

Pediatrician
(St. Petersburg)

Том (Volume) 16
Выпуск (Issue) 1
2025

ISSN 2079-7850 (Print)
ISSN 2587-6252 (Online)

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

<https://journals.eco-vector.com/pediatr>



Редакционная коллегия

Дмитрий Олегович Иванов (главный редактор) — доктор медицинских наук, проф., ректор ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Р.А. Насыров (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю.С. Александрович (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Г. Васильев (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.А. Пахомова (научный редактор) — ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.А. Аверин — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.Г. Баиров — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).

А.А. Баранов — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» (Москва).

Д. Венто — доцент (Италия).

А.В. Губин — доктор медицинских наук, проф., зам. директора по медицинской части (травматология и ортопедия), Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ (Санкт-Петербург).

Е.Н. Имянитов — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.А. Корниенко — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.И. Краснощекова — доктор биологических наук. ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

Ю.В. Лобзин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., президент ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

Л.С. Намазова-Баранова — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

В.И. Орел — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И.Б. Осипов — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Editorial Board

Dmitry O. Ivanov (Head Editor) — Prof., MD, PhD (medicine), Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

R.A. Nasyrov (Deputy Head Editor) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Yu.S. Alexandrovich (Deputy Head Editor) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.G. Vasiliev (Deputy Head Editor) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M.A. Pakhomova — Scientific Editor. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.A. Averin — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Bairov — Prof., MD, PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

A.A. Baranov — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), Director of Federal State Budget Institution "Science Center of Children's Health" (Moscow, Russia).

G. Vento — Assoc. Prof. MD, PhD (medicine) (Italy).

A.V. Gubin — Prof., MD, PhD (medicine), Deputy Director for Medical Affairs (Traumatology and Orthopedics), Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

E.N. Imyanitov — Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.A. Kornienko — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.I. Krasnoshechkova — PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

Yu.V. Lobzin — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), President of Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases (Saint Petersburg, Russia).

L.S. Namazova-Baranova — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

V.I. Oryol — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.B. Osipov — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Рецензируемый научно-практический журнал
ПЕДИАТР

Pediatrician (St. Petersburg)

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850

eISSN 2587-6252

Key title: *Pediatr (Sankt-Peterburg)*

Abbreviated key title: *Pediatr (St.-Peterbg.)*

Выходит 6 раз в год

Учредители: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,

ООО «Эко-Вектор»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-69634 от 05 мая 2017 г.

Подписка на печатную версию: Объединенный каталог «Пресса России» <https://www.pressa-rl.ru>
подписной индекс
70479 — на полугодие
81557 — на год

Подписка на электронную версию журнала:
<https://journals.eco-vector.com/pediatr/about/subscriptions>

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Включен в RSCI*.

Издатель:

ООО «Эко-Вектор»

Щепин Е.В. (генеральный директор)

Репьева Н.Н. (выпускающий редактор)

Смирнова И.В. (корректор)

Еленин В.А. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., д. 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел.: (812) 784-97-51, e-mail: nl@eco-vector.com

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100,
Russia. Tel/Fax: +7 (812) 784-97-51,
e-mail: nl@eco-vector.com

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 15,5.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Эко-Вектор»

ООО «Типография Экспресс В2В».

191180, Санкт-Петербург,

наб. Реки Фонтанки, д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.

Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ № 5-5249-IV.

Подписано в печать 27.02.2025

Выход в свет 11.03.2025

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения издательства.

© Эко-Вектор, 2025

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

* Постановление Правительства РФ от 20 марта 2021 г. № 426, вступившее в силу с 01.08.2021, об изменениях, которые вносятся в акты Правительства РФ: 1. В положении о присуждении ученых степеней, утвержденном постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. «О порядке присуждения ученых степеней» ... а) пункт 11 дополнить абзацами следующего содержания: «К публикациям, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, в рецензируемых изданиях приравниваются публикации ... в научных изданиях, индексируемых в наукометрической базе данных Russian Science Citation Index (RSCI)».

В.Н. Панферов — доктор психологических наук, проф. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

С.Т. Посохова — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

Н.В. Скрипченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

В.Н. Тимченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Д. Харазова — доктор биологических наук, проф., зав. кафедрой. ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

В.Г. Часнык — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Редакционный совет

Г. Алиев — доктор биологических наук, проф., президент и исполнительный директор «Галли», Международный биомедицинский научно-исследовательский институт (Сан-Антонио, Техас, США).

Ф. Бистони — проф. Госпиталь Санта-Мария-Делла-Мизерикордия, Университет Перуджи (Перуджа, Италия).

В.В. Бржеский — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И.А. Горьковая — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. Гром — профессор, отделение ревматологии. Детский госпиталь (Цинцинати, США).

В.И. Гузева — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.Д. Дидур — доктор медицинских наук, проф., директор. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (Санкт-Петербург).

П.Дж.Дж. Зауер — проф. Университетский медицинский центр в Детском госпитале Беатрисы (Нидерланды).

З.В. Земцовский — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н.Р. Карелина — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Д.С. Коростовцев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

С.А. Лытаев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г.Л. Микиртичан — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.В. Микляева — доктор психологических наук, доцент. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

Ю.В. Наточин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

С. Нехай — проф., Университет Говарда (США).

Г.А. Новик — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Б. Пальчик — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ф.П. Романиук — доктор медицинских наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н.Д. Савенкова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.С. Симаходский — доктор медицинских наук, проф. ПСПбГПМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург).

И.Г. Солдатова — доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

С.Л. Соловьева — доктор психологических наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.В. Столярова — доктор биологических наук, доцент. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г.А. Сулова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н. Татевиан — проф. Центр медицинских наук Техасского университета (Хьюстон, США).

В.К. Юрьев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

V.N. Panferov — Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

S.T. Posokhova — Prof., PhD (psychology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

N.V. Skripchenko — Prof., MD, PhD (medicine). Children's scientific clinical center of infectious diseases (Saint Petersburg, Russia).

V.N. Timchenko — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.D. Harazova — Prof., PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Chasnyk — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Editorial Council

G. Aliev — Prof., PhD (biology), President and CEO "GALLY" International Biomedical Research Institute Inc. (San Antonio, TX, USA)

F. Bistoni — Prof., MD, PhD. University of Perugia (Perugia, Italy).

V.V. Brzhesky — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.A. Gorkovaya — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. Grom — Prof., MD, PhD (medicine), Division of Rheumatology. Children's Hospital Medical Center (Cincinnati, USA).

V.I. Guzeva — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M.D. Didur — Prof., PhD (medicine), Director. Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).

P.J.J. Sauer — Prof., MD, PhD. Beatrix Children's Hospital, University Medical Center (Netherlands).

E.V. Zemtsovsky — Prof., PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

N.R. Karelina — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

D.S. Korostovtsev — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

S.A. Lytaev — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G.L. Mikiritchichan — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.V. Mikliaeva — Associate Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

Yu.V. Natchin — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS (Saint Petersburg, Russia).

S. Nekhai — Prof., MD, PhD. Howard University (USA).

G.A. Novik — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.B. Pal'chik — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

F.P. Romaniuk — Prof., PhD (medicine), North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

N.D. Savenkova — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.S. Simakhodskiy — Prof., PhD (medicine). Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.G. Soldatova — Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

S.L. Solovieva — Prof., PhD (psychology). North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

M.V. Stolyarova — Associate Prof., MD, PhD (biology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G.A. Suslova — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

N. Tatevian — Prof., MD, PhD, University of Texas Health Sciences Center (Houston, USA).

V.K. Yuryev — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- В.Н. Горбунова, Н.В. Бучинская, А.О. Вечкасова
Лизосомные болезни накопления. Гликопротеинозы (олигосахаридозы) 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- С.С. Пюрвеев, М.С. Некрасов, А.Г. Васильев, Н.С. Деданишвили, Н.А. Лужнов, Р.В. Кораблев, А.В. Васильева, А.М. Максютя, А.Р. Авдеева, Т.Е. Лебедева, А.А. Кравцова, А.Ю. Бодрова, Ш.А. Ибрагимова, А.А. Лебедев
Ранний постнатальный стресс временной изоляции от матери у крысят способствует развитию у них тревожно-депрессивных симптомов во взрослом возрасте 25
- Л.А. Логвин, Д.Н. Попов, Е.В. Киселева, А.Ю. Корольков, С.Ф. Багненко
Анализ результатов диагностики и прогнозирования острого аппендицита у беременных: подходы к решению известной клинической проблемы 35
- З.К. Эмиргаев, Н.С. Тагиров, А.Г. Васильев, А.В. Васильева
Процессы мочеотделения у мужчин, проходивших лечение уролитиаза в условиях пандемии COVID-19 47
- Г.В. Придворов, А.А. Спасов, В.П. Ганапольский, А.Д. Дулимова, О.Ю. Муха
Различные виды обезболивающей активности новых конденсированных производных бензимидазола 59
- Т.В. Брус, А.Г. Васильев, А.В. Васильева, С.С. Пюрвеев, Р.В. Кораблев, А.В. Баннова, И.И. Могилева, М.Ю. Дайнеко, В.А. Ефграфов, Н.А. Нудельман, И.Л. Гальфанович, Л.М. Тюмина
Моделирование неалкогольной жировой болезни печени различной степени тяжести 69
- И.В. Гайворонский, А.А. Семенов, В.В. Криштон, А.В. Анисин
Особенности динамики компонентного состава тела у курсантов военного вуза с различным типом эмоционального интеллекта 79

ОБЗОРЫ

- Д.О. Иванов, Т.А. Криволесова, Л.П. Сигарева, В.А. Резник, О.Е. Савельева
Прогностический потенциал воспалительных гематологических индексов при экстракорпоральном оплодотворении 89

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИКИ ПРЕПОДАВАНИЯ

- Н.С. Абдукаева, Н.С. Косенкова, Н.В. Васильева
Особенности преподавания молекулярной биологии иностранным слушателям подготовительного отделения медицинского университета 101

ЛЕКЦИИ





- Д.П. Гладин, Н.С. Козлова, В.А. Марченко, И.А. Баранов
Гепатит А: новый взгляд на старую проблему (лекция) 109

CONTENTS

EDITORIAL

-  *V.N. Gorbunova, N.V. Buchinskaia, A.O. Vechkasova*
Lysosomal storage diseases. Glycoproteinoses — oligosaccharidoses 5

ORIGINAL STUDIES

-  *S.S. Pyurveev, M.S. Nekrasov, A.G. Vasiliev, N.S. Dedanishvili, N.A. Luzhnov, R.V. Korablev, A.V. Vasilieva, A.M. Maksyuta, A.R. Avdeeva, T.E. Lebedeva, A.A. Kravtsova, A.Yu. Bodrova, Sh.A. Ibragimova, A.A. Lebedev*
Early postnatal maternal temporary isolation stress in rats contributes to the development of anxiety-depressive symptoms in adulthood 25
-  *L.A. Logvin, D.N. Popov, E.V. Kiseleva, A.Yu. Korolkov, S.F. Bagnenko*
Analyzing results of diagnostics and prediction of acute appendicitis in pregnant women: approaches to solving a well-known clinical problem. 35
-  *Z.K. Emirgaev, N.S. Tagirov, A.G. Vasiliev, A.V. Vasilieva*
Urinary excretory processes in men with urolithiasis treated during the pandemic of COVID-19 47
-  *G.V. Pridvorov, A.A. Spasov, V.P. Ganapolsky, A.D. Dulimova, O.Yu. Mukha*
Diverse analgesic effects of novel benzimidazole derivatives 59
- T.V. Brus, A.G. Vasiliev, A.V. Vasilieva, S.S. Pyurveev, R.V. Korablev, A.V. Bannova, I.I. Mogileva, M.Yu. Daineko, V.A. Evgrafov, N.A. Nudelman, I.L. Galfanovich, L.M. Tyumina*
Modeling non-alcoholic fatty liver disease of different severity 69
- I.V. Gaivoronsky, A.A. Semenov, V.V. Chrishtop, A.V. Anisin*
Features of the dynamics of component composition of the body in military university cadets with different types of emotional intelligence 79

REVIEWS

- D.O. Ivanov, T.A. Krivolesova, L.P. Sigareva, V.A. Reznik, O.E. Savelieva*
Prognostic potential of hematological inflammatory indexes for *in vitro* fertilization 89

MODERN TEACHING METHODS

- N.S. Abdukaeva, N.S. Kosenkova, N.V. Vasilyeva*
Teaching molecular biology to medical university preparatory department foreign students 101

LECTURE

- D.P. Gladin, N.S. Kozlova, V.A. Marchenko, I.A. Baranov*
Hepatitis A: a new look at an old problem (lecture)..... 109

Научный обзор

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1615-24>

EDN: LGBSAM

Лизосомные болезни накопления. Гликопротеинозы (олигосахаридозы)

В.Н. Горбунова¹, Н.В. Бучинская^{1,2}, А.О. Вечкасова²¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;² Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Представлены эпидемиология, клиническая, биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика олигосахаридозов — группы редких аутосомно-рецессивных лизосомных болезней накопления, в которые наряду с сиалидозом входят маннозидозы, фукозидоз, аспартилглюкозаминурия и недостаточность α -N-ацетилгалактозаминидазы. Все эти заболевания обусловлены нарушением катаболизма гликопротеинов и избыточным накоплением в лизосомах различных типов олигосахаридов. Клинически они характеризуются прогрессирующими нервно-психическими расстройствами в сочетании с мягким Гурлер-подобным фенотипом. Два генетически гетерогенных варианта альфа- и бета-маннозидоза обусловлены мутациями в генах *MAN2B1* и *MANBA* соответственно и наследственной недостаточностью двух родственных α - и β -маннозидаз. Причиной развития фукозидоза являются инактивирующие мутации в гене *FUCA1*, приводящие к недостаточности лизосомной α -L-фукозидазы и накоплению фукогликопротеинов и фукогликолипидов. Патогенез аспартилглюкозаминурии связан с нарушением катаболизма аспартилглюкозамина и его накоплением в лизосомах клеток печени, селезенки, щитовидной железы, почек и головного мозга. Причина недостаточности α -N-ацетилгалактозаминидазы — мутации в гене *NAGA* и накопление в лизосомах нерасщепленных гликоконъюгатов. Приведено описание существующих экспериментальных моделей и обсуждается их роль в изучении патогенеза этих тяжелых лизосомных болезней и разработке различных терапевтических подходов. Наиболее успешной для лечения альфа-маннозидоза оказалась ферментная заместительная терапия с использованием рекомбинантного фермента — велманызы альфа, которая уже прошла III фазу клинических испытаний и используется в клинической практике. Патогенетических методов лечения других обсуждаемых здесь олигосахаридозов не описано, хотя преклинические испытания показали перспективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и генной терапии для лечения β -маннозидоза и аспартилглюкозаминурии соответственно.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления; гликопротеинозы; олигосахаридозы; орфанные заболевания; диагностика; лечение.

Как цитировать

Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Вечкасова А.О. Лизосомные болезни накопления. Гликопротеинозы (олигосахаридозы) // Педиатр. 2025. Т. 16. № 1. С. 5–24. DOI: 10.17816/PED1615-24 EDN: LGBSAM

Review

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1615-24>

EDN: LGBSAM

Lysosomal storage diseases. Glycoproteinoses — oligosaccharidoses

Victoria N. Gorbunova¹, Natalia V. Buchinskaia^{1,2}, Anastasia O. Vechkasova²¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;² Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The epidemiology, clinical, biochemical and molecular genetic characteristics of oligosaccharidoses are presented — a group of rare autosomal recessive lysosomal diseases, includes sialidosis, mannosidosis, fucosidosis, aspartylglucosaminuria and α -N-acetylgalactosaminidase deficiency. All these diseases are caused by impaired catabolism of glycoproteins and excessive accumulation of various types of oligosaccharides in lysosomes. Clinically, they are characterized by progressive neuropsychiatric disorders combined with a mild gurler-like phenotype. Two genetically heterogeneous variants of alpha- and beta-mannosidosis are caused by mutations in the *MAN2B1* and *MANBA* genes, respectively, and hereditary deficiency of two related α - and β -mannosidases. The cause of the development of fucosidosis is inactivating mutations in the *FUCA1* gene, leading to deficiency of lysosomal α -L-fucosidase and accumulation of fucoglycoproteins and fucoglycolipids. The pathogenesis of aspartylglucosaminuria is associated with impaired catabolism of aspartylglucosamine and its accumulation in the lysosomes of liver, spleen, thyroid, kidney and brain cells. The cause of α -N-acetylgalactosaminidase deficiency is mutations in the *NAGA* gene and the accumulation of uncleaved glycoconjugants in lysosomes. A description of existing experimental models is presented and their role in studying the pathogenesis of these severe lysosomal diseases and the development of various therapeutic approaches is discussed. The most successful treatment for alpha-mannosidosis has been enzyme replacement therapy using a recombinant enzyme — velmanase alfa, which has already passed phase III clinical trials and is used in clinical practice. Pathogenetic treatments for the other oligosaccharidoses discussed here have not been described, although preclinical trials have shown promise for hematopoietic stem cell transplantation and gene therapy for the treatment of β -mannosidosis and aspartyl glucosaminuria, respectively.

Keywords: lysosomal storage disorders; glycoproteinoses; oligosaccharidoses; orphan diseases; diagnostics; therapy.

To cite this article

Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Vechkasova AO. Lysosomal storage diseases. Glycoproteinoses — oligosaccharidoses. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(1):5–24. DOI: 10.17816/PED1615-24 EDN: LGBSAM

Submitted: 19.12.2024

Accepted: 15.01.2025

Published online: 28.02.2025

ВВЕДЕНИЕ

Гликопротеинозы или олигосахаридозы — это ауто-сомно-рецессивные лизосомные заболевания, в основе которых лежат нарушения в катаболизме гликопротеинов. Структура гликопротеинов в общем случае представляет собой белковый стержень и присоединенные к нему в процессе передвижения от рибосом к аппарату Гольджи олигосахаридные цепи, которые могут быть представлены нейраминовой кислотой, галактозой, L-фукозой и др. Гликопротеинозы делятся на 2 класса: дефекты посттрансляционной модификации лизосомных ферментов, куда входят муколипидозы II и III типов [2, 3], и дефекты деградации гликопротеинов, или олигосахаридозы, куда наряду с сиалидозом входят маннозидозы, фукозидоз, аспартилглюкозаминурия и недостаточность α -N-ацетилгалактозаминидазы, или болезнь Шиндлера [65]. Описанию олигосахаридозов и посвящен данный обзор.

Клинически маннозидоз проявляется сочетанием относительно мягкого Гурлер-подобного фенотипа с рано развивающейся тугоухостью и прогрессирующими психическими расстройствами [5]. Идентифицированы две генетические формы маннозидоза — альфа и бета. Альфа-маннозидоз обусловлен присутствием инактивирующих мутаций в гене *MAN2B1* [67], а бета-маннозидоз — в гене *MANBA* [54, 55]. Мутации в этих генах приводят соответственно к наследственной недостаточности двух родственных лизосомных ферментов — α -D-маннозидазы и β -D-маннозидазы — с последующим накоплением в лизосомах различных маннозосодержащих олигосахаридов.

Инактивирующие мутации в гене *FUCA1*, приводящие к недостаточности лизосомной α -L-фукозидазы и нарушению катаболизма фукогликопротеинов и фукогликолипидов, являются причиной развития фукозидоза — редкого ауто-сомно-рецессивного заболевания, проявляющегося тяжелой неврологической симптоматикой в сочетании с Гурлер-подобным фенотипом [93]. Патогенез заболевания обусловлен накоплением в различных органах и тканях фукозосодержащих гликозаминогликанов, гликолипидов и олигосахаридов.

Аспартилглюкозаминурия — это тяжелое ауто-сомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене аспартилглюкозаминидазы (*AGA*) [43]. Патогенез заболевания связан с наследственной недостаточностью этого фермента, нарушением катаболизма аспартилглюкозамина и его накоплением в лизосомах клеток печени, селезенки, щитовидной железы, почек и мозга. Болезнь характеризуется прогрессирующей умственной отсталостью в сочетании с мягким Гурлер-подобным фенотипом, скелетными аномалиями и другими проявлениями дисплазии соединительной ткани.

Недостаточность лизосомной α -N-ацетилгалактозаминидазы (α -NAGA), обусловленная присутствием

инактивирующих мутаций в гене *NAGA*, — это тяжелое ауто-сомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, в основе патогенеза которого лежит нарушение катаболизма гликоконъюгатов: O- и N-связанных гликопептидов и гликопротеинов, а также гликосфинголипидов и протеогликанов [30].

АЛЬФА-МАННОЗИДОЗ

Клиника и эпидемиология

Альфа-маннозидоз (OMIM 248500) — это редкое ауто-сомно-рецессивное заболевание, обусловленное наследственной недостаточностью лизосомного фермента α -D-маннозидазы, причиной которой являются инактивирующие мутации в гене *MAN2B1* [67]. Частота альфа-маннозидоза во всем мире не превышает 1 на 500 000.

В основе патогенеза заболевания лежит нарушение катаболизма гликопротеинов, вследствие чего происходит накопление в лизосомах и гиперэкскреция с мочой маннозосодержащих олигосахаридов, различающихся по составу и числу моносахаров (всего 17 типов). Внутриклеточное накопление олигосахаридов сопровождается увеличением числа и размеров лизосом, которые постепенно переполняют цитоплазму клеток, приводя к их гибели. При морфологическом исследовании аутопсийного материала пациентов выявляется вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов и купферовских клеток, а также вакуолизация или пустая цитоплазма нейронов.

Для альфа-маннозидоза, так же как для многих других лизосомных болезней, характерен клинический полиморфизм. Выделяют два клинических типа альфа-маннозидоза: I тип — инфантильный, с началом заболевания в возрасте от 3 мес. до 1 года, и II тип — ювенильный, или взрослый, с началом заболевания в возрасте от 1 до 4 лет [1, 4, 5]. Альфа-маннозидоз I и II типа является аллельным заболеванием.

При I типе заболевания пупочные и/или паховые грыжи могут присутствовать у ребенка с момента рождения, на первом году жизни развивается гипертрофия десен и макроглоссия. Постепенно формируются грубые черты лица («гаргоилизм» или Гурлер-фенотип), задержка роста и скелетные деформации по типу множественного дизостоза. Ребенок подвержен частым респираторным инфекциям и отитам. На втором году жизни становится заметной задержка психического и речевого развития, которая прогрессирует до умственной отсталости в стадии имбецильности.

Спектр неврологической симптоматики широкий и включает: задержку психомоторного развития, быстро прогрессирующую умственную отсталость, мышечную гипотонию, задержку речевого развития, атаксию, спастичность, дизартрию, гиперрефлексию, нистагм. При проведении лучевых методов исследования [магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) головного мозга] выявляют атрофию мозжечка,

изменения белого вещества, нарушение миелинизации, глиоз, но данные изменения более характерны для взрослых пациентов.

При объективном осмотре выявляют гепатоспленомегалию. Со стороны органа зрения отмечается помутнение роговицы, возможно развитие катаракты, дегенерации сетчатки и нистагма. Тугоухость присутствует практически у всех пациентов. Множественный дизостоз включает остеопению и множественные деформации: грудной клетки (чаще килевидная деформация), позвоночника и конечностей. При рентгенологическом обследовании наблюдаются утолщение свода черепа, овоидная или клювовидная деформация и уплощение тел позвонков, спондилолистез, утолщение ключиц и ребер и горизонтальное расположение ребер, формирование кифоза тяжелой степени, асептический некроз головок бедренных костей. Постепенно формируются контрактуры крупных и мелких суставов. В развернутой стадии болезни клиническая картина схожа с мукополисахаридозами I и II типов. Смерть ребенка наступает в возрасте от 3 до 10 лет.

При II типе болезнь прогрессирует значительно медленнее. Первыми появляются признаки множественного дизостоза, тугоухость, помутнение роговицы и катаракта. В дальнейшем развивается прогрессирующая неврологическая симптоматика. Возможны гидроцефалия, деструктивные синовиты, спастическая параплегия. Умственная отсталость становится очевидной в детском или раннем школьном возрасте. При проведении КТ/МРТ исследований головного мозга выявляются: деформации костей черепа, церебеллярная атрофия, поражение белого вещества головного мозга. Большинство больных доживают до взрослого возраста. При самых мягких формах альфа-маннозидоза клинические проявления носят стертый характер, и в большинстве случаев диагноз может быть поставлен только на основании лабораторных исследований.

Биохимические основы патогенеза

α -D-маннозидаза — это одна из лизосомных экзогликозидаз или гидролаз с молекулярной массой 107,6 кД. Ее основная функция состоит в отщеплении терминального остатка α -D-маннозы в олигосахаридной цепи гликопротеинов. Существует, по крайней мере, 3 изоформы фермента, две из которых — А и В — наиболее активны при pH 4,4, а третья — С — при pH 6,0 [69]. Изоформы А и В структурно различаются, но иммунологически идентичны, и именно они дефектны у больных альфа-маннозидозом.

Изоляция из плаценты человека очищенной α -D-маннозидазы, обозначаемой авторами как LAMAN, позволила определить ее структурные характеристики [67]. Было показано, что фермент синтезируется как единая полипептидная цепь, состоящая из 1010 аминокислот, 48 из которых являются сигнальной последовательностью. Затем эта цепь процессируется с образованием

3 гликопептидов с молекулярной массой 70, 40 и 15 кД соответственно. 70-кД пептид частично расщепляется с образованием еще 3 пептидов, соединенных между собой дисульфидными мостиками.

Картирование и идентификация гена *MAN2B1*

Методом соматической гибридизации ген α -D-маннозидазы — *MAN2B1* или *MANB* — был картирован в области 19p13.2-q12 [51]. В дальнейшем удалось уточнить его локализацию в области 19p13.2. Изоляция и клонирование кДНК гена α -D-маннозидазы (*MAN2B1*) позволили определить аминокислотную последовательность фермента, состоящего из 962 остатков [66]. Ген *MAN2B1* экспрессируется во многих тканях с образованием двух типов мРНК. Один из этих транскриптов длиной 3 кб присутствует во всех исследованных тканях. Он кодирует каталитически активную изоформу фермента. Другая мРНК длиной 3,6 кб кодирует неактивную изоформу белка, которая обнаруживается лишь в некоторых тканях взрослого человека [57]. Ген *MAN2B1* состоит из 24 экзонов, распределенных на площади в 21,5 кб геномной ДНК [74].

Мутации в гене *MAN2B1*

Впервые гомозиготная миссенс-мутация с.215A>T (p.His72Leu) в гене *MAN2B1* была идентифицирована у двух сибсов с типом II альфа-маннозидоза в одной родственной палестинской семье [67]. Остаточная активность α -D-маннозидазы у них составляла около 20%, что и объясняет мягкое течение заболевания [12]. При молекулярном обследовании 43 больных альфа-маннозидозом из 39 семей, главным образом, европейского происхождения, была идентифицирована 21 новая мутация [15]. Из них 8 мутаций нарушали сплайсинг, 7 — приводили к преждевременному прекращению трансляции, 6 — сопровождалась заменой одной из аминокислот в белке. Миссенс-мутация с.2248C>T (p.Arg750Trp) относится к классу мажорных, так как она была найдена у 13 больных из разных стран Европы. Эта мутация составляет 27% всех мутантных аллелей в гене *MAN2B1*. В России эта мутация, по-видимому, встречается чаще, так как при обследовании 14 пациентов с альфа-маннозидозом у 11 она была обнаружена в гомозиготном состоянии, у 2 — в гетерозиготном [5]. Только 1 ребенок был гомозиготен по другой миссенс-мутации с.1182T>G (p.Ser394Arg). Никакой корреляции между типом мутации и характером течения заболевания не наблюдали. В настоящее время в гене *MAN2B1* идентифицировано около 160 различных мутаций [22].

Экспериментальные модели

Описан рецессивно наследуемый маннозидоз у персидских кошек, обусловленный присутствием гомозиготной делеции 4 нуклеотидов в кошачьем гене *Man2b1* [16, 42]. Активность α -D-маннозидазы у мутантных животных полностью отсутствовала. Фенотипически болезнь

проявлялась тремором головы, агрессивным поведением, атаксией, задержкой роста и ранней гибелью животных. Затем более мягкая форма маннозидоза была выявлена у домашних длинношерстных кошек. У этих животных остаточная активность α -D-маннозидазы составляла около 2%. В обоих случаях у мутантных кошек наблюдалась прогрессирующая неврологическая симптоматика, которая приводила к летальному исходу в возрасте 6 мес.

На этих моделях была испытана эффективность трансплантации костного мозга для лечения альфа-маннозидоза [88]. После трансплантации костного мозга у подопытных кошек в течение 1–2 лет не наблюдалось ухудшения неврологических расстройств. В мозге таких животных происходило увеличение альфа-маннозидазной активности и практически полное исчезновение лизосомных накоплений в нейронах. С использованием электронной микроскопии показано присутствие функциональной α -D-маннозидазы в нейронах, глии и эндотелиальных клетках стенок сосудов. Таким образом, трансплантация костного мозга может приводить к корректному перемещению лизосомной гидролазы и компенсировать генетический метаболический дефект.

Обширные испытания методов генотерапии альфа-маннозидоза проведены на трансгенной модельной линии мышей с недостаточностью α -D-маннозидазы [77]. Введение бычьего фермента или нормальных генов α -D-маннозидазы мыши и человека в составе рекомбинантных векторов приводит к значительному снижению уровня накопления маннозосодержащих олигосахаридов. Эффективность этого снижения зависит от длительности лечения, источника вводимого фермента и типа ткани. После однократной инъекции эффект носит временный характер. Продолжение лечения приводит к полному исчезновению накоплений олигосахаридов в печени, почках и сердце, однако в мозге не удается достигнуть более чем 30% снижения.

В другом исследовании было показано, что при внутривенных инъекциях модельным мутантным мышам рекомбинантного вектора (rhLAMAN), содержащего ген *MAN2B1* человека, присутствие α -D-маннозидазы обнаруживается иммуногистохимически в лизосомах многих тканей [17]. При низких дозах вектора (25 Ед/кг) наблюдается более чем 70% снижение олигосахаридных накоплений в висцеральных тканях. Десятикратное увеличение дозы (250 Ед/кг) приводит к исчезновению накоплений в периферических нейронах. Для 50% снижения уровня олигосахаридных накоплений в мозге требуются повторные инъекции (500 Ед/кг). Практически полное исчезновение вакуолей с накоплениями в мозге мутантных мышей достигается при обнаружении α -D-маннозидазы в гиппокампе, что свидетельствует об успешном преодолении гематоэнцефалического барьера. Одновременно у таких мышей наблюдаются значительные улучшения в нейродвигательной активности.

Лабораторная диагностика и лечение

Группой риска по альфа-маннозидозу являются дети с мягкими фенотипическими проявлениями синдрома Гурлера, прогрессирующей умственной отсталостью и нейросенсорной тугоухостью. Однако клинические критерии диагностики маннозидоза I и II типов различаются. В соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы для больных в возрасте до 10 лет главные диагностические проявления альфа-маннозидоза — это задержка речевого развития и тугоухость, тогда как после 10 лет на первое место выходят умственная отсталость, психические расстройства и прогрессирующие двигательные нарушения [41].

При биохимическом обследовании определяется повышенное содержание маннозосодержащих олигосахаридов в моче и в сыворотке крови. Но более информативный характер носит снижение активности альфа-маннозидазы в лейкоцитах и, что проще, в сухих пятнах крови. На завершающем этапе диагностики альфа-маннозидоза проводится идентификация инактивирующих мутаций в гене *MAN2B1* [5].

Первые попытки патогенетического лечения альфа-маннозидоза связаны с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [64]. При применении этой процедуры были получены противоречивые результаты. Однако в большинстве случаев наблюдали замедление прогрессирования нейропсихического развития и увеличение продолжительности жизни [22].

Более успешной оказалась ферментная заместительная терапия альфа-маннозидоза с использованием рекомбинантного фермента — велманазы альфа. В 2018 г. этот препарат был одобрен комитетом Агентства Европейской Медицины (ЕМА) для коррекции неврологических проявлений при мягких и средних формах альфа-маннозидоза [22]. Этот подход успешно прошел III фазу клинических испытаний, и его эффективность и безопасность была доказана в двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных во многих медицинских центрах [19, 58]. Показана перспективность использования велманазы альфа и при лечении ранних форм заболевания [81]. При оценке отдаленных последствий ферментной заместительной терапии альфа-маннозидоза у больных детей спустя 4 года после лечения отмечается улучшение многих биохимических и иммунологических показателей, хорошо коррелирующее с увеличением их двигательной активности, включая мелкую моторику [73].

В России лечение альфа-маннозидоза у ребенка в возрасте 12 лет путем введения велманазы альфа впервые было проведено в 2020 г. В настоящее время альфа-маннозидоз включен в перечень орфанных заболеваний, для лечения которых благотворительным фондом «Круг Добра» осуществляется закупка препаратов.

Разрабатываются и другие патогенетические методы лечения альфа-маннозидоза, в частности, шаперонотерапия, основанная на использовании препаратов, способных реконструировать аномальный фолдинг некоторых мутантных форм альфа-маннозидозы [76]. На культуре фибробластов больных и/или трансфицированных *MAN2B1*-КО клетках показано, что добавление подобных шаперонов приводит к значительному улучшению эндосомно-лизосомных функций и снижению уровня накопления соответствующих субстратов.

Перспективной также является генотерапия альфа-маннозидоза, позволяющая проводить коррекцию неврологических аномалий при введении нормального гена *MAN2B1* в составе соответствующих аденоассоциированных векторов [98]. На модельных линиях кошек было показано, что наибольший терапевтический эффект и увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных достигается при использовании вектора с серотипом hu.32, при этом внутриартериальное введение оказывается предпочтительнее внутривенного. В процессе лечения наблюдали улучшение многих неврологических проявлений заболевания, что подтверждалось МРТ и последующим патологоанатомическим и гистологическим обследованием головного мозга.

БЕТА-МАННОЗИДОЗ

Клиника и эпидемиология

Бета-маннозидоз (OMIM 609489) — это очень редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное присутствием инактивирующих мутаций в гене *MANBA* и наследственной недостаточностью лизосомного фермента β -D-маннозидазы [6]. В основе патогенеза заболевания лежит нарушение катаболизма гликопротеинов, вследствие чего происходит накопление в лизосомах и гиперэкскреция с мочой двух типов β -маннозо-содержащих олигосахаридов, один из которых — $\text{Man}(b1-4)\text{GlcNAc}$ — явно превалирует. Внутриклеточное накопление олигосахаридов сопровождается увеличением числа лизосом, которые постепенно переполняют цитоплазму клеток, приводя к их гибели. При морфологическом исследовании аутопсийного материала больных выявляется вакуолизация клеток кожи и костного мозга, но не лимфоцитов.

Для бета-маннозидоза, так же как для многих других лизосомных болезней, характерен клинический полиморфизм как по дебюту, так и по тяжести течения заболевания. Отмечено также наличие внутрисемейного полиморфизма по тяжести клинической картины. Дебют заболевания возможен в широком диапазоне от нескольких недель до 12 лет [14, 39]. Обычно в первые несколько месяцев дети развиваются нормально. В дальнейшем наблюдается задержка психомоторного, речевого и умственного развития, прогрессирующая до умственной отсталости, характерная для всех форм заболевания. Частый

симптом — атаксия. В некоторых случаях отмечается мягкий лицевой дизморфизм. Дети склонны к регулярным респираторным инфекциям и отитам, которые могут приводить к тугоухости. Для детей характерно агрессивное поведение, эмоциональная лабильность и нарушения сна. При тяжелом течении заболевания возможно развитие эпилепсии, спастического тетрапареза и сокращение продолжительности жизни. При более мягком течении бета-маннозидоза больные доживают до взрослого возраста.

Биохимические основы патогенеза

β -D-маннозидаза — это одна из лизосомных экзогликозидаз или гидролаз, катализирующих финальный шаг в деградации N-связанных олигосахаридов, входящих в состав гликопротеинов. Ее основной функцией является отщепление терминального остатка β -D-маннозы в олигосахаридной цепи.

Картирование и идентификация гена *MANBA*

Использование набора молекулярно-генетических методов, включающих скрининг тканеспецифических библиотек генов человека, обратную ПЦР и 5'-праймированную амплификацию (метод RACE), позволило изолировать полноразмерную кДНК гена *MANBA* и определить ее нуклеотидную последовательность [6]. Ген *MANBA* состоит из 17 экзонов и повсеместно экспрессируется с образованием мРНК длиной в 3,7 кб. Методом соматической гибридизации ген *MANBA* был картирован в области 4q22-q25. В дальнейшем удалось уточнить его локализацию в области 4q24.

Мутации в гене *MANBA*

В 1998 г. в чешской семье с ранее установленным клиническим диагнозом бета-маннозидоза впервые была идентифицирована мутация сайта сплайсинга в гене *MANBA* в гомозиготном состоянии [6, 54]. Интересно подчеркнуть, что клинические проявления бета-маннозидоза у братьев были различны, что указывает на участие каких-то модифицирующих факторов и/или взаимодействия генов, влияющих на степень тяжести заболевания. Чаще всего мутации в гене *MANBA* сопровождаются преждевременной терминацией трансляции, в более редких случаях встречаются миссенс-мутации [75, 82]. Четких корреляций между типом мутаций и характером течения заболевания не описано.

У 10 пациентов этнически цыганского происхождения из 8 неродственных семей, проживающих в Чехии и Словакии, у которых глухота сочеталась с умственной отсталостью, идентифицирована однотипная гомозиготная мутация с.2158-2A>G в гене *MANBA* [79]. Частота гетерозиготного носительства этой мутации у здоровых представителей данной этнической группы составила 3,77%, что почти на 3 порядка больше, чем в других популяциях.

Экспериментальные модели

Впервые бета-маннозидоз был описан у нубианских овец как тяжелое неврологическое заболевание с демиелинизацией центральной нервной системы (ЦНС) и ранней гибелью животных [49, 60]. Фенотип мутантных овец объясняется присутствием гомозиготной делеции одного нуклеотида в гене β -D-маннозидазы [56]. У овец той же породы с мягким фенотипом бета-маннозидоза выявлен мозаицизм по этой мутации.

Путем направленного разрушения гена *Manba* создана трансгенная «нокаут»-линия мышей с нулевой активностью β -D-маннозидазы [100]. Мутантные мыши жизнеспособны, плодовиты и до года жизни не имеют никаких аномалий поведения. При гистологическом анализе в некоторых органах, включая придатки яичек, печень, почки, щитовидную железу, наблюдали клетки с увеличенным числом вакуолей в цитоплазме, что свидетельствовало о существовании лизосомных накоплений. Однако их количество было невелико. У всех нулевых мутантов вакуолизация цитоплазмы наблюдалась также в клетках ЦНС с варьирующим уровнем и характером распределения вакуолизации в различных отделах мозга. У мутантных мышей оказалась повышена активность альфа-маннозидазы, что можно было интерпретировать как включение некоего компенсаторного механизма. Таким образом, клинические и биохимические фенотипы мышей и овец, имеющих нулевую активность β -D-маннозидазы, значительно различаются.

β -D-маннозидоз описан и у собак. Так, при гистопатологическом анализе трех однопометных щенков породы немецкая овчарка, у которых отмечалась задержка роста, судорожные приступы, атаксия и глухота, наблюдали вакуолизацию во многих клетках ЦНС и висцеральных органов [48]. Биохимический анализ показал отсутствие β -маннозидазы, а при молекулярно-генетическом обследовании была идентифицирована миссенс-мутация в экзоне 4 гена *Manba*. Другая мутация (с.2381dupTATCA) в гене *Manba* была идентифицирована у годовалой беспородной собаки, имеющей прогрессирующее нарушение походки, мышечную слабость и регургитацию съеденной пищи [18]. Концентрация β -маннозосодержащих олигосахаридов в сыворотке крови у животного в 75 раз превышала норму, в то время как активность β -маннозидазы составляла лишь 5%. Таким образом, эти собаки могут использоваться как генетические модели бета-маннозидоза человека для изучения биохимических основ патогенеза и поиска биомаркеров для терапии этого редкого тяжелого заболевания.

Лабораторная диагностика, профилактика и лечение

Группа риска по бета-маннозидозу — дети с задержкой психического развития и прогрессирующей умственной отсталостью. Эти клинические проявления могут сочетаться с тугоухостью и иммунодефицитом.

Подтверждающими биохимическими тестами являются повышенная экскреция с мочой β -маннозосодержащих олигосахаридов и сниженная активность β -маннозидазы в лейкоцитах. Диагноз считается доказанным при идентификации инактивирующих мутаций в гене *MANBA*.

Двухлетние наблюдения за мальчиком с ранней формой бета-маннозидоза после переливания ему пуповинной крови от совместимого донора показали улучшение некоторых клинических и биохимических показателей, что указывает на перспективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для лечения этого тяжелого заболевания [59]. Однако патогенетических методов лечения бета-маннозидоза до сих пор не описано.

ФУКОЗИДОЗ

Клиника и эпидемиология

Фукозидоз (OMIM 230000) — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное наследственной недостаточностью лизосомного фермента α -L-фукозидазы, причиной которой являются инактивирующие мутации в гене *FUCA1* [93]. В основе патогенеза заболевания лежит нарушение катаболизма фукогликопротеинов и фукогликолипидов, в результате которого происходит накопление в лизосомах многих типов клеток фукозосодержащих нейтральных полисахаридов и увеличение содержания фукозосодержащих сфинголипидов преимущественно в печени и, в меньшем количестве, в мозге. Фукозосодержащие олигосахариды и гликолипиды, различающиеся по составу и числу (всего 25 типов), в большом количестве экскретируются с мочой. Внутриклеточное накопление субстратов блокированной ферментативной реакции сопровождается увеличением числа и размеров лизосом, которые постепенно переполняют цитоплазму клеток, приводя к их гибели. При морфологическом исследовании аутопсийного материала больных выявляется вакуолизация цитоплазмы клеток печени, поджелудочной железы, периферической и ЦНС. Фукозидоз характеризуется двумя типами вакуолей. Прозрачные вакуоли, соответствующие «пенистой» цитоплазме, в большом количестве присутствуют почти во всех клетках. Темные включения с плотным гранулярным материалом обнаруживаются преимущественно в клетках мозга. Лизосомы, заполненные гликолипидами, выглядят как ламиллярные включения.

Клинические проявления фукозидоза характеризуются поражением ЦНС с развитием умственной отсталости, судорожным синдромом, выраженной мышечной гипотонией, параллельно развиваются симптомы повреждения опорно-двигательного аппарата, включая деформацию позвоночника, изменения костей лицевого черепа, низкорослость. Для фукозидоза, так же как для многих других лизосомных болезней, характерен клинический полиморфизм. Условно выделяют две формы заболевания: тяжелую инфантильную с дебютом в возрасте от 3 до

18 мес. — тип I, и более легкую с началом в возрасте 1–2 лет — тип II [94]. Однако далеко не во всех случаях удается провести разделение между этими двумя типами, так как существует непрерывный клинический спектр переходов от тяжелых до легких форм. Доказано, что все клинические варианты фукозидоза являются аллельными заболеваниями.

