). DOI: 10.19181/population.2020.23.1.12
35. Bogatyreva G. Kak organizovat' nastavnichestvo v klinike. *Prakticheskie rekomendatsii. Zdravookhranenie.* 2018;5:68-81 (In Russ.). eLIBRARY ID: 36737817
36. Churekova I.O., Gorshkov A.A. Building a system of continuous internal training in a medical organization. *Menedzhment kachestva v meditsine.* 2019;3:108-113 (In Russ.). eLIBRARY ID: 41173270
37. Nekrasova O.A., Shepel' L.I. Mentoring in modern medicine. *Medsestra.* 2019;6:60-62 (In Russ.). eLIBRARY ID: 37789257

Информация об авторах

Щипелева Ирина Александровна, к.б.н., исполняющий обязанности начальника научного отдела, учёный секретарь, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-6263-8155. E-mail: shipeleva.irina@yandex.ru.

Марковская Елена Ивановна, к.м.н., старший научный сотрудник, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5360-951X. E-mail: markovskaya2014@yandex.ru

Кретенчук Оксана Фёдоровна, к.б.н., старший научный сотрудник, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5299-0243. E-mail: oksidjinf@mail.ru

Чемисова Ольга Сергеевна, к.б.н., исполняющий обязанности заведующего музеем живых культур с центром патогенных для человека вибрионов, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-4059-2879. E-mail: chemisova@inbox.ru

Information about the authors

Irina A. Shepeleva, Cand. Sci. (Bio.), acting head of the academic Department, academic Secretary, Rostov-on-Don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-6263-8155. e-mail: shipeleva.irina@yandex.ru.

Elena I. Markovskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Rostov-on-Don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5360-951X. e-mail: markovskaya2014@yandex.ru.

Oksana F. Kretenchuk, Cand. Sci. (Bio.), senior researcher, Rostov-on-Don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5299-0243. E-mail: oksidjinf@mail.ru.

Olga S. Chemisova, Cand. Sci. (Bio.), Acting Head of the Museum of Living Cultures with the Center for Vibrions pathogenic to humans, Rostov-on-Don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-4059-2879. e-mail: chemisova@inbox.ru.

Вклад авторов

Щипелева Ирина Александровна — концепция и анализ материала;

Марковская Елена Ивановна — сбор материала и написание статьи;

Чемисова Ольга Сергеевна — обзор публикаций по теме статьи;

Кретенчук Оксана Фёдоровна — структурирование и обработка материала;

Ответственность за финальную версию статьи — все соавторы.

Authors contribution

Irina A. Shchipeleva — conception and analysis of the material;

Elena I. Markovskaya — collecting material and writing an article;

Olga S. Chemisova — review of publications on the topic of the article;

Oksana F. Kretenchuk — structuring and processing of the material;

All co-authors are responsible for the final version of the article.

Получено / Recived: 19.02.2021

Принято к печати / Accepted: 26.02.2021

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 618.1

DOI DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-98-104

История Ростовской школы акушерства и гинекологии (к празднованию 90-летия Ростовского государственного медицинского университета)

А.Ф. Михельсон, Ю.Ю. Чеботарева, Е.П. Евдокимова

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

В ноябре 1915 года в г. Ростове-на-Дону появился Варшавский университет, впоследствии ставший Донским университетом, а в настоящее время являющийся Ростовским государственным медицинским университетом. Кафедра и клиника акушерства и женских болезней в Ростове-на-Дону были организованы в составе медицинского факультета Варшавского университета, эвакуированного в Ростов-на-Дону также в 1915 г. Родоначальником кафедры стал доктор медицины, профессор Анастасий Александрович Сицинский. С его деятельности начинается Ростовская школа акушеров-гинекологов, которая отличается преемственностью, наличием семейных династий, соблюдением традиций в передаче знаний, навыков, нравственных качеств. Представленные в статье этапы развития Ростовской школы акушерства и гинекологии имеют актуальное значение в аспекте изучения проблем, связанных с историей медицины. С целью анализа научных направлений Ростовской школы акушерства и гинекологии были изучены особенности работы кафедр акушерства и гинекологии Ростовского государственного медицинского университета. Проведена оценка преемственности в научной работе и практической деятельности.

В статье представлены особенности развития Ростовской школы акушерства и гинекологии за последние 90 лет. Проведен анализ работы отдельных кафедр акушерства и гинекологии, их научных направлений.

Ключевые слова: ростовская школа акушеров-гинекологов.

Для цитирования: Михельсон А.Ф., Чеботарева Ю.Ю., Евдокимова Е.П. История Ростовской школы акушерства и гинекологии (к празднованию 90-летия Ростовского государственного медицинского университета). *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):98-104. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-98-104.

Контактное лицо: Чеботарева Юлия Юрьевна, chebotarevajulia@inbox.ru.