При I типе у больного ребенка с момента рождения изредка могут присутствовать пупочные и/или паховые грыжи. Однако чаще первыми клиническими проявлениями заболевания становятся прогрессирующее отставание в психомоторном развитии, постепенное снижение реакции на окружающее, тремор, спастические парезы. В соматическом статусе умеренно выражены черты «гаргоилизма», скелетные деформации по типу мягкого множественного дизостоза. Больные дети подвержены частым респираторным инфекциям и отитам, характерно развитие тугоухости. На втором году жизни становится заметной задержка роста, глубокая умственная отсталость, прогрессирующие неврологические нарушения в виде спастической тетраплегии, гиперрефлексии. Возможен судорожный синдром с характерными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). У некоторых детей формируются мягкая непрогрессирующая гепато- или гепатоспленомегалия и кардиомегалия. Скелетные дисплазии представлены овоидной или клювовидной деформацией позвонков, ведущей к формированию кифосколиоза, гипоплазией V поясничного позвонка, гипоплазией или аплазией копчика, широкой грудной клеткой с широкими ребрами и ключицами, тугоподвижностью суставов, деформацией и склерозированием вертлужной впадины. Характерно развитие извитости сосудов конъюнктивы. Иногда на коже появляются ангиокератомы. Диагностический признак — повышенное содержание хлорида натрия в поте. Витальный прогноз неблагоприятный. Заболевание быстро прогрессирует, приводя к полной утрате двигательных и речевых функций. Летальный исход в результате энцефалопатии, прогрессирующей до дегенерационной регидности, наступает в возрасте до 10 лет.

При II типе фукозидоза неврологическая симптоматика менее выражена и в целом заболевание прогрессирует медленнее. Первыми появляются признаки множественного дизостоза. Лицевой дизморфизм слабо выражен. Умственная отсталость становится очевидной в детском или раннем школьном возрасте, хотя у половины больных в возрасте 10 лет двигательные и речевые функции еще сохраняются. Для данной формы фукозидоза характерна низкорослость, рост взрослого пациента не превышает 135 см. Типично диффузное появление ангиокератом на коже туловища, которые первично возникают на коже гениталий и нижней части живота, а затем постепенно покрывают большую часть тела. Этот симптом может иметь диагностическое значение. Кроме того, кожа детей тонкая и сухая. В возрасте до 10 лет ангиокератомы встречаются у трети больных, между 10 и 20 годами — у 75%,

а после 20 лет — у 85%. Возможно развитие гипо- или ангидроза. Возраст гибели зависит от скорости прогрессирования неврологической симптоматики. Большинство погибает в третьей декаде жизни.

Фукозидоз это очень редкое заболевание, и во всем мире описано немногим более 100 случаев. Наибольшее число заболеваний фукозидозом зарегистрировано в Италии, причем большинство пациентов являются потомками жителей двух соседних деревень в одной из провинций на юге страны [80]. Болезнь также относительно часто встречается среди испанского населения Америки.

Биохимические основы патогенеза

L-фукоза входит в состав ряда сывороточных альбуминов. Ее отщепление от белковой части осуществляется с помощью лизосомального фермента α -L-фукозидазы. Это одна из лизосомных экзогликозидаз, основная функция которой состоит в отщеплении терминального остатка α -L-фукозы в олигосахаридной цепи фукогликопротеинов и фукогликолипидов, широко представленных как внутри клеток, так и на их поверхности (антигены групп крови), а также во внеклеточном матриксе [45]. Генетический дефект α -L-фукозидазы приводит к накоплению в различных органах и тканях фукозосодержащих гликозамингликанов, гликолипидов и олигосахаридов.

У человека существуют, по крайней мере, две полиморфные α -L-фукозидазы. Активность тканевой изоформы — FUCA1 — отсутствует или резко снижена при всех клинических вариантах фукозидоза. Вторая изоформа — FUCA2 — является плазменной и ее активность у больных сохраняется в пределах нормы.

Очень низкая остаточная активность α -L-фукозидазы обнаруживается при всех типах заболевания, однако характер повреждения фермента может быть различен. Так, при обследовании 11 пациентов с фукозидозом, у которых остаточная активность α -L-фукозидазы была менее 5%, оказалось, что в фибробластах 8 человек фермент не синтезируется [47]. У 2 пациентов синтезируется нормальное количество белка-предшественника с молекулярной массой 53 кД, тогда как зрелая форма фермента с молекулярной массой 50 кД практически отсутствует. У одного больного обнаруживалось небольшое количество иммунологических форм α -L-фукозидазы.

У крыс альфа-L-фукозидаза, подобно гемоглобину, является тетрамером, составленным из двух структурно различающихся субъединиц — альфа и бета [20].

Картирование и идентификация гена FUCA1

При семейном анализе было найдено сцепление гена α -L-фукозидазы FUCA1 с локусом Rh, расположенным в коротком плече хромосомы 1 [25]. В дальнейшем были представлены доказательства того, что наиболее вероятная область локализации гена FUCA1 — 1p36.11 [21, 34]. Одновременно был обнаружен псевдоген FUCA1P, картированный методом флуоресцентной гибридизации

in situ в длинном плече хромосомы 2 в области 2q31-q32 [26]. Псевдоген *FUCA1P* имеет 80% гомологии по последовательности с кДНК гена *FUCA1*, но не имеет открытой рамки считывания.

С помощью олигонуклеотидных зондов, синтезированных на основе аминокислотной последовательности α -L-фукозидазы, был проведен скрининг тканеспецифических библиотек печени, плаценты и кишечника человека, что позволило изолировать полноразмерную кДНК гена *FUCA1* [68]. Эта кДНК кодирует белок, состоящий из 483 аминокислот, 22 из которых являются сигнальным пептидом.

Ген *FUCA1* занимает 23 кб геномной ДНК [55]. Его кодирующая часть разделена на 8 экзонов. Он экспрессируется в лимфоцитах, клетках яичек и эпителиальных клетках. Размер мРНК составляет 2,3 кб.

Мутации в гене *FUCA1*

При исследовании ДНК 23 пациентов с фукозидозом методом блот-гибридизации по Саузерну у 5 из них (у 2 с тяжелой и у 3 с легкой формой заболевания) было обнаружено исчезновение находящегося в гене *FUCA1* сайта рестрикции для эндонуклеазы *EcoR1* [93]. При этом *EcoR1*-сайт присутствовал во всех 80 контрольных хромосомах. Было высказано предположение, что исчезновение сайта рестрикции произошло в результате возникновения мутации в гене *FUCA1*, причем у всех пяти больных эта мутация находилась в гомозиготном состоянии. Дальнейшие исследования подтвердили эти предположения. Оказалось, что в данном сайте рестрикции произошла замена С на Т, приведшая к образованию преждевременного стоп-кодона в гене *FUCA1* [55]. Эта нонсенс-мутация (с.1054С>Т (p.Gln352*)) является мажорной и присутствует примерно в 20% семей как с тяжелыми, так и относительно легкими формами фукозидоза.

В дальнейшем были идентифицированы другие мутации в гене *FUCA1* у больных фукозидозом [83, 94, 96, 97]. Большинство из них приводят к полному отсутствию продукта гена *FUCA1*. Так, наряду с мажорной мутацией (с.1054С>Т (p.Gln352*)), описаны другие нонсенс-мутации, а также делеции, сопровождающиеся сдвигом рамки считывания, и мутации, нарушающие процесс сплайсинга. Гораздо реже встречаются миссенс-мутации. Так, из 22 вновь идентифицированных в гене *FUCA1* мутаций 17 приводили к формированию преждевременного стоп-кодона, 1 — к нарушению сплайсинга и только 4 — к заменам аминокислот [95]. Такой спектр крайне тяжелых мутаций нельзя объяснить только повышенной частотой их возникновения. Более вероятным представляется предположение о том, что α -L-фукозидаза устойчива к небольшим повреждениям и может сохранять функциональную активность при определенных аминокислотных заменах. Предполагается, что наблюдаемый клинический полиморфизм фукозидоза объясняется не только типом мутаций в гене *FUCA1* и остаточной активностью дефектного

фермента, но и действием каких-то иных вторичных неизвестных пока факторов.

Экспериментальные модели

На экспериментальной модели собак с недостаточностью α -L-фукозидазы, обусловленной присутствием гомозиготной делеции 14 нуклеотидов в собачьем гене *Fuca1* показано, что гетерологичные трансплантации костного мозга мутантным животным приводят к увеличению активности фермента, как в висцеральных, так и в нейрональных тканях [84]. На этой модели показано, что гетерологичные трансплантации костного мозга мутантным животным приводят к увеличению активности фермента, как в висцеральных, так и в нейрональных тканях. Одновременно снижается уровень накопления фукозосодержащих полисахаридов и липидов в тканях. Полученные результаты позволяют надеяться, что ранние пересадки костного мозга могут предотвратить развитие тяжелых неврологических симптомов у больных фукозидозом.

Лабораторная диагностика и лечение

Группой риска по фукозидозу являются дети с задержкой и последующим регрессом двигательного и психоречевого развития, умственной отсталостью, Гурлер-подобным фенотипом, ангиокератомами и/или телеангиэктазиями на коже и слизистых оболочках, иммунодефицитом. Подтверждающими биохимическими тестами являются повышенная экскреция с мочой фукозосодержащих олигосахаридов и сниженная активность α -L-фукозидазы в лейкоцитах. Диагноз считается доказанным при идентификации инактивирующих мутаций в гене *FUCA1*. Обнаружение двух полиморфных сайтов рестрикции в гене *FUCA1* позволяет проводить пренатальную диагностику фукозидоза в информативных семьях высокого риска [27].

Патогенетических методов лечения фукозидоза не описано.

АСПАРТИЛГЛЮКОЗАМИУРИЯ

Клиника и эпидемиология

Аспартилглюкозаминурия (OMIM 208400) — это тяжелое аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, обусловленное наследственной недостаточностью лизосомной аспартилглюкозаминидазы из-за присутствия инактивирующих мутаций в соответствующем гене — *AGA* [43]. В основе патогенеза заболевания лежит нарушение катаболизма аспартилглюкозамина и его накопление в лизосомах многих типов клеток, прежде всего, в печени, селезенке, щитовидной железе и, в меньшем количестве, в почках и ЦНС. Аспартилглюкозамин и другие гликоаспарагины как продукты частичной деградации N-гликозид-связанных олигосахаридов гликопротеинов в большом количестве экскретируются также с мочой больных.

Характерные клинические проявления заболевания — прогрессирующая умственная отсталость в сочетании со склонностью к респираторным заболеваниям и отитам, скелетные аномалии, нарушения поведения и сна [7, 9, 61]. Характерно формирование пупочных и/или паховых грыж на первом году жизни [37].

Однако чаще первые признаки заболевания в виде частых инфекций верхних и нижних дыхательных путей, отитов и диареи появляются во второй половине или в начале второго года жизни. Постепенно формируются грубые черты лица по типу «гаргоилизма» в сочетании с умеренной макроцефалией, макроглоссией. Характерна гиперплазия альвеолярных отростков, десен, гиперплазия слизистой оболочки ротовой полости. После года жизни становится очевидной задержка роста, у части детей отмечается двигательная неловкость и мышечная гипотония, клиника артрита с формированием контрактур суставов. Гепатомегалия присутствует не во всех случаях. У трети детей развивается кристаллоподобное помутнение хрусталика. Кожа на щеках дряблая, образуются угри, ангиофибромы и розацеа, в целом кожа характеризуется повышенной чувствительностью к солнечному облучению. При рентгенологическом обследовании выявляются мягкие скелетные деформации по типу множественного дизостоза, включающие клювовидную деформацию тел позвонков и утолщение кортикального слоя черепа. Поведенческие нарушения видоизменяются с возрастом: у детей младшего возраста это гиперактивность, тревожность и беспокойство — у подростков с переходом в апатию у взрослых [36]. Особенностью является регресс макроцефалии с постепенным формированием микроцефалии у взрослых пациентов [7].

В 2–3 года у всех детей отмечается задержка речевого развития. После 5 лет постепенно формируется умственная отсталость, которая у взрослых достигает стадии имбецильности. В целом картину психомоторного и интеллектуального развития при аспартилглюкозаминурии можно разделить на 3 периода: период с аномально медленным, но прогрессивным моторным и интеллектуальным развитием от 0 до 13–16 лет; период стабилизации в развитии с медленной утратой ранее приобретенных навыков и знаний; быстрая потеря приобретенных навыков и прогрессирующие интеллектуальные расстройства в возрасте старше 30 лет [7]. При тяжелом течении заболевания интеллектуальные расстройства резко прогрессируют в подростковом возрасте. Пациенты утрачивают способность к обучению, в их словарном запасе остается несколько слов. В поведении часто отмечается гипертормозимость, расторможенность до неуправляемости. Возможны судороги, спастичность, затруднения в передвижении.

В 50% случаев наблюдаются изменения на ЭЭГ. При компьютерной томографии головного мозга выявляются признаки церебральной атрофии. Больные погибают на 3–5-м десятилетии жизни чаще всего от инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей.

Обращает на себя внимание, что, несмотря на разнообразие проявлений аспартилглюкозаминурии, ее клиническая диагностика не всегда может быть проведена эффективно, и некоторые стертые формы заболевания могут быть пропущены [37].

Хотя аспартилглюкозаминурия описана во многих странах мира, включая Пуэрто-Рико [24], палестинское население Израиля [101], Канаду [38] и Японию [99], наибольшее количество больных зарегистрировано в Финляндии [71]. По разным оценкам частота этого заболевания среди финнов составляет 1:18–26 тыс. жителей [11], причем на востоке страны эта частота достигает значения 1:3600 [62]. В Финляндии аспартилглюкозаминурия является третьей по частоте наследственной формой умственной отсталости после синдрома Дауна и синдрома Мартина–Белл.

Биохимические основы патогенеза

Аспартилглюкозаминидаза — ключевой фермент финального шага в катаболизме N-связанных олигосахаридов — расщепления N-гликозидной связи между аспарагином белкового стержня и N-ацетилгалактозамином олигосахаридной цепи гликопротеинов [43]. Сразу после трансляции полипептидная цепь аспартилглюкозаминидазы расщепляется на альфа- и бета-субъединицы [70]. Две альфа- и две бета-цепи формируют конечную гетеротетрамерную структуру фермента, каталитическая активность которого зависит от положения N-терминального треонина, расположенного в глубине воронкообразного активного сайта. Разработанная авторами трехмерная структура каталитически активной аспартилглюкозаминидазы позволяет оценивать возможные последствия мутаций, затрагивающих различные участки фермента.

Картирование и идентификация гена AGA

Впервые локализация гена аспартилглюкозаминидазы (AGA) в хромосоме 4 была определена методом соматической гибридизации [10]. Анализ сцепления, выполненный с использованием цитогенетических маркеров хромосомы 4 в 12 семьях, в которых было 15 больных аспартилглюкозаминурией и 50 гетерозиготных носителей мутаций в гене AGA, выявленных по измерению активности аспартилглюкозаминидазы, позволил уточнить локализацию этого гена в длинном плече хромосомы 4 в области 4q34.3 [40]. Выделение и очистка из печени крысы гомогенной гликозиласпарагиназы — фермента, гомологичного аспартилглюкозаминидазе [85], позволили сконструировать ДНК-зонды, с помощью которых их тканеспецифических библиотек генов человека была изолирована кДНК гена AGA [33]. Эта кДНК кодирует полипептидную цепь, состоящую из 436 аминокислот с молекулярным весом (м. в.) 34,6 кД, которая после трансляции процессируется с образованием двух субъединиц — альфа с м. в. около 19,5 кД и бета с м. в. 15 кД.

Мутации в гене *AGA*

У больных аспартилглюкозаминурией из Финляндии в двух лабораториях была независимо идентифицирована гомозиготная миссенс-мутация с.487T>A (p.Cys163Ser), ответственная за 98% случаев заболевания в этой стране [7, 32, 43]. В финской популяции найдена также другая неоднократно встречающаяся в компаунд-гетерозиготном состоянии с с.487T>A (p.Cys163Ser) мутация — делеция 2 нуклеотидов во втором экзоне гена *AGA* [46]. Мутация с.487T>A (p.Cys163Ser) найдена у норвежских и шведских пациентов, причем у всех 9 больных из 7 семей, проживающих в северной части Норвегии, мутация с.487T>A (p.Cys163Ser) присутствовала в гомозиготном состоянии [86]. При анализе родословных этих семей было выявлено, что все они являются потомками финских иммигрантов, переселившихся в Норвегию из Финляндии в период с 1700 по 1900 г.

По данным литературы, у 12 пациентов не финского происхождения были выявлены другие миссенс-мутации, а также небольшие структурные перестройки и сплайсинговые мутации в гене *AGA*, причем у 11 пациентов эти мутации находились в гомозиготном состоянии, что указывает на возможность их родственного происхождения [43, 44]. В настоящее время в гене *AGA* идентифицировано более 30 различных мутаций у пациентов не финского происхождения [37].

С использованием трехмерной структурной модели аспартилглюкозаминидазы исследовано влияние различных мутаций в гене *AGA* на внутриклеточную стабильность фермента, его созревание, транспорт и каталитическую активность [78]. Показано, что мутации, затрагивающие активные сайты, не только приводят к инактивации фермента, но влияют также на созревание белка-предшественника. Некоторые мутации нарушают процесс димеризации фермента в эндоплазматическом ретикулууме. В зависимости от эффекта мутаций предложено разделять их на легкие, умеренные и тяжелые.

Экспериментальные модели

Путем направленного разрушения гена *Aga* в эмбриональных стволовых клетках создана трансгенная «нокаут»-линия мышей с недостаточностью аспартилглюкозаминидазы — *Aga*(–/–), моделирующая аспартилглюкозаминурию человека [50]. В возрасте от 5 до 10 мес. у экспериментальных животных появляются нарушения нейродвигательной координации, а в различных тканях наблюдается вакуолизация лизосом, обусловленная массивными отложениями аспартилглюкозамина. Гипертрофия лизосом особенно заметна в ЦНС, причем в районах наибольшей вакуолизации происходит массивная гибель нейронов, потеря клеток Пуркинье мозжечка, астроглиоз. Тяжелая вакуолизация лизосом наблюдается также в клетках вестибулярного аппарата и улитки. У значительного числа трансгенных мышей более старшего возраста резко увеличены размеры мочевого пузыря, и это увеличение не вызвано обструкцией, но является

следствием нарушений в функционировании периферической нервной системы. С возрастом двигательные расстройства прогрессируют, развивается тяжелая атаксия. Эти нарушения в сочетании с дисфункцией мочевого пузыря и последующим гидронефрозом приводят к преждевременной гибели животных. Таким образом, у *Aga*-дефицитных мышей наблюдаются клинические, гистопатологические и биохимические характеристики аспартилглюкозаминурии.

При аденоассоциированном введении мутантным мышам нормального гена *AGA* происходит коррекция многих патологических проявлений аспартилглюкозаминурии в печени и других висцеральных органах [7, 72]. Снижение уровня накопления аспартилглюкозамина при инъекции подобных генетических конструкций в желудочки мозга происходит и в тканях ЦНС, причем может достигать 40% в зависимости от возраста животного и терапевтического протокола.

Еще более убедительные результаты были получены при использовании вектора AAV9/*AGA*, который вводили мышам линии *Aga*(–/–) либо внутривенно, либо интратекально [23]. После лечения на протяжении 18 мес. наблюдения мутантные животные не имели никаких неврологических аномалий, что доказывает перспективность этого подхода для лечения аспартилглюкозаминурии человека.

Аллогенные трансплантации стволовых клеток мутантным мышам линии *Aga*(–/–) оказались не столь эффективными [8]. Ферментзаместительная терапия, проводимая экспериментальным животным с использованием рекомбинантной аспартилглюкозаминидазы, приводит к коррекции патологических проявлений аспартилглюкозаминурии только в соматических тканях [31]. Снижение накопления аспартилглюкозамина в мозге может происходить при начале лечения в период новорожденности и при введении высоких доз препарата.

Лабораторная диагностика и лечение

В группе риска по аспартилглюкозаминурии находятся дети с задержкой речевого развития, иммунодефицитом, слабо выраженным Гурлер-подобным фенотипом, признаками дисплазии соединительной ткани, прогрессирующей умственной отсталостью, поведенческими аномалиями и судорожными приступами. Подтверждающими биохимическими тестами являются повышенная экскреция с мочой аспартилглюкозамин-содержащих олигосахаридов и сниженная активность аспартилглюкозаминидазы в лейкоцитах. Один из наиболее объективных диагностических тестов заболевания — хроматографическая оценка содержания аспартилглюкозамина в моче [101]. Разработан метод флуориметрической оценки аспартилглюкозаминидазы, пригодный для проведения неонатального скрининга аспартилглюкозаминурии в Финляндии [63]. Диагноз считается доказанным при идентификации инактивирующих мутаций в гене *AGA*.

Патогенетических методов лечения аспартилглюкозаминурии не описано, хотя преклинические испытания генотерапии, выполненной на модельной линии мышей *Aga(-/-)*, внушают определенный оптимизм [23].

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ α -N-АЦЕТИЛГАЛАКТОЗАМИНИДАЗЫ. БОЛЕЗНЬ ШИНДЛЕРА. БОЛЕЗНЬ КАНЗАКИ

Клиника и эпидемиология

Недостаточность лизосомной α -N-ацетилгалактозаминидазы (α -NAGA) — это аутосомно-рецессивное заболевание, в основе патогенеза которого лежит нарушение катаболизма гликоконъюгатов: O- и N-связанных гликопептидов и гликопротеинов, а также гликофинголипидов и протеогликанов. В результате недостаточности фермента гликоконъюгатов накапливаются в лизосомах многих типов клеток и в большом количестве экскретируются с мочой. Болезнь отличается высоким клиническим полиморфизмом с тремя главными фенотипами, которые обозначаются как болезнь Шиндлера I (OMIM 609241) младенческого типа, болезнь Канзаки (OMIM 609242) и болезнь Шиндлера III типа (OMIM 609241). Все клинические типы болезни Шиндлера и болезнь Канзаки являются аллельными заболеваниями, так как обусловлены присутствием гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *NAGA* [30].

Младенческий тип I болезни Шиндлера, или нейроаксональная дистрофия, характеризуется ранним началом, в возрасте от 8 до 15 мес., в виде резкой задержки физического, психического и речевого развития. В первые 6 мес. жизни психомоторное развитие ребенка, как правило, в пределах возрастной нормы, затем происходит быстрый регресс навыков. Характерное клиническое проявление заболевания — частые судороги, обычно миоклонического типа. В 16–18 мес. жизни развиваются мышечная гипотония и поражение органа зрения в виде косоглазия, атрофии зрительных нервов, нистагма. К 3–4 годам становится очевидной тяжелая умственная отсталость, формируется декортикационная поза, обусловленная сгибательными контрактурами во всех суставах, гиперрефлексия, отсутствие реакции на окружающее, корковая слепота. При ультраструктурном анализе слизистых оболочек прямой кишки обнаруживаются дистрофические аксоны с тубуловезикулярными включениями, что подтверждает диагноз нейроаксональной дистрофии. Выявляются диффузные изменения на ЭЭГ с очагами пароксизмальной активности, низкими амплитудами и замедленными ответами зрительных, слуховых и соматосенсорных потенциалов. При компьютерной томографии головного мозга обнаруживаются области диффузной атрофии коры, мозжечка и ствола. Больные дети погибают в раннем детстве. Впервые болезнь Шиндлера I

типа была описана у двух мальчиков в немецких семьях, находящихся между собой в отдаленной степени родства [87].

Взрослый тип II недостаточности α -NAGA известен как болезнь Канзаки. Болезнь дебютирует на третьем десятилетии жизни с появления диффузно распространенных ангиокератом на нижних участках туловища в сочетании с мягкими интеллектуальными расстройствами и сенсоневральной тугоухостью. В дальнейшем ангиокератомы медленно распространяются, покрывая спину, лицо и конечности. Телеангиэктазии появляются на губах, слизистой оболочке полости рта и глотки, а также конъюнктиве и глазном дне. Постепенно формируются грубые черты лица — западающая переносица, толстые губы, увеличенный кончик языка. Может развиваться мышечная слабость и снижение чувствительности из-за нарушения проводимости периферических нервов. Психологические опросники/анкеты и тесты, определяющие уровень интеллектуального развития, подтверждают наличие умственной отсталости в стадии дебильности. По данным МРТ головного мозга выявляются области лакунарных инфарктов. Впервые болезнь описана у 46-летней японской женщины с диссеминированными ангиокератомами, многочисленными цитоплазматическими вакуолями в клетках почек и кожи, обусловленными накоплением в лизосомах сиалогликопептидов и экскрецией с мочой большого количества сиалилгликоаминокислот преимущественно O-гликозид-связанных гликопептидов [52].

Тип III болезни Шиндлера по тяжести течения занимает промежуточное положение между типами I и II с мягкими или умеренными неврологическими нарушениями. Первыми проявлениями заболевания в раннем детстве могут быть задержка развития, судороги, кардиомиопатия и гепатомегалия. В некоторых случаях болезнь дебютирует аномалиями поведения с чертами аутизма в виде отказа от общения и обучения социальным навыкам. Впервые этот тип недостаточности α -NAGA был описан у двух сибсов в одной голландской семье [29]. У девочки-пробанда с очень низкой активностью α -NAGA в плазме, лейкоцитах и фибробластах уже в возрасте 11 мес. наблюдались генерализованные судороги и олигосахаридурия. У ее младшего брата, не имевшего симптомов заболевания, была такая же низкая активность α -NAGA. Эта тенденция сохранялась и в дальнейшем. С младенческого возраста у девочки отмечалась выраженная задержка психомоторного развития, тогда как при обследовании ее брата, проведенном в возрасте 3 лет, никаких соматических или неврологических нарушений замечено не было [53].

Недостаточность α -NAGA относится к числу очень редких заболеваний. В мире описаны лишь единичные случаи с каждым из перечисленных выше клинических типов.

Биохимические основы патогенеза

Основной функцией α -NAGA, которая относится к классу лизосомных гликогидролаз, является отщепление

α -N-ацетилгалактозамина от содержащих его глико-конъюгатов.

Картирование и идентификация гена *NAGA*

Впервые принадлежность гена α -NAGA (*NAGA*) к длинному плечу хромосомы 22 была определена методом соматической гибридизации [28, 35]. В дальнейшем было показано, что ген *NAGA* локализован в области 22q13.2, и состоит из 9 экзонов [89].

Полноразмерная кДНК гена *NAGA* впервые была изолирована из тканеспецифической библиотеки генов фибробластов человека [91]. Эта кДНК кодирует белок, состоящий из 411 аминокислоты с 6 потенциальными сайтами N-гликозилирования, 17 первых аминокислот являются сигнальным пептидом. Ген *NAGA* экспрессируется с образованием двух мРНК-транскриптов длиной 3,6 и 2,2 кб. Обнаружен высокий процент сходства по нуклеотидной последовательности между геном *NAGA* и первыми шестью экзонами гена α -галактозидазы A (*GLA*). Предполагается, что оба гена эволюционировали путем дупликации и дивергенции от общей предковой последовательности ДНК. Высокий процент гомологии между продуктами двух генов сохраняется и на аминокислотном уровне [89].

Мутации в гене *NAGA*

Впервые гомозиготная миссенс-мутация с.973G>A (p.Glu325Lys) в гене *NAGA* была идентифицирована у двух мальчиков в родственных немецких семьях, описанных как первые случаи болезни Шиндлера I типа, а также у их дальнего родственника. Остаточная активность α -NAGA у больных мальчиков составляла около 1% [91]. Эта же мутация в гомозиготном состоянии была обнаружена у 3-летнего марокканского мальчика с недостаточностью α -NAGA, рожденного в родственном браке. Примечательно, что его 7-летний брат, не имевший никаких клинических или неврологических проявлений болезни Шиндлера, также был гомозиготен по с.973G>A (p.Glu325Lys), в то время как его здоровая сестра и родители несли эту мутацию в гетерозиготном состоянии [13].

В литературе описан случай сибсов в семье из Голландии, у одного из которых клинически, биохимически и молекулярно-генетически установлен диагноз болезни Шиндлера III типа. Девочка оказалась компаунд-гетерозиготной по двум миссенс-мутациям с.973G>A (p.Glu325Lys) и с.479C>G (p.Ser160Cys) [53]. Остаточная активность α -NAGA у этой пациентки составила около 4%. Такой же генотип был у ее здорового брата с тем же уровнем недостаточности α -NAGA. Вероятно обследование проведено на доклинической стадии, однако и в возрасте 8 лет этот брат оставался здоровым [13].

У японской женщины с первым описанным случаем болезни Канзаки была идентифицирована другая миссенс-мутация — R329W, которая также находилась в гомозиготном состоянии [90]. В испанской семье у брата и сестры с болезнью Канзаки была идентифицирована

гомозиготная нонсенс-мутация с.577G>T (p.Glu193*), которая приводит к полному отсутствию α -NAGA. Интересно подчеркнуть, что у трех немецких больных мальчиков с тяжелым младенческим типом α -NAGA-недостаточности не наблюдалось висцеральных лизосомных накоплений и остаточная активность фермента в фибробластах сохранялась на более высоком уровне, чем у двух пациентов с менее тяжелой степенью болезни Канзаки, дебютирующей во взрослом возрасте, но сопровождающейся высоким уровнем вакуолизации клеток [53]. Из этого можно сделать вывод, что нет прямой связи между тяжестью клинической картины и остаточной активностью фермента.

Все эти факты указывают на то, что не только состояние гена *NAGA* и остаточная активность α -NAGA, но и какие-то иные факторы или гены могут оказывать влияние на течение заболевания. Высказано даже предположение, что у пациентов с тяжелым младенческим типом I болезни Шиндлера имеется 2 различных заболевания — недостаточность α -NAGA и нейроаксональная дистрофия [53]. Однако экспериментальных подтверждений этого предположения пока не найдено.

Очевидно, что для недостаточности α -NAGA характерен очень высокий уровень клинического полиморфизма, варьирующий от полного отсутствия клинических проявлений до тяжелой младенческой нейроаксональной дистрофии [13].

Экспериментальные модели

Путем направленного разрушения гена *Naga* создана трансгенная «нокаут»-линия мышей, моделирующая болезнь Шиндлера [92]. Мутантные мыши с нулевой активностью α -NAGA развивались нормально, доживали до взрослого возраста и сохраняли плодovitость. Единственными фенотипическими проявлениями недостаточности α -NAGA у мышей были высокий уровень вакуолизации, наблюдаемый в периферических лимфоцитах, а также широкое распространение аномальных лизосомных накоплений в ЦНС и других органах с фокальными областями аксональных искривлений или сфероидов в головном и спинном мозге [30].

Лабораторная диагностика, профилактика и лечение

Болезнь Шиндлера I типа можно заподозрить у детей с резкой задержкой во втором полугодии или в начале второго года жизни физического, психического и речевого развития и развивающимися в последующем миоклоническими судорогами, косоглазием, атрофией зрительных нервов, мышечной гипотонией, тяжелой умственной отсталостью и декортикационной позой. Основные клинические симптомы болезни Канзаки: появление в третьем десятилетии жизни ангиокератом на коже в сочетании с мягкими интеллектуальными расстройствами и нейросенсорной тугоухостью. В группе риска по болезни Шиндлера III типа находятся дети с ранней задержкой

психомоторного развития, судорогами, кардиомиопатией, гепатомегалией и появляющимися в дальнейшем чертами аутизма. Подтверждающими биохимическими тестами во всех этих случаях являются повышенная экскреция с мочой гликоконъюгатов и сниженная активность α -NAGA в лейкоцитах. При гистологическом анализе обнаруживаются многочисленные цитоплазматические вакуоли в клетках почек, кожи и других органах и тканях. Диагноз считается доказанным при идентификации инактивирующих мутаций в гене *NAGA*.

Патогенетических методов лечения α -NAGA-недостаточности не описано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гликопротеинозы — это группа очень редких лизосомных болезней накопления, характеризующаяся дефектом лизосомных ферментов участвующих в деградации гликопротеинов. Общими для всей группы клиническими признаками являются: скелетная дисплазия, частые острые респираторные вирусные инфекции с поражением верхних дыхательных путей, поражение глаз, гепатоспленомегалия, миоклонии, атаксия, задержка психомоторного развития и симптомы нейродегенерации. Диагностировать заболевание из данной группы крайне сложно ввиду неспецифичности симптомов и крайне низкой частоты встречаемости, что не позволяет ввести данную патологию в стандарты обучения врачей педиатров. Для врача первичного звена важно не установить, а заподозрить заболевание из группы лизосомных болезней накопления и направить на консультацию к врачу-генетику.

В настоящее время нет патогенетического лечения для пациентов с данной группой заболеваний

(за исключением альфа-маннозидоза), но имеются предпосылки и перспективы для разработки ферментзаместительной терапии и трансплантации костного мозга.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: В.Н. Горбунова — концепция статьи, подробное исследование, систематизация и описание данных эпидемиологии, молекулярно-генетических основ и основ патогенеза олигосахаридозов, Н.В. Бучинская, А.О. Вечкасова — анализ иностранных источников и характеристика клиники и лечения олигосахаридозов.

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

ADDITIONAL INFO

Authors' contributions. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: V.N. Gorbunova, the concept of the article, detailed research, systematization and description of epidemiological data, molecular genetic bases and bases of pathogenesis of oligosaccharidoses, N.V. Buchinskaya, A.O. Vechkasova, analysis of foreign sources and characteristics of the clinical picture and treatment of oligosaccharidoses.

Funding sources. This study was not supported by any external sources of funding.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванесян Р.И., Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И., и др. Педиатрия: Национальное руководство. Т. 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления // Педиатр. 2021. Т. 12, № 2. С. 73–83. doi: 10.17816/PED12273-83 EDN: LTJHVN
3. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Вечкасова А.О. Лизосомные болезни накопления. Муколипидозы // Педиатр. 2024. Т. 15, № 5. С. 81–98. doi: 10.17816/PED15581-98
4. Семьякина А.Н., Николаева Е.А. Оценка эффективности лечения препаратом велманаса-альфа больных с альфа-маннозидозом // Поликлиника. Орфанные болезни. 2023. № 1. С. 52–56.
5. Семьякина А.Н., Николаева Е.А., Воскобоева Е.Ю., и др. Альфа-маннозидоз у детей: анализ собственных наблюдений, возможности лечения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 4. С. 142–149. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-142-149 EDN: JCTRSK
6. Alkhayat A.H., Kraemer S.A., Leipprandt J.R., et al. Human beta-mannosidase cDNA characterization and first identification of a mutation associated with human beta-mannosidosis // Hum Mol Genet. 1998. Vol. 7, N 1. P. 75–83. doi: 10.1093/hmg/7.1.75
7. Arvio M., Mononen I. Aspartylglycosaminuria: a review // Orphanet J Rare Dis. 2016. Vol. 11, N 1. ID 162. doi: 10.1186/s13023-016-0544-6
8. Arvio M., Sauna-Aho O., Peippo M. Bone marrow transplantation for aspartylglucosaminuria: follow-up study of transplanted and non-transplanted patients // J Pediatr. 2001. Vol. 138, N 2. P. 288–290. doi: 10.1067/mpd.2001.110119
9. Arvio P., Arvio M., Kero M., et al. Overgrowth of oral mucosa and facial skin, a novel feature of aspartylglucosaminuria // J Med Genet. 1999. Vol. 36, N 5. P. 398–404.
10. Aula P., Rapola J., von Koskull H., Ammala P. Prenatal diagnosis and fetal pathology of aspartylglucosaminuria // Am J Med Genet. 1984. Vol. 19, N 2. P. 359–367. doi: 10.1002/ajmg.1320190218
11. Autio S. Aspartylglucosaminuria (AGU). В кн.: Population structure and genetic disorders / A.W. Eriksson, H.R. Forsius, H.R. Nevanlinna, et al editors. New York: Academic Press, 1980. P. 577–582.
12. Bach G., Kohn G., Lasch E.E., et al. A new variant of mannosidosis with increased residual enzymatic activity and mild clinical manifestation // Pediatr Res. 1978. Vol. 12. P. 1010–1015. doi: 10.1203/00006450-197810000-00012

13. Bakker H.D., de Sonnaville M.-L.C.S., Vreken P., et al. Human alpha-N-acetylgalactosaminidase (alpha-NAGA) deficiency: no association with neuroaxonal dystrophy? // *Eur J Hum Genet*. 2001. Vol. 9. P. 91–96. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200598
14. Bedilu R., Nummy K.A., Cooper A., et al. Variable clinical presentation of lysosomal beta-mannosidosis in patients with null mutations // *Mol Genet Metab*. 2002. Vol. 77, N 4. P. 282–290. doi: 10.1016/s1096-7192(02)00172-5
15. Berg T., Riise H.M.F., Hansen G.M., et al. Spectrum of mutations in alpha-mannosidosis // *Am J Hum Genet*. 1999. Vol. 64, N 1. P. 77–88. doi: 10.1086/302183
16. Berg T., Tollersrud O.K., Walkley S.U., et al. Purification of feline lysosomal alpha-mannosidase, determination of its cDNA sequence and identification of a mutation causing alpha-mannosidosis in Persian cats // *Biochem J*. 1997. Vol. 328, N 3. P. 863–870. doi: 10.1042/bj3280863
17. Blanz J., Stroobants S., Lullmann-Rauch R., et al. Reversal of peripheral and central neural storage and ataxia after recombinant enzyme replacement therapy in alpha-mannosidosis mice // *Hum Mol Genet*. 2008. Vol. 17, N 22. P. 3437–3445. doi: 10.1093/hmg/ddn237
18. Bolfa P., Wang P., Nair R., et al. Hereditary β -mannosidosis in a dog: Clinicopathological and molecular genetic characterization // *Mol Genet Metab*. 2019. Vol. 128, N 1–2. P. 137–143. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.08.002
19. Borgwardt L., Guffon N., Amraoui Y., et al. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial // *J Inher Metab Dis*. 2018. Vol. 41, N 6. P. 1215–1223. doi: 10.1007/s10545-018-0185-0
20. Carlsen R.B., Pierce J.G. Purification and properties of an alpha-L-fucosidase from rat epididymis // *J Biol Chem*. 1972. Vol. 247, N 1. P. 23–32. doi: 10.1016/S0021-9258(19)45753-0
21. Carritt B., King J., Welsh H.M. Gene order and localization of enzyme loci on the short arm of chromosome 1 // *Ann Hum Genet*. 1982. Vol. 46, N 4. P. 329–335. doi: 10.1111/j.1469-1809.1982.tb01583.x
22. Ceccarini M.R., Codini M., Conte C., et al. Alpha-mannosidosis: therapeutic strategies // *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19, N 5. ID 1500. doi: 10.3390/ijms19051500
23. Chen X., Snanoudj-Verber S., Pollard L., et al. Pre-clinical gene therapy with AAV9/AGA in aspartylglucosaminuria mice provides evidence for clinical translation // *Mol Ther*. 2021. Vol. 29, N 3. P. 989–1000. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.11.012
24. Chitayat D., Nakagawa S., Marion R.W., et al. Aspartylglucosaminuria in a Puerto Rican family: additional features of a panethnic disorder // *Am J Med Genet*. 1988. Vol. 31, N 3. P. 527–532. doi: 10.1002/ajmg.1320310307
25. Corney G., Fisher R.A.F., Cook P.J.L., et al. Linkage between alpha-fucosidase and the Rhesus blood group // *Ann Hum Genet*. 1977. Vol. 40, N 4. P. 403–405.
26. Coucke P., Mangelschots K., Speleman F., et al. Assignment of the fucosidase pseudogene FUCA1P to chromosome region 2q31-q32 // *Cytogenet Cell Genet*. 1991. Vol. 57, N 2–3. P. 120–122. doi: 10.1159/000133129
27. Darby J.K., Willems P.G., Nakashima P., et al. Restriction analysis of the structural alpha-L-fucosidase gene and its linkage to fucosidosis // *Am J Hum Genet*. 1988. Vol. 43, N 5. P. 749–755.
28. de Groot P.G., Westerveld A., Meera Khan P., Tager J.M. Localization of a gene for human alpha-galactosidase B (= N-acetyl-alpha-D-galactosaminidase) on chromosome 22 // *Hum Genet*. 1978. Vol. 44. P. 305–312. doi: 10.1007/BF00394295
29. de Jong J., van den Berg C., Wijburg H., et al. Alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency with mild clinical manifestations and difficult biochemical diagnosis // *J Pediatr*. 1994. Vol. 125, N 3. P. 385–391. doi: 10.1016/S0022-3476(05)83281-0
30. Desnick R.J., Schindler D. Alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency: Schindler disease. В кн.: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Vol. III. 8th ed. / C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle, editors. New York: McGraw-Hill, 2001.
31. Dunder U., Valtonen P., Kelo E., Mononen I. Early initiation of enzyme replacement therapy improves metabolic correction in the brain tissue of aspartylglucosaminuria mice // *J Inher Metab Dis*. 2010. Vol. 33, N 5. P. 611–617. doi: 10.1007/s10545-010-9158-7
32. Fisher K.J., Aronson N.N. Characterization of the mutation responsible for aspartylglucosaminuria in three Finnish patients: amino acid substitution cys163-to-ser abolishes the activity of lysosomal glycosylasparaginase and its conversion into subunits // *J Biol Chem*. 1991. Vol. 266, N 18. P. 12105–12113. doi: 10.1016/S0021-9258(18)99071-X
33. Fisher K.J., Tollersrud O.K., Aronson N.N. Cloning and sequence analysis of a cDNA for human glycosylasparaginase: a single gene encodes the subunits of this lysosomal amidase // *FEBS Lett*. 1990. Vol. 269, N 2. P. 440–444. doi: 10.1016/0014-5793(90)81211-6
34. Fowler M.L., Nakai H., Byers M.G., et al. Chromosome 1 localization of the human alpha-L-fucosidase structural gene with a homologous site on chromosome 2 // *Cytogenet Cell Genet*. 1986. Vol. 43, N 1–2. P. 103–108. doi: 10.1159/000132304
35. Geurts van Kessel A.H.M., Westerveld A., de Groot P.G., et al. Regional localization of the genes coding for human ACO2, ARSA, and NAGA on chromosome 22 // *Cytogenet Cell Genet*. 1980. Vol. 28, N 3. P. 169–172. doi: 10.1159/000131527
36. Goodspeed K., Chen X., Tchan M. Aspartylglucosaminuria. В кн.: *GeneReviews* / M.P. Adam, J. Feldman, G.M. Mirzaa, et al editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. P. 1993–2024.
37. Goodspeed K., Feng C., Laine M., Lund T.C. Aspartylglucosaminuria: Clinical presentation and potential therapies // *J Child Neurol*. 2021. Vol. 36, N 5. P. 403–414. doi: 10.1177/0883073820980904
38. Gordon B.A., Rupar C.A., Rip J.W., et al. Aspartylglucosaminuria in a Canadian family // *Clin Invest Med*. 1998. Vol. 21, N 3. P. 114–123.
39. Gowda V.K., Nagarajan B., Suryanarayana S.G., Srinivasan V.M. Familial global developmental delay secondary to β -mannosidosis // *J Pediatr Neurol*. 2021. Vol. 16, N 2. P. 149–152. doi: 10.4103/jpn.JPN_65_20
40. Gron K., Aula P., Peltonen L. Linkage of aspartylglucosaminuria (AGU) to marker loci on the long arm of chromosome 4 // *Hum Genet*. 1990. Vol. 85. P. 233–236. doi: 10.1007/BF00193202
41. Guffon N., Tytki-Szymanska A., Borgwardt L., et al. Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: presentation of a diagnostic algorithm from an international working group // *Mol Genet Metab*. 2019. Vol. 126, N 4. P. 470–474. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.01.024
42. Hocking J.D., Jolly R.D., Batt R.D. Deficiency of alpha-mannosidase in Angus cattle: an inherited lysosomal storage disease // *Biochem J*. 1972. Vol. 128, N 1. P. 69–78. doi: 10.1042/bj1280069
43. Ikonen E., Baumann M., Gron K., et al. Aspartylglucosaminuria: cDNA encoding human aspartylglucosaminidase and the missense mutation causing the disease // *EMBO J*. 1991. Vol. 10. P. 51–58. doi: 10.1002/j.1460-2075.1991.tb07920.x
44. Ikonen E., Peltonen L. Mutations causing aspartylglucosaminuria (AGU): a lysosomal accumulation disease // *Hum Mutat*. 1992. Vol. 1, N 5. P. 361–365. doi: 10.1002/humu.1380010503
45. Intra J., Perotti M.-E., Pavesi G., Horner D. Comparative and phylogenetic analysis of alpha-L-fucosidase genes // *Gene*. 2007. Vol. 392, N 1–2. P. 34–46. doi: 10.1016/j.gene.2006.11.002