History of the Rostov school of obstetrics and gynecology (to celebrate the 90th anniversary of the Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia)

A.F. Mikhelson, Yu.Yu. Chebotareva, E.P. Evdokimova

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

In November 1915, the Russian University of Warsaw appeared in Rostov-on-Don, which later became the Donskoy University, and in the present – the Rostov State Medical University. The Department and clinic of obstetrics and women's diseases in Rostov-on-Don were set up as part of the medical department of the University of Warsaw, which was evacuated to Rostov-on-Don also in 1915. The founder of the Department was a doctor of medicine, Professor Anastasiy Alexandrovich Sitcinski. The Rostov school of obstetricians and gynecologists, which is distinguished by continuity, the presence of family dynasties, observance of traditions in the transfer of knowledge, skills, and moral qualities, began with the activities of this doctor. The stages of development of the Rostov school of obstetrics and gynecology presented in the article are of current importance in the aspect of studying problems related to the history of medicine. In order to analyze the scientific directions of the Rostov school of obstetrics and gynecology, the peculiarities of the work of the departments of obstetrics and gynecology of the Rostov state medical University were studied. The assessment of continuity in scientific work and practical activities were carried out. The article presents the features of the development of the Rostov school of obstetrics and gynecology over the past 90 years. The work of individual departments of obstetrics and gynecology, their scientific directions were analyzed.

Keywords: Rostov school of obstetrics and gynecology.

For citation: Mikhelson A.F., Chebotareva Yu.Yu., Evdokimova E.P. History of the Rostov school of obstetrics and gynecology (to celebrate the 90th anniversary of the Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia). *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):98-104. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-98-104.

Corresponding author: Chebotareva Yulia, chebotarevajulia@inbox.ru.

10

октября 2020 г. исполнилось 90 лет с того момента, как Женский медицинский институт вошёл в состав Медицинского факультета Северо-

Кавказского университета, и, согласно распоряжению Наркомпроса и постановлению ЦИК и СНК СССР, был основан Ростовский медицинский институт. Ростовский государственный медицинский университет — одно из старейших учебных заведений нашей страны. В ноябре 1915 г., в период Первой мировой войны в Ростов-на-Дону был эвакуирован Варшавский университет, ставший впоследствии Донским университетом. В 1925 г. Донской университет был переименован в Северо-Кавказский государственный университет. С 1965 г. институт приобретает статус союзного подчинения и становится Ростовским государственным медицинским институтом. В послевоенные годы большой вклад в развитие науки, обучение и воспитание студентов внесли заслуженные деятели науки профессора Н.В. Данилов, П.А. Соколов, Е.М. Губарев, В.А. Никольский, А.Н. Гордиенко, А.Р. Ханамиров, П.П. Коваленко, П.Я. Лельчук, А.А. Колосова, Е.К. Алимова, В.И. Русаков, кавалер ордена Ленина проф. Т.Д. Янович и многие другие. В 1980 г. за заслуги в деле подготовки кадров медицинский институт был награжден орденом Дружбы народов [1].

Кафедра и клиника акушерства и женских болезней в Ростове-на-Дону были организованы в составе медицинского факультета Варшавского университета. Родоначальником кафедры стал доктор медицины, профессор Анастасий Александрович Сицинский [1, 2]. С его деятельности начинается Ростовская школа акушеров-гинекологов, которую отличают преемственность, стремление к развитию приоритетных научных направлений, соблюдение врачебных традиций в передаче знаний, навыков, нравственных качеств.

Учитывая все вышеизложенное, этапы формирования школы акушерства и гинекологии имеют актуальное значение в аспекте изучения проблем, связанных с историей медицины. Целью исследования стало проанализировать этапы развития ростовской школы акушерства и гинекологии путем изучения исторического наследия.

Изучены труды основоположников акушерско-гинекологической службы в Ростовской области. Проведена оценка преемственности в научных работах.

История возникновения кафедры и клиники «акушерства и женских болезней» в Ростове-на-Дону берёт свое начало с конца 1915 г., когда она была создана в составе медицинского факультета Варшавского университета, эвакуированного в Ростов-на-Дону в разгар Первой мировой войны. Возглавил её доктор медицины, проф. А.А. Сицинский, которого считают учеником выдающегося российского и советского акушера-гинеколога Дмитрия Оскаровича Отта. Имя последнего носит Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» в Санкт-Петербурге. Нами обнаружен бумажный вариант публикации «Лечение заразных послеродовых заболеваний в полости матки», изданной в 1904, в Санкт-Петербурге [3]. Автор — доктор медицины А.А. Сицинский, ассистент клинического повивального гинекологического института и

акушер дворцового госпиталя в Санкт-Петербурге. Предисловие написано профессором Д.О. Оттом. Анастасий Александрович с 1909 г. заведовал кафедрой акушерства и женских болезней Женского медицинского института, с 1914 г. — кафедрой Варшавского университета. После эвакуации в 1915 г. под руководством А.А. Сицинского были организованы кафедра и клиника акушерства и женских болезней Донского университета, научными направлениями которой стали лечение послеродовых осложнений и пластическая хирургия. Клиника становится местом возникновения Ростовской школы акушеров-гинекологов, однако её основателем считают доктора медицинских наук, профессора Соловьёва Федора Алексеевича [4].

По данным литературы, Федор Алексеевич родился в 1879 г. в семье учителя, по окончании Харьковского университета он стал научным сотрудником, защитил в 1908 г. диссертацию и повышал знания по акушерству и гинекологии в Германии и Австрии, в клиниках Берлина, Дрездена, Вены [4]. В 1911 г. Ф.А. Соловьёв стал приват-доцентом кафедры акушерства и гинекологии Харьковского университета и заведующим повивальной школы. В период гражданской войны Федор Алексеевич работал секретарем профессионального союза военных врачей, председателем младших преподавателей медфака Харьковского университета, а в 1919 г. выехал в Ростов-на-Дону, где в то время находилась его семья. Ф.А. Соловьёв читал лекции в Ростовском городском женском медицинском институте, а после смерти Сицинского Соловьёва избирают заведующим кафедрой. Он укрепляет кафедру и клинику врачебными, научно-педагогическими и лаборантскими кадрами. Научными направлениями кафедры становятся оперативная гинекология, гинекологическая эндокринология, многоплодная беременность. Учениками профессора Соловьёва считают Петра Ильича Силина, Гавриила Климентьевича Черепяхина, Николая Васильевича Крупенникова, Людвиг Борисовича Теодора, Петра Яковлевича Лельчука, благодаря которым формировалась научная школа, где прослеживалась преемственность поколений и передача накопленного опыта [4]. Благодаря слаженной работе кафедры были изучены процессы, раскрывающие эндокринные механизмы гинекологических заболеваний, что отражено в следующих публикациях: «О гипофизарной терапии в гинекологии», «Схема взаимоотношений яичников с другими железами внутренней секреции». Написаны монографии «Однояйцовые близнецы», «Электротерапия в гинекологии», «Подготовка больных к операции» [4]. В 1922 г. Ф.А. Соловьёв организовал журнал «Медицинская мысль» и стал его редактором. В редакционный совет входили профессор Н.А. Богораз, П.В. Никольский, П.И. Эмдин, К.Х. Орлов, А.И. Ющенко, В.П. Вознесенский и др. Проф. Ф.А. Соловьёв также активно работал и в других изданиях, являясь редактором отдела охраны материнства и младенчества журналов «Советская медицина Северного Кавказа», «Акушерство и женские болезни», «Медицинское обозрение Нижнего Поволжья» и др. Написал два раздела в фундаментальном руководстве по гинекологии (под редакцией Л.А. Кривского) [5].

На кафедре большое внимание уделялось лечебной работе. Разрабатывалось оперативное лечение гинекологических свищей, были сконструированы самодежущи-

еся инструменты для пластических операций на влагалище и промежности.

Через школу Федора Алексеевича прошли сотни врачей, получивших высокие квалификации, целый ряд учеников-последователей. Г.К. Черепашин стал заведующим кафедрой в Горьковском мединституте, И.В. Крупников, возглавил отдел НИИ курортологии в Кисловодске. Людвиг Борисович Теодор с 1932 г. заведовал кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета Ростовского-на-Дону медицинского института [2, 4]. В начале Великой Отечественной войны проф. Людвиг Борисович служил начальником хирургического отделения эвакогоспиталя, затем был переведен заведующим кафедрой акушерства 4-го Московского мединститута (1942–1943 гг.), а в 1943–1946 гг. работал заведующим кафедрой такой же клиники в Астраханском мединституте. Одновременно — главный врач областного Астраханского онкодиспансера, который сам организовал и оснастил радием и рентгеном, главный онколог и акушер-гинеколог Астраханской области. С 1945 по 1948 гг. Людвиг Борисович руководил гинекологическим отделением Ростовского научно-исследовательского онкологического института. С 1948 по 1963 гг. заведовал кафедрой акушерства и гинекологии Черновицкого мединститута [2, 4].

Новый виток в истории развития акушерства и гинекологии в Ростове-на-Дону связан с учеником Ф.А. Соловьёва профессором Петром Яковлевичем Лельчуком, который в 1934 г. стал заведующим кафедрой акушерства и гинекологии Ростовского медицинского института и по праву считается патриархом Ростовской школы акушеров-гинекологов [6].

П.Я. Лельчук родился 1898 г. в г. Ростове-на-Дону, в 1916 г. окончил мужскую гимназию, в 1922 г. — медицинский факультет Донского университета, в 1935 г. по совокупности научных работ ему присвоена ученая степень кандидата медицинских наук и он защитил докторскую диссертацию [2, 4, 6]. В марте 1937 г. утверждён в степени доктора, а в апреле 1938 г. — в учёном звании профессора. На кафедре продолжили научное направление, заложенное А.Ф. Соловьёвым, связанное с изучением механизмов развития эндокринных гинекологических заболеваний. Приоритетными стали исследования в области детской и подростковой гинекологии, выполненные ученицами Петра Яковлевича В.П. Юровской, Л.Я. Блуштейн, А.С. Завадовой. В 1956 г. на базе РНИИАП было создано первое, единственное на Северном Кавказе, отделение гинекологии детского возраста, где по распоряжению Минздрава проводилась подготовка специалистов — детских гинекологов — из педиатров в клинической ординатуре.