46. Isoniemi A., Hietala M., Aula P., et al. Identification of a novel mutation causing aspartylglucosaminuria reveals a mutation hotspot region in the aspartylglucosaminidase gene // *Hum Mutat*. 1995. Vol. 5, N 4. P. 318–326. doi: 10.1002/humu.1380050408
47. Johnson K., Dawson G. Molecular defect in processing alpha-fucosidase in fucosidosis // *Biochem Biophys Res Commun*. 1985. Vol. 133, N 1. P. 90–97. doi: 10.1016/0006-291X(85)91845-5
48. Jolly R.D., Dittmer K.E., Garrick D.J., et al. β -mannosidosis in German shepherd dogs // *Vet Pathol*. 2019. Vol. 56, N 5. P. 743–748. doi: 10.1177/0300985819839239
49. Jones M.Z., Dawson G. Caprine beta-mannosidosis: inherited deficiency of beta-D-mannosidase // *J Biol Chem*. 1981. Vol. 256, N 10. P. 5185–5188. doi: 10.1016/S0021-9258(19)69384-1
50. Kaartinen V., Mononen I., Voncken J.W., et al. A mouse model for the human lysosomal disease aspartylglycosaminuria // *Nat Med*. 1996. Vol. 2. P. 1375–1378. doi: 10.1038/nm1296-1375
51. Kaneda Y., Hayes H., Uchida T., et al. Regional assignment of five genes on human chromosome 19 // *Chromosoma*. 1987. Vol. 95. P. 8–12. doi: 10.1007/BF00293835
52. Kanzaki T., Yokota M., Mizuno N., et al. Novel lysosomal glycoamino-acid storage disease with angiokeratoma corporis diffusum // *Lancet*. 1989. Vol. 333, N 8643. P. 875–876. doi: 10.1016/S0140-6736(89)92867-5
53. Keulemans J.L.M., Reuser A.J.J., Kroos M.A., et al. Human alpha-N-acetylgalactosaminidase (alpha-NAGA) deficiency: new mutations and the paradox between genotype and phenotype // *J Med Genet*. 1996. Vol. 33, N 6. P. 458–464. doi: 10.1136/jmg.33.6.458
54. Kleijer W.J., Hu P., Thoomes R., et al. Beta-mannosidase deficiency: heterogeneous manifestation in the first female patient and her brother // *J Inherit Metab Dis*. 1990. Vol. 13, N 6. P. 867–872. doi: 10.1007/BF01800211
55. Kretz K.A., Cripe D., Carson J.S., et al. Structure and sequence of the human alpha-L-fucosidase gene and pseudogene // *Genomics*. 1992. Vol. 12, N 2. P. 276–280. doi: 10.1016/0888-7543(92)90374-2
56. Leipprandt J.R., Kraemer S.A., Haithcock B.E., et al. Caprine beta-mannosidase: sequencing and characterization of the cDNA and identification of the molecular defect of caprine beta-mannosidosis // *Genomics*. 1996. Vol. 37, N 1. P. 51–56. doi: 10.1006/geno.1996.0519
57. Liao Y.-F., Lal A., Moremen K.W. Cloning, expression, purification, and characterization of the human broad specificity lysosomal acid alpha-mannosidase // *J Biol Chem*. 1996. Vol. 271, N 45. P. 28348–28358. doi: 10.1074/jbc.271.45.28348
58. Lund A.M., Borgwardt L., Cattaneo F., et al. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis // *J Inherit Metab Dis*. 2018. Vol. 41, N 6. P. 1225–1233. doi: 10.1007/s10545-018-0175-2
59. Lund T.C., Miller W.P., Eisengart J.B., et al. Biochemical and clinical response after umbilical cord blood transplant in a boy with early childhood-onset beta-mannosidosis // *Mol Genet Genomic Med*. 2019. Vol. 7, N 7. ID e00712. doi: 10.1002/mgg3.712
60. Malachowski J.A., Jones M.Z. Beta-mannosidosis: lesions of the distal peripheral nervous system // *Acta Neuropath*. 1983. Vol. 61. P. 95–100. doi: 10.1007/BF00697387
61. Mononen I., Fisher K.J., Kaartinen V., Aronson N.N. Aspartylglycosaminuria: protein chemistry and molecular biology of the most common lysosomal storage disorder of glycoprotein degradation // *FASEB J*. 1993. Vol. 7, N 13. P. 1247–1256. doi: 10.1096/fasebj.7.13.8405810
62. Mononen I., Heisterkamp N., Kaartinen V., et al. Aspartylglycosaminuria in the Finnish population: identification of two point mutations in the heavy chain of glycoasparaginase // *PNAS*. 1991. Vol. 88, N 7. P. 2941–2945. doi: 10.1073/pnas.88.7.2941
63. Mononen I., Ylikangas P., Mononen T., Savolainen K. Neonatal detection of aspartylglycosaminuria // *Lancet*. 1994. Vol. 343, N 8908. P. 1297–1298. doi: 10.1016/S0140-6736(94)92187-3
64. Mynarek M., Tolar J., Albert M.H., et al. Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients // *Bone Marrow Transplant*. 2012. Vol. 47, N 3. P. 352–359. doi: 10.1038/bmt.2011.99
65. Naumchik B.M., Gupta A., Flanagan-Steet H., et al. The role of hematopoietic cell transplant in the glycoprotein diseases // *Cells*. 2020. Vol. 9, N 6. ID 1411. doi: 10.3390/cells9061411
66. Nebes V.L., Schmidt M.C. Human lysosomal alpha-mannosidase: isolation and nucleotide sequence of the full-length cDNA // *Biochem Biophys Res Commun*. 1994. Vol. 200, N 1. P. 239–245. doi: 10.1006/bbrc.1994.1440
67. Nilssen O., Berg T., Riise H.M.F., et al. Alpha-mannosidosis: functional cloning of the lysosomal alpha-mannosidase cDNA and identification of a mutation in two affected siblings // *Hum Mol Genet*. 1997. Vol. 6, N 5. P. 717–726. doi: 10.1093/hmg/6.5.717
68. Occhiodoro T., Beckmann K.R., Morris C.P., Hopwood J.J. Human alpha-L-fucosidase: complete coding sequence from cDNA clones // *Biochem Biophys Res Commun*. 1989. Vol. 164, N 1. P. 439–445. doi: 10.1016/0006-291X(89)91739-7
69. Ockerman P.A., Autio S., Norder N.E. Diagnosis of mannosidosis // *Lancet*. 1973. Vol. 301, N 7796. P. 207–208. doi: 10.1016/S0140-6736(73)90045-7
70. Oinonen C., Tikkanen R., Rouvinen J., Peltonen L. Three-dimensional structure of human lysosomal aspartylglucosaminidase // *Nat Struct Biol*. 1995. Vol. 2. P. 1102–1108. doi: 10.1038/nsb1295-1102
71. Palo J., Mattsson K. Eleven new cases of aspartylglycosaminuria // *J Ment Defic Res*. 1970. Vol. 14, N 2. P. 168–173. doi: 10.1111/j.1365-2788.1970.tb01111.x
72. Peltola M., Kyttälä A., Heinonen O., et al. Adenovirus-mediated gene transfer results in decreased lysosomal storage in brain and total correction in liver of aspartylglucosaminuria (AGU) mouse // *Gene Ther*. 1998. Vol. 5, N 10. P. 1314–1321. doi: 10.1038/sj.gt.3300740
73. Phillips D., Hennermann J.B., Tytki-Szymanska A., et al. Use of the Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency (BOT-2) to Assess efficacy of velmanase alfa as enzyme therapy for alpha-mannosidosis // *Mol Genet Metab Rep*. 2020. Vol. 23. ID 100586. doi: 10.1016/j.jymgmr.2020.100586
74. Riise H.M.F., Berg T., Nilssen O., et al. Genomic structure of the human lysosomal alpha-mannosidase gene (MANB) // *Genomics*. 1997. Vol. 42, N 2. P. 200–207. doi: 10.1006/geno.1997.4668
75. Riise Stensland H.M.F., Persichetti E., Sorriso C., et al. Identification of two novel beta-mannosidosis-associated sequence variants: biochemical analysis of beta-mannosidase (MANBA) missense mutations // *Mol Genet Metab*. 2008. Vol. 94, N 4. P. 476–480. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.04.010
76. Rísquez-Cuadro R., Matsumoto R., Ortega-Caballero F., et al. Pharmacological chaperones for the treatment of α -mannosidosis // *J Med Chem*. 2019. Vol. 62, N 12. P. 5832–5843. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00153
77. Roces D.P., Lullmann-Rauch R., Peng J., et al. Efficacy of enzyme replacement therapy in alpha-mannosidosis mice: a preclinical animal study // *Hum Mol Genet*. 2004. Vol. 13, N 18. P. 1979–1988. doi: 10.1093/hmg/ddh220
78. Saarela J., Laine M., Oinonen C., et al. Molecular pathogenesis of a disease: structural consequences of aspartylglucosaminuria mutations // *Hum Mol Genet*. 2001. Vol. 10, N 9. P. 983–995. doi: 10.1093/hmg/10.9.983
79. Safka B.D., Varga L., Uhrova Meszarosova A., et al. Variant c.2158-2A>G in MANBA is an important and frequent cause of hereditary hearing loss and beta-mannosidosis among the Czech and Slovak Roma population — evidence for a new ethnic-specific variant // *Orphanet J Rare Dis*. 2020. Vol. 15, N 1. ID 222. doi: 10.1186/s13023-020-01508-3

80. Sangiorgi S., Mochi M., Beretta M., et al. Genetic and demographic characterization of a population with high incidence of fucosidosis // *Hum Hered.* 1982. Vol. 32, N 2. P. 100–105. doi: 10.1159/000153267
81. Santoro L., Zampini L., Padella L., et al. Early biochemical effects of velmanase alfa in a 7-month-old infant with alpha-mannosidosis // *JIMD Rep.* 2020. Vol. 55, N 1. P. 15–21. doi: 10.1002/jmd2.12144
82. Sedel F., Friderici K., Nummy K., et al. Atypical Gilles de la Tourette syndrome with beta-mannosidase deficiency // *Arch Neurol.* 2006. Vol. 63, N 1. P. 129–131. doi: 10.1001/archneur.63.1.129
83. Seo H.-C., Wilems P.J., O'Brien J.S. Six additional mutations in fucosidosis: three nonsense mutations and three frameshift mutations // *Hum Mol Genet.* 1993. Vol. 2, N 8. P. 1205–1208. doi: 10.1093/hmg/2.8.1205
84. Taylor R.M., Farrow B.R.H., Stewart G.J., Healy P.J. Enzyme replacement in nervous tissue after allogeneic bone-marrow transplantation for fucosidosis in dogs // *Lancet.* 1986. Vol. 328, N 8510. P. 772–774. doi: 10.1016/S0140-6736(86)90299-0
85. Tollersrud O.K., Aronson N.N. Purification and characterization of rat liver glycosylasparaginase // *Biochem J.* 1989. Vol. 260, N 1. P. 101–108. doi: 10.1042/bj2600101
86. Tollersrud O.K., Nilssen O., Tranebjaerg L., Borud O. Aspartylglucosaminuria in Northern Norway: a molecular and genealogical study // *J Med Genet.* 1994. Vol. 31, N 5. P. 360–363. doi: 10.1136/jmg.31.5.360
87. van Diggelen O.P., Schindler D., Willemsen R., et al. Alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency, a new lysosomal storage disorder // *J Inher Metab Dis.* 1988. Vol. 11, N 4. P. 349–357. doi: 10.1007/BF01800424
88. Walkley S.U., Thrall M.A., Dobrenis K., et al. Bone marrow transplantation corrects the enzyme defect in neurons of the central nervous system in a lysosomal storage disease // *PNAS.* 1994. Vol. 91, N 8. P. 2970–2974. doi: 10.1073/pnas.91.8.2970
89. Wang A.M., Desnick R.J. Structural organization and complete sequence of the human alpha-N-acetylgalactosaminidase gene: homology with the alpha-galactosidase A gene provides evidence for evolution from a common ancestral gene // *Genomics.* 1991. Vol. 10, N 1. P. 133–142. doi: 10.1016/0888-7543(91)90493-X
90. Wang A.M., Kanzaki T., Desnick R.J. The molecular lesion in the alpha-N-acetylgalactosaminidase gene that causes angiokeratoma corporis diffusum with glycopeptiduria // *J Clin Invest.* 1994. Vol. 94, N 2. P. 839–845. doi: 10.1172/JCI117404
91. Wang A.M., Schindler D., Desnick R.J. Schindler disease: the molecular lesion in the alpha-N-acetylgalactosaminidase gene that causes an infantile neuroaxonal dystrophy // *J Clin Invest.* 1990. Vol. 86, N 5. P. 1752–1756. doi: 10.1172/JCI114901
92. Wang A.M., Stewart C.L., Desnick R.J. Schindler disease: generation of a murine model by targeted disruption of the alpha-N-acetylgalactosaminidase gene // *Pediatr Res.* 1994. Vol. 35. P. 115A only.
93. Willems P.G., Darby J.K., DiCioccio R.A. Identification of a mutation in structural alpha-L-fucosidase gene in fucosidosis // *Am J Hum Genet.* 1988. Vol. 43. P. 756–763.
94. Willems P.G., Gatti R., Darby J.K., et al. Fucosidosis revisited: a review of 77 patients // *Am J Med Genet.* 1991. Vol. 38, N 1. P. 111–131. doi: 10.1002/ajmg.1320380125
95. Willems P.J., Seo H.-C., Coucke P., et al. Spectrum of mutations in fucosidosis // *Eur J Hum Genet.* 1999. Vol. 7. P. 60–67. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200272
96. Williamson M., Cragg H., Grant J., et al. A 5-prime splice site mutation in fucosidosis // *J Med Genet.* 1993. Vol. 30. P. 218–223. doi: 10.1136/jmg.30.3.218
97. Yang M., Allen H., DiCioccio R.A. A mutation generating a stop codon in the alpha-L-fucosidase gene of a fucosidosis patients // *Biochem Biophys Res Commun.* 1992. Vol. 189, N 2. P. 1063–1068. doi: 10.1016/0006-291X(92)92312-L
98. Yoon S.Y., Hunter J.E., Chawla S., et al. Global CNS correction in a large brain model of human alpha-mannosidosis by intravascular gene therapy // *Brain.* 2020. Vol. 143, N 7. P. 2058–2072. doi: 10.1093/brain/awaa161
99. Yoshida K., Ikeda S.-i., Yanagisawa N., et al. Two Japanese cases with aspartylglycosaminuria: clinical and morphological features // *Clin Genet.* 1991. Vol. 40, N 4. P. 318–325. doi: 10.1111/j.1399-0004.1991.tb03102.x
100. Zhu M., Lovell K.L., Patterson J.S., et al. Beta-mannosidosis mice: a model for the human lysosomal storage disease // *Hum Mol Genet.* 2006. Vol. 15, N 3. P. 493–500. doi: 10.1093/hmg/ddi465
101. Zlotogora J., Ben-Neriah Z., Abu-Libdeh B.Y., Zeigler M. Aspartylglucosaminuria among Palestinian Arabs // *J Inher Metab Dis.* 1997. Vol. 20, N 6. P. 799–802. doi: 10.1023/A:1005371802085

REFERENCES

1. Avanesyan RI, Avdeeva TG, Alexeeva EI, et al. *Pediatrics: national guidelines.* Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)
2. Gorbunova VN. Congenital metabolic diseases. Lysosomal storage diseases. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(2):73–83. doi: 10.17816/PED12273-83 EDN: LTJHVN
3. Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Vechkasova AO. Lysosomal storage diseases. Mucopolidosis. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(5):81–98. doi: 10.17816/PED15581-98
4. Semyachkina AN, Nikolaeva EA. Evaluating treatment effectiveness of velmanase-alpha in patients with alpha-mannosidosis. *Polyclinic. Orphan diseases.* 2023;1(1):52–56.
5. Semyachkina AN, Nikolaeva EA, Voskoboeva EYu, et al. Alpha-mannosidosis in children: analysis of the observations and treatment options. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020;65(4):142–149. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-142-149 EDN: JCTRSK
6. Alkhayt AH, Kraemer SA, Leipprandt JR, et al. Human beta-mannosidase cDNA characterization and first identification of a mutation associated with human beta-mannosidosis. *Hum Mol Genet.* 1998;7(1):75–83. doi: 10.1093/hmg/7.1.75
7. Arvio M, Mononen I. Aspartylglycosaminuria: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):162. doi: 10.1186/s13023-016-0544-6
8. Arvio M, Sauna-Aho O, Peippo M. Bone marrow transplantation for aspartylglucosaminuria: follow-up study of transplanted and non-transplanted patients. *J Pediatr.* 2001;138(2):288–290. doi: 10.1067/mpd.2001.110119
9. Arvio P, Arvio M, Kero M, et al. Overgrowth of oral mucosa and facial skin, a novel feature of aspartylglucosaminuria. *J Med Genet.* 1999;36(5):398–404.
10. Aula P, Rapola J, von Koskull H, Ammala P. Prenatal diagnosis and fetal pathology of aspartylglucosaminuria. *Am J Med Genet.* 1984;19(2):359–367. doi: 10.1002/ajmg.1320190218
11. Autio S. Aspartylglucosaminuria (AGU). In: Eriksson AW, Forsius HR, Nevanlinna HR, et al editors. *Population structure and genetic disorders.* New York: Academic Press; 1980. P. 577–582.
12. Bach G, Kohn G, Lasch EE, et al. A new variant of mannosidosis with increased residual enzymatic activity and mild clinical manifestation. *Pediatr Res.* 1978;12:1010–1015. doi: 10.1203/00006450-197810000-00012

13. Bakker HD, de Sonnaville M-LCS, Vreken P, et al. Human alpha-N-acetyl-galactosaminidase (alpha-NAGA) deficiency: no association with neuroaxonal dystrophy? *Eur J Hum Genet*. 2001;9:91–96. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200598
14. Bedilu R, Nummy KA, Cooper A, et al. Variable clinical presentation of lysosomal beta-mannosidosis in patients with null mutations. *Mol Genet Metab*. 2002;77(4):282–290. doi: 10.1016/s1096-7192(02)00172-5
15. Berg T, Riise HMF, Hansen GM, et al. Spectrum of mutations in alpha-mannosidosis. *Am J Hum Genet*. 1999;64(1):77–88. doi: 10.1086/302183
16. Berg T, Tollersrud OK, Walkley SU, et al. Purification of feline lysosomal alpha-mannosidase, determination of its cDNA sequence and identification of a mutation causing alpha-mannosidosis in Persian cats. *Biochem J*. 1997;328(3):863–870. doi: 10.1042/bj3280863
17. Blanz J, Stroobants S, Lullmann-Rauch R, et al. Reversal of peripheral and central neural storage and ataxia after recombinant enzyme replacement therapy in alpha-mannosidosis mice. *Hum Mol Genet*. 2008;17(22):3437–3445. doi: 10.1093/hmg/ddn237
18. Bolfa P, Wang P, Nair R, et al. Hereditary β -mannosidosis in a dog: Clinicopathological and molecular genetic characterization. *Mol Genet Metab*. 2019;128(1–2):137–143. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.08.002
19. Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y, et al. Efficacy and safety of Vel-manase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(6):1215–1223. doi: 10.1007/s10545-018-0185-0
20. Carlsen RB, Pierce JG. Purification and properties of an alpha-L-fucosidase from rat epididymis. *J Biol Chem*. 1972;247(1):23–32. doi: 10.1016/S0021-9258(19)45753-0
21. Carritt B, King J, Welsh HM. Gene order and localization of enzyme loci on the short arm of chromosome 1. *Ann Hum Genet*. 1982;46(4):329–335. doi: 10.1111/j.1469-1809.1982.tb01583.x
22. Ceccarini MR, Codini M, Conte C, et al. Alpha-mannosidosis: therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1500. doi: 10.3390/ijms19051500
23. Chen X, Snanoudj-Verber S, Pollard L, et al. Pre-clinical gene therapy with AAV9/AGA in aspartylglucosaminuria mice provides evidence for clinical translation. *Mol Ther*. 2021;29(3):989–1000. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.11.012
24. Chitayat D, Nakagawa S, Marion RW, et al. Aspartylglucosaminuria in a Puerto Rican family: additional features of a panethnic disorder. *Am J Med Genet*. 1988;31(3):527–532. doi: 10.1002/ajmg.1320310307
25. Corney G, Fisher RAF, Cook PJL, et al. Linkage between alpha-fucosidase and the Rhesus blood group. *Ann Hum Genet*. 1977;40(4):403–405.
26. Coucke P, Mangelschots K, Speleman F, et al. Assignment of the fucosidase pseudogene FUCA1P to chromosome region 2q31–q32. *Cytogenet Cell Genet*. 1991;57(2–3):120–122. doi: 10.1159/000133129
27. Darby JK, Willems PG, Nakashima P, et al. Restriction analysis of the structural alpha-L-fucosidase gene and its linkage to fucosidosis. *Am J Hum Genet*. 1988;43(5):749–755.
28. de Groot PG, Westerveld A, Meera Khan P, Tager JM. Localization of a gene for human alpha-galactosidase B (= N-acetyl-alpha-D-galactosaminidase) on chromosome 22. *Hum Genet*. 1978;44:305–312. doi: 10.1007/BF00394295
29. de Jong J, van den Berg C, Wijburg H, et al. Alpha-N-acetyl-galactosaminidase deficiency with mild clinical manifestations and difficult biochemical diagnosis. *J Pediatr*. 1994;125(3):385–391. doi: 10.1016/S0022-3476(05)83281-0
30. Desnick RJ, Schindler D. Alpha-N-acetyl-galactosaminidase deficiency: Schindler disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Vol. III. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
31. Dunder U, Valtonen P, Kelo E, Mononen I. Early initiation of enzyme replacement therapy improves metabolic correction in the brain tissue of aspartylglucosaminuria mice. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):611–617. doi: 10.1007/s10545-010-9158-7
32. Fisher KJ, Aronson NN. Characterization of the mutation responsible for aspartylglucosaminuria in three Finnish patients: amino acid substitution cys163-to-ser abolishes the activity of lysosomal glycosylasparaginase and its conversion into subunits. *J Biol Chem*. 1991;266(18):12105–12113. doi: 10.1016/S0021-9258(18)99071-X
33. Fisher KJ, Tollersrud OK, Aronson NN. Cloning and sequence analysis of a cDNA for human glycosylasparaginase: a single gene encodes the subunits of this lysosomal amidase. *FEBS Lett*. 1990;269(2):440–444. doi: 10.1016/0014-5793(90)81211-6
34. Fowler ML, Nakai H, Byers MG, et al. Chromosome 1 localization of the human alpha-L-fucosidase structural gene with a homologous site on chromosome 2. *Cytogenet Cell Genet*. 1986;43(1–2):103–108. doi: 10.1159/000132304
35. Geurts van Kessel AHM, Westerveld A, de Groot PG, et al. Regional localization of the genes coding for human ACO2, ARSA, and NAGA on chromosome 22. *Cytogenet Cell Genet*. 1980;28(3):169–172. doi: 10.1159/000131527
36. Goodspeed K, Chen X, Tchan M. Aspartylglucosaminuria. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaz GM, et al editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. P. 1993–2024.
37. Goodspeed K, Feng C, Laine M, Lund TC. Aspartylglucosaminuria: Clinical presentation and potential therapies. *J Child Neurol*. 2021;36(5):403–414. doi: 10.1177/0883073820980904
38. Gordon BA, Rupar CA, Rip JW, et al. Aspartylglucosaminuria in a Canadian family. *Clin Invest Med*. 1998;21(3):114–123.
39. Gowda VK, Nagarajan B, Suryanarayana SG, Srinivasan VM. Familial global developmental delay secondary to β -mannosidosis. *J Pediatr Neurosci*. 2021;16(2):149–152. doi: 10.4103/jpn.JPN_65_20
40. Gron K, Aula P, Peltonen L. Linkage of aspartylglucosaminuria (AGU) to marker loci on the long arm of chromosome 4. *Hum Genet*. 1990;85:233–236. doi: 10.1007/BF00193202
41. Guffon N, Tytki-Szymanska A, Borgwardt L, et al. Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: presentation of a diagnostic algorithm from an international working group. *Mol Genet Metab*. 2019;126(4):470–474. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.01.024
42. Hocking JD, Jolly RD, Batt RD. Deficiency of alpha-mannosidase in Angus cattle: an inherited lysosomal storage disease. *Biochem J*. 1972;128(1):69–78. doi: 10.1042/bj1280069
43. Ikonen E, Baumann M, Gron K, et al. Aspartylglucosaminuria: cDNA encoding human aspartylglucosaminidase and the missense mutation causing the disease. *EMBO J*. 1991;10:51–58. doi: 10.1002/j.1460-2075.1991.tb07920.x
44. Ikonen E, Peltonen L. Mutations causing aspartylglucosaminuria (AGU): a lysosomal accumulation disease. *Hum Mutat*. 1992;1(5):361–365. doi: 10.1002/humu.1380010503
45. Intra J, Perotti M-E, Pavesi G, Horner D. Comparative and phylogenetic analysis of alpha-L-fucosidase genes. *Gene*. 2007;392(1–2):34–46. doi: 10.1016/j.gene.2006.11.002
46. Isoniemi A, Hietala M, Aula P, et al. Identification of a novel mutation causing aspartylglucosaminuria reveals a mutation hotspot region in the aspartylglucosaminidase gene. *Hum Mutat*. 1995;5(4):318–326. doi: 10.1002/humu.1380050408
47. Johnson K, Dawson G. Molecular defect in processing alpha-fucosidase in fucosidosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1985;133(1):90–97. doi: 10.1016/0006-291X(85)91845-5
48. Jolly RD, Dittmer KE, Garrick DJ, et al. β -mannosidosis in German shepherd dogs. *Vet Pathol*. 2019;56(5):743–748. doi: 10.1177/0300985819839239

49. Jones MZ, Dawson G. Caprine beta-mannosidosis: inherited deficiency of beta-D-mannosidase. *J Biol Chem*. 1981;256(10):5185–5188. doi: 10.1016/S0021-9258(19)69384-1
50. Kaartinen V, Mononen I, Voncken JW, et al. A mouse model for the human lysosomal disease aspartylglucosaminuria. *Nat Med*. 1996;2:1375–1378. doi: 10.1038/nm1296-1375
51. Kaneda Y, Hayes H, Uchida T, et al. Regional assignment of five genes on human chromosome 19. *Chromosoma*. 1987;95:8–12. doi: 10.1007/BF00293835
52. Kanzaki T, Yokota M, Mizuno N, et al. Novel lysosomal glycoaminic acid storage disease with angiokeratoma corporis diffusum. *Lancet*. 1989;333(8643):875–876. doi: 10.1016/S0140-6736(89)92867-5
53. Keulemans JLM, Reuser AJJ, Kroos MA, et al. Human alpha-N-acetyl-galactosaminidase (alpha-NAGA) deficiency: new mutations and the paradox between genotype and phenotype. *J Med Genet*. 1996;33(6):458–464. doi: 10.1136/jmg.33.6.458
54. Kleijer WJ, Hu P, Thoomes R, et al. Beta-mannosidase deficiency: heterogeneous manifestation in the first female patient and her brother. *J Inher Metab Dis*. 1990;13(6):867–872. doi: 10.1007/BF01800211
55. Kretz KA, Cripe D, Carson JS, et al. Structure and sequence of the human alpha-L-fucosidase gene and pseudogene. *Genomics*. 1992;12(2):276–280. doi: 10.1016/0888-7543(92)90374-2
56. Leipprandt JR, Kraemer SA, Haithcock BE, et al. Caprine beta-mannosidase: sequencing and characterization of the cDNA and identification of the molecular defect of caprine beta-mannosidosis. *Genomics*. 1996;37(1):51–56. doi: 10.1006/geno.1996.0519
57. Liao Y-F, Lal A, Moremen KW. Cloning, expression, purification, and characterization of the human broad specificity lysosomal acid alpha-mannosidase. *J Biol Chem*. 1996;271(45):28348–28358. doi: 10.1074/jbc.271.45.28348
58. Lund AM, Borgwardt L, Cattaneo F, et al. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. *J Inher Metab Dis*. 2018;41(6):1225–1233. doi: 10.1007/s10545-018-0175-2
59. Lund TC, Miller WP, Eisengart JB, et al. Biochemical and clinical response after umbilical cord blood transplant in a boy with early childhood-onset beta-mannosidosis. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(7):e00712. doi: 10.1002/mggg.712
60. Malachowski JA, Jones MZ. Beta-mannosidosis: lesions of the distal peripheral nervous system. *Acta Neuropath*. 1983;61:95–100. doi: 10.1007/BF00697387
61. Mononen I, Fisher KJ, Kaartinen V, Aronson NN. Aspartylglucosaminuria: protein chemistry and molecular biology of the most common lysosomal storage disorder of glycoprotein degradation. *FASEB J*. 1993;7(13):1247–1256. doi: 10.1096/fasebj.7.13.8405810
62. Mononen I, Heisterkamp N, Kaartinen V, et al. Aspartylglucosaminuria in the Finnish population: identification of two point mutations in the heavy chain of glycoasparaginase. *PNAS*. 1991;88(7):2941–2945. doi: 10.1073/pnas.88.7.2941
63. Mononen I, Ylikangas P, Mononen T, Savolainen K. Neonatal detection of aspartylglucosaminuria. *Lancet*. 1994;343(8908):1297–1298. doi: 10.1016/S0140-6736(94)92187-3
64. Mynarek M, Tolar J, Albert MH, et al. Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(3):352–359. doi: 10.1038/bmt.2011.99
65. Naumchik BM, Gupta A, Flanagan-Steet H, et al. The role of hematopoietic cell transplant in the glycoprotein diseases. *Cells*. 2020;9(6):1411. doi: 10.3390/cells9061411
66. Nebes VL, Schmidt MC. Human lysosomal alpha-mannosidase: isolation and nucleotide sequence of the full-length cDNA. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;200(1):239–245. doi: 10.1006/bbrc.1994.1440
67. Nilssen O, Berg T, Riise HMF, et al. Alpha-mannosidosis: functional cloning of the lysosomal alpha-mannosidase cDNA and identification of a mutation in two affected siblings. *Hum Mol Genet*. 1997;6(5):717–726. doi: 10.1093/hmg/6.5.717
68. Occhiodoro T, Beckmann KR, Morris CP, Hopwood JJ. Human alpha-L-fucosidase: complete coding sequence from cDNA clones. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;164(1):439–445. doi: 10.1016/0006-291X(89)91739-7
69. Ockerman PA, Autio S, Norder NE. Diagnosis of mannosidosis. *Lancet*. 1973;301(7796):207–208. doi: 10.1016/S0140-6736(73)90045-7
70. Oinonen C, Tikkanen R, Rouvinen J, Peltonen L. Three-dimensional structure of human lysosomal aspartylglucosaminidase. *Nat Struct Biol*. 1995;2:1102–1108. doi: 10.1038/nsb1295-1102
71. Palo J, Mattsson K. Eleven new cases of aspartylglucosaminuria. *J Ment Defic Res*. 1970;14(2):168–173. doi: 10.1111/j.1365-2788.1970.tb01111.x
72. Peltola M, Kytälä A, Heinonen O, et al. Adenovirus-mediated gene transfer results in decreased lysosomal storage in brain and total correction in liver of aspartylglucosaminuria (AGU) mouse. *Gene Ther*. 1998;5(10):1314–1321. doi: 10.1038/sj.gt.3300740
73. Phillips D, Hennermann JB, Tytki-Szymanska A, et al. Use of the Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency (BOT-2) to Assess efficacy of velmanase alfa as enzyme therapy for alpha-mannosidosis. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;23:100586. doi: 10.1016/j.jmgmr.2020.100586
74. Riise HMF, Berg T, Nilssen O, et al. Genomic structure of the human lysosomal alpha-mannosidase gene (MANB). *Genomics*. 1997;42(2):200–207. doi: 10.1006/geno.1997.4668
75. Riise Stensland HMF, Persichetti E, Sorriso C, et al. Identification of two novel beta-mannosidosis-associated sequence variants: biochemical analysis of beta-mannosidase (MANBA) missense mutations. *Mol Genet Metab*. 2008;94(4):476–480. doi: 10.1016/j.jmgme.2008.04.010
76. Rísquez-Cuadro R, Matsumoto R, Ortega-Caballero F, et al. Pharmacological chaperones for the treatment of α -mannosidosis. *J Med Chem*. 2019;62(12):5832–5843. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00153
77. Roces DP, Lullmann-Rauch R, Peng J, et al. Efficacy of enzyme replacement therapy in alpha-mannosidosis mice: a preclinical animal study. *Hum Mol Genet*. 2004;13(18):1979–1988. doi: 10.1093/hmg/ddh220
78. Saarela J, Laine M, Oinonen C, et al. Molecular pathogenesis of a disease: structural consequences of aspartylglucosaminuria mutations. *Hum Mol Genet*. 2001;10(9):983–995. doi: 10.1093/hmg/10.9.983
79. Safka BD, Varga L, Uhrova Meszarosova A, et al. Variant c.2158-2A>G in MANBA is an important and frequent cause of hereditary hearing loss and beta-mannosidosis among the Czech and Slovak Roma population — evidence for a new ethnic-specific variant. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):222. doi: 10.1186/s13023-020-01508-3
80. Sangiorgi S, Mochi M, Beretta M, et al. Genetic and demographic characterization of a population with high incidence of fucosidosis. *Hum Hered*. 1982;32(2):100–105. doi: 10.1159/000153267
81. Santoro L, Zampini L, Padella L, et al. Early biochemical effects of velmanase alfa in a 7-month-old infant with alpha-mannosidosis. *JIMD Rep*. 2020;55(1):15–21. doi: 10.1002/jmd2.12144
82. Sedel F, Friderici K, Nummy K, et al. Atypical Gilles de la Tourette syndrome with beta-mannosidase deficiency. *Arch Neurol*. 2006;63(1):129–131. doi: 10.1001/archneur.63.1.129
83. Seo H-C, Wilems PJ, O'Brien JS. Six additional mutations in fucosidosis: three nonsense mutations and three frameshift mutations. *Hum Mol Genet*. 1993;2(8):1205–1208. doi: 10.1093/hmg/2.8.1205

84. Taylor RM, Farrow BRH, Stewart GJ, Healy PJ. Enzyme replacement in nervous tissue after allogeneic bone-marrow transplantation for fucosidosis in dogs. *Lancet*. 1986;328(8510):772–774. doi: 10.1016/S0140-6736(86)90299-0
85. Tollersrud OK, Aronson NN. Purification and characterization of rat liver glycosylasparaginase. *Biochem J*. 1989;260(1):101–108. doi: 10.1042/bj2600101
86. Tollersrud OK, Nilssen O, Tranebjaerg L, Borud O. Aspartylglucosaminuria in Northern Norway: a molecular and genealogical study. *J Med Genet*. 1994;31(5):360–363. doi: 10.1136/jmg.31.5.360
87. van Diggelen OP, Schindler D, Willemsen R, et al. Alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency, a new lysosomal storage disorder. *J Inher Metab Dis*. 1988;11(4):349–357. doi: 10.1007/BF01800424
88. Walkley SU, Thrall MA, Dobrenis K, et al. Bone marrow transplantation corrects the enzyme defect in neurons of the central nervous system in a lysosomal storage disease. *PNAS*. 1994;91(8):2970–2974. doi: 10.1073/pnas.91.8.2970
89. Wang AM, Desnick RJ. Structural organization and complete sequence of the human alpha-N-acetylgalactosaminidase gene: homology with the alpha-galactosidase A gene provides evidence for evolution from a common ancestral gene. *Genomics*. 1991;10(1):133–142. doi: 10.1016/0888-7543(91)90493-X
90. Wang AM, Kanzaki T, Desnick RJ. The molecular lesion in the alpha-N-acetylgalactosaminidase gene that causes angiokeratoma corporis diffusum with glycopeptiduria. *J Clin Invest*. 1994;94(2):839–845. doi: 10.1172/JCI117404
91. Wang AM, Schindler D, Desnick RJ. Schindler disease: the molecular lesion in the alpha-N-acetylgalactosaminidase gene that causes an infantile neuroaxonal dystrophy. *J Clin Invest*. 1990;86(5):1752–1756. doi: 10.1172/JCI114901
92. Wang AM, Stewart CL, Desnick RJ. Schindler disease: generation of a murine model by targeted disruption of the alpha-N-acetylgalactosaminidase gene. *Pediatr Res*. 1994;35:115A only.
93. Willems PG, Darby JK, DiCioccio RA. Identification of a mutation in structural alpha-L-fucosidase gene in fucosidosis. *Am J Hum Genet*. 1988;43:756–763.
94. Willems PG, Gatti R, Darby JK, et al. Fucosidosis revisited: a review of 77 patients. *Am J Med Genet*. 1991;38(1):111–131. doi: 10.1002/ajmg.1320380125
95. Willems PJ, Seo H-C, Coucke P, et al. Spectrum of mutations in fucosidosis. *Eur J Hum Genet*. 1999;7:60–67. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200272
96. Williamson M, Cragg H, Grant J, et al. A 5-prime splice site mutation in fucosidosis. *J Med Genet*. 1993;30:218–223. doi: 10.1136/jmg.30.3.218
97. Yang M, Allen H, DiCioccio RA. A mutation generating a stop codon in the alpha-L-fucosidase gene of a fucosidosis patients. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;189(2):1063–1068. doi: 10.1016/0006-291X(92)92312-L
98. Yoon SY, Hunter JE, Chawla S, et al. Global CNS correction in a large brain model of human alpha-mannosidosis by intravascular gene therapy. *Brain*. 2020;143(7):2058–2072. doi: 10.1093/brain/awaa161
99. Yoshida K, Ikeda S-i, Yanagisawa N, et al. Two Japanese cases with aspartylglycosaminuria: clinical and morphological features. *Clin Genet*. 1991;40(4):318–325. doi: 10.1111/j.1399-0004.1991.tb03102.x
100. Zhu M, Lovell KL, Patterson JS, et al. Beta-mannosidosis mice: a model for the human lysosomal storage disease. *Hum Mol Genet*. 2006;15(3):493–500. doi: 10.1093/hmg/ddi465
101. Zlotogora J, Ben-Neriah Z, Abu-Libdeh BY, Zeigler M. Aspartylglucosaminuria among Palestinian Arabs. *J Inher Metab Dis*. 1997;20(6):799–802. doi: 10.1023/A:1005371802085

ОБ АВТОРАХ

***Виктория Николаевна Горбунова**, д-р биол. наук, профессор кафедры медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: vngor@mail.ru

Наталья Валерьевна Бучинская, канд. мед. наук, врач-педиатр, врач-генетик консультативного отделения, СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ассистент кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Анастасия Олеговна Вечкасова, врач-генетик консультативного отделения, СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-8775-9630; eLibrary SPIN: 2642-3514; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Victoria N. Gorbunova**, PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, Department of Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; e-mail: vngor@mail.ru

Natalia V. Buchinskaia, MD, PhD, pediatrician, geneticist, Consulting Department, Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia; Assistant, Department of Hospital Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Anastasia O. Vechkasova, geneticist, Consulting Department, Saint Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-8775-9630; eLibrary SPIN: 2642-3514; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ранний постнатальный стресс временной изоляции от матери у крысят способствует развитию у них тревожно-депрессивных симптомов во взрослом возрасте

С.С. Пюрвеев^{1,2}, М.С. Некрасов¹, А.Г. Васильев¹, Н.С. Деданишвили¹, Н.А. Лужнов^{2,3}, Р.В. Кораблев¹, А.В. Васильева¹, А.М. Максютя¹, А.Р. Авдеева¹, Т.Е. Лебедева¹, А.А. Кравцова¹, А.Ю. Бодрова², Ш.А. Ибрагимова², А.А. Лебедев^{2,4}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

³ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия;

⁴ Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Депрессивные состояния становятся все более распространенным психическим расстройством, а также серьезной социальной проблемой, которая ложится тяжелым экономическим бременем на общество. При этом этиология депрессии до сих пор остается малоизученной.

Цель — изучить влияние временной изоляции от матери в раннем онтогенезе на проявление тревожности и депрессивности у крыс во взрослом возрасте.

Материалы и методы. В работе в качестве модели раннего постнатального стресса применена модель временной изоляции от матери в раннем онтогенезе (со 2-го по 12-й послеродовой день). Сформированы две экспериментальные группы: контрольная ($n=20$) и «временная изоляция от матери в раннем онтогенезе» ($n=20$). На 90-й день жизни с использованием пакета поведенческих тестов анализировали влияние раннего постнатального стресса на развитие тревожно-депрессивных симптомов во взрослом возрасте у крыс. Поведение изучали с помощью следующих тестов: приподнятый крестообразный лабиринт, тест принудительного плавания Порсолта, двухбутылочный тест.