Научные исследования кафедры были связаны с изучением дисфункциональных маточных кровотечений, бесплодия, аменореи, синдрома склерополикистозных яичников, миомы матки [7, 8].

Решались научные вопросы, связанные с трансплантацией ткани эндометрия и яичников в условиях эксперимента на животных. Необходимость по возможности бережной, щадящей терапии неполноценно функционирующих яичников привела к попытке пересадки их ткани. Ученик П.Я. Лельчука, доцент А. М. Килимник разработал метод проточного капельного консервирования ткани яичников, который с успехом применяется

не только в гинекологии, но и при консервации тканей в хирургии [7]. Материалы этих исследований нашли свое отражение в монографии «Репродуктивная функция в онтогенезе человека», ответственным редактором которой был П. Я. Лельчук [9]. Хотелось бы отметить самого главного помощника Петра Яковлевича — старшего лаборанта Садовниченко А.И. Анна Ивановна выполняла все необходимые методики экспериментального исследования, включая проведение тогда инновационных гормональных методик.

Кроме того, научные направления кафедры были направлены на изучение туберкулеза половых органов (к.м.н. Ведерман Нина Ашатовна), опухолей матки и яичников. Кафедра занималась изучением профилактики гинекологической заболеваемости, включая массовые профилактические осмотры женщин, работающих на промышленных предприятиях, обозначен вектор в работе женской консультации [10, 11]. С приходом нового поколения исследователей на кафедре начали интенсивно разрабатываться вопросы перинатальной охраны плода. В работах Н.В. Рымашевского и В.И. Орлова были представлены данные по регуляции сердечной деятельности плода и новые взгляды на патогенез и принципы лечения преждевременных родов.

Петр Яковлевич Лельчук был автором 120 научных работ, в том числе 2-х монографий, 2-х глав в многотомном руководстве «Акушерство и гинекология», 2-х глав в пособии для участковых врачей, 5-ти научно-популярных брошюр и ряда методических рекомендаций. Под его руководством издано 7 сборников научных трудов, научно-популярная книга «Мать и ребенок», ряд научно-популярных брошюр [6]. П. Я. Лельчук — член правления и почетный член Всесоюзного и Всероссийского научных обществ акушеров-гинекологов, Почетный председатель и председатель научного общества акушеров-гинекологов Ростовской области, редактор раздела «Акушерство и гинекология» в Большой Медицинской Энциклопедии, член редакционной коллегии журнала «Акушерство и гинекология», член комиссии родовспоможения НКЗдрава РСФСР, участник пяти Международных конгрессов, депутат Ростовского Городского Совета депутатов трудящихся II и III созывов. П. Я. Лельчук — отличник здравоохранения, награжден Орденом «Знак Почета» и десятью медалями [6].

В клинике выполнялись в полном объеме все гинекологические операции. Сам Петр Яковлевич был прекрасным хирургом и стоял за операционным столом до 80 лет. Свое мастерство передал таким корифеям ростовской школы акушеров-гинекологов как Э.А. Ковалева, Л.Д. Людмирская, Т.Н. Денисенко, Е.П. Евдокимова. Огромное внимание Петр Яковлевич уделял повышению квалификации врачей, на протяжении десятков лет возглавляя Областную комиссию по родовспоможению. Считают, что Петром Яковлевичем создана школа акушеров-гинекологов Северного Кавказа, поскольку под его руководством выполнено более 300 научных работ, в том числе 15 докторских и 45 кандидатских диссертаций [2, 4, 6]. Среди учеников Петра Яковлевича — три директора НИИ, девять заведующих кафедрами, пять доцентов, пять старших научных сотрудников. Заслуженный деятель науки РСФСР П.Я. Лельчук является одним из

организаторов и руководителей НИИ акушерства и педиатрии г. Ростов-на-Дону. П.Я. Лельчук руководил кафедрой в течение 43 лет (1936–1979 гг.), на 90-м году жизни ушел на пенсию [2, 4].