Результаты. Тестирование экспериментальных животных в приподнятом крестообразном лабиринте показало, что у группы животных, подвергнутых временной изоляции от матери в раннем онтогенезе, наблюдалось снижение времени пребывания в открытых рукавах лабиринта, и увеличивалось время пребывания в закрытых рукавах относительно контроля, что можно оценить как повышение уровня тревожности животных. В тесте Порсолта у группы временной изоляции от матери в раннем онтогенезе было увеличено время иммобилизации относительно контрольной группы животных. Согласно двухбутылочному тесту на предпочтение сахарозы в группе временной изоляции от матери в раннем онтогенезе было снижение предпочтения раствора сахарозы, что свидетельствует о развитии ангедонии.

Вывод. Стрессовое воздействие в виде временной изоляции от матери крысят в возрасте 2–12 дней после рождения в период активной фазы формирования и становления структур головного мозга, отвечающих за психоэмоциональное поведение, приводит к их дисрегуляции и является предиктором развития тревожно-депрессивных симптомов во взрослом возрасте.

Ключевые слова: ранний постнатальный стресс; временная изоляция от матери в раннем онтогенезе; тревожность; депрессия.

Как цитировать

Пюрвеев С.С., Некрасов М.С., Васильев А.Г., Деданишвили Н.С., Лужнов Н.А., Кораблев Р.В., Васильева А.В., Максютя А.М., Авдеева А.Р., Лебедева Т.Е., Кравцова А.А., Бодрова А.Ю., Ибрагимова Ш.А., Лебедев А.А. Ранний постнатальный стресс временной изоляции от матери у крысят способствует развитию у них тревожно-депрессивных симптомов во взрослом возрасте // Педиатр. 2025. Т. 16. № 1. С. 25–34. DOI: 10.17816/PED16125-34 EDN: FVQVXZ

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED16125-34>

EDN: FVQVXZ

Early postnatal maternal temporary isolation stress in rats contributes to the development of anxiety-depressive symptoms in adulthood

Sarng S. Pyurveev^{1,2}, Mikhail S. Nekrasov¹, Andrei G. Vasiliev¹, Nikolai S. Dedanishvili¹, Nikita A. Luzhnov^{2,3}, Rodion V. Korablev¹, Anna V. Vasilieva¹, Adelina M. Maksyuta¹, Anastasia R. Avdeeva¹, Tatiana E. Lebedeva¹, Aleftina A. Kravtsova¹, Anastasiya Yu. Bodrova², Shuanet A. Ibragimova², Andrei A. Lebedev^{2,4}

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

³ Samara State Medical University, Samara, Russia;

⁴ Saint Petersburg University of Management Technologies and Economics, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Depressive disorders are becoming increasingly prevalent and represent a significant social issue with heavy economic implications.

AIM: To study the effects of maternal temporary isolation during early ontogenesis on the development of anxiety and depressive symptoms in adult rats.

MATERIALS AND METHODS: The study employed a maternal temporary isolation model as a form of early postnatal stress (from postnatal days 2 to 12). Two experimental groups were formed: a control group ($n=20$) and an “early maternal temporary isolation” group ($n=20$). On the 90th day of life, a behavioral test battery was used to assess the impact of early postnatal stress on the development of anxiety-depressive symptoms. The behavioral tests included the elevated plus maze, the Porsolt forced swim test, and the sucrose preference test.

RESULTS: Behavioral testing in the elevated plus maze revealed that rats exposed to early maternal temporary isolation showed reduced time spent in the open arms and increased time in the closed arms compared to the control group, indicating heightened anxiety levels. In the Porsolt test, the early isolation group demonstrated increased immobility time compared to the control group. In the sucrose preference test, the early isolation group exhibited reduced sucrose solution preference, indicative of anhedonia.

CONCLUSION: Stress exposure during early ontogenesis, a critical period for the development and maturation of brain structures responsible for psychoemotional behavior, can lead to their dysregulation and serves as a predictor for the development of anxiety-depressive symptoms in adult rats.

Keywords: early postnatal stress; maternal temporary isolation during early ontogenesis; anxiety; depression.

To cite this article

Pyurveev SS, Nekrasov MS, Vasiliev AG, Dedanishvili NS, Luzhnov NA, Korablev RV, Vasilieva AV, Maksyuta AM, Avdeeva AR, Lebedeva TE, Kravtsova AA, Bodrova AY, Ibragimova ShA, Lebedev AA. Early postnatal maternal temporary isolation stress in rats contributes to the development of anxiety-depressive symptoms in adulthood. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(1):25–34. DOI: 10.17816/PED16125-34 EDN: FVQVXZ

ОБОСНОВАНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, приблизительно 264 млн человек во всем мире страдают от депрессии [22]. Депрессивные состояния становятся все более распространенным психическим расстройством, а также серьезной социальной проблемой, которая ложится тяжелым экономическим бременем на общество [17].

Основными симптомами депрессивного расстройства являются подавленное настроение (снижение мотивации или безнадежность), ангедония (снижение способности получать удовольствие от еды, социальных контактов), анергия, раздражительность, трудности с концентрацией внимания, нарушения сна, аппетита и познавательной деятельности, а также склонность к суициду [17]. К сожалению, хронический и изнурительный характер депрессии осложняет прогноз многих хронических заболеваний и усугубляет ситуацию с заболеваемостью и инвалидностью в мире [20]. При этом этиология депрессии до сих пор остается малоизученной. Считается, что в возникновении депрессии участвуют генетические факторы (около 40%), а также факторы внешней среды (в частности, стрессовые события) [20, 23]. Стрессовые события могут вызывать ряд психологических и физиологических изменений, включая активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатической нервной системы.

Стресс в раннем возрасте ускоряет долгосрочные изменения функциональных свойств, лежащих в основе эмоционального восприятия и, следовательно, может изменить реакцию на стресс в более позднем возрасте [7–9, 13, 28]. Исследование патофизиологических механизмов расстройств, связанных со стрессом раннего возраста, лежащих в основе депрессивного синдрома, носит научно-практический характер. Под ранним постнатальным периодом понимают грудной период человека (от рождения до 1 года) [14]. Этот период очень важен для формирования индивидуума и здоровья на протяжении всей последующей жизни. Ранний постнатальный период — это критическое время для функционального развития головного мозга [6]. Грызуны — один из наиболее полезных видов для изучения социального поведения. У крыс ранним постнатальным периодом считается время от рождения до 21-го дня жизни.

Стресс в раннем возрасте, такой как депривация и сепарация от матери, иммобилизация, социальная изоляция, может приводить к изменениям в поведении и нейрохимической активности крыс [2, 10, 24]. Это может сказываться на их эмоциональном и социальном поведении, а также на их стрессовых ответах. Крысы, пережившие воздействие раннего стресса, могут проявлять сниженный интерес к разнообразным видам стимуляции и изменения в социальном взаимодействии, что соответствует некоторым симптомам, которые наблюдаются у людей с депрессией [27]. Кроме того, исследования показывают,

что стресс в раннем возрасте может вызывать изменения в нейрохимической системе крыс, включая снижение уровня серотонина, повышение уровня кортизола и изменение активности гиппокампа — участка мозга, связанного с регуляцией настроения [18].

Цель исследования — изучение влияния временной изоляции от матери в раннем онтогенезе на проявления тревожности и депрессивности у крыс во взрослом возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены в соответствии с международными европейскими биоэтическими стандартами (86/609-EEC) и этическими стандартами Российской Федерации по содержанию и обращению с лабораторными животными.

Подопытные животные после поступления из питомника проходили 2-недельный период карантина в соответствующем блоке вивария. Животных содержали с соблюдением 12-часового светового режима дня (искусственное освещение с 9:00 до 21:00), поддержанием температуры $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Работу проводили на выводе. Для его получения самок крыс линии Вистар массой 300 г содержали в пластиковых клетках ($40 \times 50 \times 20$ см) по 5 особей с доступом к воде и пище *ad libitum*. В каждую клетку подсаживали по одному самцу, на следующий день у самок производили взятие вагинальных мазков с целью обнаружения сперматозоидов и методом световой микроскопии фиксировали наступление беременности, это считали нулевым днем. После наступления беременности животных помещали в индивидуальную клетку. Беременность протекала 19 ± 2 дня.

В работе использовали 40 крыс-самцов (5 пометов), были сформированы две экспериментальные группы: интактный контроль ($n=20$) и материнская депривация ($n=20$).

Модель временной изоляции от матери в раннем онтогенезе (MD)

Крысят со 2-го по 12-й день постнатального периода помещали в индивидуальные пластиковые стаканчики на 180 мин в течение 10 последовательных дней. Зрительный контакт с матерью был исключен [6, 28]. После MD и молочного вскармливания крысят выращивали в пластиковых клетках по 5 особей в каждой. В опыте использовали самцов в возрасте 90–100 дней и весом 200–250 г [28].

Поведение животных оценивали на 90-й постнатальный день с помощью пакета поведенческих тестов: приподнятый крестообразный лабиринт, тест принудительного плавания Порсолта, двухбутылочный тест [1].

Тест приподнятого крестообразного лабиринта. Поведение крыс исследовали в установке, которая состояла из двух открытых рукавов 50×10 см и двух закрытых рукавов 50×10 см с открытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга. Высота над

полом 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах. Продолжительность теста составляла 5 мин.

Тест принудительного плавания Порсолта. Он основан на наблюдении, что у животного при неизбежном плавании в цилиндре с водой наблюдается неподвижная поза (иммобилизация). В этом тесте неподвижность животного интерпретируется как пассивный стресс, депрессия, то есть как поведение отчаяния. Животных помещали в прозрачный цилиндр высотой 0,7 м, наполненный водой при температуре 25°C, на 5 мин. За сутки до тестирования каждое животное опускали в сосуд с водой на 5–6 мин для адаптации. В день эксперимента животное помещали в цилиндр с водой таким образом, чтобы оно не могло ни выбраться из сосуда, ни найти в нем опору, то есть касаться лапами дна. Попадая в воду, животные начинали проявлять бурную двигательную активность, направленную на поиск выхода из аверсивной стрессорной ситуации, но затем оставляли эти попытки и зависали в воде в характерной позе, оставаясь полностью неподвижными или совершая незначительные движения, необходимые для поддержания головы над поверхностью воды. Это поведение расценивается как проявление отчаяния, подавленности, депрессивноподобного состояния. Основным показателем выраженности такого состояния по данному тесту — длительность неподвижности, а именно сумма эпизодов иммобилизации у каждого животного в течение 6 мин наблюдения.

Двухбутылочный тест. Использование теста отражает чувствительность рецепторов T1R1+T1R3 животных к сладкому вкусу. По результатам теста можно спрогнозировать вероятность развития ангедонии. Крысам каждой группы в течение суток был предоставлен выбор: пить воду или 10% раствор сахарозы. Оценку результатов производили по формуле: $N = V_1/V_2 \times 100\%$, где V_1 — раствор сахарозы; V_2 — объем выпитой за сутки жидкости; N — процентное отношение выпитого раствора сахарозы к общему объему потребленной жидкости [1, 11].

Статистическая обработка полученных материалов

Для статистической обработки полученных количественных данных применяли пакеты программ Graph Pad Prism 8.1. Для оценки соответствия распределений случайных величин гауссовым применяли критерий нормальности Колмогорова–Смирнова. Для сравнения

контрольной и экспериментальных групп использовали t -критерий Стьюдента для парных сравнений. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тестирование экспериментальных животных в приподнятом крестообразном лабиринте показало, что у группы животных, подвергнутых временной изоляции от матери в раннем онтогенезе, наблюдалось статистически значимое снижение времени пребывания в открытых рукавах лабиринта ($p \leq 0,05$) относительно контрольной группы, что можно оценить как повышение уровня тревожности. При этом статистически достоверно увеличилось время пребывания в закрытых рукавах лабиринта ($p \leq 0,05$) относительно контроля (табл. 1).

В тесте Порсолта в качестве показателя депрессии было принято время полной иммобильности (рис. 1). Другими словами, большее время неподвижности означает более высокое депрессивное состояние, в то время как меньшее время неподвижности показывает более низкое депрессивное состояние. Результаты показали, что временная изоляция от матери в раннем онтогенезе приводила к значительному увеличению времени иммобилизации относительно контрольной группы животных ($p < 0,001$).

По результатам двухбутылочного теста на предпочтение сахарозы ранняя временная изоляция от матери приводит к развитию ангедонии (невозможность испытывать удовольствие). Подтверждением данного состояния было снижение предпочтения раствора сахарозы ($56,33 \pm 2,73\%$, $p < 0,01$) по сравнению с крысами из контрольной группы ($75,67 \pm 2,35\%$) (рис. 2)

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании получены доказательства, подтверждающие влияние временной изоляции от матери в раннем онтогенезе на тревожно-депрессивное поведение у половозрелых крыс линии Вистар. У млекопитающих материнская забота — необходимое условие выживания детенышей, так как мать является основным источником пищи, тепла и безопасности для своего потомства [4, 6, 12]. Получение надлежащего уровня материнской заботы — это ключевой фактор для развития социальных навыков детенышей [15]. Эпидемиологические и экспериментальные исследования показали, что потеря родительской заботы из-за смерти одного или обоих

Таблица 1. Поведение животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» после временной изоляции от матери в раннем онтогенезе

Table 1. Animal behavior in the Elevated Crossed Maze test after temporary isolation from the mother in early ontogeny

Время / Time	Контроль / Control	Временная изоляция от матери в раннем онтогенезе / Maternal deprivation
Открытый рукав / Open arm	18,57±8,16	10,69±0,86*
Закрытый рукав / Enclosed arm	215,68±23,78	269,38±13,13*

Примечание. * $p < 0,05$ — значимыми отличия по сравнению с контрольной группой. Время нахождения в рукавах лабиринта выражено в секундах; $M \pm m$.
Note. * $p < 0.05$, significantly different from control group. Time in maze arms is expressed in seconds; $M \pm m$.

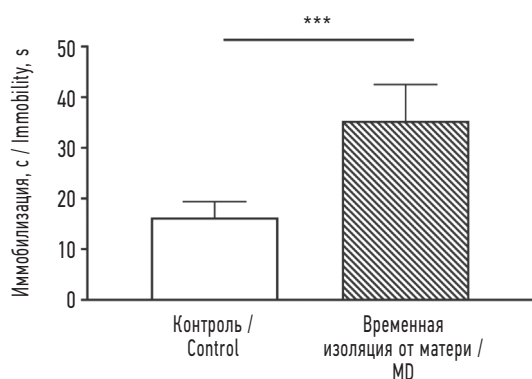


Рис. 1. Время иммобильности животных в тесте Порсолта после временной изоляции от матери в раннем онтогенезе. *** $p < 0,001$ — достоверные отличия по сравнению с контрольной группой. Время иммобильности выражено в секундах; $M \pm m$.

Fig. 1. Immobility time of animals in the Porsolt test after temporary isolation from the mother during early ontogeny. *** $p < 0.001$, significant differences compared with the control group; immobility time is expressed in seconds; $M \pm m$.

родителей являются основными факторами риска развития когнитивных расстройств и нарушения регуляции активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в подростковом и взрослом возрасте [13, 29]. В крупном эпидемиологическом исследовании выявлено, что потеря матери в результате несчастных случаев и убийств оказывает большее влияние на молодых мужчин, чем на женщин, и что смерть родителей в более раннем возрасте (от 0 до 5 лет) значительно повышает риск развития депрессии [1]. Это способствовало включению в наше исследование крыс-самцов.

Крысы-самцы с высоким уровнем кортикостерона особенно чувствительны к развитию затяжного депрессивноподобного поведения после воздействия раннего стресса. Кроме того, у них наблюдаются нейро-иммунологические изменения во взрослом возрасте, такие как повышенная экспрессия TNF- α в гиппокампе, активация микроглии и экспрессия miR-342 [16].

Исследователями применялась модель временной изоляции от матери в раннем онтогенезе в качестве модели стресса в раннем возрасте, во взрослом же возрасте в качестве стрессора использовали системное введение липополисахаридов. В ходе поведенческих тестов у животных до введения липополисахаридов было выявлено депрессивно-тревожное поведение и ухудшение памяти. Семидневное введение липополисахаридов взрослым крысам индуцировало аналогичные изменения поведения и активацию микроглии, экспрессию провоспалительных цитокинов и повышенную экспрессию Jmjd3 *in vitro* [30].

Время стрессового гипореактивного периода является чрезвычайно важной фазой развития, которая длится с 4-го до 14-го дня постнатального периода и характеризуется нечувствительностью надпочечников к своему трофическому гормону гипофиза кортикотропину и к большинству стрессовых факторов, что

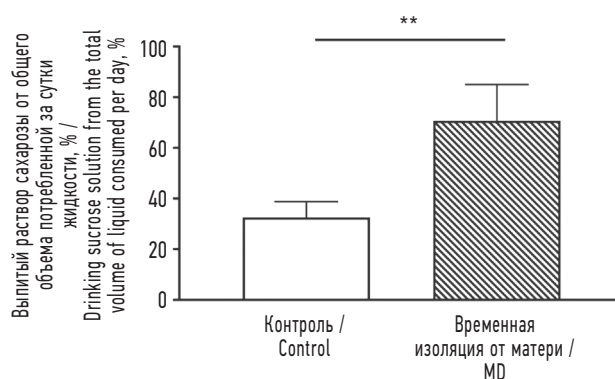


Рис. 2. Тест предпочтения сахарозы. ** $p < 0,01$ — достоверные отличия по сравнению с контрольной группой; $M \pm m$.

Fig. 2. Sucrose preference test. ** $p < 0.01$, significant differences compared to the control group; $M \pm m$.

обеспечивает поддержание низкого и стабильного уровня кортикостерона, необходимого для правильного развития мозга [26].

Такие формы материнского поведения, как вылизывание/груминг и кормление, ответственны за подавление секреции кортикотропина и кортикостерона. Непосредственное влияние материнской депривации на базальную, стрессовую и индуцированную адренкортикотропным гормоном секрецию кортикостерона зависит от возраста детенышей. Так, например, на 3-й день постнатального периода, то есть до начала стрессового гипореактивного периода, 24-часовая депривация приводит к небольшому увеличению базального и стрессового, но не индуцированного адренкортикотропным гормоном уровня кортикостерона, тогда как на 11-й день постнатального периода, в период стрессовой гипореактивности депривация приводит к очень сильному ответу кортикостерона на все вызовы [3, 5, 19].

Долгосрочные последствия 24-часовой временной изоляции от матери в раннем онтогенезе на 9-й день постнатального периода демонстрировали повышенное тревожно-депрессивное поведение и уклонение от общения в тесте социального расследования у крыс-подростков, в то время как у взрослых самцов наблюдались поведенческие изменения, напоминающие симптомы шизофрении [21]. Изменения были обнаружены и в моноаминергической системе головного мозга крыс, что проявлялось увеличением дофаминергического тонуса и концентрацией дофамина и серотонина в миндалине [25].

Выводы

1. Стрессовое воздействие в виде временной изоляции от матери крысят в возрасте 2–12 дней после рождения в период активной фазы формирования и становления структур головного мозга, отвечающих

за психоэмоциональное поведение, приводит к их дисрегуляции и развитию тревожно-депрессивных симптомов во взрослом возрасте у крыс.

2. Предложенная модель раннего постнатального стресса, вызывающая ангедонию в тесте на предпочтение сахарозы и повышение времени иммобильности в тесте Порсолта, может использоваться для воспроизведения депрессивноподобного состояния во взрослом возрасте.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2023-0001 «Разработка технологий коррекции посттравматических и связанных со стрессом расстройств».

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (№ 17/05 от 14.10.2022).

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

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

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2023-0001 "Development of technologies for correction of post-traumatic and stress-related disorders".

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University (No. 17/05 dated 2022 Oct 14).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балакина М.Е., Дегтярева Е.В., Некрасов М.С., и др. Воздействие раннего постнатального стресса на психоэмоциональное состояние и развитие склонности к чрезмерному употреблению высокоуглеводной пищи у крыс // Российские биомедицинские исследования. 2021. Т. 6, № 2. С. 27–37. EDN: АВЕСРН
2. Буткевич И.П., Шимараева Т.Н., Михайленко В.А. Пренатальные влияния бупропиона и стресса на поведенческие реакции у разнополых крысят в период онтогенеза с пониженным уровнем мозгового серотонина // Педиатр. 2014. Т. 5, № 1. С. 90–96. doi: 10.17816/PED5190-96 EDN: SFWHDJ
3. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Цикунов С.Г., и др. Действие острого психического стресса на обмен моноаминов в мезокортикальной и nigrostriatal системах головного мозга крыс // Педиатр. 2021. Т. 12, № 6. С. 35–42. doi: 10.17816/PED12635-42 EDN: VFATQN
4. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2009. № 4. С. 183–186. EDN: NRLWIX
5. Васильев А.Г., Морозова К.В., Брус Т.В., и др. Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах // Российские биомедицинские исследования. 2022. Т. 7, № 1. С. 44–59. doi: 10.56871/1453.2022.70.70.007 EDN: QEFGQF
6. Деданишвили Н.С., Дегтярева Е.В., Помигалова А.М. Анализ различных моделей когнитивных нарушений у крыс // Forcipe. 2022. Т. 5, № S3. С. 888–889. EDN: BDIGKJ
7. Деданишвили Н.С., Помигалова А.М., Безруков Д.Д., и др. Стресс раннего возраста как фактор риска хронической алкоголизации. Методы фармакологической коррекции // Forcipe. 2022. Т. 5, № S3. С. 810–811. EDN: XNZQOP
8. Исаев Д.Н. Эмоциональный стресс. Психосоматические и соматопсихические расстройства у детей. Санкт-Петербург: Речь, 2005. 400 с. EDN: QLJVQB
9. Лебедев А.А., Пюреев С.С., Сексте Э.А., и др. Исследование участия грелина в механизмах игровой зависимости у крыс после воздействия психогенных стрессоров в раннем онтогенезе // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2023. Т. 109, № 8. С. 1080–1093. doi: 10.31857/S086981392308006X EDN: FCMBCJ
10. Лебедев А.А., Пюреев С.С., Сексте Э.А., и др. Модели материнского пренебрежения и социальной изоляции в онтогенезе проявляют у животных элементы игровой зависимости, повышая экспрессию GHSR1A в структурах мозга // Вопросы наркологии. 2022. № 11–12. С. 44–66. EDN: SSLSSZ
11. Пюреев С.С., Некрасов М.С., Деданишвили Н.С., и др. Действие хронического психического стресса в раннем онтогенезе повышает риски развития химической и нехимической форм зависимости // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023. Т. 21, № 1. С. 69–78. doi: 10.17816/RCF21169-78 EDN: GJBYUN
12. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни // Профилактическая и клиническая медицина. 2012. № 4. С. 30–33. EDN: PWKOLR
13. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П., и др. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии // Педиатр. 2015. Т. 6, № 2. С. 71–77. EDN: UGQSZJ
14. Berg L., Rostila M., Hjern A. Parental death during childhood and depression in young adults — A national cohort study // J Child Psychol Psychiatry. 2016. Vol. 57, № 9. P. 1092–1098. doi: 10.1111/jcpp.12560
15. Branchi I., Curley J.P., D'Andrea I., et al. Early interactions with mother and peers independently build adult social skills and shape BDNF and oxytocin receptor brain levels // Psychoneuroendocrinology. 2013. Vol. 38, № 4. P. 522–532. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.07.010
16. Brás J.P., Guillot de Suduiraut I., Zanoletti O., et al. Stress-induced depressive-like behavior in male rats is associated with microglial activation

and inflammation dysregulation in the hippocampus in adulthood // *Brain Behav Immun*. 2022. Vol. 99. P. 397–408. doi: 10.1016/j.bbi.2021.10.018

17. Health Quality Ontario. Psychotherapy for major depressive disorder and generalized anxiety disorder: A health technology assessment // *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017. Vol. 17, N 15. P. 1–167.

18. Lee J., Chi S., Lee M.-S. Molecular biomarkers for pediatric depressive disorders: A narrative review // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 18. ID 10051. doi: 10.3390/ijms221810051

19. Levine S., Huchton D.M., Wiener S.G., Rosenfeld P. Time course of the effect of maternal deprivation on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the infant rat // *Dev Psychobiol*. 1991. Vol. 24, N 8. P. 547–558. doi: 10.1002/dev.420240803

20. Li Z., Ruan M., Chen J., Fang Y. Major depressive disorder: advances in neuroscience research and translational applications // *Neurosci Bull*. 2021. Vol. 37, N 6. P. 863–880. doi: 10.1007/s12264-021-00638-3

21. Loi M., Koricka S., Lucassen P.J., Joëls M. Age- and sex-dependent effects of early life stress on hippocampal neurogenesis // *Front Endocrinol*. 2014. Vol. 5. ID 13. doi: 10.3389/fendo.2014.00013

22. Lorigooini Z., Boroujeni S.N., Sayyadi-Shahraki M., et al. Limonene through attenuation of neuroinflammation and nitrite level exerts anti-depressant-like effect on mouse model of maternal separation stress // *Behav Neurol*. 2021. Vol. 1. ID 8817309. doi: 10.1155/2021/8817309

23. Norkeviciene A., Gocentienė R., Sestokaite A., et al. A systematic review of candidate genes for major depression // *Medicina*. 2022. Vol. 58, N 2. ID 285. doi: 10.3390/medicina58020285

24. Pyurveev S.S., Sizov V.V., Lebedev A.A., et al. Registration of changes in the level of extracellular dopamine in the nucleus accumbens by fast-scan cyclic voltammetry during stimulation of the zone of the ventral tegmental area, which also caused a self-stimulation // *J Evol Biochem Physiol*. 2022. Vol. 58, N 5. P. 1613–1622. doi: 10.1134/s0022093022050295

25. Rentesi G., Antoniou K., Marselos M., et al. Early maternal deprivation-induced modifications in the neurobiological, neurochemical and behavioral profile of adult rats // *Behav Brain Res*. 2013. Vol. 244. P. 29–37. doi: 10.1016/j.bbr.2013.01.040

26. Rosenfeld P., Suchecki D., Levine S. Multifactorial regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during development // *Neurosci Biobehav Rev*. 1992. Vol. 16, N 4. P. 553–568. doi: 10.1016/S0149-7634(05)80196-4

27. Song J., Kim Y.-K. Animal models for the study of depressive disorder // *CNS Neurosci Ther*. 2021. Vol. 27, N 6. P. 633–642. doi: 10.1111/cns.13622

28. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sexte E.A., et al. Studying the involvement of ghrelin in the mechanism of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis // *J Evol Biochem Physiol*. 2023. Vol. 59, N 4. P. 1402–1413. doi: 10.1134/S1234567823040316

29. Tofoli S.M.C., Von Werne Baes C., Martins C.M.S., Jurueña M. Early life stress, HPA axis, and depression // *Psychol Neurosci*. 2011. Vol. 4, N 2. P. 229–234. doi: 10.3922/j.psns.2011.2.008

30. Wang R., Wang W., Xu J., et al. Jmjd3 is involved in the susceptibility to depression induced by maternal separation via enhancing the neuroinflammation in the prefrontal cortex and hippocampus of male rats // *Exp Neurol*. 2020. Vol. 328. ID 113254. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113254

REFERENCES

1. Balakina ME, Degtyareva EV, Nekrasov MS, et al. Effect of early postnatal stress upon psychoemotional state and development of excessive consumption of high-carbohydrate food in rats. *Russian biomedical research*. 2021;6(2):27–37. EDN: ABECPH

2. Butkevich IP, Shimarayeva TN, Mikhaylenko VA. Prenatal effects of buspirone and stress on behavioral reactions in rat pups of different sexes during period of ontogeny with low level of brain serotonin. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(1):90–96. doi: 10.17816/PED5190-96 EDN: SFWHDJ

3. Bychkov ER, Karpova IV, Tsikunov SG, et al. The effect of acute mental stress on the exchange of monoamines in the mesocortical and nigrostriatal systems of the rat brain. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):35–42. doi: 10.17816/PED12635-42 EDN: VFATQN

4. Vasiliev AG, Komyakov BK, Tagirov NS, Musaev SA. Percutaneous nephrolithotripsy in the treatment of coral calculus nephrolithiasis. *Bulletin of the Saint Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov*. 2009;4(4):183–186. EDN: NRLWIX

5. Vasiliev AG, Morozova KV, Brus TV, et al. The role of homocystein metabolic disorders in pathological processes. *Russian biomedical research*. 2022;7(1):44–59. doi: 10.56871/1453.2022.70.70.007 EDN: QEFGQF

6. Dedanishvili NS, Degtyareva EV, Pomigalova AM. Analysis of different models of cognitive impairment in rats. *Forcipe*. 2022;5(S3):888–889. EDN: BDIGKJ (In Russ.)

7. Dedanishvili NS, Pomigalova AM, Bezrukov DD, et al. Early life stress as a risk factor for chronic alcoholization. Methods of pharmacological correction. *Forcipe*. 2022;5(S3):810–811. EDN: XNZQOP (In Russ.)

8. Isaev DN. *Emotional stress. Psychosomatic and somatopsychic disorders in children*. Saint Petersburg: Speech; 2005. 400 p. EDN: QLJVQB (In Russ.)

9. Lebedev AA, Purveev SS, Sexte EA, et al. Studying the involvement of ghrelin in the mechanism of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis. *Russian journal of physiology*. 2023;109(8):1080–1093. doi: 10.31857/S086981392308006X EDN: FCMBCJ

10. Lebedev AA, Pyurveev SS, Sekste EA, et al. Models of maternal neglect and social isolation in ontogenesis evince elements of gambling dependence in animals, increasing ghrelin expression in cerebral structures. *Journal of addiction problems*. 2022;(11–12):44–66. EDN: SSLSSZ

11. Pyurveev SS, Nekrasov MS, Dedanishvili NS, et al. Chronic mental stress in early ontogenesis increased risks of development for chemical and non-chemical forms of addiction. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(1):69–78. doi: 10.17816/RCF21169-78 EDN: GJBUYN

12. Tagirov NS, Nazarov TH, Vasiliev AG, et al. The experience of using percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis. *Preventive and clinical medicine*. 2012;(4):30–33. EDN: PWKOLR

13. Khaytsev NV, Vasiliev AG, Trashkov AP, et al. The influence of sex and age upon response of white rats to hypoxic hypoxia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(2):71–77. EDN: UGQSZJ

14. Berg L, Rostila M, Hjern A. Parental death during childhood and depression in young adults — A national cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(9):1092–1098. doi: 10.1111/jcpp.12560

15. Branchi I, Curley JP, D'Andrea I, et al. Early interactions with mother and peers independently build adult social skills and shape BDNF and oxytocin receptor brain levels. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(4):522–532. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.07.010

16. Brás JP, Guillot de Suduiraut I, Zanoletti O, et al. Stress-induced depressive-like behavior in male rats is associated with microglial activation and

inflammation dysregulation in the hippocampus in adulthood. *Brain Behav Immun.* 2022;99:397–408. doi: 10.1016/j.bbi.2021.10.018

17. Health Quality Ontario. Psychotherapy for major depressive disorder and generalized anxiety disorder: A health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2017;17(15):1–167.

18. Lee J, Chi S, Lee M-S. Molecular biomarkers for pediatric depressive disorders: A narrative review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):10051. doi: 10.3390/ijms221810051

19. Levine S, Huchton DM, Wiener SG, Rosenfeld P. Time course of the effect of maternal deprivation on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the infant rat. *Dev Psychobiol.* 1991;24(8):547–558. doi: 10.1002/dev.420240803

20. Li Z, Ruan M, Chen J, Fang Y. Major depressive disorder: advances in neuroscience research and translational applications. *Neurosci Bull.* 2021;37(6):863–880. doi: 10.1007/s12264-021-00638-3

21. Loi M, Koricka S, Lucassen PJ, Joëls M. Age- and sex-dependent effects of early life stress on hippocampal neurogenesis. *Front Endocrinol.* 2014;5:13. doi: 10.3389/fendo.2014.00013

22. Lorigooini Z, Boroujeni SN, Sayyadi-Shahraki M, et al. Limonene through attenuation of neuroinflammation and nitrite level exerts antidepressant-like effect on mouse model of maternal separation stress. *Behav Neurol.* 2021;1:8817309. doi: 10.1155/2021/8817309

23. Norkeviciene A, Gocentiene R, Sestokaite A, et al. A systematic review of candidate genes for major depression. *Medicina.* 2022;58(2):285. doi: 10.3390/medicina58020285

24. Pyurveev SS, Sizov VV, Lebedev AA, et al. Registration of changes in the level of extracellular dopamine in the nucleus accumbens by fast-scan cyclic voltammetry during stimulation of the zone of the ventral tegmental area, which also caused a self-stimulation. *J Evol Biochem Physiol.* 2022;58(5):1613–1622. doi: 10.1134/s0022093022050295

25. Rentesi G, Antoniou K, Marselos M, et al. Early maternal deprivation-induced modifications in the neurobiological, neurochemical and behavioral profile of adult rats. *Behav Brain Res.* 2013;244:29–37. doi: 10.1016/j.bbr.2013.01.040

26. Rosenfeld P, Suchecki D, Levine S. Multifactorial regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during development. *Neurosci Biobehav Rev.* 1992;16(4):553–568. doi: 10.1016/S0149-7634(05)80196-4

27. Song J, Kim Y-K. Animal models for the study of depressive disorder. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27(6):633–642. doi: 10.1111/cns.13622

28. Lebedev AA, Pyurveev SS, Sexte EA, et al. Studying the Involvement of ghrelin in the mechanism of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis. *J Evol Biochem Physiol.* 2023;59(4):1402–1413. doi: 10.1134/S1234567823040316

29. Tofoli SMC, Von Werne Baes C, Martins CMS, Jurueña M. Early life stress, HPA axis, and depression. *Psychol Neurosci.* 2011;4(2):229–234. doi: 10.3922/j.psns.2011.2.008

30. Wang R, Wang W, Xu J, et al. Jmjd3 is involved in the susceptibility to depression induced by maternal separation via enhancing the neuroinflammation in the prefrontal cortex and hippocampus of male rats. *Exp Neurol.* 2020;328:113254. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113254

ОБ АВТОРАХ

***Сарнг Саналович Пюрвеев**, канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; научн. сотр. отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Михаил Сергеевич Некрасов, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-9434-1433; eLibrary SPIN: 8704-2209; e-mail: nekrasov2013@inbox.ru

Андрей Глебович Васильев, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Николай Сергеевич Деданишвили, студент VI курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6231-445X; eLibrary SPIN: 9472-0556; e-mail: votrenicolas@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Sarnig S. Pyurveev**, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; Research Associate, Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Mikhail S. Nekrasov, Postgraduate Student of the Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-9434-1433; eLibrary SPIN: 8704-2209; e-mail: nekrasov2013@inbox.ru

Andrei G. Vasiliev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a Course in Immunology, Saint Petersburg State Pediatric University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Nikolai S. Dedanishvili, 6th year Student of the Pediatric Faculty, Saint Petersburg State Pediatric University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6231-445X; eLibrary SPIN: 9472-0556; e-mail: votrenicolas@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Никита Алексеевич Лужнов, студент VI курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия; лаборант-исследователь отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0009-0008-0628-4389;
e-mail: Nik.luzhnov.01@mail.ru

Родион Владимирович Кorablev, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0009-0004-5754-8437; eLibrary SPIN: 4969-6038;
e-mail: rodion.korablev@gmail.com

Анна Валентиновна Васильева, ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-2356-1552; eLibrary SPIN: 5333-0144; e-mail: a-bondarenko@yandex.ru

Аделина Михайловна Максютa, студентка VI курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0000-0003-2043-8125;
e-mail: zheludkova.adelina@mail.ru

Анастасия Руслановна Авдеева — студентка VI курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0009-0004-3037-4545;
e-mail: anastas-avdeeva@mail.ru

Татьяна Евгеньевна Лебедева, ассистент кафедры общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0007-5494-6095; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Алефтина Алексеевна Кравцова, канд. биол. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0657-3390; eLibrary SPIN: 6762-1182; e-mail: aleftinakravcova@mail.ru

Анастасия Юрьевна Бодрова, лаборант-исследователь отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0009-0001-9107-9871;
e-mail: nastya.namanchuk.00@mail.ru

AUTHORS' INFO

Nikita A. Luzhnov, 6th year Student of the Pediatric Faculty of Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia; laboratory research assistant, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;
ORCID: 0009-0008-0628-4389;
e-mail: Nik.luzhnov.01@mail.ru

Rodion V. Korablev, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;
ORCID: 0009-0004-5754-8437;
eLibrary SPIN: 4969-6038;
e-mail: rodion.korablev@gmail.com

Anna V. Vasilieva, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-2356-1552; eLibrary SPIN: 5333-0144; e-mail: a-bondarenko@yandex.ru

Adelina M. Maksyuta, 6th year Student of the Pediatric Faculty, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-2043-8125; e-mail: zheludkova.adelina@mail.ru

Anastasia R. Avdeeva, 6th year Student of the Pediatric Faculty, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-3037-4545; e-mail: anastas-avdeeva@mail.ru

Tatiana E. Lebedeva, Assistant Professor, Department of General and Medical Chemistry named after Prof. V.V. Khorunzhey, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0007-5494-6095; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Aleftina A. Kravtsova, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0657-3390; eLibrary SPIN: 6762-1182; e-mail: aleftinakravcova@mail.ru

Anastasiya Yu. Bodrova, Research Laboratory Assistant, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0001-9107-9871; e-mail: nastya.namanchuk.00@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Шуанет Абакаргаджиевна Ибрагимова, лаборант-исследователь отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0003-3709-7993; e-mail: Fatima.ibragimova.1981@mail.ru

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Shuanet A. Ibragimova, Research Laboratory Assistant, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0003-3709-7993; e-mail: Fatima.ibragimova.1981@mail.ru

Andrei A. Lebedev, PhD, Dr. Sci. (Pharmacology), Professor, Head of the Laboratory of General Pharmacology, Department of Neuropharmacology, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED16135-45>

EDN: CPIDMU

Анализ результатов диагностики и прогнозирования острого аппендицита у беременных: подходы к решению известной клинической проблемы

Л.А. Логвин, Д.Н. Попов, Е.В. Киселева, А.Ю. Корольков, С.Ф. Багненко

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. На сегодняшний день, несмотря на развитие современных технологий, своевременная диагностика острого аппендицита у беременных по-прежнему остается актуальной задачей. Ранняя и правильная диагностика позволяет определить необходимую тактику и лечение, что сводит к минимуму возможные осложнения и отрицательные результаты оперативных вмешательств.

Цель — на основе анализа клинических данных определить подход к диагностике и лечению острого аппендицита у беременных во втором и третьем триместрах.

Материалы и методы. Произведен ретроспективный анализ историй болезни беременных пациенток ($n=162$), прооперированных с диагнозом «острый аппендицит» в период с 2010 по 2019 г. В исследовании учтены эпидемиологические, клинические, параклинические, оперативные и послеоперационные данные. Произведена их статистическая обработка.

Результаты. При проведении сравнительного анализа выделены наиболее значимые предикторы острого аппендицита у беременных: концентрация лейкоцитов в крови $\geq 12,5 \times 10^9/\text{л}$ [относительный риск (ОР) (доверительный интервал, ДИ) 2,37 (1,47–3,80)], С-реактивного белка $\geq 21,0$ мг/л [ОР (ДИ) 1,72 (1,36–2,17)], положительный симптом Кохера [ОР (ДИ) 2,01 (1,50–2,69)], а также процентное содержание гранулоцитов $\geq 78,0$ [ОР (ДИ) 2,2 (1,29–3,77)] и наличие тошноты/рвоты [ОР (ДИ) 1,35 (1,03–1,76)]. На основании полученных данных однофакторного анализа разработана диаграмма дерева решений с определением риска вероятности развития острого аппендицита. Предложенная диаграмма дерева решений обладает хорошей чувствительностью (65,9%) и специфичностью (92,1%) при AuROC 0,86.

Заключение. Построенная диагностическая модель может использоваться в клинической практике для определения вероятности острого аппендицита у беременных во II–III триместрах беременности, а включение магнитно-резонансной томографии может существенно повысить качество диагностики, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: острый аппендицит; беременность; аппендэктомия; острая хирургическая патология; диагностика.

Как цитировать

Логвин Л.А., Попов Д.Н., Киселева Е.В., Корольков А.Ю., Багненко С.Ф. Анализ результатов диагностики и прогнозирования острого аппендицита у беременных: подходы к решению известной клинической проблемы // Педиатр. 2025. Т. 16. № 1. С. 35–45. DOI: 10.17816/PED16135-45 EDN: CPIDMU

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED16135-45>

EDN: CPIDMU

Analyzing results of diagnostics and prediction of acute appendicitis in pregnant women: approaches to solving a well-known clinical problem

Larisa A. Logvin, Dmitry N. Popov, Elena V. Kiseleva, Andrey Yu. Korolkov, Sergey F. Bagnenko

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Currently, despite the development of modern technologies, timely diagnosis of acute appendicitis in pregnant women still remains an important task. Early and correct diagnosis makes it possible to determine the necessary tactics and treatment, which minimizes possible complications and negative results of surgical interventions.

AIM: The aim of the study was to analyze medical histories and find a new approach in the diagnosis and treatment of acute appendicitis in pregnant women in the second and third trimesters of pregnancy.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective analysis of medical records of pregnant patients ($n=162$) operated on with a diagnosis of acute appendicitis in the period from 2010 to 2019 was carried out. The study took into account epidemiological, clinical, paraclinical, operational and postoperative data. Statistical processing of the obtained data was carried out.

RESULTS: When conducting a comparative analysis, the most significant predictors of acute appendicitis in pregnant women were identified: the level of leukocytes in the blood $\geq 12.5 \times 10^9/\text{L}$ [relative risk (RR) (confidence interval (CI)) 2.37 (1.47–3.80)], C-reactive protein $\geq 21.0 \text{ mg/L}$ [RR (CI) 1.72 (1.36–2.17)], positive Kocher's sign [RR (CI) 2.01 (1.50–2.69)], and percentage granulocyte count ≥ 78.0 [RR (CI) 2.2 (1.29–3.77)], and presence of nausea/vomiting [RR (CI) 1.35 (1.03–1.76)]. Based on the obtained data from univariate analysis, a decision tree diagram was developed to determine the risk of developing acute appendicitis. The proposed decision tree diagram has good sensitivity (65.9%) and specificity (92.1%) with AuROC=0.86.

CONCLUSIONS: The constructed diagnostic model can be used in clinical practice to determine the likelihood of acute appendicitis in pregnant women in the II–III trimesters of pregnancy, and the inclusion of magnetic resonance imaging can significantly improve the quality of acute appendicitis diagnosis, which requires further research in this direction.

Keywords: acute appendicitis; pregnancy; appendectomy; acute surgical pathology; diagnosis.