Новый этап начался с 1985 г., когда кафедру возглавил проф. Николай Владимирович Рымашевский. Он руководил ею в течение 18 лет. За эти годы на кафедре разработаны уникальные научные направления по проблемам перинатологии, оперативной гинекологии, транссексуализма, менопаузальной гормональной терапии [2, 4]. Рымашевский родился 1 января 1945 г. в Ростове-на-Дону в семье врачей. В 1969 г. окончил Ростовский государственный медицинский институт. В 1971 г. — клиническую ординатуру на кафедре акушерства и гинекологии, поступил в аспирантуру. В 1974 г. защитил кандидатскую диссертацию. С 1974–1984 гг. работал ассистентом кафедры акушерства и гинекологии. В 1985 г. защитил докторскую диссертацию и в этом же году был избран заведующим кафедрой акушерства и гинекологии. В 1986 г. — утверждён в ученом звании профессора. На кафедре первыми в Ростовской области начали заниматься разработкой и внедрением основ перинатальной медицины, включая ультразвуковые, доплерометрические и кардиотокографические методы диагностики в акушерстве и гинекологии. У истоков стояли проф. А.Ф. Михельсон, доц. А.А. Огороков, А.Е. Волков. Проф. И.О. Буштырева внесла большой вклад в изучение менопаузальной гормональной терапии. Под руководством заслуженного врача РФ, проф. Н.В. Рымашевского защищены 2 докторские и 28 кандидатских диссертаций, выпущены в свет 4 монографии, разработан ряд новых методов диагностики, лечения и оперативных вмешательств, которые защищены патентами. Николай Владимирович — автор более 120 научных работ. Под его руководством коллектив кафедры неоднократно получал гранты от фармацевтических компаний и общественных фондов за лучшие проекты научных исследований, результаты которых получали высокую оценку на съездах акушеров-гинекологов России, а также международных симпозиумах.

В 2002 г. кафедру возглавил д.м.н., проф. Владимир Иванович Орлов. Одновременно, с 1983 г. проф. В.И. Орлов являлся директором Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии МЗ РФ. В 1988 г. он успешно защитил докторскую диссертацию на тему: «Клинико-экспериментальное обоснование диагностики и немедикаментозной терапии некоторых форм невынашивания беременности». В 1991 г. ему присвоено звание профессора.

Научные интересы профессора В.И. Орлова охватывали широкий круг наиболее актуальных проблем акушерства, гинекологии и перинатальной медицины. Под его руководством проведены многолетние фундаментальные исследования, связанные с изучением теоретических и практических аспектов патологии репродукции. Впервые в мировой практике профессором В.И. Орловым установлены механизмы формирования гестационной доминанты, а также существование 3-х типов функциональной системы «мать-плацента-плод», с достоверными различиями в течение беременности, родов и перинатальными исходами. Его фундаментальные научные исследования легли в основу

разработки принципиально новой концепции невынашивания беременности, позволили разработать безмедикаментозные методы, улучшающие маточно-плацентарный кровоток. Профессором В.И. Орловым впервые установлена роль морфо-функциональных асимметрий и биоритмологических особенностей женской репродуктивной системы в оптимизации экстракорпорального оплодотворения и искусственной инсеминации. Под его руководством выдвинута и экспериментально обоснована новая концепция о роли плода в инициации родовой деятельности. Он развернул широкие исследования по изучению интегративных связей в гемодинамической подсистеме «мать-плацента-плод» и поиску путей оптимизации маточного и пуповинного кровотока. Проф. В.И. Орлов — член Правления Российской ассоциации акушеров-гинекологов, член Европейской ассоциации акушеров-гинекологов, член редакционной коллегии журналов «Акушерство и гинекология», «Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов». За изобретательскую работу удостоен звания «Заслуженный изобретатель России». Награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени, орденом «Знак Почета», медалью «За доблестный труд». С 1983 г. в Ростовском НИИ акушерства и педиатрии Минздрава России под руководством проф. В.И. Орлова созданы лаборатория физиологии и перинатальной охраны плода, лаборатория иммуноферментного анализа, использующая новейшие разработки биотехнологий, организован Центр репродукции человека и экстракорпорального оплодотворения. Научная и изобретательская деятельность помогла В.И. Орлову создать свою научную школу, ученикам которой он передавал богатый опыт и знания блестящего клинициста, диагноста, талантливого хирурга и ученого. Под его руководством защищены и выполнены 22 кандидатских и 4 докторских диссертации, опубликованы 200 научных работ, 34 изобретения, 3 монографии, 1 справочник и 28 методических рекомендаций.

В настоящее время кафедру возглавляет профессор Александр Николаевич Рымашевский, д.м.н., врач высшей квалификационной категории. Он является автором более 100 научных публикаций и методических рекомендаций. Александр Николаевич принимал участие в создании национального руководства по акушерству в 2007 г. По мнению член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинского, он является одним из корифеев отечественного акушерства [12]. Специалисты кафедры, руководимой д.м.н., проф. А.Н. Рымашевским, владеют самыми современными методами диагностики и лечения. Основными направлениями кафедры являются проблемы перинатальной охраны плода, профилактика септических заболеваний в акушерско-гинекологической клинике. На кафедре освоены эндохирургические методы в оперативной гинекологии, в том числе операции высокой категории сложности (лапароскопически ассистированные влагалищные экстирпации), реконструктивные комбинированные операции при недержании мочи и опущении женских половых органов, освоены и внедрены в практику оригинальные методы хирургического лечения варикозной болезни таза, микрохирургические методы при лечении бесплодия.

Учитывая возросшую потребность в расширении учебной базы для целенаправленной и более качествен-

ной подготовки врачей и наличие подготовленных научных кадров, в 70-е гг. по инициативе П. Я. Лельчука были созданы ещё две кафедры акушерства и гинекологии — на педиатрическом факультете и на факультете усовершенствования врачей.

В начале от кафедры акушерства и гинекологии Ростовского медицинского института, которой заведовал проф. П.Я. Лельчук, был отделён самостоятельный курс для преподавания акушерства и гинекологии студентам педиатрического факультета. Возглавила курс к.м.н., доц. Валентина Петровна Юровская. Учебной базой курса стали родильный дом № 2 и гинекологическое отделение горбольницы № 6. В 1978 г. доцентский курс стал кафедрой акушерства и гинекологии № 2 педиатрического и санитарно-гигиенического факультетов. На протяжении многих лет начальником учебной части кафедры является к.м.н., доц. Е.П. Евдокимова. С момента создания курса, а затем и кафедры ею бессменно руководила проф. Валентина Петровна Юровская. Тема кандидатской и докторской диссертаций В.П. Юровской — «Материалы по изучению физиологии и патологии половой системы девочек раннего детского и дошкольного возраста» и «Синдром склерополикистозных яичников» — положили начало научным направлениям кафедры. С учётом профиля факультетов, на которых работает коллектив кафедры, и нужд практического здравоохранения научные исследования кафедры охватывали вопросы перинатальной охраны плода, гинекологии детского и подросткового возраста и влияния экологических факторов на женскую репродуктивную систему.

В 1985 г. проф. В.П. Юровской в соавторстве с ведущими учеными страны был написан учебник для студентов медицинских ВУЗов «Гинекология». В 2004 г. под её редакцией издан учебник «Гинекология детского и подросткового возраста», одним из авторов которого стала ученица Валентины Петровны, д.м.н. Чеботарева Юлия Юрьевна [13]. В.П. Юровская являлась автором более 250 научных статей, методических рекомендаций, учебников. Под её руководством защищено около 20 диссертаций, одна из них — докторская на тему «Механизмы формирования синдрома поликистозных яичников в периоде полового развития, клиническое течение, профилактика и лечение» [14, 15]. Последняя диссертация была посвящена возрастной эволюции синдрома поликистозных яичников, изучением которого В.П. Юровская занималась многие годы. Получено 3 авторских свидетельства, включая патент в области биологического моделирования СПКЯ (синдрома поликистозных яичников) [16]. За 40 лет на кафедре подготовлены сотни ординаторов и интернов, сегодня достойно трудящихся в ЛПУ города, области, страны. В области детской и подростковой гинекологии проводятся исследования, связанные с хронизацией воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у молодых женщин [17].

Лечебная работа на кафедре выполняется на базах гинекологического отделения городской больницы № 6, с участием доцента кафедры Евдокимовой Е.П., к.м.н. Гречко Е.П., родильного отделения городской больницы № 6 — к.м.н. Подгорного И.В., детского акушерско-гинекологического кабинета МБУЗ «Детская поликлиника № 45» с участием доцента, д.м.н. Чеботаревой Ю.Ю.

В настоящее время кафедрой руководит д.м.н., проф. Петров Юрий Алексеевич. Его основной помощник — старший лаборант кафедры Рыжкина Ю.Н. Она ведёт всю документацию по кафедре и методическую работу.

В 1972 г. в связи с возрастающей потребностью в повышении квалификации специалистов по инициативе П.Я. Лельчука была сформирована самостоятельная кафедра акушерства и гинекологии № 3 ФПК и ППС, которую со дня основания и до 1986 г. возглавляла проф. Ольга Исааковна Барсукова. Проф. О.И. Барсукова — автор 150 научных работ. В их число входят исследования, посвящённые состоянию здоровья женщин, работающих в отраслях промышленности и на транспорте. Среди них — монография «Женская консультация» и углубленные разработки общих положений по темам «Женщина и производство», «Женщина и село» и др. С 1974 по 1986 гг. О.И. Барсукова являлась членом секции «Охрана женского труда» НИИ АМН СССР. Участвовала в создании всесоюзных программ по охране здоровья и труда женщин и международном конгрессе акушеров-гинекологов в 1973 г. в Москве. Награждена знаком «Отличник здравоохранения» [2, 4].

В 1986–1987 гг. обязанности заведующего кафедрой исполнял доц. Рудольф Александрович Лошенфельд. С 1987 по 2000 гг. кафедрой заведовал проф. Владимир Иванович Орлов, одновременно являясь директором Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, а с 2000 по 2010 гг. — д.м.н., проф. Ирина Олеговна Буштырева [1].