To cite this article

Logvin LA, Popov DN, Kiseleva EV, Korolkov AY, Bagnenko SF. Analyzing results of diagnostics and prediction of acute appendicitis in pregnant women: approaches to solving a well-known clinical problem. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(1):35–45. DOI: 10.17816/PED16135-45 EDN: CPIDMU

ОБОСНОВАНИЕ

Острый аппендицит (ОА) — наиболее распространенная хирургическая патология, диагностируемая у беременных пациенток, поступающих в отделения неотложной помощи с болями в животе [26]. Во время беременности клинически подозреваемый аппендицит является самым частым показанием к хирургическому вмешательству, с зарегистрированной частотой 1 на 500–2000 беременностей [9]. ОА возникает в основном во втором триместре беременности, хотя его можно диагностировать на любом сроке гестации [12]. Беременных с подозрением на ОА обычно госпитализируют в клиники акушерства и гинекологии, поскольку в первую очередь причины болей в животе рассматривают как связанные с беременностью [24].

Диагностика ОА часто бывает сложной и требует обобщения клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования [13]. Точная и своевременная диагностика ОА у беременных важна для снижения частоты осложнений и отрицательных результатов аппендэктомии и, как правило, требует сотрудничества акушерских и общехирургических клиник, поскольку задержки в постановке диагноза могут привести к развитию осложненных форм ОА, а также увеличению материнской и внутриутробной смертности [24].

Изолированное использование клинических данных, лабораторных и инструментальных методов диагностики при подозрении на ОА у беременных не позволяет с достаточной достоверностью установить или исключить данный диагноз [17]. Применительно к ОА с целью диагностики и определения показаний к хирургическому вмешательству существует множество балльных систем, помогающих врачам в принятии решений. Диагностические шкалы предназначены не только для подтверждения заболевания, но и для его исключения, что вероятно снижает количество отрицательных аппендэктомий. Наиболее часто используются шкала для установления диагноза острого аппендицита Альварado (Alvarado), шкала риска для прогноза вероятности аппендицита RIPASA (Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis), шкала воспалительной реакции при аппендиците AIRS (Appendicitis Inflammatory Response Score), шкала оценки аппендицита у взрослых AAS (Adult Appendicitis Score) [1, 2, 3, 7, 23]. Используемые в практике диагностические шкалы учитывают как клинические, так и лабораторные данные обследования пациентов, а некоторые (ATMOS, Tzanakis) также учитывают и данные инструментальных исследований, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ). Некоторые авторы проводили сравнительные исследования наиболее популярных систем оценки (шкал диагностики ОА), применительно для диагностики ОА во время беременности [21]. Однако с уверенностью сказать, что данные балльные системы обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью в качестве диагностических

шкал применительно к беременным с ОА, не представляется возможным. Таким образом, в попытке найти новый подход к диагностике ОА у беременных, а также снизить риск отрицательных аппендэктомий во время беременности, произведен ретроспективный анализ историй болезни беременных пациенток, госпитализированных в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова) с диагнозом ОА.

Цель исследования — на основе анализа клинических данных определить подход к диагностике и лечению острого аппендицита у беременных во II–III триместрах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Произведен ретроспективный анализ историй болезни беременных пациенток, прооперированных в ПСПбГМУ им. акад. им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург), с диагнозом ОА, в период с января 2010 по декабрь 2019 г. ($n=162$). Все прооперированные беременные с подозрением на ОА разделены на 2 группы: группа 1 ($n=66$) — с 2010 по 2014 г.; группа 2 ($n=96$) — с 2015 по 2019 г. Данное разделение обусловлено реструктуризацией приемного отделения и формированием научно-исследовательского института хирургии и стационарного отделения скорой медицинской помощи (СОСМП), что позволило осуществлять комплексное мультидисциплинарное обследование и лечение.

Критерии включения в исследование: возраст беременных пациенток с ОА старше 18 лет; беременные пациентки II–III триместра, которым в результате обследования был установлен диагноз ОА и выполнена аппендэктомия; отсутствие в анамнезе хирургических вмешательств на органах брюшной полости.

При ретроспективном анализе учтены эпидемиологические, клинические, лабораторные, инструментальные, оперативные и послеоперационные данные. Следует отметить, что термин «отрицательная аппендэктомия» использовался в тех случаях, когда по данным гистологического исследования удаленный червеобразный отросток был неизменен.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SASJMP [4]. Для описания числовых шкал использовали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Сравнения двух групп по числовым переменным проводили с помощью непараметрического метода Манна–Уитни. Статистическую значимость различий групп для бинарных и категориальных показателей определяли с использованием метода хи-квадрат Пирсона. Для выявления предикторов ОА у беременных применяли однофакторный анализ. С целью моделирования бинарных целевых показателей использовали деревья классификации, а для анализа качества полученной прогностической модели — ROC-анализ. Уровень статистической значимости зафиксирован на уровне 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке данных ретроспективного анализа в исследуемых группах отмечены достоверные различия по времени до постановки диагноза, выбору метода хирургического лечения и продолжительности койко-дня. Существенных различий по возрасту пациенток и осложнений в послеоперационном периоде не выявлено (табл. 1).

При более детальном рассмотрении выполненных хирургических вмешательств с оценкой послеоперационного макроскопического и гистологического материала существенных различий в исследуемых группах не выявлено, также не выявлено различий по количеству отрицательных аппендэктомий ($p=0,209$) (табл. 2).

При проведении сравнительного анализа клинических, лабораторных и инструментальных (УЗИ брюшной полости) данных в исследуемых группах существенных различий по таким симптомам, как отсутствие аппетита, тошнота/рвота и боль в правой подвздошной области, не выявлено, а также не выявлено различий по концентрации лейкоцитов и проценту гранулоцитов. Однако отмечались различия по уровню температуры тела, симптомам Кохера

и Щеткина–Блюмберга, уровню С-реактивного белка и наличию изменений, выявленных при УЗИ (табл. 3).

Учитывая полученные данные, все пациентки, включенные в данное исследование, разделены по наличию или отсутствию аппендицита. Также произведен их сравнительный анализ по клиническо-демографическим, лабораторным и инструментальным исследованиям (табл. 4).

Наиболее значимые различия выявлены между лабораторными показателями: процентное содержание гранулоцитов ($p=0,0065$), концентрация лейкоцитов ($p=0,0014$) и уровень С-реактивного белка ($p=0,0001$). Отмечены различия в таких показателях, как тошнота/рвота, отсутствие аппетита, симптом Кохера. При сравнении полученных баллов по каждой из диагностических шкал наиболее значимые различия обнаружены для шкалы AIR в группе (в среднем на 1,2; $p=0,0001$); шкалы AAS (в среднем на 2,4; $p<0,0001$); шкалы Альварато (в среднем на 1,2; $p<0,0001$). С учетом полученных данных для выявления наиболее значимых предикторов наличия ОА у беременных проведен однофакторный анализ прогнозирования (табл. 5).

Таблица 1. Сравнение двух групп беременных пациенток с диагнозом острого аппендицита, оперированных до 2015 и с 2015 г., по количественным показателям

Table 1. Comparison of two groups of pregnant patients diagnosed with acute appendicitis, operated before 2015 and since 2015, according to quantitative indicators

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1 ($n=66$)	Группа 2 / Group 2 ($n=96$)	p
Возраст, лет / Age, years	27,18±4,24	28,70±5,36	0,0631
Срок беременности, нед. / Gestational age, week	31,41±4,39	28,96±4,52	0,0009
Время от начала появления симптомов до госпитализации, ч / Time from the onset of symptoms to hospitalization, hours	19,20±13,89	13,42±12,90	<0,0001
Время до постановки диагноза, ч / Diagnostic time, hours	3,65±2,94	7,50±7,12	<0,0001
Открытая операция / Open surgery	66 (100,00%)	83 (86,46%)	0,0018
Лапароскопическая операция / Laparoscopic surgery	0	13 (13,54%)	–
Койко-день / Length of hospital stay	9,15±2,98	7,65±3,69	0,0001
Осложнения / Complications	0	1 (1,04%)	0,4056

Таблица 2. Макроскопическая и гистологическая оценка удаленного аппендикса в исследуемых группах

Table 2. Macroscopic and histological assessment of removed appendix in the study groups

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1 ($n=66$)	Группа 2 / Group 2 ($n=96$)	p
Деструктивный (макроскопически) аппендицит / Destructive (macroscopic) appendicitis	42 (63,64%)	73 (76,04%)	0,0874
Неизмененный (макроскопически) аппендикс / Unchanged (macroscopic) appendix	24 (36,36%)	23 (23,96%)	
Деструктивный (гистологически) аппендицит / Destructive (histological) appendicitis	34 (51,52%)	59 (61,46%)	0,2086
Неизмененный (гистологически) аппендикс / Unchanged (histological) appendix	32 (48,48%)	37 (38,54%)	
Количество отрицательных аппендэктомий / Number of negative appendectomies	32	37	0,209

Таблица 3. Распределение беременных пациенток, оперированных до 2015 и с 2015, по клиническим, лабораторным и инструментальным данным
Table 3. Distribution of pregnant patients operated on before 2015 and since 2015, according to clinical, laboratory and instrumental data

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n=66)	Группа 2 / Group 2 (n=96)	Всего / Total	p
Симптомы / Symptoms				
Тошнота, рвота / Nausea, vomiting	32 (48,48%)	43 (44,79%)	75	0,6432
Отсутствие аппетита / Lack of appetite	15 (22,73%)	18 (18,75%)	33	0,5368
Повышение температуры тела / Increased body temperature	26 (39,39%)	9 (9,38%)	35	<0,0001
Боли в правой подвздошной области / Pain in the right iliac region	66 (100,00%)	96 (100,00%)	162	1,0000
Симптом Кохера / Kocher's sign	22 (33,33%)	55 (57,29%)	77	0,0027
Симптом Щеткина / Rebound tenderness	40 (60,61%)	17 (17,71%)	57	<0,0001
Лабораторные данные / Laboratory data				
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ / White blood cell level, $\times 10^9/\text{L}$	15,93 \pm 4,23	14,97 \pm 4,57		0,1426
Гранулоциты, % / Neutrophils, %	83,86 \pm 4,55	81,10 \pm 8,81		0,1678
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/L	12,44 \pm 16,60	26,78 \pm 34,65		0,0392
УЗИ* / Ultrasound*				
Наличие изменений / Presence of changes	0	18 (18,95%)	18	0,0002

Примечание. *Толщина стенки червеобразного отростка >2 мм, диаметр червеобразного отростка более >6 мм, наличие свободной жидкости.

Note. *Wall thickness of the appendix >2 mm, diameter of the appendix >6 mm, presence of free fluid in the abdominal cavity.

Таблица 4. Сравнение двух групп по наличию и отсутствию морфологически подтвержденного аппендицита

Table 4. Comparison of two groups according to the presence and absence of morphologically confirmed appendicitis

Показатель / Parameter	Аппендицит / Appendicitis		p
	нет / no (n=69)	есть / yes (n=93)	
Анамнез / Medical history			
Возраст, лет / Age, years	27,14±4,04	28,77±5,49	0,0741
Срок беременности, нед. / Gestational age, week	30,22±4,72	29,76±4,55	0,5256
Время от начала до появления симптомов, ч / Time from the onset of symptoms to hospitalization, hours	16,51±15,64	15,23±11,87	0,8506
Симптомы / Symptoms			
Тошнота, рвота / Nausea, vomiting	25 (36,23%)	50 (53,76%)	0,0269
Отсутствие аппетита / Lack of appetite	7 (10,14%)	26 (27,96%)	0,0054
Повышение температуры тела / Increased body temperature	14 (20,29%)	21 (22,58%)	0,7261
Боли в правой подвздошной области / Pain in the right iliac region	69 (100,00%)	93 (100,00%)	1,0000
Симптом Кохера / Kocher's sign	17 (24,64%)	60 (64,52%)	<0,0001
Симптом Щеткина / Rebound tenderness	24 (34,78%)	33 (35,48%)	0,9264
Лабораторные данные / Laboratory data			
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л / White blood cell level, ×10 ⁹ /L	14,28±5,12	16,16±3,71	0,0014
Процент гранулоцитов / Neutrophils, %	80,15±8,50	83,76±6,25	0,0065
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/L	13,62±26,54	26,36±30,51	0,0001
Шкалы / Score			
Альварадо / Alvarado	5,67±1,46	6,82±1,57	<0,0001
AIR	4,35±2,04	5,52±2,04	0,0001
RIPASA	7,06±1,46	7,99±1,73	0,0005
AAS	10,91±2,75	13,34±2,83	<0,0001
УЗИ / Ultrasound			
Наличие изменений / Presence of changes	4 (5,88%)	14 (15,05%)	0,0681
Свободная жидкость в брюшной полости / Free fluid in the peritoneal cavity	1 (1,45%)	8 (8,60%)	0,0494
Диаметр отростка >7 мм, толщина стенки >3 мм / Appendix diameter >7 mm, wall thickness >3 mm	4 (5,80%)	10 (10,75%)	0,2670

Таблица 5. Результаты однофакторного анализа прогнозирования острого аппендицита у беременных II–III триместров
Table 5. Results of univariate analysis of predicting acute appendicitis in pregnant women in the II and III trimesters

Фактор / Factor	Относительный риск (95% доверительный интервал) / Relative risk (95% CI)	p
Симптом Кохера (есть) / Kocher's sign (yes)	2,01 (1,50–2,69)	<0,0001
Лейкоциты $\geq 12,5 \times 10^9/\text{л}$ / WBC count $\geq 12.5 \times 10^9/\text{L}$	2,37 (1,47–3,80)	<0,0001
Уровень С-реактивного белка $\geq 21,0$ мг/л / C-reactive protein ≥ 21.0 mg/L	1,72 (1,36–2,17)	<0,0001
Гранулоциты, % $\geq 78,0$ / Neutrophils, % $\geq 78,0$	2,2 (1,29–3,77)	0,0002
Возраст, лет ($\geq 32,0$) / Age, years ($\geq 32,0$)	1,59 (1,26–2,02)	0,0008
Отсутствие аппетита (есть) / Lack of appetite (yes)	1,52 (1,19–1,93)	0,0054
Тошнота, рвота (есть) / Nausea, vomiting (yes)	1,35 (1,03–1,76)	0,0269
УЗИ, наличие изменений (есть) / Ultrasound, presence of changes (yes)	1,41 (1,06–1,88)	0,0681

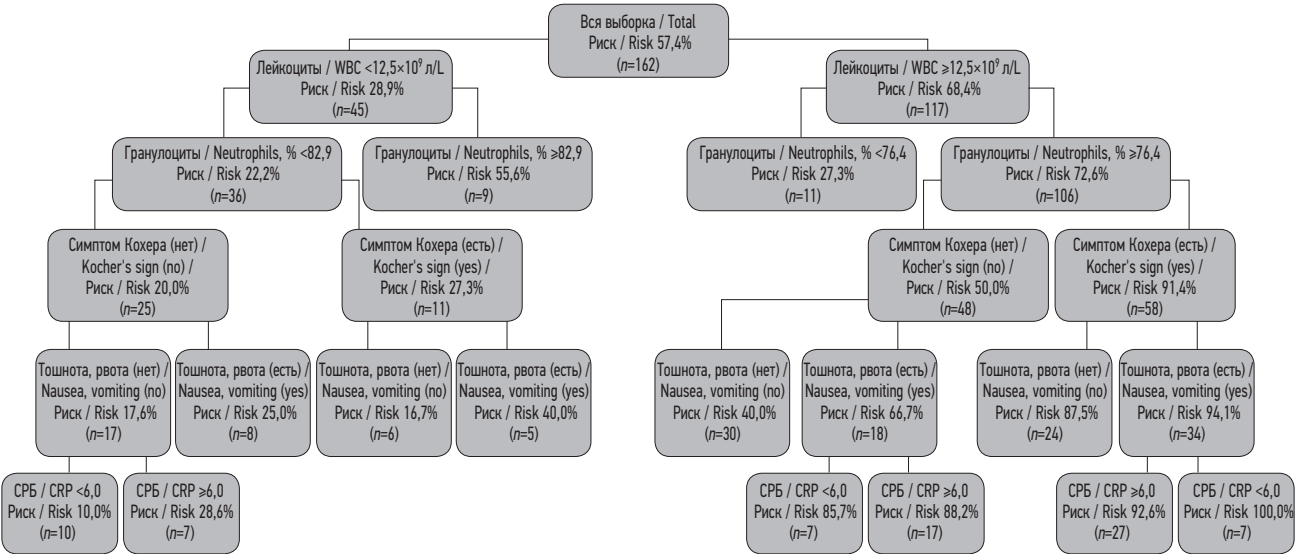


Рис. 1. Диаграмма дерева решений наличия острого аппендицита у беременных во II и III триместрах (Classification and Regression Tree). СРБ — С-реактивный белок.
Fig. 1. Decision tree diagram for the presence of acute appendicitis in pregnant women in the II and III trimesters (Classification and Regression Tree). WBC (white blood cells) — leukocytes, CRP — C-reactive protein.

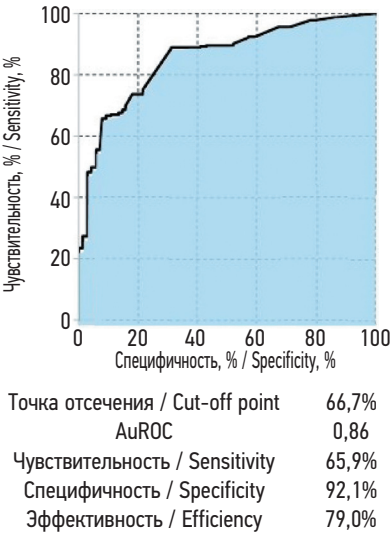


Рис. 2. ROC-кривая для дерева решений наличия острого аппендицита у беременных II и III триместров.
Fig. 2. ROC curve for the decision tree of the presence of acute appendicitis in pregnant women in the II and III trimesters.

С целью быстрой оценки наличия или отсутствия ОА у беременных с помощью комбинаций влияющих факторов методом CART (Classification and Regression Tree) построена диаграмма дерева решений (рис. 1).

Всего с помощью дерева-решений выделено 13 рисков классов. Наиболее высокий риск развития ОА наблюдается у пациентов со следующей комбинацией факторов: «Уровень лейкоцитов $\geq 12,5$ », «Процент гранулоцитов $\geq 76,4$ », «Симптом Кохера (есть)», «Тошнота/Рвота (есть)» и «Уровень С-реактивного белка $> 6,0$ », а наименьший уровень риска наблюдается при комбинации следующих факторов: «Уровень лейкоцитов $< 12,5$ », «Процент гранулоцитов $< 82,9$ », «Симптом Кохера (нет)», «Тошнота/Рвота (нет)» и «Уровень С-реактивного белка $< 6,0$ ». Прогностическая ценность построенной диаграммы проверена при помощи ROC-анализа — площадь под кривой (AuROC) составила 0,86 (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая данные литературы, у беременных реже встречается классическая картина ОА, но наиболее распространенный симптом, такой как боль в правом нижнем квадранте, возникает у большинства беременных, независимо от срока гестации [15]. Диагностика ОА у беременных является сложной задачей, поскольку симптомы тошноты, рвоты и боли в животе трудно отличить от симптомов, связанных с течением самой беременности [25]. Диагностировать ОА по анамнезу и физикальному осмотру затруднительно, поэтому используют лабораторные анализы и инструментальные методы. Тем не менее применение методов визуализации ограничено из-за возможного вредного воздействия на плод и их доступности. Задержка в определении ОА может приводить не только к осложнениям, как у матери, так и плода, но и к смертности от данной патологии [16]. Большое значение имеет раннее обнаружение ОА. Однако, несмотря на необходимость быстрой диагностики ОА, следует избегать отрицательной аппендэктомии [12]. Предоперационная визуализация приводит к значительному снижению частоты отрицательных результатов аппендэктомии у женщин и может быть частью диагностического пути [19].

До 2015 г. все беременные с подозрением на хирургическую патологию поступали и обследовались в акушерской клинике в отдельном корпусе. Ввиду отсутствия круглосуточного динамического наблюдения хирургом, а также дополнительного обследования в условиях акушерской клинки в случае сомнительного диагноза предпочтением отдавалось активной хирургической тактике, что обуславливает полученные достоверно значимые различия во времени до постановки диагноза, увеличению среднего койко-дня (табл. 1).

Частота отрицательных аппендэктомий в нашем исследовании составила 42,6%, и хоть статистически значимых различий между двумя сравниваемыми группами не выявлено, в первой группе процент был выше, чем во второй (48,48 и 38,54% соответственно), что связано с более лучшей диагностикой и большими диагностическими возможностями. Следует отметить, что до 2015 г. все оперативные вмешательства были выполнены открытым способом. Начиная с 2015 г. выполнено 13 (13,54%) лапароскопических операций (табл. 1, 2).

При более детальном рассмотрении клинических, лабораторных, инструментальных данных в исследуемых группах отмечено повышение уровня С-реактивного белка ($p=0,0392$) в группе пациенток, госпитализированных в СОСМП (табл. 3), что обусловлено, вероятней всего, большим количеством деструктивных форм аппендицита (табл. 2). Отмечены также существенные различия по наличию изменений, выявленных при УЗИ ($p=0,0002$), что свидетельствует о более узкой специализации врачей ультразвуковой диагностики в акушерской клинике по сравнению со специалистами в СОСМП (табл. 3).

Такие лабораторные показатели, как лейкоциты, процентное содержание гранулоцитов, С-реактивный белок, оказались выше в группе пациенток с морфологически подтвержденным аппендицитом по сравнению с группой, у которых выявлен нормальный аппендикс. Данные лабораторные показатели оказались значимыми для диагностики ОА у беременных ($p < 0,05$) (табл. 4). Помимо боли в правом нижнем квадранте, имеющейся у всех пациенток с ОА, наиболее значимыми симптомами были тошнота/рвота и симптом Кохера, определяющиеся в 53,76 и 64,52% соответственно у пациенток с подтвержденным диагнозом ОА (табл. 4, 5).

Произведена оценка возможного применения наиболее популярных диагностических шкал, при которой выявлены статистически значимые различия по количеству набранных баллов по каждой из диагностических систем оценки между группой с подтвержденным ОА и группой с удаленным нормальным аппендиксом. Однако при интерпретации количества набранных баллов в обеих группах вероятность аппендицита оказалась низкой или средней, что не позволяло достоверно подтвердить или исключить диагноз ОА (табл. 4). Таким образом, применение диагностических шкал у беременных нецелесообразно ввиду возможных ложноположительных и ложноотрицательных результатов, что требует применения дополнительных методов исследования.

По результатам проведенного однофакторного анализа можно сделать вывод, что ключевыми статистически значимыми предикторами ОА являются повышение концентрации лейкоцитов в крови, С-реактивного белка, повышенное процентное содержание гранулоцитов, положительный симптом Кохера и наличие тошноты/рвоты (табл. 5), что не противоречит данным литературы [6, 25]. На основании полученных данных однофакторного анализа разработана диаграмма дерева решений, при которой наименьший уровень риска ОА наблюдается при комбинации следующих факторов: концентрация лейкоцитов менее $12,5 \times 10^9/\text{л}$, процент гранулоцитов менее 82,9, отсутствие симптома Кохера, тошноты/рвоты и уровень С-реактивного белка менее 6,0 мг/л, а наибольший при концентрации лейкоцитов в крови более $12,5 \times 10^9/\text{л}$, процентного содержания гранулоцитов более 76,4, в сочетании с положительным симптомом Кохера и наличием тошноты/рвоты наряду с повышением уровня С-реактивного белка более 6,0 мг/л (рис. 1). Данная диаграмма обладает высокой чувствительностью и специфичностью, а также высокой прогностической ценностью (AuROC 0,86), что говорит о возможном ее применении в клинической практике. Однако при более детальном рассмотрении дерева решений обращает на себя внимание промежуточная группа, в которой отмечается отклонение сочетания вышеперечисленных параметров, что говорит о неопределенной вероятности ОА (рис. 1). Учитывая эти данные, можно говорить о необходимости применения дополнительных методов диагностики. В нашем исследовании

методом визуализации, использованным у всех пациентов, было УЗИ как наиболее распространенный и доступный метод исследования. По данным M.N. Moghadam и соавт. [22], точность УЗИ для диагностики ОА у беременных не столь высока и снижается по мере прогрессирования беременности. По сравнению с УЗИ компьютерная томография имеет более высокую точность в диагностике ОА, однако риски ионизирующего излучения, связанные с этим методом визуализации, требуют рассмотрения альтернативных методов во время беременности [19].

Наиболее высокочувствительным и специфичным методом визуализации червеобразного отростка у беременных является магнитно-резонансная томография (МРТ), которая не связана с ионизирующим излучением и не оказывает какого-либо вредного воздействия на плод [10]. По данным мировой литературы, чувствительность и специфичность МРТ могут достигать 100% [5, 8, 11, 14, 18, 20]. Таким образом, МРТ можно рассматривать как дополнительный метод визуализации червеобразного отростка и окружающих тканей при сомнительных результатах диаграммы дерева решений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностические трудности у беременных, с подозрением на ОА, по-прежнему сохраняются, необходимо рассмотреть вопрос о маршрутизации таких пациенток в многопрофильные стационары с возможностью комплексной диагностики (СОСМП). Сформулированная диагностическая модель позволяет выделить группу пациенток, которым с высокой чувствительностью и специфичностью можно подтвердить или исключить диагноз ОА. Однако имеется группа пациенток, которая не подходит под

данную модель, что требует дальнейшего изучения и разработки нового алгоритма, в том числе с использованием дополнительных методов исследования (МРТ).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (№ 277 от 23.10.2023). Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (No. 277 dated 2023 Oct 23). All participants voluntarily signed an informed consent form prior to inclusion in the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Касимов Р.Р., Мухин А.А. Интегральная диагностика острого аппендицита // *Современные технологии в медицине*. 2012. № 4. С. 112–114. EDN: OFTIIA
2. Каминский М.Н., Вавринчук С.А. Сравнительная оценка и оптимизация диагностических шкал острого аппендицита // *Молодой ученый*. 2017. № 42. С. 42–55. EDN: ZPDMQD
3. Общероссийская общественная ассоциация «Российское общество хирургов». Острый аппендицит. Клинические рекомендации. 2020. 42 с.
4. Реброва О. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера, 2002.
5. Abgottspon D., Putora K., Kinkel J., et al. Accuracy of point-of-care ultrasound in diagnosing acute appendicitis during pregnancy // *West J Emerg Med*. 2022. Vol. 23, N 6. P. 913–918. doi: 10.5811/westjem.2022.8.56638
6. Akbas A., Aydin Kasap Z., Hacim N.A., et al. The value of inflammatory markers in diagnosing acute appendicitis in pregnant patients // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2020. Vol. 26, N 5. P. 769–776. doi: 10.14744/tjtes.2020.03456
7. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis // *Ann Emerg Med*. 1986. Vol. 15, N 5. P. 557–564. doi: 10.1016/s0196-0644(86)80993-3
8. Badr D.A., Selsabil M.-H., Thill V., et al. Acute appendicitis and pregnancy: diagnostic performance of magnetic resonance imaging // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022. Vol. 35, N 25. P. 8107–8110. doi: 10.1080/14767058.2021.1961730
9. Baruch Y., Canetti M., Blecher Y., et al. The diagnostic accuracy of ultrasound in the diagnosis of acute appendicitis in pregnancy // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020. Vol. 33, N 23. P. 3929–3934. doi: 10.1080/14767058.2019.1592154
10. Bhardwaj S., Sharma S., Bhardwaj V., Lal R. Outcome of pregnancy with acute appendicitis — a retrospective study // *Int Surg J*. 2021. Vol. 8, N 2. P. 692–695. doi: 10.18203/2349-2902.isj20210386
11. Burns M., Hague C.J., Vos P., et al. Utility of magnetic resonance imaging for the diagnosis of appendicitis during pregnancy: A Canadian experience // *Can Assoc Radiol J*. 2017. Vol. 68, N 4. P. 392–400. doi: 10.1016/j.carj.2017.02.004

12. Çınar H., Aygün A., Derebey M., et al. Significance of hemogram on diagnosis of acute appendicitis during pregnancy // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018. Vol. 24, N 5. P. 423–428. doi: 10.5505/tjtes.2018.62753
13. Di Saverio S., Podda M., De Simone B., et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines // *World J Emerg Surg.* 2020. Vol. 15, N 1. ID 27. doi: 10.1186/s13017-020-00306-3
14. D'Souza N., Hicks G., Beable R., et al. Magnetic resonance imaging (MRI) for diagnosis of acute appendicitis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2021. Vol. 12, N 12. ID CD012028. doi: 10.1002/14651858.CD012028.pub2
15. Franca Neto A.H., Amorim M.M., Nóbrega B.M. Acute appendicitis in pregnancy: literature review // *Rev Assoc Med Bras.* 2015. Vol. 61, N 2. P. 170–177. doi: 10.1590/1806-9282.61.02.170
16. Jung S.J., Lee D.K., Kim J.H., et al. Appendicitis during Pregnancy: The clinical experience of a Secondary Hospital // *J Korean Soc Coloproctol.* 2012. Vol. 28, N 3. P. 152–159. doi: 10.3393/jksc.2012.28.3.152
17. Kave M., Parooie F., Salarzai M. Pregnancy and appendicitis: a systematic review and meta-analysis on the clinical use of MRI in diagnosis of appendicitis in pregnant women // *World J Emerg Surg.* 2019. Vol. 14. ID 37. doi: 10.1186/s13017-019-0254-1
18. Keresi B., Lee K.S., Siewert B., Morteale K.J. Clinical utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of pregnant females with suspected acute appendicitis // *Abdom Radiol (NY).* 2018. Vol. 43, N 6. P. 1446–1455. doi: 10.1007/s00261-017-1300-7
19. Long S.S., Long C., Lai H., Macura K.J. Imaging strategies for right lower quadrant pain in pregnancy // *Am J Roentgenol.* 2011. Vol. 196, N 1. P. 4–12. doi: 10.2214/ajr.10.4323

REFERENCES

1. Kasimov RR, Mukhin AA. Integral diagnostics of acute appendicitis. *Modern technologies in medicine.* 2012;(4):112–114. EDN: OFTIIA (In Russ.)
2. Kaminsky MN, Vavrinchuk SA. Comparative evaluation and optimization of diagnostic scales of acute appendicitis. *Young scientist.* 2017;(42):42–55. EDN: ZPDMQD (In Russ.)
3. All-Russian Public Association «Russian Society of Surgeons». *Acute appendicitis.* Clinical recommendations. 2020. 42 p. (In Russ.)
4. Rebrova O. *Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA package of applied programs.* Moscow: MediaSphere; 2002. (In Russ.)
5. Abgottspon D, Putora K, Kinkel J, et al. Accuracy of point-of-care ultrasound in diagnosing acute appendicitis during pregnancy. *West J Emerg Med.* 2022;23(6):913–918. doi: 10.5811/westjem.2022.8.56638
6. Akbas A, Aydin Kasap Z, Hacim NA, et al. The value of inflammatory markers in diagnosing acute appendicitis in pregnant patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2020;26(5):769–776. doi: 10.14744/tjtes.2020.03456
7. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med.* 1986;15(5):557–564. doi: 10.1016/s0196-0644(86)80993-3
8. Badr DA, Selsabil M-H, Thill V, et al. Acute appendicitis and pregnancy: diagnostic performance of magnetic resonance imaging. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):8107–8110. doi: 10.1080/14767058.2021.1961730
9. Baruch Y, Canetti M, Blecher Y, et al. The diagnostic accuracy of ultrasound in the diagnosis of acute appendicitis in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(23):3929–3934. doi: 10.1080/14767058.2019.1592154
10. Bhardwaj S, Sharma S, Bhardwaj V, Lal R. Outcome of pregnancy with acute appendicitis — a retrospective study. *Int Surg J.* 2021;8(2):692–695. doi: 10.18203/2349-2902.isj20210386

20. Lukenaitė B., Luksaitė-Lukstė R., Mikalauskas S., et al. Magnetic resonance imaging reduces the rate of unnecessary operations in pregnant patients with suspected acute appendicitis: a retrospective study // *Ann Surg Treat Res.* 2021. Vol. 100, N 1. P. 40–46. doi: 10.4174/ast.2021.100.1.40
21. Mantoglu B., Gonullu E., Akdeniz Y., et al. Which appendicitis scoring system is most suitable for pregnant patients? A comparison of nine different systems // *World J Emerg Surg.* 2020. Vol. 15, N 1. ID 34. doi: 10.1186/s13017-020-00310-7
22. Moghadam M.N., Salarzai M., Shahraki Z. Diagnostic accuracy of ultrasound in diagnosing acute appendicitis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis // *Emerg Radiol.* 2022. Vol. 29, N 3. P. 437–448. doi: 10.1007/s10140-022-02021-9
23. Wilasrusmee C., Anothaisintawee T. Diagnostic scores for appendicitis: A systematic review of Scores' performance // *Br J Med Med Res.* 2014. Vol. 4, N 2. P. 711–730. doi: 10.9734/BJMMR/2014/5255
24. Yavuz Y., Sentürk M., Gümüş T., Patmano M. Acute appendicitis in pregnancy // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2021. Vol. 27, N 1. P. 85–88. doi: 10.14744/tjtes.2020.22792
25. Yazar F.M., Bakacak M., Emre A., et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for diagnosis of acute appendicitis during pregnancy // *Kaohsiung J Med Sci.* 2015. Vol. 31, N 11. P. 591–596. doi: 10.1016/j.kjms.2015.10.005
26. Zingone F., Sultan A.A., Humes D.J., et al. West J. Risk of acute appendicitis in and around pregnancy: a population-based cohort study from England // *Ann Surg.* 2015. Vol. 261, N 2. P. 332–337. doi: 10.1097/SLA.0000000000000780

11. Burns M, Hague CJ, Vos P, et al. Utility of magnetic resonance imaging for the diagnosis of appendicitis during pregnancy: A Canadian experience. *Can Assoc Radiol J.* 2017;68(4):392–400. doi: 10.1016/j.carj.2017.02.004
12. Çınar H, Aygün A, Derebey M, et al. Significance of hemogram on diagnosis of acute appendicitis during pregnancy. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018;24(5):423–428. doi: 10.5505/tjtes.2018.62753
13. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):27. doi: 10.1186/s13017-020-00306-3
14. D'Souza N, Hicks G, Beable R, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) for diagnosis of acute appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;12(12):CD012028. doi: 10.1002/14651858.CD012028.pub2
15. Franca Neto AH, Amorim MM, Nóbrega BM. Acute appendicitis in pregnancy: literature review. *Rev Assoc Med Bras.* 2015;61(2):170–177. doi: 10.1590/1806-9282.61.02.170
16. Jung SJ, Lee DK, Kim JH, et al. Appendicitis during Pregnancy: The clinical experience of a Secondary Hospital. *J Korean Soc Coloproctol.* 2012;28(3):152–159. doi: 10.3393/jksc.2012.28.3.152
17. Kave M, Parooie F, Salarzai M. Pregnancy and appendicitis: a systematic review and meta-analysis on the clinical use of MRI in diagnosis of appendicitis in pregnant women. *World J Emerg Surg.* 2019;14:37. doi: 10.1186/s13017-019-0254-1
18. Keresi B, Lee KS, Siewert B, Morteale K.J. Clinical utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of pregnant females with suspected acute appendicitis. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43(6):1446–1455. doi: 10.1007/s00261-017-1300-7

19. Long SS, Long C, Lai H, Macura KJ. Imaging strategies for right lower quadrant pain in pregnancy. *Am J Roentgenol.* 2011;196(1):4–12. doi: 10.2214/ajr.10.4323
20. Lukenaitė B, Luksaitė-Lukstė R, Mikalauskas S, et al. Magnetic resonance imaging reduces the rate of unnecessary operations in pregnant patients with suspected acute appendicitis: a retrospective study. *Ann Surg Treat Res.* 2021;100(1):40–46. doi: 10.4174/ast.2021.100.1.40
21. Mantoglu B, Gonullu E, Akdeniz Y, et al. Which appendicitis scoring system is most suitable for pregnant patients? A comparison of nine different systems. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):34. doi: 10.1186/s13017-020-00310-7
22. Moghadam MN, Salarzai M, Shahraki Z. Diagnostic accuracy of ultrasound in diagnosing acute appendicitis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Radiol.* 2022;29(3):437–448. doi: 10.1007/s10140-022-02021-9
23. Wilasrusmee C, Anothaisintawee T. Diagnostic scores for appendicitis: A systematic review of Scores' performance. *Br J Med Med Res.* 2014;4(2):711–730. doi: 10.9734/BJMMR/2014/5255
24. Yavuz Y, Sentürk M, Gümüş T, Patmano M. Acute appendicitis in pregnancy. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2021;27(1):85–88. doi: 10.14744/tjtes.2020.22792
25. Yazar FM, Bakacak M, Emre A, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for diagnosis of acute appendicitis during pregnancy. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31(11):591–596. doi: 10.1016/j.kjms.2015.10.005
26. Zingone F, Sultan AA, Humes DJ, et al. West J. Risk of acute appendicitis in and around pregnancy: a population-based cohort study from England. *Ann Surg.* 2015;261(2):332–337. doi: 10.1097/SLA.0000000000000780

ОБ АВТОРАХ

***Лариса Алексеевна Логвин**, врач-хирург хирургического отделения № 4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: 0009-0008-4997-9543; eLibrary SPIN: 3932-5120; e-mail: laralogvin@mail.ru

Дмитрий Николаевич Попов, канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургии госпитальной № 2 с клиникой им. акад. Ф.Г. Углова, заведующий хирургическим отделением № 4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6995-4601; eLibrary SPIN: 3847-2304; e-mail: dimtryp@gmail.com

Елена Владимировна Киселева, канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения № 4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2830-1687; eLibrary SPIN: 6680-4130; e-mail: cc221@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Larisa A. Logvin**, Surgeon of Surgical Department No. 4 (emergency surgery) of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; address: 6–8 Lva Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0009-0008-4997-9543; eLibrary SPIN: 3932-5120; e-mail: laralogvin@mail.ru

Dmitry N. Popov, MD, PhD, Assistant of the F.G. Uglov Hospital Surgery Department No. 2 with Clinic, Head of the Surgical Department No. 4 (emergency surgery) of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6995-4601; eLibrary SPIN: 3847-2304; e-mail: dimtryp@gmail.com

Elena V. Kiseleva, MD, PhD, Surgeon, Surgeon of Surgical Department No. 4 (emergency surgery) of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2830-1687; eLibrary SPIN: 6680-4130; e-mail: cc221@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

Андрей Юрьевич Корольков, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии госпитальной № 2 с клиникой им. акад. Ф. Г. Углова, руководитель отдела общей и неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-7449-6908; eLibrary SPIN: 7513-7648; e-mail: korolkov.a@mail.ru

Сергей Федорович Багненко, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, ректор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-6380-137X; e-Library SPIN: 3628-6860; e-mail: rector@spb-gmu.ru

AUTHORS' INFO

Andrey Yu. Korolkov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the F.G. Uglov Hospital Surgery Department No. 2 with Clinic, Head of the Department of General and Emergency Surgery of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-7449-6908; eLibrary SPIN: 7513-7648; e-mail: korolkov.a@mail.ru

Sergey F. Bagnenko, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-6380-137X; e-Library SPIN: 3628-6860; e-mail: rector@spb-gmu.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED16147-57>

EDN: FGVLEY

Процессы мочеотделения у мужчин, проходивших лечение уролитиаза в условиях пандемии COVID-19

З.К. Эмиргаев^{1,2}, Н.С. Тагиров^{1,2}, А.Г. Васильев¹, А.В. Васильева¹¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;² Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Андрогенный дефицит способен усиливать процесс камнеобразования в почках, поэтому андрогенная заместительная терапия успешно применяется в лечении больных уролитиазом. Публикации по результатам работы урологов в специфических условиях пандемии COVID-19 описывают исключительно вопросы организации медицинской помощи. Влияние андрогенного дефицита и тем более андрогенной заместительной терапии, проводимой на фоне COVID-19, изучены не были.

Цель — выяснить возможность применения андрогенной терапии в лечении мочекаменной болезни в условиях пандемии COVID-19 в отношении обмена электролитов и процессов мочеотделения — центральных звеньев патогенеза мочекаменной болезни.

Материалы и методы. Было обследовано 199 пациентов мужского пола в возрасте 25–68 лет, проходивших лечение в урологическом отделении Елизаветинской больницы в период COVID-19. Лабораторные и клинические показатели регистрировали в начале стационарного лечения, по его завершении, а также через 4 и 12 мес. Часть исследований проводили трижды, исключая момент выписки из отделения. Из числа пациентов 99 чел. получали только традиционную терапию (контактную уретеролитотрипсию после дистанционной литотрипсии), а 100 человек — андрогенную заместительную.

Результаты. По результатам стационарного лечения 199 мужчин, страдающих уролитиазом, установлено, что инфекция COVID-19 не создала принципиальных противопоказаний для применения андрогенной заместительной терапии при лечении уролитиаза. У больных мочекаменной болезнью, страдавших от инфекции COVID-19 и получавших андрогенную заместительную терапию, не происходило дополнительного усиления патологических процессов, связанных с основным заболеванием.

Вывод. У больных мочекаменной болезнью, страдавших от инфекции COVID-19 и получавших андрогенную заместительную терапию, не происходило дополнительного усиления патологических процессов, связанных с основным заболеванием, то есть андрогенная заместительная терапия не была противопоказана. В случае повторения пандемии андрогенная заместительная терапия может быть применена в лечении уролитиаза.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; мочеотделение; андрогенная терапия; COVID-19.

Как цитировать

Эмиргаев З.К., Тагиров Н.С., Васильев А.Г., Васильева А.В. Процессы мочеотделения у мужчин, проходивших лечение уролитиаза в условиях пандемии COVID-19 // Педиатр. 2025. Т. 16. № 1. С. 47–57. DOI: 10.17816/PED16147-57 EDN: FGVLEY

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED16147-57>

EDN: FGVLEY

Urinary excretory processes in men with urolithiasis treated during the pandemic of COVID-19

Zaur K. Emirgaev^{1,2}, Nair S. Tagirov^{1,2}, Andrei G. Vasiliev¹, Anna V. Vasilieva¹¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;² St. Elizabeth City Hospital, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Androgen deficiency can boost stone formation in kidneys, therefore androgen replacement therapy is successfully used in the treatment of patients with urolithiasis on the background of androgen deficiency. There are numerous publications describing the work of urologists during COVID-19 pandemics however they are all devoted to organization of medical aid. Increased risk of urolithiasis during COVID infection is mentioned as well as the general decrease of physical activity during COVID and general decrease of life quality. On the other hand, the direct effect of androgen deficit not to mention the influence of augment androgen therapy on the background of COVID has never been studied.

AIM: The aim of this work was to find out the possibility of using this type of therapy in the treatment in the conditions of COVID-19 pandemic as far as electrolyte metabolism and urinary excretion processes — the central links in the pathogenesis of urolithiasis.

MATERIALS AND METHODS: 199 male patients age 25 through 68 years were studied while under treatment at Urologic Dept. of St. Elisabeth Clinical Hospital in Saint Petersburg. Laboratory and clinical parameters were registered at the beginning of stationary treatment, after it ended and also in 4 and 12 months. Some of the studies were accomplished in triplets skipping the moment of discharge from the hospital. Out of 99 patients received only traditional therapy (contact ureterolithotripsy after distant lithotripsy) while 100 patients got androgenous replacement therapy.

RESULTS: Based on the results of treatment of 199 men suffering from urolithiasis, it was found that COVID-19 infection did not create fundamental contraindications for the use of androgen replacement therapy in the treatment of urolithiasis.

CONCLUSION: In patients with urolithiasis suffering from COVID-19 infection and receiving androgen replacement therapy, there was no additional increase in pathologic processes associated with the underlying disease, i.e., androgen replacement therapy was not contraindicated, therefore in case of pandemic recurrence, androgen replacement therapy can be used in the treatment of urolithiasis.

Keywords: urolithiasis; excretion; androgen therapy; COVID-19.

To cite this article

Emirgaev ZK, Tagirov NS, Vasiliev AG, Vasilieva AV. Urinary excretory processes in men with urolithiasis treated during the pandemic of COVID-19. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(1):47–57. DOI: 10.17816/PED16147-57 EDN: FGVLEY

ОБОСНОВАНИЕ

Андрогенный дефицит способствует усилению процесса камнеобразования в почках [1–6]. Эффективность андрогенной заместительной терапии была продемонстрирована по результатам лечения пациентов, страдавших уролитиазом и одновременно андрогенным дефицитом [8–10], но неизвестно, применимо ли такое лечение в условиях пандемии COVID-19.

Патогенез мочекаменной болезни, осложненной инфекцией COVID-19, до настоящего времени не разработан. Научные публикации, подготовленные урологами по результатам работы в специфических условиях пандемии, описывают исключительно вопросы организации медицинской помощи [11, 12, 15, 17]. Упомянулось о возросшем риске возникновения и развития уролитиаза в условиях пандемии [14], о неблагоприятном влиянии на течение уролитиаза, которое оказывало ограничение физической активности пациентов в период карантинных мероприятий [12], о снижении качества жизни пациентов, страдавших уролитиазом в данных условиях [19]. Влияние андрогенного дефицита на течение мочекаменной болезни и, тем более, эффективности андрогенной заместительной терапии, проводимой на фоне COVID-19, изучены не были.

Цель исследования — выяснить возможность применения андрогенной заместительной терапии в лечении больных уролитиазом в условиях пандемии COVID-19, основываясь на данных о водно-солевом обмене и состоянии системы мочеотделения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Организация клинических исследований

Лабораторные исследования проводили по стандартными методикам в лабораторном отделении ГБУЗ «Елизаветинская больница» (Санкт-Петербург). Было обследовано 199 пациентов мужского пола в возрасте 25–68 лет,

проходивших лечение в урологическом отделении. Лабораторные и клинические показатели регистрировали в начале стационарного лечения, по его завершении, а также через 4 и 12 мес. Часть исследований проводили трижды, исключая момент выписки из отделения. Из числа пациентов 99 человек получали только традиционную терапию (контактную уретеролитотрипсию после дистанционной литотрипсии), а 100 пациентов — андрогенную заместительную терапию в соответствии с методикой андрогенной заместительной терапии [9, 10].

Статистический анализ результатов

При обработке полученных данных применяли пакеты программ SPSS for Windows и STATISTICA v. 6.0. Значимость межгрупповых различий оценена с помощью U-теста Манна–Уитни, критерия Вилкоксона и метода ANOVA с поправкой Бонферрони [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели крови

Прокальцитонин. В начале лечения средняя концентрация прокальцитонина статистически значимо различалась в зависимости от того, переносили пациенты в тот момент инфекцию COVID-19 или нет (рис. 1). В группе COVID(+) он составлял в среднем от $1,08 \pm 0,73$ до $1,09 \pm 0,51$ нг/мл, в группе COVID(–) от $0,28 \pm 0,24$ до $0,28 \pm 0,40$ нг/мл ($p < 0,001$). К концу лечения с применением традиционной и с добавлением андрогенной заместительной терапии показатель снизился: в группах COVID(+) — до $0,52 \pm 0,28$ и $0,57 \pm 0,36$ нг/мл ($p < 0,001$), в группах COVID(–) — до $0,12 \pm 0,19$ и $0,13 \pm 0,24$ нг/мл ($p < 0,05$) соответственно. Через 4 мес. прокальцитонин крови у всех больных стабилизировался в диапазоне 0,02–0,06 нг/мл и сохранялся на том уровне через 12 мес. Различий в динамике показателя в зависимости от вида терапии — традиционной и с добавлением андрогенной заместительной — не выявлено.

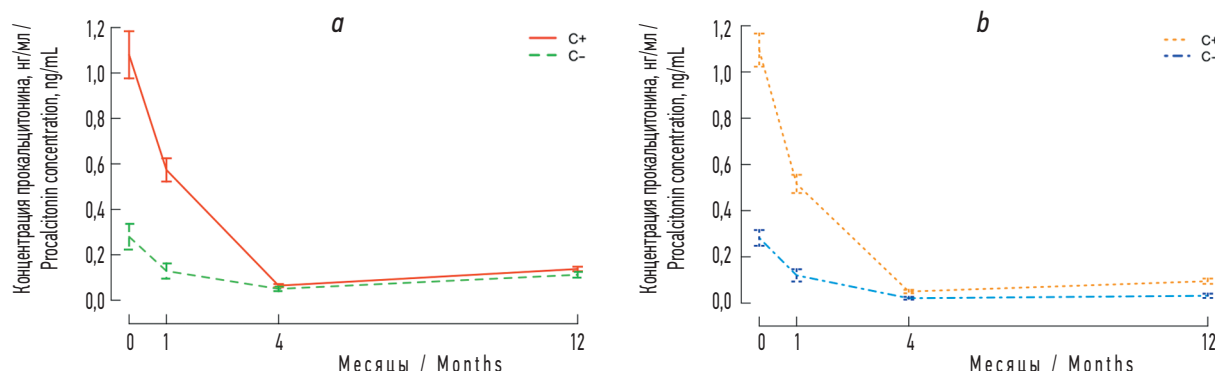


Рис. 1. Концентрация прокальцитонина в периферической крови пациентов, получавших по поводу уролитиаза традиционное лечение (а) или андрогенную заместительную терапию (б). C(+) — с COVID-19, C(–) — без COVID-19. Этапы наблюдения: 0 — в начале лечения, 1 — в момент выписки из стационара, 4 — через 4 мес., 12 — через 12 мес. Представлены средние арифметические \pm среднеквадратическое отклонение.

Fig. 1. Procalcitonin concentration in peripheral blood of patients treated for urolithiasis with conventional treatment (a) or androgen replacement therapy (b). C(+) with COVID-19, C(–) without COVID-19. Stages of follow-up: 0, at the beginning of treatment; 1, at the time of hospital discharge; 4, after 4 months; 12, after 12 months. Mean \pm standard deviation are presented.

Мочевина крови. Средняя концентрация мочевины в плазме крови в начале лечения колебалась в пределах от $7,83 \pm 0,7$ до $9,11 \pm 3,54$ мМ. К концу лечения показатель у большинства пациентов составил до $7,46 \pm 0,66$ и $8,81 \pm 4,52$ мМ ($p < 0,05$) в группах традиционного и с добавлением андрогенной заместительной терапии соответственно. Через 4 мес. показатель дополнительно снизился до $6,95 \pm 0,52$ – $7,80 \pm 3,25$ мМ. К 12 мес. этот уровень сохранялся. Различия между группами COVID(+) и COVID(–) в ходе лечения наблюдались у пациентов, получавших только традиционное лечение. По окончании лечения в группе COVID(+) концентрация мочевины в плазме крови была значимо ($p < 0,05$) выше — на 0,96 мМ. Через 4 и 12 мес. после лечения различие сохранялось на уровне 0,68 мМ ($p < 0,05$).

Кальций крови общий. Концентрация кальция в плазме крови в начале лечения колебалась в диапазоне от $2,45 \pm 0,24$ до $2,53 \pm 0,24$ мМ (рис. 2). Через 4 мес. произошло снижение показателя в обеих группах — COVID(+) и COVID(–), получавших андрогенную заместительную терапию, а среди больных, получавших традиционное лечение — только в группе COVID(–). У больных, получавших традиционную терапию и перенесших инфекцию

COVID-19, показатель не претерпел статистически значимых изменений за все время наблюдения (до 12 мес.). К концу периода наблюдения (12 мес.) общая концентрация кальция в плазме крови больных, перенесших инфекцию COVID-19, была на 0,10–0,12 мМ выше, чем у пациентов, данной инфекции не переносивших.

Ca²⁺ крови. Концентрация ионов Ca²⁺ в плазме крови в начале лечения колебалась в пределах от $1,30 \pm 0,24$ до $1,42 \pm 0,3$ мМ. В ходе лечения у больных, перенесших инфекцию COVID-19 и получавших андрогенную заместительную терапию, уровень ионов кальция оставался стабильным. В остальных группах отмечено статистически значимое снижение в среднем на 0,12–0,14 мМ ($p < 0,05$). К концу лечения повышение показателя наблюдалось только в группе больных, перенесших инфекцию COVID-19 и получавших традиционное лечение. Через 4 мес. у них данный показатель достиг величины $1,36 \pm 0,25$ – $1,37 \pm 0,26$ мМ. В дальнейшем показатель статистически значимо не изменялся ни в одной из групп.

Магний крови. Средняя концентрация ионов магния в плазме крови в начале лечения колебалась в пределах от $0,96 \pm 0,29$ до $1,01 \pm 0,20$ мМ (рис. 3). В группе больных, получавших только традиционную терапию, данный

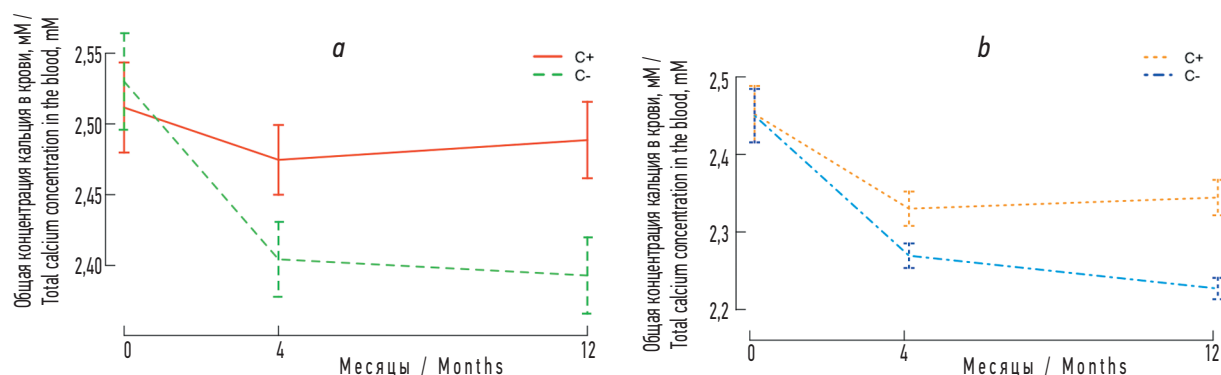


Рис. 2. Общая концентрация кальция в крови пациентов, получавших по поводу уролитиаза традиционное лечение (a) или андрогенную заместительную терапию (b). C(+) — с COVID-19, C(–) — без COVID-19. Прочие обозначения те же, что и на рис. 1.

Fig. 2. Total calcium concentration in the blood of patients treated for urolithiasis with conventional treatment (a) or androgen replacement therapy (b). C(+) with COVID-19, C(–) without COVID-19. Other designations are the same as in Fig. 1.

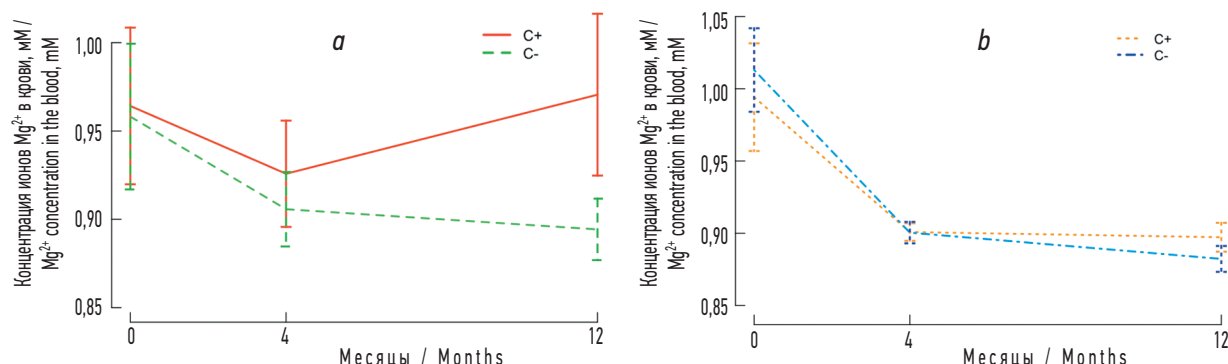


Рис. 3. Концентрация ионов Mg²⁺ в крови пациентов, получавших по поводу уролитиаза традиционное лечение (a) или андрогенную заместительную терапию (b). C(+) — с COVID-19, C(–) — без COVID-19. Прочие обозначения те же, что и на рис. 1.

Fig. 3. Mg²⁺ concentration in the blood of patients receiving conventional treatment (a) or androgen replacement therapy (b) for urolithiasis. C(+) with COVID-19, C(–) without COVID-19. Other designations are the same as in Fig. 1.

показатель не претерпевал статистически значимых изменений до конца периода наблюдения (12 мес.). У больных, получавших андрогенную заместительную терапию, отмечено снижение концентрации ионов ($p < 0,01$) до $0,90 \pm 0,04$ и $0,90 \pm 0,05$ мМ через 4 мес., до $0,88 \pm 0,06$ и $0,90 \pm 0,07$ мМ через 12 мес. По данному показателю не отмечено статистически значимых различий между группами COVID(+) и COVID(–).

Фосфор крови. В начале лечения концентрация фосфора в плазме крови находилась в диапазоне от $1,47 \pm 0,24$ до $1,57 \pm 0,25$ мМ. Через 4 мес. произошло снижение концентрации у всех больных, за исключением тех, которые перенесли инфекцию COVID-19 и получали традиционную терапию — $0,14–0,21$ мМ ($p < 0,01$). В дальнейшем (до 12 мес.) показатель статистически значимо не изменялся ни в одной из групп. Различие между группами COVID(+) и COVID(–) по данному показателю отмечено у пациентов, получавших андрогенную заместительную терапию: в группе COVID(+) концентрация фосфора была на $0,10$ мМ выше ($p < 0,05$).

Мочевая кислота крови. Концентрация мочевой кислоты в плазме крови пациентов в начале лечения находилась в пределах от 305 ± 78 до 379 ± 108 мкМ. В ходе лечения динамика показателя была разнонаправленной — у больных COVID(+) концентрация повышалась при обоих видах терапии, повышение составило от 62 до 76 мкМ ($p < 0,01$). У пациентов, не страдавших от COVID-19, происходило снижение показателя до уровня $243 \pm 0 – 251 \pm 0$ мкМ ($p < 0,05$). В дальнейшем (через 4 и 12 мес.) уровень мочевой кислоты стабилизировался во всех группах. Различие между группами COVID(+) и COVID(–) по данному показателю было статистически значимым в течение всего периода наблюдения; в группе COVID(+) концентрация молочной кислоты была выше, чем в группе COVID(–), через 4 мес. на $36,0–64,9$ мкМ ($p < 0,05$) и через 12 мес. — на $49,6–71,0$ мкМ ($p < 0,05$).

Показатели мочи

Суточный диурез колебался в диапазоне от $1,29 \pm 0,12$ до $1,54 \pm 0,11$ л/сут. У больных, получавших традиционное лечение, наблюдалась разнонаправленная динамика показателя. В случаях применения андрогенной заместительной терапии к концу лечения диурез возрастал на $1,48 \pm 0,11$ и $1,54 \pm 0,08$ л/сут ($p < 0,05$). Дальнейшая динамика различалась в зависимости от того, переносили эти пациенты инфекцию COVID-19 или нет. В группе COVID(–) (при обоих видах терапии), через 4 и 12 мес. диурез составлял $1,38 \pm 0,15$ и $1,61 \pm 0,1$ л/сут. У всех пациентов, перенесших COVID-19, в последующие месяцы происходило снижение показателя, и через 4 мес. он составлял от $1,35 \pm 0,12$ до $1,41 \pm 0,10$ л/сут, а через 12 мес. — от $1,22 \pm 0,13$ до $1,31 \pm 0,12$ л/сут. Таким образом, у пациентов, получавших стационарное лечение по поводу мочекаменной болезни, наличие COVID-19 ассоциировалось со снижением суточного диуреза в отдаленном периоде

независимо от того, применялась ли в их лечении андрогенная заместительная терапия.

Экскреция оксалатов с мочой. У пациентов, не получавших заместительной андрогенной терапии, динамика экскреции оксалатов с мочой ассоциировалась с наличием или отсутствием инфекции COVID-19: в группе COVID(+) к концу лечения показатель составлял $30,48 \pm 7,77$ мг/сут и был на $2,4$ мг/сут выше, чем в группе COVID(–) ($p > 0,5$). Через 4 мес. различие достигло $7,37$ мг/сут ($p < 0,5$), а через 12 мес. — $9,47$ мг/сут ($p > 0,5$). У больных, получавших заместительную андрогенную терапию, по окончании лечения экскреция оксалатов в группе COVID(+) была на $5,22$ мг/сут ниже ($p < 0,5$), чем в группе COVID(–). К 4 мес. различие между этими группами исчезало, а к 12 мес. показатель в группе COVID(+) был на $7,12$ мг/сут выше ($p > 0,5$), чем в группе COVID(–).

Концентрация цитратов в моче пациентов в начале лечения колебалась в пределах от $3,34 \pm 0,50$ до $3,77 \pm 0,81$ мМ. Затем в группе COVID(–), данный показатель либо сохранялся на уровне, близком к исходному (при традиционной терапии), либо повышался (при андрогенной заместительной терапии). Через 12 мес. концентрация цитрата в моче составляла от $3,9 \pm 0,72$ до $4,76 \pm 0,62$ мМ. В группе COVID(+) динамика показателя зависела от типа лечения: при традиционной терапии концентрация цитратов неуклонно снижалась и к 12 мес. составила $2,32 \pm 0,54$ мМ. У больных, получавших андрогенную заместительную терапию, в ходе стационарного лечения происходило повышение показателя до $4,31 \pm 0,54$ мМ, затем — снижение до уровня, близкого к исходному. Различие между группами COVID(+) и COVID(–) было практически постоянным и статистически высоко значимым; к 12 мес. оно достигло $1,58$ мМ ($p < 0,01$) в группе, получавшей традиционную терапию, и $1,08$ мМ ($p < 0,05$) в группе, получавшей андрогенную заместительную терапию. В обоих случаях концентрация цитратов в моче в группе COVID(+) была ниже, чем в группе COVID(–).

Экскреция кальция с мочой перед началом стационарного лечения составляла $5,35 \pm 1,26 – 6,6 \pm 1,21$ ммоль/сут. В группе COVID(–) происходило неуклонное снижение показателя, и к 12 мес. он равнялся $3,82 \pm 1,10 – 4,91 \pm 1,0$ ммоль/сут. В группе COVID(+) при традиционном лечении экскреция возрастала и через 12 мес. достигла $7,36 \pm 0,87$ ммоль/сут. В той же группе в ходе андрогенной заместительной терапии экскреция снизилась до $4,87 \pm 1,07$ ммоль/сут и затем (через 4 и 12 мес.) сохранялась на этом уровне. Различие между группами COVID(+) и COVID(–) было практически постоянным; через 12 мес. оно составило $2,45$ ммоль/сут в группе, не получавшей андрогенной заместительной терапии, и $1,05$ ммоль/сут в группе, получавшей андрогенную заместительную терапию. В обоих случаях экскреция кальция с мочой в группе COVID(+) была выше, чем в группе COVID(–).

Экскреция мочевой кислоты с мочой в начале лечения колебалась в пределах от $3,46 \pm 0,72$ до $4,02 \pm 0,79$ ммоль/сут.

В ходе лечения она снижалась в группе COVID(–) и через 4 мес. составляла $2,8 \pm 0,71$ – $3,14 \pm 0,73$ ммоль/сут. В конце периода наблюдения (12 мес.) она составляла от $2,23 \pm 0,53$ до $3,29 \pm 0,59$ ммоль/сут. В группе COVID(+) при андрогенной заместительной терапии экскреция снижалась на $1,22$ ммоль/сут и через 12 мес. восстанавливалась до $3,53 \pm 0,56$ ммоль/сут. При традиционном лечении происходил постепенный рост показателя, и через 12 мес. он составлял $4,98 \pm 0,88$ ммоль/сут. Через 12 мес. в группе COVID(+) экскреция мочевой кислоты была на $1,69$ ммоль/сут выше, чем в группе COVID(–).

Экскреция магния с мочой в начале лечения колебалась в пределах от $3,73 \pm 1,01$ до $4,76 \pm 1,18$ ммоль/сут (рис. 4). В группе COVID(–) происходил рост показателя, более активный при применении андрогенной заместительной терапии. В группе COVID(+) динамика показателя различалась в зависимости от вида лечения: при традиционном способе лечения снижалась на протяжении всего периода наблюдения и через 12 мес. равнялась $2,83 \pm 1,55$ ммоль/сут; при андрогенной заместительной терапии за первоначальным подъемом на $1,5$ – $0,8$ ммоль/сут ($p < 0,05$) следовало небольшое снижение, сохранявшееся до конца периода наблюдения (12 мес.). Различия между значениями показателя в группах COVID(+) и COVID(–) отмечались, за редкими исключениями, на протяжении всего периода наблюдения, и через 12 мес. у больных, перенесших инфекцию COVID-19, экскреция магния была ниже, чем в группе COVID(–): на $1,51$ ммоль/сут ($p < 0,01$) при традиционном лечении и на $0,59$ ммоль/сут ($p > 0,05$) при андрогенной заместительной терапии.

Экскреция фосфора с мочой в начале лечения составляла от $28,34 \pm 7,34$ до $32,01 \pm 6,95$ ммоль/сут. В группе COVID(–) динамика показателя ассоциировалась с видом лечения: при традиционной терапии она оставалась на уровне, близком к исходному; при андрогенной заместительной терапии происходило постоянное снижение показателя, но в обоих случаях через 12 мес. он составлял от $21,35 \pm 5,43$ до $28,73 \pm 5,84$ ммоль/сут. В группе COVID(+) при традиционной терапии экскреция фосфора неуклонно росла и к 12 мес. достигала $40,6 \pm 3,98$ ммоль/сут.

При андрогенной заместительной терапии показатель после первоначального снижения устанавливался к 4 мес. на уровне $27,4 \pm 6,13$ ммоль/сут. Различия между средними значениями показателя в группах COVID(+) и COVID(–) отмечались, за редкими исключениями, на протяжении всего периода наблюдения, и через 12 мес. экскреция фосфора в группе COVID(+) была выше, чем в группе COVID(–): при традиционном лечении на $11,88$ ммоль/сут ($p < 0,01$) и при андрогенной заместительной терапии — на $7,42$ ммоль/сут ($p < 0,05$).

Концентрация белка Тамма–Хорсфалла в моче в начале лечения колебалась в пределах от $80,6 \pm 45,5$ до $94,1 \pm 44,6$ мг/л (рис. 5). В группе COVID(–) наблюдалось повышение концентрации на $19,7$ мг/л ($p < 0,01$), за которым следовал постепенный возврат к исходному уровню при традиционной терапии или дальнейшее повышение — при андрогенной заместительной терапии. В группе COVID(+) динамика различалась в зависимости от вида примененной терапии: при традиционном лечении — постоянное снижение показателя; при андрогенной заместительной терапии — повышение и возврат к исходному уровню. Различие между группами COVID(+) и COVID(–) было разнонаправленным: при традиционной терапии через 12 мес. концентрация уромодулина у лиц, перенесших инфекцию COVID-19, была на $64,6$ мг/л ниже, чем у пациентов в группе COVID(–). При андрогенной заместительной терапии различие между группами COVID(+) и COVID(–) к концу периода наблюдения (12 мес.) нивелировалось.

Концентрация нефрокальцина в моче у всех пациентов в начале лечения находилась в пределах 1012 – 1020 мг/л. В дальнейшем (через 12 мес.) в группах COVID(+) происходило снижение концентрации нефрокальцина, а в группах COVID(–) показатель оставался на прежнем уровне у пациентов, получавших традиционную терапию, или возрастал на 10 мг/л — у пациентов, получавших андроген-заместительную терапию.

Кислотность мочи (pH) в начале лечения находилась в диапазоне от $6,27 \pm 0,58$ до $6,54 \pm 0,21$. В дальнейшем в группе COVID(–) кислотность мочи либо удерживалась

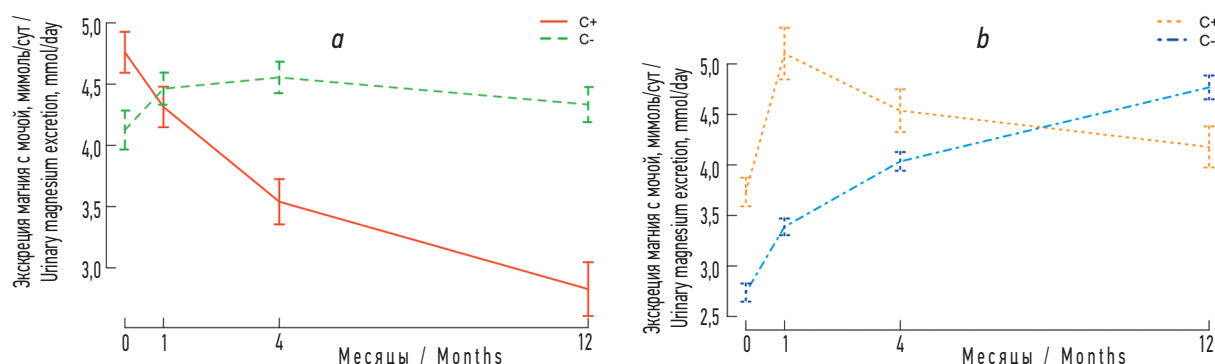


Рис. 4. Экскреция магния с мочой у пациентов, получавших по поводу уролитиаза традиционное лечение (а) или андрогенную заместительную терапию (б). C(+) — с COVID-19, C(–) — без COVID-19. Прочие обозначения те же, что и на рис. 1.

Fig. 4. Urinary magnesium excretion in patients receiving conventional treatment (a) or androgen replacement therapy (b) for urolithiasis. C(+) with COVID-19, C(–) without COVID-19. Other designations are the same as in Fig. 1.

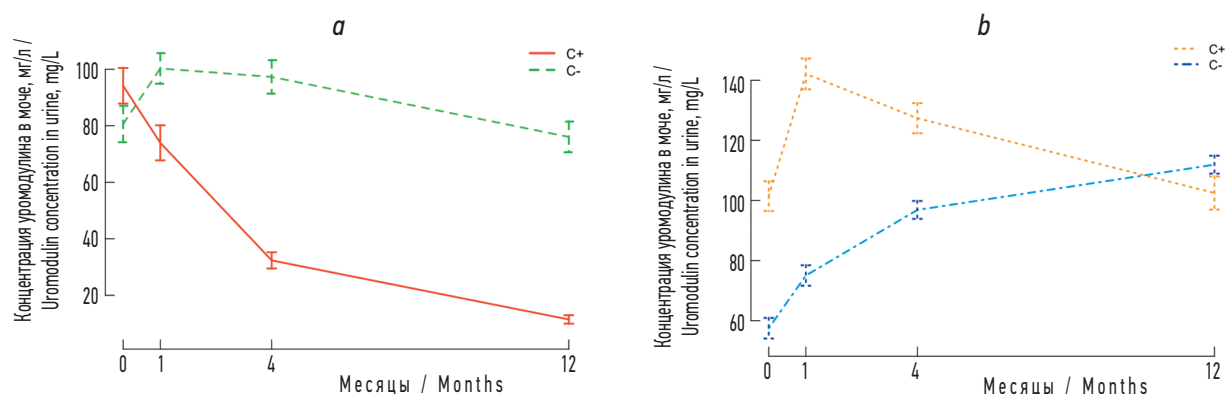


Рис. 5. Концентрация уромодулина, или белка Тамма–Хорсфалла, в моче (мг/л) пациентов, получавших по поводу уролитиаза традиционное лечение (а) или андрогенную заместительную терапию (б). С(+) — с COVID-19, С(–) — без COVID-19. Прочие обозначения те же, что и на рис. 1.
Fig. 5. Uromodulin or Tamm–Horsfall protein concentration in urine (mg/L) of patients receiving conventional treatment (a) or androgen replacement therapy (b) for urolithiasis. C(+) with COVID-19, C(–) without COVID-19. Other designations are the same as in Fig. 1.

на том же уровне (при традиционной терапии), либо (при андрогенной заместительной терапии) возрастала на $0,20$ ($p < 0,05$). В группе COVID(+) при андрогенной заместительной терапии в ходе лечения происходило снижение pH на $0,39$ ($p < 0,05$), за которым следовало повышение и возврат показателя к исходному уровню: через 12 мес. pH составлял $6,58 \pm 0,25$. При традиционной терапии pH возрастал в течение всего периода наблюдения и через 12 мес. после окончания стационарного лечения достигал уровня $6,95 \pm 0,31$. Различие между группами COVID(+) и COVID(–) наблюдалось, за исключением момента поступления пациентов в стационар, на всем протяжении периода наблюдения.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в момент поступления больных в стационар колебалась в пределах от $88,0 \pm 14,7$ до $100,8 \pm 9,1$ мл/мин. К концу лечения и через 4 мес. после его окончания, за редким исключением, происходило увеличение СКФ до $107,8 \pm 6,1$ – $114,3 \pm 10,8$ мл/мин. Через 12 мес. СКФ составляла $99,7 \pm 15,1$ – $107,9 \pm 7,2$ мл/мин. При традиционном лечении в группе COVID(+) показатель через 4 мес. был на $5,33$ мл/мин ($p < 0,05$) выше, чем в группе COVID(–). Различие исчезло через 12 мес. При андрогенной заместительной терапии различия между группами COVID(+) и COVID(–) не зафиксированы ни на одном из этапов наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обмен кальция

Концентрация кальция крови общий в начале лечения у всех пациентов была близка к верхней границе нормы ($2,15$ – $2,50$ мм) или незначительно ее превышала. В отсутствие инфекции COVID-19 снижение показателя в процессе лечения было более значительным. Вид терапии на этот процесс не влиял.

Экскреция кальция с мочой во всех группах пациентов и в течение всего времени наблюдения находилась в пределах нормы ($2,5$ – $7,5$ ммоль/сут). В группе COVID(+) при традиционном лечении экскреция возрастала и через

12 мес. приближалась к верхней границе нормы. При обоих видах терапии экскреция кальция с мочой у пациентов, страдавших от инфекции COVID-19, была выше, чем в группе COVID(–).

Концентрация прокальцитонина в плазме крови пациентов, не страдавших от COVID-19, изначально находилась в пределах нормы ($< 0,5$ нг/мл), а в группе COVID(+) была значительно выше нормы, доходя до $1,09 \pm 0,51$ мкг/л (рис. 1). Динамика показателя у всех пациентов была сходной: снижение в ходе стационарного лечения и в течение первых 4 мес. после него, затем стабилизация до конца периода наблюдения. У пациентов COVID(–) концентрация прокальцитонина достигала нормальных значений только к концу стационарного лечения. Прокальцитонин можно рассматривать в качестве прогностического маркера инфекции COVID-19 [18]. Устойчивая нормализация этого параметра указывает на успешность лечения коронавирусной инфекции, протекавшей на фоне лечения уролитиаза, независимо от вида применяемой терапии — традиционной или андрогенной заместительной.

Концентрация белка Тамма–Хорсфалла, или уромодулина, (рис. 5) в моче повышалась у всех пациентов, кроме тех, кто переносил инфекцию COVID-19 и получал традиционное лечение по поводу уролитиаза. Уромодулин участвует в подавлении кристаллизации кальция в почках и подавляет воспаление в мочевыводящих путях [13]. Динамика уромодулина указывает на то, что андрогенная заместительная терапия, применяемая в лечении уролитиаза, не только не ухудшает состояния пациентов, но и, возможно, способствует лечению основного заболевания.

Концентрация нефрокальцина в моче — ингибитора образования кальциевых камней [16], у всех пациентов в начале лечения находилась в пределах 1012 – 1020 мг/л. В дальнейшем (через 12 мес.) в группах COVID(+) происходило снижение показателя, а в группах COVID(–) он оставался на прежнем уровне (у пациентов, получавших традиционную терапию) или возрастал на 10 единиц (у пациентов, получавших андроген-заместительную

терапию). Снижение концентрации нефрокальцина в моче рассматривается как неблагоприятный признак. У пациентов, перенесших на фоне уролитиаза инфекцию COVID-19, отмечалась тенденция к снижению уровня нефрокальцина в моче. Вид примененной терапии — традиционная или андроген-заместительная — на этот процесс не влиял.

Обмен магния

Колебания магния в крови (рис. 3) у всех пациентов происходили в диапазоне от $0,88 \pm 0,06$ до $1,01 \pm 0,2$ мМ, следовательно, оставались в нормальных пределах ($0,80$ – $1,07$ мМ). Динамика показателя в основном была однотипной в пределах среднего уровня. В случае применения андрогенной заместительной терапии различия в значениях между группами COVID(+) и COVID(–) не было. Из этих данных в очередной раз следует, что андрогенная заместительная терапия, применяемая при лечении уролитиаза, не только не ухудшает состояния пациентов, но и, возможно, способствует лечению нефролитиаза.

Экскреция магния с мочой в течение периода наблюдения находилась в диапазоне от $2,6 \pm 1,0$ до $5,1 \pm 1,81$ ммоль/сут, то есть в пределах нормы — $2,5$ – $8,5$ ммоль/сут (рис. 4). Заболевание COVID-19 ассоциировалось со снижением экскреции магния. Такое снижение не сопровождалось ростом уровня магния в плазме крови. Можно предположить, что в организме пациентов, страдавших от COVID-19, не происходило дополнительного высвобождения магния из его соединений, а потому риск образования струвитных камней не возрастал. Андрогенная заместительная терапия, применяемая при лечении уролитиаза, не только неотягощает состояния пациентов, страдающих от COVID-19, но и способствует экскреции магния.

Обмен фосфора

Концентрация фосфора крови в течение всего времени наблюдения находилась в диапазоне от $1,29 \pm 0,17$ до $1,57 \pm 0,25$ мМ, то есть в пределах нормы ($0,81$ – $1,62$ мМ). В течение 4 мес. у большинства пациентов уровень фосфора снизился. В группе COVID(+) в среднем показатель оставался на неизменном уровне. Различие по признаку наличия или отсутствия инфекции COVID-19 отмечено только среди пациентов, получавших андрогенную заместительную терапию, в группе COVID(+) концентрация фосфора была на $0,09$ мМ выше, чем в группе COVID(–). Наличие инфекции COVID-19 не создает противопоказания для применения андрогенной заместительной терапии в лечении уролитиаза.

Экскреция фосфора с мочой у пациентов, страдавших от COVID-19, была выше, чем в группе COVID(–). Однако все наблюдаемые значения показателя находились в диапазоне от $25,8 \pm 6,5$ до $40,6 \pm 4,0$ ммоль/сут, то есть не выходили за пределы нормы ($12,9$ – $40,0$ ммоль/сут). Доля почечных камней, в состав которых входит фосфор, относительно мала, и можно предположить, что инфекция

COVID-19 не увеличила риска образования камней. При применении андрогенной заместительной терапии различие между экскрецией фосфора в группах COVID(+) и COVID(–) было меньшим, чем при использовании в лечении мочекаменной болезни традиционной терапии.

Обмен оксалатов

Экскреция оксалатов с мочой у всех наших пациентов изменялась, не выходя за пределы нормального диапазона ($8,0$ – $40,0$ мг/сут). Только в одном случае — у пациентов, переносивших инфекцию COVID-19 и подвергнутых традиционному лечению по поводу нефролитиаза, в конце периода наблюдения (12 мес.) экскреция оксалатов достигла верхней границы нормы. Из этого следует, что пациенты, перенесшие инфекцию COVID-19 на фоне уролитиаза и получавшие традиционную терапию, требуют более длительного наблюдения, а в случае проведения андрогенной заместительной терапии не требуется продлевать период наблюдения.

Обмен цитратов

Динамика содержания цитратов в моче у пациентов, страдавших от COVID-19, отличалась от динамики у пациентов из группы COVID(–). Однако за нижнюю границу нормального диапазона ($2,5$ – $5,7$ мМ) концентрация цитрата в моче вышла только в одном случае: в группе COVID(+) через 12 мес. после окончания лечения по поводу уролитиаза она составила $2,32 \pm 0,54$ мМ. Цитраты в моче рассматриваются как ингибиторы отложения солей кальция [21]. Полагаем, что пациенты, перенесшие COVID-19 на фоне уролитиаза и получавшие традиционную терапию, требуют более длительного наблюдения, а в случае проведения андрогенной заместительной терапии такое продление не требуется.

Обмен мочевой кислоты и мочевины

Концентрация мочевой кислоты крови у всех пациентов, за одним исключением (указанным ниже), находилась в пределах нормальных значений (210 – 420 мкмМ). Исключение составляли пациенты, переносившие COVID-19 и получавшие традиционное лечение: у них показатель к концу стационарного лечения достиг 455 ± 1 мкмМ, но через 4 мес. вернулся к нормальным значениям. Высокий уровень мочевой кислоты в крови рассматривается как фактор повышенного риска развития подагры, но не уролитиаза [20]. Применение андрогенной заместительной терапии в лечении уролитиаза не привело в выходу данного показателя за пределы нормы.

Камни, состоящие из солей мочевой кислоты (уратов), составляют $12,4\%$ всех почечных камней. Одно из условий их образования — это повышение концентрации и, вторичный признак, экскреция мочевой кислоты с мочой. Экскреция мочевой кислоты выходила за верхнюю границу нормы только у пациентов, переносивших COVID-19 и получавших традиционное лечение по поводу

уролитиаза. Экскреция мочевой кислоты с мочой к 12 мес. достигла $4,98 \pm 0,88$ ммоль/сут. Как и в случаях с цитратами и оксалатами, мы делаем заключение, что (а) пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию на фоне мочекаменной болезни и получавшие традиционную терапию, требуют более длительного наблюдения, и (б) в случае проведения андрогенной заместительной терапии такое продление периода наблюдения не требуется.

Концентрация мочевины в плазме крови изначально была повышенной у всех пациентов. В группе COVID(+), получавшей традиционную терапию, показатель оставался выше верхней границы нормы ($3,2\text{--}7,3$ мм) до самого конца наблюдения (12 мес.). У всех остальных пациентов концентрация мочевины в плазме крови нормализовалась через 4 мес. после стационарного лечения и после этого существенно не повышалась. Как и в случае с мочевой кислотой, мы делаем предварительное заключение, что (а) пациенты, перенесшие COVID-19 на фоне мочекаменной болезни и получавшие традиционную терапию, требуют более длительного наблюдения, и (б) в случае проведения андрогенной заместительной терапии такое продление периода наблюдения не требуется.

Клубочковая фильтрация и диурез

Скорость клубочковой фильтрации в целом находилась в пределах нормы ($82\text{--}113$ мл/мин). Различие между группами COVID(+) и COVID(–) отмечено только у пациентов, получавших традиционную терапию. Эти данные указывают на то, что наличие инфекции COVID-19 не может считаться препятствием для применения андрогенной заместительной терапии в лечении уrolитиаза, протекающего на фоне андрогенного дефицита.

Суточный диурез у всех пациентов колебался в пределах физиологической нормы. В группе COVID(+) он был существенно выше, чем в группе COVID(–). Таким образом, и по этому показателю противопоказаний к применению андрогенной заместительной терапии в лечении мочекаменной болезни обнаружено не было.

Плотность мочи у всех пациентов в течение всего времени наблюдения была выше физиологической нормы ($1010\text{--}1020$ г/л), что, вероятно, можно объяснить значительным потоотделением (при нормальной величине суточного диуреза). Различий по этому показателю между группами COVID(+) и COVID(–) не наблюдалось. Вероятно, применение андрогенной заместительной терапии не противопоказано при лечении уrolитиаза.

Кислотность мочи у всех пациентов находилась в пределах физиологической нормы (pH $4,5\text{--}8,0$). При этом

в течение всего периода наблюдения в группе COVID(+) pH был существенно выше, чем в группе COVID(–), что не рассматривается как повышенный риск камнеобразования. Эти данные в очередной раз подтверждают наш предварительный вывод, что применение андрогенной заместительной терапии не противопоказано в лечении мочекаменной болезни.

ВЫВОД

У больных мочекаменной болезнью, одновременно страдавших от инфекции COVID-19 и получавших андрогенную заместительную терапию, не происходило дополнительного усиления патологических процессов, связанных с основным заболеванием. Следовательно, андрогенная заместительная терапия в такой ситуации не противопоказана. В случае повторения пандемии андрогенная заместительная терапия может быть применена в лечении уrolитиаза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев А.Г., Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., и др. Современные аспекты этиологии и патогенеза мочекаменной болезни // Педиатр. 2014. Т. 5, № 3. С. 101–109. doi: 10.17816/PED53101-109 EDN: STDBSP
2. Комяков Б.К., Акимов А.Н., Тагиров Н.С., и др. Чрескожная нефролитотомия в лечении мочекаменной болезни у больных с гипогонадизмом.

мом. В кн.: Сборник статей в честь 35-летия Елизаветинской больницы. Санкт-Петербург, 2017. С. 170–174.

3. Комяков Б.К., Васильев А.Г., Гулиев Б.Г., и др. Заместительное введение андрогенов пациентам с гипогонадизмом и уrolитиазом. В кн.: Актуальные вопросы урологии и андрологии. 2011. С. 66–69.