С 2010 г. руководит кафедрой заслуженный врач РФ, д.м.н., проф. Александр Феликсович Михельсон. Под его руководством научно-педагогический коллектив кафедры продолжает традиции выдающихся акушеров-гинекологов, профессоров, стоявших у истоков этой школы. Основными направлениями работы кафедры являются проблемы невынашивания и коррекции патологии развития беременности, миомы матки и беременности, нейрорепродуктивной патологии, дисбиотических нарушений микрофлоры влагалища, патологии шейки матки и молочных желез [1]. Научные исследования на кафедре проводятся в рамках комплексной целевой программы «Научно-организационные основы важнейших заболеваний матери и ребенка». Инновационным научным направлением кафедры является системный анализ критических акушерских состояний, едва не завершившихся летальным исходом — случаев «near of miss» (создана научно-исследовательская программа в рамках научно-практической школы «На грани акушерских потерь (near miss maternal morbidity)». Профессору кафедры Елизавете Юрьевне Лебедеву принадлежит первая в стране монография, посвященная данной проблеме [18]. Александр Феликсович — Председатель квалификационной (сертификационной) подкомиссии РостГМУ по специальности «Акушерство и гинекология», член Подкомиссии по акушерству и гинекологии Областной аттестационной комиссии, член Ученого совета РостГМУ МЗ РФ, член специализированных диссертационных советов РостГМУ и Волгоградского государственного медицинского университета, член научно-координационного совета по акушерству-гинекологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, член редакционного совета «Журнала прак-

тического врача акушера-гинеколога», издающегося в г. Волгограде. Александр Феликсович Михельсон награжден нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», удостоен благодарственным письмом и грамотой Законодательного Собрания Ростовской области. За заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд А.Ф. Михельсон награжден Почетной грамотой Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Под его руководством научно-педагогический коллектив кафедры продолжает традиции выдающихся акушеров-гинекологов, профессоров, стоявших у истоков этой школы.

Выводы

На всех этапах развития Ростовская школа акушерства и гинекологии отличалась высоким профессионализмом, разработкой и внедрением перспективных

новых направлений научной деятельности, работой по подготовке высокопрофессиональных специалистов в области акушерства и гинекологии.

Формирование школы акушерства и гинекологии характеризуется преемственностью в изучении патологических процессов, создании, освоении и внедрении новых методов и технологий консервативного и оперативного лечения. Большое место в этом принадлежит коллективной, слаженной работе поколений учеников и врачебным династиям.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ростовский государственный университет: факультет, институт, университет. Под ред. Сависко А. А. - Ростов-на-Дону: ООО Омега Паблишер; 2010.
2. Панков Г.И., Зарубинская Л. Г. Ростовский медицинский университет. - Ростов-на-Дону: Ростовский государственный медицинский университет; 1996. 128 с.
3. Сицинский А. А. Лечение заразных послеродовых заболеваний в полости матки. Санкт-Петербург; 1904.
4. Панков Г. И., Зарубинская Л. Г. Хирургия на Дону: История и современность. - Ростов н/Д.: РГУ Изд-во Ростовского университета; 1996.127с.
5. Руководство по женским болезням. Под ред. Кривского Л.А.- Л.: Практическая медицина; 1927.
6. Зарубинская Л.Г., Худонотов И.Ю. Профессор – гинеколог Петр Яковлевич Лельчук (К 120-летию со дня рождения). // Международная научная конференция «Сточковые чтения»; 25 мая 2018; Москва.
7. Лельчук П. Я. Влияние инсулина на яичники и на некоторые другие железы внутренней секреции. - Ростов н/Д.: Рост. мед. инст.;1937.
8. Лельчук П. Я. Распознавание и лечение бесплодия женщин. - Ростов н/Д.: Рост. мед. инст.; 1946.
9. Репродуктивная функция в онтогенезе человека. Под ред. П. Я. Лельчук. - Ростов н/Д.: Изд-во Рост. ун-та; 1980.
10. Лельчук П. Я. Диагностика сроков родового отпуска. - Ростов н/Д.: Рост. мед. инст.;1937.
11. Лельчук П. Я. Женская консультация. - Ростов н/Д.: Рост. мед. инст.; 1964.
12. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия, v.2.0.- М.: Изд-во журнала Status Praesens; 2017.
13. Чеботарева Ю. Ю., Т. А. Яценко. Гинекология детского и подросткового возраста. - Ростов н/Д.; 2004. Сер. Высшее образование.
14. Чеботарева Ю.Ю. Механизмы формирования синдрома поликистозных яичников в периоде полового созревания, клиническое течение, профилактика, лечение.// Міжнародний ендокринологічний журнал.- 2011. – Т.6, №38.-С.105-114. eLIBRARY ID: 21181498
15. Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г. Моделирование поликистоза яичников. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 2009. - №3. – С.29-32. eLIBRARY ID: 13215379
16. Чеботарева Ю.Ю., Юровская В.П., Овсянников В.Г. Способ моделирования поликистозных яичников. Патент на изобретение RU 2337411; 2008.