4. Комяков Б.К., Акимов А.Н., Тагиров Н.С., и др. Коррекция гипогонадизма у больных мочекаменной болезнью. В кн.: Сборник статей в честь 35-летия Елизаветинской больницы. Санкт-Петербург, 2017. С. 154–157.
5. Назаров Т.Х., Гулиев Б.Г., Стецик О.В., и др. Диагностика и коррекция метаболических нарушений у больных рецидивным уролитиазом после удаления камней эндоскопическими методами // Андрология и генитальная хирургия. 2015. Т. 16, № 3. С. 22–28. doi: 10.17650/2070-9781-2015-16-3-22-28 EDN: ULHBXH
6. Смирнова Н.Н., Купrienko Н.Б. Уромодулин и его роль в образовании почечных конкрементов у детей и подростков // Детская медицина Северо-Запада. 2022. Т. 10, № 1. С. 44–48. EDN: AEEUCA
7. Лемешко Б.Б., Лемешко С.Б., Постовалов С.Н., Чимитова Е.В. Статистический анализ данных, моделирование и исследование вероятностных закономерностей. Компьютерный подход. Новосибирск: Изд-во НГТУ, 2011. 888 с. EDN: TZNHMX
8. Тагиров Н.С., Хайцев Н.В., Назаров Т.Х., и др. Значение андрогенного дефицита в патогенезе уролитиаза: Экспериментальное и клиническое исследование // Клиническая патофизиология. 2016. Т. 22, № 1. С. 107–112. EDN: WAHDYD
9. Тагиров Н.С. Оценка эффективности хирургического лечения мочекаменной болезни на фоне заместительной терапии препаратами тестостерона // Педиатр. 2019. Т. 10, № 2. С. 46–54. doi: 10.17816/PED10247-54 EDN: EUXYNH
10. Тагиров Н.С. Патогенетическая коррекция метаболических нарушений и андрогенного дефицита в лечении больных уролитиазом (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2019. Режим доступа: https://vmeda.mil.ru/upload/site56/document_file/h50PaCxTzp.pdf
11. Эмиргарев З.К., Тагиров Н.С., Васильев А.Г., Эмиргарев О.К. Состояние системы гемостаза у мужчин, больных уролитиазом, проходивших лечение в условиях пандемии COVID-19 // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9, № 3. С. 28–34. doi: 10.56871/RBR.2024.90.67.004 EDN: IRVPYE
12. Aleebrahim-Dehkordi E., Soleiman-Dehkordi E., Saberianpour S., et al. Care and prevention during the COVID-19 pandemic quarantine: sedentary lifestyle and increased risk of kidney stones // Przegl Epidemiol. 2021. Vol. 75, N 1. P. 45–50. doi: 10.32394/pe.75.04
13. El-Achkar T.M., Wu X.R., Rauchman M., et al. Tamm–Horsfall protein protects the kidney from ischemic injury by decreasing inflammation and altering TLR4 expression // Am J Physiol Renal Physiol. 2008. Vol. 295, N 2. P. F534–F544. doi: 10.1152/ajprenal.00083.2008
14. Gul M., Kaynar M., Yildiz M., et al. The increased risk of complicated ureteral stones in the era of COVID-19 pandemic // J Endourol. 2020. Vol. 34, N 8. P. 882–886. doi: 10.1089/end.2020.0658
15. Harke N.N., Radtke J.P., Hadaschik B.A., et al. To defer or not to defer? A German longitudinal multicentric assessment of clinical practice in urology during the COVID-19 pandemic // PLoS One. 2020. Vol. 15, N 9. ID e0239027. doi: 10.1371/journal.pone.0239027
16. Nakagawa Y. Properties and function of nephrocalcin: mechanism of kidney stone inhibition or promotion // Keio J Med. 1997. Vol. 46, N 1. P. 1–9. doi: 10.2302/kjm.46.1
17. Nourian A., Uppaluri C., Chen M., et al. Comparison of management and outcomes of symptomatic urolithiasis during the COVID-19 pandemic to a comparative cohort // Urology. 2022. Vol. 165. P. 178–183. doi: 10.1016/j.urology.2022.01.019
18. Vazzana N., Dipaola F., Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes // Acta Clin Belg. 2022. Vol. 77, N 2. P. 268–272. doi: 10.1080/17843286.2020.1824749
19. Wong V.K.F., Bhojani N., Bird V., et al. Quality of life of urolithiasis patients during the COVID-19 pandemic: A multi-institutional cross-sectional study // J Endourol. 2022. Vol. 36, N 6. P. 798–806. doi: 10.1089/end.2021.0298
20. Xiao N., Xie Z., He Z., et al. Pathogenesis of gout: Exploring more therapeutic target // Int J Rheum Dis. 2024. Vol. 27, N 4. ID e15147. doi: 10.1111/1756-185X.15147
21. Zhu W., Liu Y., Lan Y., et al. Dietary vinegar prevents kidney stone recurrence via epigenetic regulations // EBioMedicine. 2019. Vol. 45. P. 231–250. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.06.004

REFERENCES

1. Vasilyev AG, Tahirov NS, Nazarov TH, et al. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of urolithiasis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(3):101–109. doi: 10.17816/PED53101-109 EDN: STDBSP
2. Komyakov BK, Akimov AN, Tagirov NS, et al. Percutaneous nephrolithotomy in the treatment of urolithiasis in patients with hypogonadism. In: *Collection of articles in honor of the 35th anniversary of Elizavetinskaya hospital*. Saint Petersburg; 2017. P. 170–174. (In Russ.)
3. Komiakov BK, Vasiliev AG, Guliev BG, et al. Androgen replacement administration in patients with hypogonadism and urolithiasis. In: *Actual issues of urology and andrology*. 2011. P. 66–69. (In Russ.)
4. Komyakov BK, Akimov AN, Tagirov NS, et al. Correction of hypogonadism in patients with urolithiasis. In: *Collection of articles in honor of the 35th anniversary of Elizavetinskaya hospital*. Saint Petersburg; 2017. P. 154–157. (In Russ.)
5. Nazarov TKh, Guliev BG, Stetsik OV, et al. Diagnostics and correction of metabolic disorders in patients with recurrent urolithiasis after endoscopic removal of stones. *Andrology and Genital Surgery*. 2015;16(3):22–28. doi: 10.17650/2070-9781-2015-16-3-22-28 EDN: ULHBXH
6. Smirnova NN, Kuprienko NB. Uromodulin and its role in the formation of renal components in children and adolescents. *Children's medicine of the North-West*. 2022;10(1):44–48. EDN: AEEUCA
7. Lemeshko BB, Lemeshko SB, Postovalov SN, Chimitova EV. *Statistical data analysis, modeling and study of probabilistic patterns. Computer approach*. Novosibirsk: NSTU; 2011. 888 p. EDN: TZNHMX (In Russ.)
8. Tagirov NS, Haitsev NV, Nazarov TH, et al. The significance of androgenous deficiency in pathogenesis of urolithiasis: experimental and clinical studies. *Clinical Pathophysiology*. 2016;22(1):107–112. EDN: WAHDYD
9. Tagirov NS. Effectiveness of nephrolithiasis surgical treatment on the background of replacement testosterone therapy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019a;10(2):46–54. doi: 10.17816/PED10247-54 EDN: EUXYNH
10. Tagirov NS. *Pathogenetic correction of metabolic disorders and androgen deficiency in the treatment of patients with urolithiasis (clinical and experimental study)* [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2019. Available from: https://vmeda.mil.ru/upload/site56/document_file/h50PaCxTzp.pdf (In Russ.)

11. Emirgaev ZK, Tagirov NS, Vasilyev AG, Emirgaev OK. Status of hemostatic system in men with urolithiasis treated under during COVID-19 pandemic. *Russian Biomedical Research*. 2024;9(3):28–34. doi: 10.56871/RBR.2024.90.67.004 EDN: IRVPYE
12. Aleebrahim-Dehkordi E, Soleiman-Dehkordi E, Saberianpour S, et al. Care and prevention during the COVID-19 pandemic quarantine: sedentary lifestyle and increased risk of kidney stones. *Przegl Epidemiol*. 2021;75(1):45–50. doi: 10.32394/pe.75.04
13. El-Achkar TM, Wu XR, Rauchman M, et al. Tamm–Horsfall protein protects the kidney from ischemic injury by decreasing inflammation and altering TLR4 expression. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(2):F534–F544. doi: 10.1152/ajprenal.00083.2008
14. Gul M, Kaynar M, Yildiz M, et al. The increased risk of complicated ureteral stones in the era of COVID-19 pandemic. *J Endourol*. 2020;34(8):882–886. doi: 10.1089/end.2020.0658
15. Harke NN, Radtke JP, Hadaschik BA, et al. To defer or not to defer? A German longitudinal multicentric assessment of clinical practice in urology during the COVID-19 pandemic. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239027. doi: 10.1371/journal.pone.0239027
16. Nakagawa Y. Properties and function of nephrocalcin: mechanism of kidney stone inhibition or promotion. *Keio J Med*. 1997;46(1):1–9. doi: 10.2302/kjm.46.1
17. Nourian A, Uppaluri C, Chen M, et al. Comparison of management and outcomes of symptomatic urolithiasis during the COVID-19 pandemic to a comparative cohort. *Urology*. 2022;165:178–183. doi: 10.1016/j.urol.2022.01.019
18. Vazzana N, Dipaola F, Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. *Acta Clin Belg*. 2022;77(2):268–272. doi: 10.1080/17843286.2020.1824749
19. Wong VKF, Bhojani N, Bird V, et al. Quality of life of urolithiasis patients during the COVID-19 pandemic: A multi-institutional cross-sectional study. *J Endourol*. 2022;36(6):798–806. doi: 10.1089/end.2021.0298
20. Xiao N, Xie Z, He Z, et al. Pathogenesis of gout: Exploring more therapeutic target. *Int J Rheum Dis*. 2024;27(4): e15147. doi: 10.1111/1756-185X.15147
21. Zhu W, Liu Y, Lan Y, et al. Dietary vinegar prevents kidney stone recurrence via epigenetic regulations. *EBioMedicine*. 2019;45:231–250. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.06.004

ОБ АВТОРАХ

Заур Келбялиевич Эмиргаев, аспирант кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 6771-7532; e-mail: zaur.emirgaev@mail.ru

Наир Сабирович Тагиров, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4362-3369; eLibrary SPIN: 9810-1650; e-mail: ruslana73nair@mail.ru

***Андрей Глебович Васильев**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Анна Валентиновна Васильева, ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-2356-1552; eLibrary SPIN: 5333-0144; e-mail: a-bondarenko@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Zaur K. Emirgaev, Postgraduate Student, Pathophysiology Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 6771-7532; e-mail: zaur.emirgaev@mail.ru

Nair S. Tagirov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Pathophysiology Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4362-3369; eLibrary SPIN: 9810-1650; e-mail: ruslana73nair@mail.ru

***Andrei G. Vasiliev**, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Pathophysiology Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Anna V. Vasilieva, Assistant Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-2356-1552; eLibrary SPIN: 5333-0144; e-mail: a-bondarenko@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED16159-68>

EDN: IDVZUA

Различные виды обезболивающей активности новых производных бензимидазола

Г.В. Придворов^{1,2}, А.А. Спасов¹, В.П. Ганапольский^{2,3}, А.Д. Дулимова¹, О.Ю. Муха¹¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия;² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Разработка новых анальгетиков является приоритетной задачей в связи с распространенностью патологий, ассоциированных с болевым синдромом, а применяемые препараты обладают рядом нежелательных эффектов, что ограничивает их применение.

Цель — оценить анальгетические свойства новых производных имидазобензимидазола (BIF-70 и BIF-72) в тестах *in vivo*, сравнить их с ранее изученными соединениями и проверить наличие аверсивного действия.

Материалы и методы. Исследования проводили на половозрелых крысах массой 200–230 г из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). Для оценки активности использованы методики, моделирующие развитие соматической, воспалительной и нейрогенной боли. Выраженность эффекта определялась в тестах, рекомендованных Руководством по доклиническим исследованиям. Животные были разделены на 3 группы: первую тестировали на установке «Плантарный тест», вторую подвергали моделированию острого воспаления методом формалиновой гипералгезии, третьей выполняли операцию по повреждению седалищного нерва. Изучение аверсивной активности проводилось на основе теста условного избегания места. Статистическую значимость различий рассчитывали на основе двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA.

Результаты. В модели соматической боли для соединений была показана высокая активность, сравнимая с морфином. В модели воспалительной боли BIF-70 проявил активность в обеих фазах воспаления, превзойдя буторфанол в первой фазе. BIF-72 в той же модели не проявил активности в первой фазе, однако заметно превзошел буторфанол во второй. В модели нейрогенной боли оба соединения заметно уступали габапентину, однако их эффект соответствовал морфину. Соединение BIF-70 вызвало формирование эйфорического эффекта, продлевая время нахождения животного в камере, ассоциированной с введением вещества. В свою очередь соединение BIF-72 не оказывало воздействия в данном тесте.

Заключение. Найдены новые анальгетики, сравнимые с классическими препаратами, для них было показано отсутствие характерного для класса каппа-опиоидных агонистов аверсивного действия.

Ключевые слова: имидазобензимидазолы; каппа-опиоидные агонисты; *in vivo*; анальгетическая активность.

Как цитировать

Придворов Г.В., Спасов А.А., Ганапольский В.П., Дулимова А.Д., Муха О.Ю. Различные виды обезболивающей активности новых производных бензимидазола // Педиатр. 2025. Т. 16. № 1. С. 59–68. DOI: 10.17816/PED16159-68 EDN: IDVZUA

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED16159-68>

EDN: IDVZUA

Diverse analgesic effects of novel benzimidazole derivatives

Gleb V. Pridvorov^{1,2}, Alexander A. Spasov¹, Vyacheslav P. Ganapolsky^{2,3},
Anastasiya D. Dulimova¹, Olga Yu. Mukha¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The development of novel analgesics is a critical priority due to the high prevalence of pain-related pathologies and the limitations of current treatments, which are often associated with undesirable side effects.

AIM: This study aimed to evaluate the analgesic properties of new imidazobenzimidazole (BIF-70 and BIF-72) derivatives through *in vivo* testing, compare their efficacy with previously studied compounds, and assess potential aversive effects.

MATERIALS AND METHODS: Experiments were conducted on mature rats sourced from the Rappolovo nursery (Lenin-grad Region). Analgesic activity was assessed using models of somatic, inflammatory, and neurogenic pain, following guidelines for preclinical studies. The animals were divided into 3 groups. Analgesic efficacy was tested using the Plantar Test. Acute inflammation was induced via the formalin hyperalgesia model. Neurogenic pain was modeled through sciatic nerve injury. Aversive effects were evaluated using the conditioned place avoidance test. Statistical analysis was performed using two-factor ANOVA.

RESULTS: The compounds demonstrated high analgesic activity, comparable to morphine. BIF-70 exhibited activity in both phases of inflammation, surpassing butorphanol in the first phase. BIF-72 showed no activity in the first phase but outperformed butorphanol in the second phase. In the neurogenic pain model Both compounds were less effective than gabapentin but comparable to morphine. In addition, BIF-70 induced a euphoric effect, increasing the time spent in the chamber associated with its administration. In contrast, BIF-72 showed no aversive or rewarding effects.

CONCLUSIONS: The study identified new analgesics with efficacy comparable to classical drugs in certain models. Notably, these compounds lacked the aversive effects typically associated with kappa-opioid agonists, highlighting their potential as promising therapeutic candidates.

Keywords: imidazobenzimidazoles; kappa-opioid agonists; *in vivo*; analgesic activity.

To cite this article

Pridvorov GV, Spasov AA, Ganapolsky VP, Dulimova AD, Mukha OYu. Diverse analgesic effects of novel benzimidazole derivatives. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(1):59–68. DOI: 10.17816/PED16159-68 EDN: IDVZUA

ОБОСНОВАНИЕ

Создание новых безопасных и эффективных анальгетиков представляется перспективным [23] в связи с большим количеством патологий, которые сопровождаются болевым синдромом, а также резким ростом злоупотребления опиоидами и увеличением числа связанных с ними смертей от передозировки [1, 9, 16]. Исследование именно агонистов каппа-опиоидных рецепторов (КОР) связано с отсутствием у них ряда нежелательных эффектов — эйфории и, в некоторых случаях, дисфории, что позволяет расширить диапазон их потенциального терапевтического применения.

Анализ структур известных лигандов КОР показал, что многие из них являются производными азотсодержащих гетероциклов, в частности, неконденсированных и конденсированных бензимидазолов (БИ) [11]. Примерами агонистов из числа БИ первого типа может служить фенотиазинилбензимидазол RP-61127 и бензимидазолон SR-14136 [24]. Разработка высокоселективных каппа-агонистов ведется при этом на основе биоизостерных по отношению к БИ скаффолдов, один из которых, бензтиазаолиновый, присутствует в таком лиганде, как 2-арилбензтиазаолин SA14867.

Поиску агонистов КОР в ряду конденсированных БИ способствовали результаты анализа баз данных, полученных *in silico*, для содержащих специфические для рассматриваемого вида активности фармакофоры. Это позволило идентифицировать как высокоселективные агонисты КОР некоторые структурные типы такого рода БИ, содержащие 2-аминобензимидазольный скаффолд [20]. Проведенные на базе кафедры фармакологии и биоинформатики Волгоградского государственного медицинского университета (ВолГМУ) предварительные исследования *in vitro* ряда таких типов структур, в частности с 2-аминобензимидазольным скаффолдом, включенным в состав трициклических систем, синтезированных в НИИ физической и органической химии Южного федерального университета (НИИ ФОХ ЮФУ, Ростов-на-Дону), позволили выявить ряд соединений с высокой селективностью по отношению к КОР, с выраженным и налоксонобратимым анальгетическим действием в экспериментах *in vivo* на стандартной модели поведенческих ноцицептивных реакций в тесте «отдергивание хвоста» [4]. Это стимулировало дальнейший поиск и исследование веществ с каппарецепторным профилем фармакологической активности среди указанного класса производных БИ.

В ходе ранее проведенных исследований соединения под лабораторными шифрами BIF-70 и BIF-72 проявили нейротропные свойства, сходные с ранее изученным производным бензимидазола РУ-1205 [5], для которого была показана выраженная агонистическая активность в отношении каппа-опиоидных рецепторов [3], а также высокая анальгетическая активность [25]. На основании данных результатов было принято решение оценить

обезболивающие свойства новых соединений и установить степень выраженности дисфории как побочного эффекта, характерного для соединений с подобным механизмом действия [13].

Цель — оценить выраженность анальгетической активности соединений BIF-70 и BIF-72 в моделях:

- термической соматической боли «Плантарный тест» по методике [14];
- воспалительной боли, вызванной подкожным введением формалина [6];
- нейрогенной боли, вызванной повреждением седалищного нерва [8, 10] с последующим проведением тестов тактильной аллодинии и термической гипералгезии.

Установить уровень выраженности аверсивного действия соединений BIF-70 и BIF-72 в тесте «условное избегание места» по методике [2] в модификации [22].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на половозрелых крысах-самцах, массой 200–230 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Крысы до начала эксперимента подверглись адаптационному карантину в течение 14 дней в виварии кафедры фармакологии и биоинформатики ВО ВолГМУ, с последующей визуальной оценкой состояния и выбраковыванием особей с отклонениями. Животные имели круглосуточный доступ к кормушкам и поилкам *ad libitum* и содержались в стандартизованных условиях вивария*. Крыс содержали группами по 5 особей, при регулируемом совмещенном световом режиме (12/12 ч) и температуре 20–22°C. За 12 ч до эксперимента животных лишали еды при свободном доступе к воде. Эксперименты были одобрены региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области.

Соединение BIF-70 представляет собой 2-(2'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-метил-9-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-9H-бензо[5]имидазо[1,2-a]имидазол. В свою очередь соединение BIF-72 является 4-(2-(2-(2'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-метил-9H-бензо[d]имидазо[1,2-a]имидазол-9-ил)этил)морфолином. Оба вещества использованы в виде субстанции, синтезированной в НИИ ФОХ ЮФУ.

Соматическая боль

Исследования выполнены на установке 37370 «Плантарный тест» при мощности излучения 40% на 20 беспородных белых-крысах, рандомизированных на 2 группы ($n=10$). Оценка анальгетической активности осуществляется на основании увеличения продолжительности латентного периода ноцицептивного ответа на болевой раздражитель (инфракрасное излучение). Ноцицептивной

* Постановление от 29.08.2014 № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 „Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)“, директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей».

реакцией считается облизывание подошвы лапы, подверженной излучению, или ее отдергивание. Для каждого животного болевое воздействие повторяется дважды для каждой задней лапы. Регистрация времени отдергивания осуществляется встроенным ПО установки.

Крысу помещают в установку для привыкания к новой обстановке за 5 мин до тестирования, после чего проводят контрольный замер времени реакции. После этого внутрибрюшинно вводят соединения в дозе 10 мг/кг и объемом 0,3 мл, и через 30 мин тестирование повторяют. Доза выбрана на основании предыдущих исследований, посвященных изучению соединения РУ-1205 в аналогичной дозировке [25].

Статистическую значимость различий рассчитывали на основе двухфакторного дисперсионного анализа (2way ANOVA, $p < 0,05$). Построение графиков и математические расчеты выполняли в комплексе ПО GraphPad Prism 8.

Воспалительная боль

Эксперименты выполняли на 15 самцах нелинейных белых крыс массой 250–300 г, рандомизированных на 3 группы ($n=5$) и содержавшихся в условиях вивария (температура 22–24°C, относительная влажность воздуха 40–50%) с естественным световым режимом на стандартной диете лабораторных животных в соответствии с ГОСТ Р 50258–92.

Для оценки влияния соединения на острое воспаление использовали метод формалиновой гипералгезии. Данное состояние моделировали подкожным введением 50 мкл 2% водного раствора формалина в тыльную поверхность правой задней лапы. Исследуемые соединения BIF-70 и BIF-72 (НИИ ФОХ ЮФУ) вводили в дозе 1 мг/кг за 60 мин до тестирования [3]. Группе контроля вводили аналогичный объем растворителя (дистиллированная вода). Регистрировалось число болевых реакций «flinches» (поднятие лапки, облизывание, покусывание места инъекции) с момента введения формалина и на протяжении всего периода наблюдения с учетом острой (первые 10 мин) и воспалительной (с 10 по 60 мин) фаз ноцицептивного ответа. Анальгетическую активность соединений оценивали отдельно для I и II фаз ноцицептивного ответа по уменьшению числа болевых реакций относительно таковых у контрольных животных.

Статистическую значимость различий рассчитывали на основе двухфакторного дисперсионного анализа (тест Краскела–Уоллиса, $p < 0,05$). Построение графиков и математические расчеты выполняли в комплексе ПО GraphPad Prism 8.

По истечении срока эксперимента лабораторные животные подвергались эвтаназии методом цервикальной дислокации [7].

Нейропатическая боль

Эксперименты выполняли на 10 самцах нелинейных белых крыс массой 250–300 г, рандомизированных

на 2 группы ($n=5$) и содержавшихся в условиях вивария (температура 22–24°C, относительная влажность воздуха 40–50%) с естественным световым режимом на стандартной диете лабораторных животных в соответствии с ГОСТ Р 50258–92.

В качестве наркоза при хирургических манипуляциях использовали хлоралгидрат в дозе 400 мг/кг внутривенно (в/б). Перед моделированием патологии операционное поле обрабатывали спиртовым раствором йода. Крыс разделили на 2 группы: 1-я группа — «нейропатия + BIF-70» ($n=5$) — крысам с правосторонним повреждением седалищного нерва вводили изучаемое соединение (в дозе 1 мг/кг); 2-я группа — «нейропатия + BIF-72» ($n=5$) — животным с правосторонним повреждением седалищного нерва вводили изучаемое соединение (в дозе 1 мг/кг).

После моделирования патологии в течение 7 дней крысам ежедневно в/б вводили 5 мл раствора ципрофлоксацина (по 2 мг/мл). Изучаемые соединения вводили в/б дважды в сутки, начиная со дня операции и последующие 14 дней. Данные для препаратов сравнения (морфина в дозе 1 мг/кг в/б и габапентина в дозе 10 мг/кг в/б), а также соединения-лидера (РУ-1205 в дозе 1 мг/кг в/б) получены в ходе предыдущих исследований [25]. По истечении срока эксперимента лабораторные животные подвергались эвтаназии методом цервикальной дислокации.

Эксперименты проводились с использованием методики, рекомендованных при изучении нейропатической боли [12], в следующей последовательности:

1. Тест тактильной аллодинии.
2. Тест термической гипералгезии («горячая пластина»).

Оценка тактильной аллодинии

Тактильную аллодинию у крыс оценивали регистрацией давления, при котором крысы отдергивают правую заднюю лапу, избегая воздействия нарастающих по степени стимулов. Крысе снизу через сетку к правой задней лапе (оперированной) по очереди прикладывают волоски VonFrey, представляющие собой 20 монофиламентов из нейлоновых нитей различного диаметра, закрепленные на пластиковых ручках. Эксперимент начинали с монофиламента с маркировкой 4.31. В случае если после 5-кратного прикосновения нет ответа, последовательно переходили к следующему монофиламенту с большей силой. Тест заканчивали при достижении филамента с маркировкой 5.18 либо через 4 тестирования после первого положительного ответа. Определяли 50% порог отдергивания лапы при последовательном увеличении и уменьшении силы стимула с использованием метода UP-AND-DOWN [15].

Рассчитывали показатель 50% порога болевой реакции по формуле:

$$A_{50\%} = \frac{10^{(X_f + K)} }{10000},$$

где X_f — значение величины финального волоска Фрея (в log единицах); K — стандартное значение

коэффициента; δ — среднее значение разницы между стимулами (в log единицах).

Оценка термической аллодинии

Изучение термической (холодовой) аллодинии проводили с помощью прибора Hot/Cold-plate при охлаждении пластины до 5°C. В данном тесте в течение всего времени наблюдения учитывали период (2 мин), в который животные выдерживают холодную температуру, опираясь всеми конечностями на охлажденный пол [18].

Критерием анальгетического эффекта считали статистически значимое увеличение времени удержания конечности на пластине под влиянием исследуемых веществ в сравнении с группой контроля. Статистическую значимость различий рассчитывали на основе двухфакторного дисперсионного анализа (2 way ANOVA, $p < 0,05$). Построение графиков и математические расчеты выполняли в комплексе ПО GraphPadPrism 8.

Изучение аверсивной активности

Эксперимент выполняли на 20 белых мышах-самцах по следующей схеме.

В 1-й день — экспериментальные животные помещаются в установку, разделенную на две камеры, отличные по визуальным и тактильным признакам, на 20 мин каждое без ограничений на перемещение. Фиксируется длительность нахождения в каждой области. Рассчитывается процент времени нахождения в каждой области.

Со 2-го по 9-й дни — животному проводится в/б инъекция исследуемого соединения (в дозе 5 мг/кг) или растворителя в равновероятной последовательности, после чего оно помещается в соответствующую камеру, выход в другую при этом ограничивается. Животное находится в установке в течение 30 мин, после чего возвращается в клетку.

На 10-й день — действия аналогичны дню 1. Соединения, обладающие аверсивной активностью, должны снижать процент времени нахождения в выбранной области на 10-й день эксперимента в сравнении с процентом на 1-й день.

Статистическую значимость различий рассчитывали на основе двухфакторного дисперсионного анализа (2 way ANOVA, $p < 0,05$). Построение графиков и математические расчеты выполняли в комплексе ПО GraphPadPrism 8.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Соматическая боль

На рис. 1 представлено относительное изменение длительности латентного периода реакции, вызванное введением исследуемых соединений. За начало отсчета принимались результаты контрольной группы. Данные для препарата сравнения получены из публикации [14]. Представляется необходимым отметить, что полученные

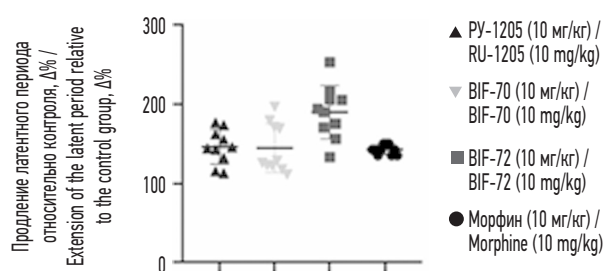


Рис. 1. Сравнение относительного изменения длительности латентного периода исследуемых соединений с препаратом сравнения. Все исследуемые соединения статистически значимо отличались от группы контроля.

Fig. 1. Comparison of relative changes in latency period for test compounds and reference drug. All test compounds showed statistically significant differences compared to the control group.

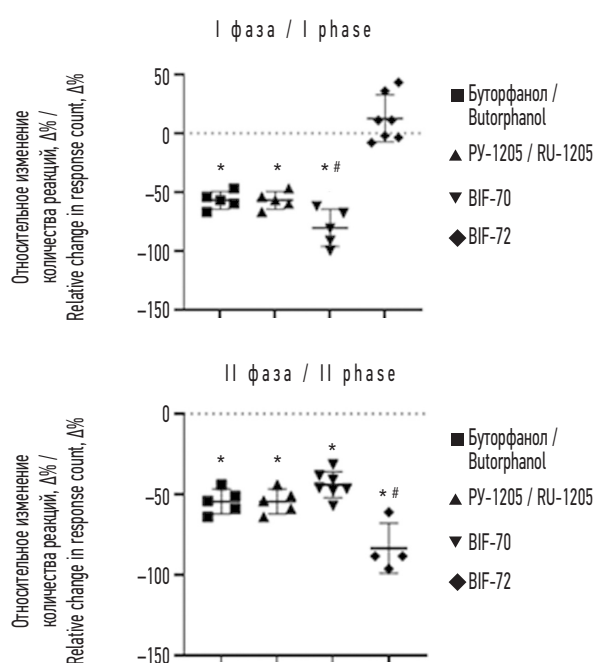


Рис. 2. Изменение количества болевых реакций в I и II фазе. Относительные значения: *различия статистически значимы относительно группы контроля; #различия статистически значимы относительно препарата сравнения. Данные для препарата сравнения и РУ-1205 взяты из источника [3].

Fig. 2. Changes in pain response counts in phase I and phase II. Relative values are shown: *statistically significant differences compared to the control group; #statistically significant differences compared to the reference drug. Data for the reference drug and RU-1205 were obtained from [3].

результаты статистически значимо отличались от группы контроля, однако статистически значимых различий между группами обнаружено не было.

Воспалительная боль

На рис. 2 представлено относительное изменение ($\Delta\%$) количества болевых реакций в I и II фазе, вызванное введением исследуемых соединений. За начало отсчета принимались результаты контрольной группы. Согласно литературным данным, в данной модели снижение количества

реакций в I фазе характерно для анестезирующих соединений, снижение количества реакций во II фазе — для противовоспалительных средств, в то время как опиоидные анальгетики должны оказывать влияние на обе фазы [17].

Нейрогенная боль

Исследования проводили в 2 этапа: через 7 и через 14 дней после моделирования патологии для оценки прогрессирования. На рис. 3 представлены графики, отражающие изменения порога болевой реакции и латентного периода удержания поврежденной конечности на холодной пластине в зависимости от времени и введенных соединений.

Изучение аверсивной активности

С целью изучения выраженности аверсивного эффекта оценивалась длительность нахождения животного в той или иной камере. В первый день исследования животные предпочитали находиться в камере, которая затем в ходе обучения была случайным образом выбрана как ассоциированная с введением растворителя, причем различия в длительности периода были статистически значимы (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее проведенные исследования [5] показали, что соединения BIF-70 и BIF-72 проявляют свойства, характерные для опиоидных анальгетиков. Все исследованные соединения проявили высокую анальгетическую активность, сравнимую с морфином и РУ-1205 (в равных дозировках) в модели термической соматической боли, статистически значимо увеличивая длительность латентного периода, что характерно для опиоидных анальгетиков.

В модели воспалительной боли BIF-70 статистически значимо подавляет болевые реакции в I фазе воспалительного ответа, превосходя по уровню активности буторфанол и РУ-1205. Во II фазе соединение статистически значимо снижало количество болевых реакций в сравнении с группой контроля на уровне препарата сравнения и РУ-1205. Подобное сочетание эффектов характерно для веществ с опиоидергической анальгетической активностью. Соединение BIF-72 в модели воспалительной боли не проявило статистически значимого эффекта в I фазе болевого ответа, однако статистически значимо снижало количество болевых реакций во II фазе, превосходя остальные группы. Подобный эффект характерен скорее

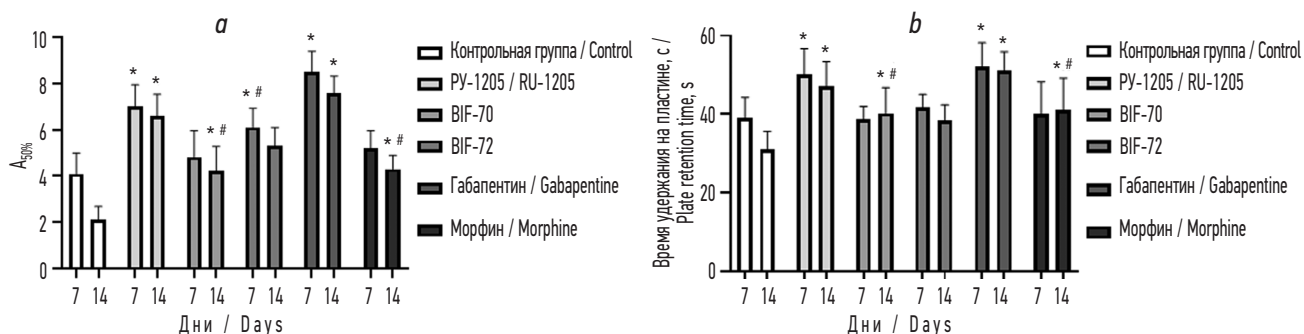


Рис. 3. Изменение болевой (а) и температурной (б) чувствительности на разных этапах исследования под действием изучаемых соединений. *Различия статистически значимы относительно показателей группы контроля в соответствующий день; #различия статистически значимы относительно показателей препарата сравнения в соответствующий день.

Fig. 3. Changes in pain (a) and thermal (b) sensitivity at different stages of the study under the influence of test compounds. *Statistically significant differences compared to the control group on the corresponding day; #statistically significant differences compared to the reference drug on the corresponding day.

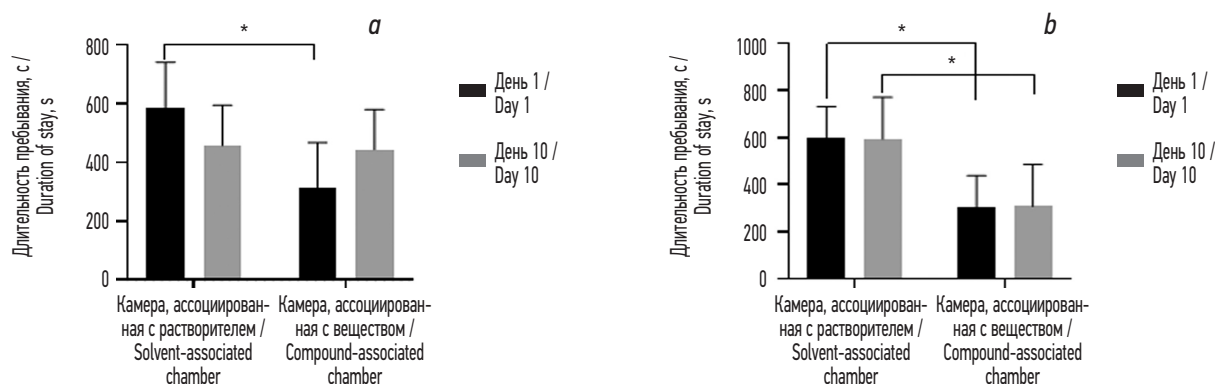


Рис. 4. Изменения длительности пребывания животного в различных камерах установки на 1-й и на 10-й день обучения на фоне введения соединения BIF-70 (а) или соединения BIF-72 (б). *Различия указанных групп статистически значимы (Two-way ANOVA, $p < 0.05$).

Fig. 4. Changes in duration of animal presence in different chambers of the apparatus on day 1 and day 10 of training following administration of compound BIF-70 (a) or of compound BIF-72 (b). *Statistically significant differences between the indicated groups (Two-way ANOVA, $p < 0.05$).

для нестероидных противовоспалительных средств, чем для опиоидных анальгетиков.

В модели нейропатической боли соединение BIF-70 статистически значимо увеличивает латентный период реакции в тесте термической гипералгезии, а также показатель $A_{50\%}$ через 14 дней после моделирования патологии, причем эффект проявляется на уровне препарата сравнения морфина в аналогичной дозировке. Отсутствие выраженных эффектов на 7-й день после операции характерно и для морфина, и для BIF-70. Кроме того, BIF-70, как и морфин, статистически значимо уступает по уровню активности габапентину и РУ-1205. Соединение BIF-72 в этой модели проявило свой эффект только в тесте тактильной аллодинии, однако, во-первых, статистически значимо превосходило морфин, а во-вторых, эффект проявлялся и на 7-й, и на 14-й день после операции. Тем не менее по уровню активности соединение уступало габапентину и РУ-1205.

Анальгетическая активность исследуемых соединений по своему профилю соответствует опиоидным анальгетикам, сравнимым по уровню активности с морфином или даже превосходящим его в некоторых случаях.

Что касается выраженности побочного эффекта, то введение соединения BIF-70 в течение 8 дней приводило к исчезновению различий в длительности пребывания в разных камерах установки — на 10-й день эксперимента длительность нахождения животных в обеих камерах практически не различалась, что может свидетельствовать о подкрепляющем или эйфорическом действии исследуемого соединения. Для поведения животных, входивших в группу BIF-72, в первый день эксперимента были характерны схожие тенденции, которые сохранялись и на 10-й день. То есть введение соединения в течение 8 дней не вызывало статистически значимых изменений в предпочтении места, на основании чего можно выдвинуть предположение об отсутствии у данного вещества аверсивного или эйфорического действия.

Данные результаты можно сравнить с результатами, полученными для специфического каппа-опиоидного агониста U-50,488 в публикации [22]. На рис. 5 можно видеть, что на 10-й день препарат сравнения формирует статистически значимые различия, причем в сторону увеличения количества времени, проведенного в камере, ассоциированной с введением растворителя, что связывают с формированием у животных аверсивного эффекта.

С большей долей вероятности BIF-70 представляет классическим опиоидным анальгетиком, сходным по уровню активности с морфином и/или буторфанолом, что подтверждается не только его анальгетическим профилем, но и подкрепляющим действием в тесте предпочтения места. В то же время профиль активности BIF-72 ближе к противовоспалительным препаратам, хотя и не соответствует им в полной мере. Это может быть связано с тем, что для некоторых агонистов каппа-опиоидных

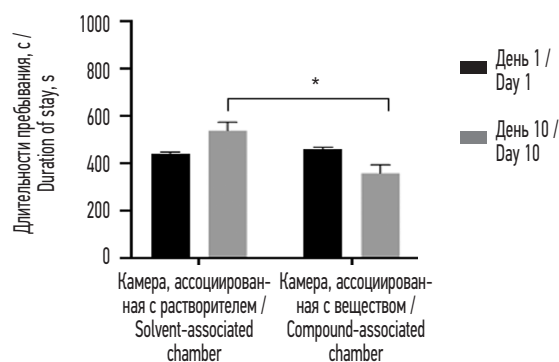


Рис. 5. Изменения длительности пребывания животного в различных камерах установки на 1-й и 10-й день обучения на фоне введения классического агониста каппа-опиоидных рецепторов с выраженным аверсивным эффектом — соединения U-50,488 [22]. *Различия указанных групп статистически значимы (тест Манна–Уитни, $p < 0,05$).

Fig. 5. Changes in duration of animal presence in different chambers of the apparatus on day 1 and day 10 of training following administration of U-50,488, a classic kappa-opioid receptor agonist with pronounced aversive effects [22]. *Statistically significant differences between the indicated groups (Mann–Whitney U test, $p < 0.05$).

рецепторов было показано периферическое противовоспалительное действие [21], связанное с активацией MyD88-зависимого сигнального пути, который способствует ядерной транслокации субъединицы p65 [19], ингибированием аденилатциклазы и, следовательно, снижением выработки циклического аденозинмонофосфата и инактивации протеинкиназы A [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В модели термической соматической боли для соединений BIF-70 и BIF-72 показана анальгетическая активность, сравнимая с классическим препаратом и ранее исследованным высокоактивным соединением.

В модели воспалительной боли активность, характерную для опиоидных анальгетиков, проявило только соединение BIF-70, причем степень выраженности эффекта соответствовала классическому анальгетику буторфанолу или превосходила его. В то же время BIF-72 не оказывал выраженного воздействия в первой фазе воспаления, несмотря на высокую активность во второй фазе.

В модели нейропатической боли для обоих соединений были получены неоднозначные результаты — несмотря на некоторые отличия от группы контроля, и BIF-70, и BIF-72 заметно уступали по уровню активности как препарату сравнения, так и ранее исследованному соединению РУ-1205. Тем не менее подобные свойства характерны и для классического опиоидного анальгетика морфина.

Изучение аверсивного действия соединений показало, что BIF-70 увеличивало длительность нахождения животного в камере, ассоциированной с введением вещества. В то же время BIF-72 не оказывал статистически значимого влияния на регистрируемый параметр.

Таким образом, профиль обезболивающей активности позволяет в дальнейших исследованиях позиционировать BIF-70 как новый наркотический анальгетик, в ряде случаев превосходящий существующие препараты по уровню активности. В свою очередь активность BIF-72 требует более детального исследования, поскольку полученные данные позволяют предположить наличие у него выраженной противовоспалительной активности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Все авторы внесли существенный равноценный вклад.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахова А.В., Афанасьев В.В., Бабак С.В., и др. Клиническая фармакология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 965 с. EDN: QLSRON
2. Воронина Т.А., Гузевых Л.С. Руководство по исследованию анальгетической активности соединений. В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова. Москва: Гриф и К, 2012. С. 197–218.
3. Гречко О.Ю., Елисеева Н.В., Спасов А.А., Литвинов Р.А. Анальгетическая активность производного бензимидазола на моделях воспалительной боли // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2016. № 2. С. 101–103. EDN: WBLSDJ
4. Гречко О.Ю., Черников М.В., Спасов А.А., Анисимова В.А. Влияние новых производных бензимидазола на уровни болевых порогов в тесте электрического раздражения корня хвоста крыс // Психофармакология и биологическая наркология. 2007. Т. 7, № 4–1. С. 1666–1667. EDN: SMXAGP
5. Калитин К.Ю., Придворов Г.В., Муха О.Ю., и др. Противоэпилептическая активность фторбензилзамещенных имидазо[1,2-а]бензимидазолов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2025. Т. 88, № 1. С. 3–7. doi: 10.30906/0869-2092-2025-88-1-3-7 EDN: VTMTFK
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова. Москва: Гриф и К. 2012.
7. Рыбакова А.В., Макарова М.Н. Методы эвтаназии лабораторных животных в соответствии с Европейской директивой 2010/63 // Международный вестник ветеринарии. 2015. № 2. С. 96–107. EDN: ULGMCX
8. Торопкина Ю.Е., Романенко Ю.В., и др. Лабораторные модели нейропатической боли: обзор и практические рекомендации // Российский журнал боли. 2023. Т. 21, № 2. С. 38–49. doi: 10.17116/pain20232102138 EDN: MREOUP
9. Шолин И.Ю., Корячкин В.А., Эзугбая Б.С., и др. Мультимодальная анальгезия у пациента с тяжелой сочетанной травмой с преимуще-

Этический комитет. Эксперименты были одобрены региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области (регистрационный номер IRB00005839 IORG 0004900 (OHRP), протокол № 2077-2018 от 30 октября 2018 г.).