REFERENCES

1. Savis'ko A. A., eds. Rostov state University: faculty, Institute, University. Rostov -na-Donu: ООО Omega Publisher; 2010. (in Russ.).
2. Pankov G.I., Zarubinskaya L.G. Rostov medical University. Rostov-on-don.: Rostov state medical University; 1996. (in Russ.).
3. Sicinskij A. A. Treatment of postpartum infectious diseases in the uterine cavity. Sankt-Peterburg; 1904. (in Russ.).
4. Pankov G. I., Zarubinskaya L. G. Surgery on the don: History and modernity. Rostov n / D: RSU Publishing house of the Rostov University; 1996. (in Russ.)
5. Krivskij L.A., eds. Guide to women's diseases. L.: Practical medicine; 1927. (in Russ.).
6. Zarubinskaya L. G., Khudonogov I. Yu. Professor-gynecologist Pyotr Yakovlevich Lelchuk (To the 120th anniversary of his birth) In the collection: Stasikowski read the Materials of International scientific conference. 2018. P. 87-88. (in Russ.).
7. Lel'chuk P. Ja. Influence of insulin on the ovaries and on some other endocrine glands. Rostov n/D: Rost. med. ins.; 1937. (in Russ.).
8. Lel'chuk P. Ja. Recognition and treatment of infertility in women. Rostov n/D: Rost. med. ins.; 1946. (in Russ.).
9. Lel'chuk P. Ja., eds. Reproductive function in human ontogenesis. Rostov n/D: Rost. med. ins.; 1980. (in Russ.).
10. Lel'chuk P. Ja. Women's consultation. Rostov n/D: Rost. med. ins.; 1964. (in Russ.).
11. Lel'chuk P. Ja. Diagnostics of prenatal leave terms. Rostov n/D: Rost. med. ins.;1937. (in Russ.).
12. Radzinskij V.E. Obstetric aggression, v.2.0. М.: Status Praesens, 2017. (in Russ.).
13. Chebotareva Ju. Ju., Jacenko T. A. Gynecology of children and adolescents. Rostov n/D., 2004. (in Russ.).
14. Chebotareva Ju.Ju. Mechanisms of formation of polycystic ovary syndrome during puberty, clinical course, prevention, treatment. Mizhnarodnij endokrinologichnij zhurnal. 2011; 6 (38): 105-9. (in Russ.). eLIBRARY ID: 21181498
15. Chebotareva Yu.Yu., Ovsjannikov V.G. Modeling of polycystic ovaries Pathological physiology and experimental therapy. 2009; 3: 29-2. (in Russ.). eLIBRARY ID: 13215379
16. Chebotareva Yu.Yu., Jurovskaja V.P., Ovsjannikov V.G. Method for modeling polycystic ovaries. Patent RU N 2337411; 2008. (in Russ.).
17. Chebotaryova Yu.Yu., Kostoeva Z.A., Sultanova D.A. Clinical manifestations and treatment of chronic vulvovaginitis in

17. Chebotaryova Yu.Yu., Kostoeva Z.A., Sultanova D.A. Clinical manifestations and treatment of chronic vulvovaginitis in young women. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2018. – №2 (17). – С.22-5. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-2-22-26>
18. Лебедеко Е.Ю. *Near miss. На грани материнских потерь*. Под ред. В. Е. Радзинского. Москва: StatusPraesens; 2015. young women. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2018;2(17):22-5. (in Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-2-22-26>
18. Lebedenko E.Ju. *Near miss. On the verge of maternal losses*; ed. by V. E. Radzinsky. Moskva: StatusPraesens, 2015. (in Russ.).

Информация об авторах

Михельсон Александр Феликсович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-6792-0982. E-mail: michelson.a.f@mail.ru.

Чеботарева Юлия Юрьевна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-9609-0917. E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.

Евдокимова Елена Петровна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-6812-6038. E-mail: evdokimovadoc@mail.ru.

Вклад авторов

А.Ф. Михельсон — разработка дизайна исследования; **Е.П. Евдокимова** — получение и анализ данных; **А.Ф. Михельсон**, **Ю.Ю. Чеботарева** — написание текста рукописи.

Information about the authors

Alexandr F. Mikhelson, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of obstetrics and gynecology No. 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-6792-0982. E-mail: michelson.a.f@mail.ru.

Yulia Yu. Chebotareva, Dr. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of obstetrics and gynecology No. 2, Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-9609-0917. E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.

Elena P. Evdokimova, Cand. Sci. (Med.), associate Professor of obstetrics and gynecology Department no. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-6812-6038. E-mail: evdokimovadoc@mail.ru.

Authors contribution

A. F. Mikhelson — research design development; **Yu. Yu. Chebotareva**, **E. P. Evdokimova** — obtaining and analysis of the data; **A. F. Mikhelson**, **Yu. Yu. Chebotareva** — writing the text of the manuscript.

Получено / Recived: 04.12.2020

Принято к печати / Accepted: 07.12.2020