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication. All authors made a substantial equal contribution.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Ethics approval. The present study protocol was approved by the Volgograd Regional Research Ethics Committee (IRB registration number 00005839 IORG 0004900 (OHRP), Minutes No. 2077-2018 dated 2018 October 30).

ственным повреждением грудной клетки // Медицина: теория и практика. 2018. Т. 3, № 4. С. 236–240. EDN: VWJYIY

10. Bouali-Benazzouz R., Landry M., Benazzouz A., Fossat P. Neuropathic pain modeling: Focus on synaptic and ion channel mechanisms // Progr Neurobiol. 2021. Vol. 201. ID102030. doi: 10.1016/j.pneurobio.2021.102030
11. Carlezon W.A. Jr., Béguin C., Knoll A.T., Cohen B.M. Kappa-opioid ligands in the study and treatment of mood disorders // Pharmacol Ther. 2009. Vol. 123, N 3. P. 334–343. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.05.008
12. Chaplan S.R., Bach F.W., Pogrel J.W., et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw // J Neurosci Methods. 1994. Vol. 53, N 1. P. 55–63. doi: 10.1016/0165-0270(94)90144-9
13. Dalefield M.L., Scouller B., Bibi R., Kivell B.M. The kappa opioid receptor: a promising therapeutic target for multiple pathologies // Front Pharmacol. 2022. Vol. 13. ID837671. doi: 10.3389/fphar.2022.837671
14. Di Cesare Mannelli L., Corti F., Micheli L., et al. Delay of morphine tolerance by palmitoylethanolamide // BioMed Res Int. 2015. Vol. 2015, N 1. ID 894732. doi: 10.1155/2015/894732
15. Dixon W.J. Efficient analysis of experimental observations // Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1980. Vol. 20, N 1. P. 441–462. doi: 10.1146/annurev.pa.20.040180.002301
16. Gardner E.A., McGrath S.A., Dowling D., Bai D. The opioid crisis: prevalence and markets of opioids // Forensic Sci Rev. 2022. Vol. 34, N 1. P. 43–70.
17. Hunskaar S., Hole K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain // Pain. 1987. Vol. 30, N 1. P. 103–114. doi: 10.1016/0304-3959(87)90088-1
18. Jasmin L., Kohan L., Franssen M., et al. The cold plate as a test of nociceptive behaviors: description and application to the study of chronic neuropathic and inflammatory pain models // Pain. 1998. Vol. 75, N 2. P. 367–382. doi: 10.1016/s0304-3959(98)00017-7
19. Jiao Y., Li F., Chen M., et al. Pre-treatment with morphine prevents lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome in rats via

activation of opioid receptors // *Exp Cell Res*. 2022. Vol. 418, N 1. ID 113224. doi: 10.1016/j.yexcr.2022.113224

20. Sasmal P.K., Krishna C.V., Adabala S.S., et al. Optimisation of *in silico* derived 2-aminobenzimidazole hits as unprecedented selective kappa opioid receptor agonists // *Bioorg Med Chem Lett*. 2015. Vol. 25, N 4. P. 887–892. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.12.064

21. Shokirova H., Inomata T., Saitoh T., et al. Topical administration of the kappa opioid receptor agonist nalfurafine suppresses corneal neovascularization and inflammation // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, N 1. ID 8647. doi: 10.1038/s41598-021-88118-6

22. Spasov A.A., Zvartau E.E., Grechko O.Iu., et al. Study of aversive and p38 mapk-inhibitory properties of kappa-agonist with analgesic activity —

compound RU-1205 // *Research Results in Pharmacology*. 2020. Vol. 6, N 3. P. 59–65. doi: 10.3897/rrpharmacology.6.54558

23. Stein C. Opioid analgesia: recent developments // *Curr Opin Support Palliat Care*. 2020. Vol. 14, N 2. P. 112–117. doi: 10.1097/SPC.0000000000000495

24. Tsukahara-Ohsumi Y., Tsuji F., Niwa M., et al. The kappa opioid receptor agonist SA14867 has antinociceptive and weak sedative effects in models of acute and chronic pain // *Eur J Pharmacol*. 2011. Vol. 671, N 1–3. P. 53–60. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.09.169

25. Zhukovskaya O.N., Eliseeva N.V., Vassiliev P.M., et al. Synthesis and pharmacological activity of various organic and inorganic salts of phenyl derivatives of imidazobenzimidazole // *Research Results in Pharmacology*. 2024. Vol. 10, N 2. P. 119–133. doi: 10.18413/rrpharmacology.10.465

REFERENCES

1. Astakhova AV, Afanasiev VV, Babak SV, et al. *Clinical pharmacology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 965 p. EDN: QLSRON (In Russ.)

2. Voronina TA, Guzevatykh LS. Guidelines for the study of analgesic activity of compounds. In: Mironov AN, editor. *Guidelines for preclinical studies of drugs*. Moscow: Grif and K; 2012. P. 197–218. (In Russ.)

3. Grechko OYu, Eliseeva NV, Spasov AA, et al. Analgetic activity of a benzimidazole derivative on models of inflammatory pain. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2016;(2):101–103. EDN: WBLSDJ

4. Grechko OY, Chernikov MV, Spasov AA, Anisimova VA. Effect of new benzimidazole derivatives on the levels of pain thresholds in the test of electrical irritation of the root of the tail of rats. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2007;7(4–1):1666–1667. EDN: SMXAGP (In Russ.)

5. Kalitin KYu, Pridvorov GV, Mukha OYu, et al. Antiepileptic activity of fluorobiphenyl-substituted imidazo[1,2-*a*]benzimidazoles. *Experimental and clinical pharmacology*. 2025;88(1):3–7. doi: 10.30906/0869-2092-2025-88-1-3-7 EDN: VTMTFK

6. Mironov AN, editor. *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs*. Moscow: Grif and K; 2012. (In Russ.)

7. Rybakova AV, Makarova MN. Methods of euthanasia of laboratory animals, in accordance with European directive 2010/63. *International bulletin of veterinary medicine*. 2015;(2):96–107. EDN: ULGMCX

8. Toropkina YuE, Romanenko YuV, Naletova DA, et al. Laboratory models of neuropathic pain: review and practical recommendations. *Russian Journal of Pain*. 2023;21(2):3849. doi: 10.17116/pain20232102138 EDN: MREOUP

9. Sholin IYu, Koriachkin VA, Ezugbaia BS, et al. Multimodal analgesia in patients with severe injury with a primary injury of the chest. *Medicine: theory and practice*. 2018;3(4):236–240. EDN: VWJYIY

10. Bouali-Benazzouz R, Landry M, Benazzouz A, Fossat P. Neuropathic pain modeling: Focus on synaptic and ion channel mechanisms. *Progr Neurobiol*. 2021;201:102030. doi: 10.1016/j.pneurobio.2021.102030

11. Carlezon WA Jr, Béguin C, Knoll AT, Cohen BM. Kappa-opioid ligands in the study and treatment of mood disorders. *Pharmacol Ther*. 2009;123(3):334–343. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.05.008

12. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods*. 1994;53(1):55–63. doi: 10.1016/0165-0270(94)90144-9

13. Dalefield ML, Scouller B, Bibi R, Kivell BM. The kappa opioid receptor: a promising therapeutic target for multiple pathologies. *Front Pharmacol*. 2022;13:837671. doi: 10.3389/fphar.2022.837671

14. Di Cesare Mannelli L, Corti F, Micheli L, et al. Delay of morphine tolerance by palmitoylethanolamide. *BioMed Res Int*. 2015;2015(1):894732. doi: 10.1155/2015/894732

15. Dixon WJ. Efficient analysis of experimental observations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1980;20(1):441–462. doi: 10.1146/annurev.pa.20.040180.002301

16. Gardner EA, McGrath SA, Dowling D, Bai D. The opioid crisis: prevalence and markets of opioids. *Forensic Sci Rev*. 2022;34(1):43–70.

17. Hunskaar S, Hole K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain*. 1987;30(1):103–114. doi: 10.1016/0304-3959(87)90088-1

18. Jasmin L, Kohan L, Franssen M, et al. The cold plate as a test of nociceptive behaviors: description and application to the study of chronic neuropathic and inflammatory pain models. *Pain*. 1998;75(2):367–382. doi: 10.1016/s0304-3959(98)00017-7

19. Jiao Y, Li F, Chen M, et al. Pre-treatment with morphine prevents lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome in rats via activation of opioid receptors. *Exp Cell Res*. 2022;418(1):113224. doi: 10.1016/j.yexcr.2022.113224

20. Sasmal PK, Krishna CV, Adabala SS, et al. Optimisation of *in silico* derived 2-aminobenzimidazole hits as unprecedented selective kappa opioid receptor agonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2015;25(4):887–892. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.12.064

21. Shokirova H, Inomata T, Saitoh T, et al. Topical administration of the kappa opioid receptor agonist nalfurafine suppresses corneal neovascularization and inflammation. *Sci Rep*. 2021;11(1):8647. doi: 10.1038/s41598-021-88118-6

22. Spasov AA, Zvartau EE, Grechko OIu, et al. Study of aversive and p38 mapk-inhibitory properties of kappa-agonist with analgesic activity — compound RU-1205. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(3):59–65. doi: 10.3897/rrpharmacology.6.54558

23. Stein C. Opioid analgesia: recent developments. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2020;14(2):112–117. doi: 10.1097/SPC.0000000000000495

24. Tsukahara-Ohsumi Y, Tsuji F, Niwa M, et al. The kappa opioid receptor agonist SA14867 has antinociceptive and weak sedative effects in models of acute and chronic pain. *Eur J Pharmacol*. 2011;671(1–3):53–60. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.09.169

25. Zhukovskaya ON, Eliseeva NV, Vassiliev PM, et al. Synthesis and pharmacological activity of various organic and inorganic salts of phenyl derivatives of imidazobenzimidazole. *Research Results in Pharmacology*. 2024;10(2):119–133. doi: 10.18413/rrpharmacology.10.465

ОБ АВТОРАХ

Глеб Васильевич Придворов, преподаватель кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия; ORCID: 0000-0002-8070-693X; eLibrary SPIN: 7998-0743; e-mail: gleb.pridvorov@gmail.com

Александр Алексеевич Спасов, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия; ORCID: 0000-0002-7185-4826; eLibrary SPIN: 8777-1303; e-mail: aspasov@mail.ru

***Вячеслав Павлович Ганапольский**, д-р мед. наук, доцент, врио заведующего кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж; профессор кафедры фармакологии и фармации, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-7685-5126; eLibrary SPIN: 9872-8841; e-mail: ganvp@mail.ru

Анастасия Дмитриевна Дулимова, студентка, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия; e-mail: bellochka0805@mail.ru

Ольга Юрьевна Муха, лаборант кафедры фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия; ORCID: 0000-0002-0429-905X; eLibrary SPIN: 2610-9280; e-mail: olay.myha14@gmail.com

AUTHORS' INFO

Gleb V. Pridvorov, Lecturer of the Department of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; assistant of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia; ORCID: 0000-0002-8070-693X; eLibrary SPIN: 7998-0743; e-mail: gleb.pridvorov@gmail.com

Alexander A. Spasov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia; ORCID: 0000-0002-7185-4826; eLibrary SPIN: 8777-1303; e-mail: aspasov@mail.ru

***Vyacheslav P. Ganapolsky**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Acting Head of the Department of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy; address: 6G Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg, 194044, Russia; Professor of the Department of Pharmacology and Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-7685-5126; eLibrary SPIN: 9872-8841; e-mail: ganvp@mail.ru

Anastasiya D. Dulimova, student, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia; e-mail: bellochka0805@mail.ru

Olga Yu. Mukha, Laboratory Technician of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia; ORCID: 0000-0002-0429-905X; eLibrary SPIN: 2610-9280; e-mail: olay.myha14@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED16169-78>

EDN: TWKNQG

Modeling non-alcoholic fatty liver disease of different severity

Tatiana V. Brus¹, Andrei G. Vasiliev¹, Anna V. Vasilieva¹, Sarng S. Pyurveev^{1,2}, Rodion V. Korablev¹, Anastasiya V. Bannova³, Irina I. Mogileva¹, Mariya Yu. Daineko¹, Vladimir A. Evgrafov¹, Natalia A. Nudelman¹, Iren L. Galfanovich¹, Lyudmila M. Tyumina¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

³ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: One of the priority areas of modern medicine, which unites the interests of various specialists (therapists, cardiologists, gastroenterologists, endocrinologists), is the study of the pathogenesis and clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease, which is widespread and of unconditional social significance. A search for non-alcoholic fatty liver disease adequate experimental model is of utmost importance for the studies of its etiology and pathogenesis. To understand all pathogenetic peculiarities of this pathology elaboration of hypercaloric hepatopathogenic diet rich in carbohydrates model is of utmost interest.

AIM: The aim of the study was to assess biochemical profile changes including antioxidant system significant markers in rat fructose-induced non-alcoholic fatty liver disease model.

MATERIALS AND METHODS: Two non-alcoholic fatty liver disease model versions were used: a light one — non-alcoholic steatosis and a severe variant — non-alcoholic steatohepatitis.

RESULTS: Both were characteristic of bilirubinemia, cholesterolemia, lipid peroxidation activation and antioxidation mechanisms suppression, cytolytic and cholestatic syndromes.

CONCLUSIONS: The extent of metabolic disorders proved to depend on non-alcoholic fatty liver disease model severity.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; hepatitis; hepatic steatosis; metabolism.

To cite this article

Brus TV, Vasiliev AG, Vasilieva AV, Pyurveev SS, Korablev RV, Bannova AV, Mogileva II, Daineko MYu, Evgrafov VA, Nudelman NA, Galfanovich IL, Tyumina LM. Modeling non-alcoholic fatty liver disease of different severity. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(1):69–78. DOI: 10.17816/PED16169-78
EDN: TWKNQG

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED16169-78>

EDN: TWKNQG

Моделирование неалкогольной жировой болезни печени различной степени тяжести

Т.В. Брус¹, А.Г. Васильев¹, А.В. Васильева¹, С.С. Пюрвеев^{1,2}, Р.В. Кораблев¹,
А.В. Баннова³, И.И. Могилева¹, М.Ю. Дайнеко¹, В.А. Евграфов¹, Н.А. Нудельман¹,
И.Л. Гальфанович¹, Л.М. Тюмина¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Одним из приоритетных направлений современной медицины, объединяющим интересы различных специалистов (терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов), является изучение патогенеза и клинических проявлений неалкогольной жировой болезни печени, которая широко распространена и имеет безусловную социальную значимость. Поиск адекватных экспериментальных моделей неалкогольной жировой болезни печени имеет важнейшее значение для изучения ее этиологии и патогенеза. Для понимания всех патогенетических особенностей данной патологии представляет интерес разработка модели гиперкалорийной гепатопатогенной диеты, богатой углеводами.

Цель — оценка изменений биохимического профиля, в том числе значимых маркеров антиоксидантной системы, на модели неалкогольной жировой болезни печени, индуцированной фруктозой у крыс.

Материалы и методы. Использовали два варианта модели неалкогольной жировой болезни печени: легкий — неалкогольный стеатоз и тяжелый — неалкогольный стеатогепатит.

Результаты. Для обеих моделей были характерны билирубинемия, холестеринемия, активации перекисного окисления липидов и подавление антиоксидантных механизмов, развитие цитолитического и холестатического синдромов.

Заключение. Степень метаболических нарушений зависела от тяжести модели неалкогольной жировой болезни печени и была максимально выраженной у животных с неалкогольным стеатогепатитом.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; гепатит; стеатоз печени; метаболизм.

Как цитировать

Брус Т.В., Васильев А.Г., Васильева А.В., Пюрвеев С.С., Кораблев Р.В., Баннова А.В., Могилева И.И., Дайнеко М.Ю., Евграфов В.А., Нудельман Н.А., Гальфанович И.Л., Тюмина Л.М. Моделирование неалкогольной жировой болезни печени различной степени тяжести // Педиатр. 2025. Т. 16. № 1. С. 69–78. DOI: 10.17816/PED16169-78 EDN: TWKNQG

INTRODUCTION

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a clinical and laboratory syndrome characteristic of profound lipid metabolism disorders, morphologically apparent by storage of lipids within hepatocytes [1]. Nowadays NAFLD besides being a prevailing hepatic pathology in the world is also a component of metabolic syndrome [2–4]. Contemporary classification of NAFLD includes three stages: non-alcoholic steatosis (NAS), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and cirrhosis. Excessive lipid accumulation within hepatocytes occurs due to decreased free fatty acids (FFA) oxidation in mitochondria as well as increased delivery of FFA into the liver. Progressive buildup of FFA causes direct damage of cell membranes, lipid peroxidation (LP) activation, oxidative stress, chronic inflammation (NASH), collagenogenesis and progressive fibrosis.

Recently screening studies in Russia have yielded 27% of people with NAFLD; 80% of these patients had NAS, 17% — NASH and in 3% cirrhosis was revealed [5]. Up to 80% of all cirrhosis cases in Russia are directly caused by NAFLD [6]. Manifestations of NAFLD and metabolic syndrome are found in 30% of all therapeutic patients in Russia [7]. Increased NAFLD rates directly correlate with elevated cardiovascular and endocrine pathology [8–10]. NAFLD rates constantly grow due to current tendencies in diet and **sedentary** lifestyle [11].

Lack of effective methods of NAFLD treatment and prophylaxis results from inadequate understanding of its etiology and pathogenesis. Although liver biopsy can produce evidence of NAFLD progress it's impossible to use it in all patients [12]. Hence the test-systems reproducing various components of NAFLD pathogenesis in *in vivo* experiment model should focus at profound studies of laboratory blood parameters.

Aim — to study biochemical blood parameters and the antioxidant system changes in two most popular fructose-induced NAFLD model in rats.

MATERIALS AND METHODS

Prior to the experiment, the study plan, standardized operating procedures and accompanying documentation were subjected for ethical review and subsequently approved by the Local Ethical Committee of the Ministry of Health of Russian Federation.

The study involved 100 male albino rats with body mass 220–240 g divided into 3 groups:

1. Controls ($n=12$), intact healthy animals tested for reference blood parameters. They were fed with standard food rations and had free access to drinking water;
2. “Liver steatosis” ($n=44$), rats that were fed with standard rations identical to those of the controls but received 10% fructose solution instead of drinking water.
3. “Steatohepatitis” ($n=44$), rats that throughout the entire study were fed with food briquettes consisting of 21% protein, 5% animal fat, 60% fructose, 8% cellulose,

5% minerals and 1% vitamins. This routine was shown in our previous morphologic studies to cause in 3–4 weeks severe hepatic fibrosis [13].

Blood samples (6 ml) were collected into vacutainers through a transcutaneous heart puncture the animals being subsequently euthanized. Samples from control animals were taken on the first day of the experiment and from the rats of “Liver steatosis” and “Steatohepatitis” groups — on the 21st, 28th and 37th day of the experiment.

Blood biochemical studies were performed by conventional methods and included glucose concentration (Glu), total plasma proteins (TProtein), total bilirubin (TB) and direct bilirubin (DB), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDG), base phosphatase (BP), homocysteine (HC), total cholesterol (TC), triacylglycerides (TAG) levels. LP intensity and the state of antioxidant system was evaluated by blood catalase, superoxide dismutase (SOD) and malonic aldehyde (MDA) levels.

Histological examination was carried out by light microscopy, hematoxylin-eosin staining, magnification 20 \times . A different degree of severity of morphological changes in the experimental groups was revealed. All experimental groups share signs of fatty degeneration of hepatocytes.

All the results were statistically processed with the help of SPSS for Windows 13.0 package. All the resulting data are presented as mean \pm mean error ($M \pm SE$). Chalmogorov–Smirnov criterion was used to determine the character of data distribution. Student *t*-criterion was used to compare the mean values of independent samples in case of normal distribution and Mann–Whitney *U*-criterion — in case of distribution different from normal. Dispersion ANOVA analysis was used to compare mean values of dependent samples (in case of normal distribution); $p < 0.05$ (95% or higher probability) was considered to be valid difference level which is standard for biomedical experiments.

RESULTS AND DISCUSSION

The lethality rate can be used as an integral parameter for the assessment of pathologic process severity and the intensity of the studied models. The high-carb diet (60% of fructose by mass) saturated with lipids caused fast development of pathologic processes in cardiovascular system yielding 32% lethality rate by the end of the experiment (37th day). The exact cause of death (acute cardiovascular insufficiency) with minimum changes of internal organs was substantiated only in two out of 14 deceased animals from “Steatohepatitis” group. “Drinking” model of NAFLD causes slower moderate changes of liver functioning (NAS). Therefore, two deaths in this group must rather be due to individual peculiarities than directly associated with hepatic lesion.

The assessment of biochemical blood parameters of experimental animals characterizing the state of the liver also confirms the validity of fructose-induced NAFLD model. Considerable discrepancy in the dynamics of these parameters between groups with different severity of the process was

revealed. Hepatic functions in “Steatohepatitis” group were much deeper impaired than in “Liver Steatosis” one: pigment and lipid metabolism disorders as well as cytolytic and cholestatic syndrome and hyperhomocysteinemia in the former group were much more severe than in the latter.

Starting from day 21st the animals from “Steatohepatitis” group displayed total bilirubin blood plasma concentration increase due to direct bilirubin fraction that demonstrated a valid constant increment during the entire experiment ($p < 0.01$). This increment appears to reflect a progressive hepatic dysfunction alongside steatohepatitis development. The absence of statistically valid parallel increase of total bilirubin blood concentration during the entire experiment in comparison to control group ($p = 0.363$) confirms this thesis.

Liver steatosis unlike steatohepatitis had caused moderate impairment of pigment metabolism with slow but reliable total bilirubin blood concentration increase ($p = 0.045$) without substantial fluctuations of direct bilirubin concentration testifying to mild hepatocytes dysfunction development.

BP blood levels in “Steatohepatitis” group demonstrated a reliable moderate increase in comparison with the control group ($p < 0.001$) which is a cholestatic syndrome biochemical marker. Glucose levels in “Steatohepatitis” group grew slowly during the experiment and demonstrated a valid difference with control ($p = 0.015$), while Glu levels in “Liver Steatosis” group did not differ statistically from those in the control group. (Fig. 1). Homocysteine blood concentration increase, an important hepatic and endothelial dysfunction marker was statistically valid in “Steatohepatitis” group ($p = 0.001$) but not in “Liver steatosis” one.

Fatty liver dystrophy in both experimental models assessed in the present study is based on profound metabolic disorder with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. (Fig. 2) Total cholesterol blood concentration in “Steatohepatitis” group increased considerably in comparison to control from the very beginning of the experiment ($p < 0.001$) with a parallel even more substantial rise of TAG blood levels ($p < 0.001$); TAG/TC ratio increasing from 0.53 on day 21 up to 9.79 on the 37th day (TAG/TC ratio in control group was 0.52).

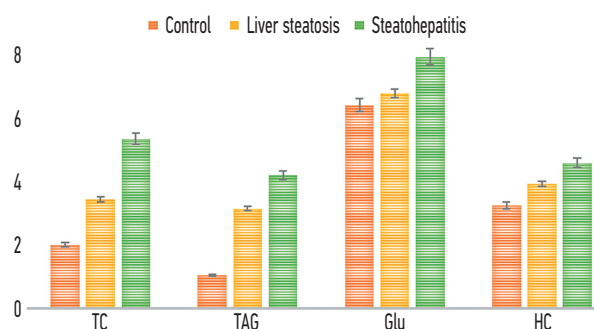


Fig. 1. Total cholesterol (TC), triacylglycerides (TAG), glucose (Glu) and homocysteine (HC) level changes (mmol/L) in rats with liver steatosis and steatohepatitis.

Рис. 1. Динамика уровней общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), глюкозы и гомоцистеина (Нс) у крыс с неалкогольным стеатозом и стеатогепатитом (ммоль/л)

The rats in “Liver steatosis” group also demonstrated an increase of TC and TAG blood levels. (Fig. 2) However, the increase was slower and not as high as in “Steatohepatitis” group (TC: $p = 0.003$; TAG: $p = 0.002$). TAG/TC ratio in this group changed from 0.46 on day 21 to 0.67 on the 37th day of the experiment.

The analysis of data on the activity of cellular enzymes characterizing cytolytic liver impairment in blood of animals with steatohepatitis (ALT and AST) had revealed a synchronous reliable increase reaching a statistically valid level of difference in comparison to the control group from the very beginning of the experiment (ALT: $p < 0.01$; AST: $p < 0.01$), with a continuous increment during the entire experiment. (Fig. 2)

Hepatic transaminases activity in “Liver steatosis” group demonstrated a slow increase. It was only on the 37th day that they have reached statistically valid difference from the control group (ALT: $p = 0.001$; AST: $p = 0.002$). Cytolytic syndrome intensity in case of steatosis was much lower which was confirmed by a lower ALT and AST level in the animals of this group in comparison with “Steatohepatitis” group (AST level lower by 8.5 IU/l ($p = 0.011$), ALT level — 13.4 IU/l ($p = 0.004$)). (Fig. 1) This fact confirms validity of two chosen NAFLD models of varying severity.

LDG blood levels in “Steatohepatitis” group demonstrated a reliable moderate increase ($p < 0.001$). LDG blood levels in “Liver steatosis” group did not substantially differ from those of the control animals. Comparison of mean LDG blood levels in “Steatohepatitis” and “Liver steatosis” groups revealed that LDG values in rats with liver steatosis were reliably lower by 13.4 IU/l than in the animals with steatohepatitis ($p = 0.026$).

Serious metabolic disorders accompanying the development of NAFLD in experimental animals were reflected by biochemical blood plasma changes causing lipid peroxidation and considerable antioxidant system depression. These disorders were represented by a progressive increase of MDA blood concentration in both NAS and NASH models with a parallel decrease of basic antioxidant system enzymes activity (catalase, SOD). (Table 1)

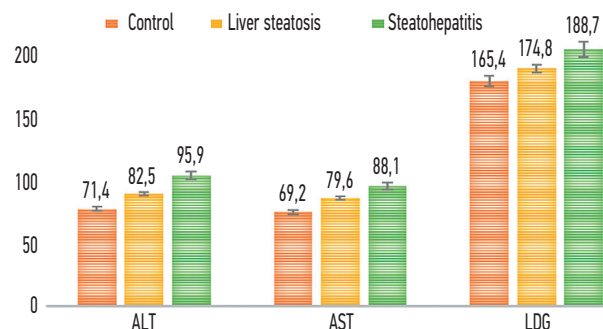


Fig. 2. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and lactate dehydrogenase (LDG) level changes (IU/l) in rats with liver steatosis and steatohepatitis.

Рис. 2. Динамика уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у крыс с неалкогольным стеатозом и стеатогепатитом (МЕ/л)

Table 1. Antioxidant system enzymes activity and peroxidation intensity in rats with two NAFLD models ($M \pm SE$)**Таблица 1.** Антиоксидантная система и активность перекисного окисления липидов у крыс при моделировании НАЖБП различной степени тяжести ($M \pm SE$)

Groups	Day of the experiment	n	Biochemical parameters		
			SOD, IU/ml	Catalase, mmol/L	MDA, mmol/L
Control	0	12	6,8±0,10	0,18±0,01	10,3±0,14
	21	12	5,9±0,191	0,15±0,01	16,6±1,441
"Steatohepatitis"	28	10	5,7±0,151	0,11±0,011	23,1±2,081
	37	12	4,9±0,231	0,09±0,011	31,8±3,631
	21	15	6,2±0,26	0,15±0,01	14,5±0,74
"Liver steatosis"	28	15	5,9±0,071	0,15±0,01	17,9±0,901
	37	16	5,5±0,101	0,13±0,011	19,9±0,281,2

Note. *Difference from control is valid ($p < 0.05$); **difference from "Steatohepatitis" is valid ($p < 0.05$).

Примечание. Разница с контролем достоверна ($p < 0,05$); **разница со «стеатогепатитом» достоверна ($p < 0,05$).

MDA blood concentration in "Steatohepatitis" group grew quickly and reliably ($p < 0.001$) from the very beginning of the experiment reflecting increased lipid peroxidation (table 1). The intensity of LP in the rats from "Liver steatosis" group was way lower than in the animals with NASH: MDA blood concentrations in rats with NAS grew slowly but by the end of the study (day 37) MDA mean value statistically higher by 9,6 mmol/l than in the control group ($p = 0.001$) although lower by 11,9 mmol/l than in rats with NASH ($p = 0.001$).

Parallel to lipid peroxidation activation in both experimental groups basic antioxidant system enzymes (SOD and catalase) considerably decreased their activity. SOD blood activity in "Steatohepatitis" group demonstrated a precipitous drop ($p < 0.001$) with a synchronous decrease of blood catalase concentration from the very beginning of the experiment ($p = 0.001$).

The same enzymes' blood activity in "Liver steatosis" group decreased slower (SOD: at 28th day ($p = 0.002$); catalase: at day 37th ($p = 0.009$)) and not as substantial.

In the experimental group "Liver steatosis", large droplet fatty degeneration is observed, which is characterized by the presence of large lipid droplets in the cytoplasm of hepatocytes with a displacement of the nucleus to the cell periphery. (Fig. 3)

Signs of liver tissue degeneration are most pronounced in the "Steatohepatitis". (Fig. 4) Signs of balloon dystrophy, apoptosis of hepatocytes are noticeable in comparison with the control (Fig. 5) and the "Liver steatosis" group. Small droplet fatty degeneration was revealed: there are a lot of small lipid droplets in hepatocytes, the nucleus is located in the center of the cell. Hepatocytes are also found in a state of balloon dystrophy. Focal centrilobular necrosis often

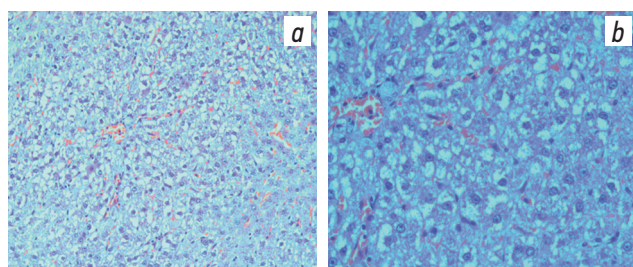


Fig. 3. Histological changes in "Liver steatosis": a, hematoxylin-eosin 10×; b, hematoxylin-eosin 40×.

Рис. 3. Гистологические изменения в группе «Стеатоз», окраска гематоксилином и еозином: а — ×10; б — ×40.

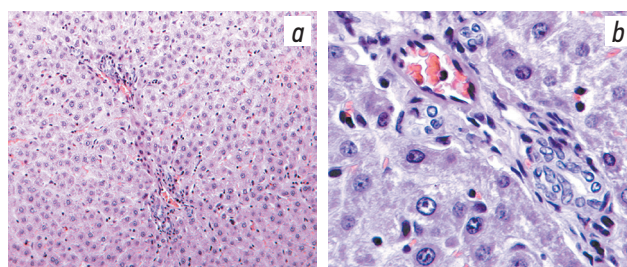


Fig. 4. Histological changes in "Steatohepatitis": a, hematoxylin-eosin, 10×; b, hematoxylin-eosin, 40×.

Рис. 4. Гистологические изменения в группе «Стеатогепатит», окраска гематоксилином и еозином: а — ×10; б — ×40.

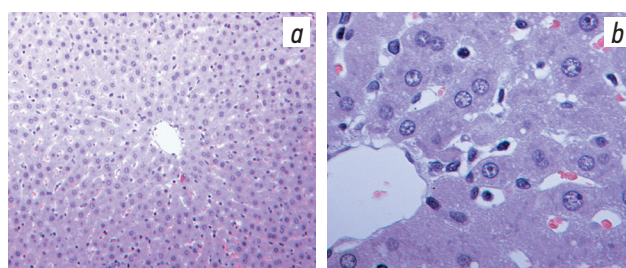


Fig. 5. Histological changes in Control group: a, hematoxylin-eosin, 10×; b, hematoxylin-eosin, 40×.

Рис. 5. Гистологические изменения в группе «Контроль», окраска гематоксилином и еозином: а — ×10; б — ×40.

develops with small droplet steatosis. Hyaline bodies of Mallory are detected with different frequency. The inflammatory infiltrate inside the lobules contains neutrophils, lymphocytes, and histiocytes.

The used models of steatosis and steatohepatitis were characterized by the development of fatty liver in experimental animals, bilirubinemia, cholesterolemia, activation lipid peroxidation and suppression of antioxidant mechanisms, cytolytic and cholestatic syndromes. The severity of metabolic disorders depended on the severity of the disease being modeled.

The applied high-carbohydrate (60% fructose of the total feed mass — the “Steatohepatitis” group) and lipid-rich diet leads to the rapid formation of pathological processes (5 weeks) compared to other models used [14–16]. However, there is a formation of serious pathological conditions of the cardiovascular system and liver of rats, which is confirmed by 30% lethality of animals at the time of completion of the study (day 37). No mortality has been reported in studies by other authors [17–19].

Analysis of the activity of markers of the cytolytic syndrome in the blood of experimental animals (ALT and AST) revealed the fact of a simultaneous, moderate increase in their activity, which was significantly pronounced in groups with steatohepatitis (by 34.3% and 27.3%, respectively). In studies by other authors, high levels of ALT and AST in the experimental groups were similar to our data [20–23].

It is believed that the pathogenesis of NAFLD is based on a severe imbalance of lipid metabolism with the formation of hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia [24, 25]. In our studies, on the 37th day of observation, the level of TG in the Steatohepatitis group became 300% higher than in the Control group. This is somewhat higher than in the experiment by Ackerman Z. [17]: on the 35th day of observations, the indicator increased by 223%. The TC level increased by 167% by the end of the experiment, while in the studies of the same author this indicator increased by 89% [17].

Metabolic disorders of the animal body accompanying the development of NAFLD in our studies lead to a decrease in the activity of the antioxidant system of the body and activation of LPO [26]. This is reflected in a progressive increase in the level of MDA in the blood of rats in both models of NAFLD and a decrease in the content of the main antioxidant enzymes (catalase, SOD), which is comparable with the results of studies by other authors [27]. Pereira et al. and Mendez et al. a significant decrease in the level of antioxidant enzymes SOD and catalase was also observed against the background of NAFLD [28].

CONCLUSIONS

Both of the studied NAFLD models caused disorders of hepatobiliary, endocrine and cardiovascular systems. The intensity of these disorders proved to depend on the severity of the model utilized and was maximum in case

of the toughest one (60% of fructose in diet — “Steatohepatitis”) and less grave in case of a lighter model (10% fructose solution instead of drinking water — “Liver steatosis”).

High enough lethality rates in both NAFLD models confirm adequate severity of both as well as direct correlation of dysmetabolic changes and compensatory mechanisms’ disorders.

Hepatic functions proved to be impaired in rat steatohepatitis model to a much greater extent than in case of liver steatosis; this difference was manifested in more serious symptoms of pigment and lipid metabolism disorders, cytolytic and cholestatic syndromes, substantial lipid peroxidation activation and antioxidant system depression.

The results of the study confirm the validity of choice of NAFLD models varying in severity. The data yielded by these experiments can be adequately extrapolated on human pathology for they reflect all components of NAFLD (hypercholesterolemia, insulin-resistance, metabolic syndrome).

The present study also demonstrates appropriateness of NAFLD biochemical markers (ALT, AST, TProtein, TAG, MDA, SOD) for determination of the disease severity (NAS or NASH) and timely diagnostics and treatment of metabolic disorders.

ADDITIONAL INFO

Authors’ contributions. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University (No. 09/04 dated 2022 Feb 11).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (№ 09/04 от 11.02.2022).

REFERENCES

- Yoneda M, Imajo K, Takahashi H, et al. Rodent models of nonalcoholic fatty liver disease (non-alcoholic steatohepatitis). *Int J Mol Sci*. 2013;14(11):21833–21857. doi: 10.3390/ijms141121833
- Cherashina EA, Petrenko LV, Evstigneeva AY. Non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnostics, treatment. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2014;(1):35–46. EDN: QKICIT
- Brus TV, Vasiliev AG, Trashkov AP. The main biochemical markers of non-alcoholic fatty liver disease of various severity (experimental study). *Pathological physiology and experimental therapy*. 2022;66(1):44–51 (In Russ.) doi: 10.25557/0031-2991.2022.01.44-51 EDN: OOMRKU
- Brus TV, Kalinina AA, Bannova AA, et al. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on reproductive function in an experiment. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2024;15(1):37–44. doi: 10.17816/PED15137-44 EDN: HXADVS
- Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:161–166. doi: 10.21037/tgh.2019.09.08
- Drapkina OM, Gatsolayeva DS, Ivashkin VT. Nonalcoholic fatty liver disease as a component of metabolic syndrome. *Russian medical news*. 2010;15(2):72–78. EDN: MLHZDB
- Brunt EM, Wong VW, Nobili V, et al. Non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15080. doi: 10.1038/nrdp.2015.80
- Rinella ME. Non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(22):2263–2273. doi: 10.1001/jama.2015.5370
- Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):205–214. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.001
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Chronic heart failure (CHF). *Journal of Heart Failure*. 2017;18(1):3–40. doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346. EDN: YHVIOF
- Schwarz JM, Noworolski SM, Wen MJ, et al. Effect of a high-fructose weight-maintaining diet on lipogenesis and liver fat. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2015;100(6):2434–2442. doi: 10.1210/jc.2014-3678
- Komshilova KA, Troshina EA. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: metabolic risks and their correction. *Obesity and metabolism*. 2015;12(2):35–39. doi: 10.14341/omet2015234-38 EDN: UHHUWX
- Trashkov AP, Brus TV, Vasiliev AG, et al. Red blood indicators' dynamics in rats with non-alcoholic fatty liver disease and possibilities of its correction. *Clinical Pathophysiology*. 2017;23(3):66–72. EDN: YPKUDT
- Haddad Y, Vallerand D, Braut A, Haddad PS. Antioxidant and hepatoprotective effects of silibinin in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:nep164. doi: 10.1093/ecam/nep164
- Lieber CS, Leo MA, Mak KM, et al. Model of non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):502–509. doi: 10.1093/ajcn/79.3.502
- Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease — a global public health perspective. *J Hepatol*. 2019;70(3):531–544. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033
- Ackerman Z, Oron-Herman M, Grozovski M, et al. Fructose-induced fatty liver disease hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. *Hypertension*. 2005;45(5):1012–1018. doi: 10.1161/01.HYP.0000164570.20420.67
- Flessa CM, Nasiri-Ansari N, Kyrou I, et al. Genetic and Diet-Induced Animal Models for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Research. International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(24):15791. doi: 10.3390/ijms232415791
- Winkler TW, Gunther F, Holler S, et al. A joint view on genetic variants for adiposity differentiates subtypes with distinct metabolic implications. *Nat Commun*. 2018;9(1):1946. doi: 10.1038/s41467-018-04124-9
- Asgharpour A, Cazanave SC, Pacana T, et al. A diet-induced animal model of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular cancer. *J Hepatol*. 2016;65(3):579–588. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.005
- Baumgardner J, Shankar K, Hennings L, et al. A new model for non-alcoholic steatohepatitis in the rat utilizing total enteral nutrition to overfeed a high-polyunsaturated fat diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(1):27–38. doi: 10.1152/ajpgi.00296.2007
- Dela Peña A, Leclercq I, Field J, et al. NF-kappaB activation, rather than TNF, mediates hepatic inflammation in a murine dietary model of steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1663–1674. doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.004
- Fan J-G, Qiao L. Commonly used animal models of non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009;8(3):233–240.
- Anstee QM, Goldin RD. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research. *Int J Exp Pathol*. 2006;87(1):1–16. doi: 10.1111/j.0959-9673.2006.00465.x
- Larter C, Yeh M. Animal models of non-alcoholic steatohepatitis: getting both pathology and metabolic context right. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(11):1635–1648. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05543.x
- Wang Y, Ausman L, Greenberg A, et al. Non-alcoholic steatohepatitis induced by a high-fat diet promotes diethylnitrosamine-initiated early hepatocarcinogenesis in rats. *Int J Cancer*. 2009;124(3):540–546. doi: 10.1002/ijc.23995
- Gao D, Wei C, Chen L, et al. Oxidative deoxyribonucleic acid. damage and deoxyribonucleic acid repair enzyme expression are inversely related in murine models of fatty liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;287(5):1070–1077. doi: 10.1152/ajpgi.00228.2004
- Da Silva Pereira EN, Silveiras RR, Ilacqua Flores EE, et al. Hepatic microvascular dysfunction and increased advanced glycation end products are components of non-alcoholic fatty liver disease. *PLOS One*. 2017;6(12):0179654. doi: 10.1371/journal.pone.0179654

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Yoneda M., Imajo K., Takahashi H., et al. Rodent models of nonalcoholic fatty liver disease (non-alcoholic steatohepatitis) // *Int J Mol Sci*. 2013. Vol. 14, N 11. P. 21833–21857. doi: 10.3390/ijms141121833
- Черкашина Е.А., Петренко Л.В., Евстигнеева А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2014. № 1. С. 35–46. EDN: QKICIT
- Брус Т.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. Основные биохимические маркеры при неалкогольной жировой болезни печени различной степени тяжести (экспериментальное исследование) // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022. Т. 66, № 1. С. 44–51 doi: 10.17816/PED15137-44 EDN: HXADVS
- Брус Т.В., Калинина А.А., Баннова А.В., и др. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на репродуктивную функ-

цию в эксперименте // Педиатр. 2024. Т. 15, № 1. С. 37–44. doi: 10.17816/PED15137-44 EDN: HXADVS

5. Mitra S., De A., Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver diseases // *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020. Vol. 5. P. 161–166. doi: 10.21037/tgh.2019.09.08

6. Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома // *Российские медицинские вести*. 2010. Т. 15, № 2. С. 72–78. EDN: MLHZDB

7. Brunt E.M., Wong V.W., Nobili V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease // *Nat Rev Dis Primers*. 2015. Vol. 1. ID 15080. doi: 10.1038/nrdp.2015.80

8. Rinella M.E. Non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review // *JAMA*. 2015. Vol. 313, N 22. P. 2263–2273. doi: 10.1001/jama.2015.5370

9. Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world // *Clin Liver Dis*. 2016. Vol. 20, N 2. P. 205–214. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.001

10. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // *Журнал сердечная недостаточность*. 2017. Т. 18, № 1. С. 3–40. doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346. EDN: YHVIOF

11. Schwarz J.M., Noworolski S.M., Wen M.J., et al. Effect of a high-fructose weight-maintaining diet on lipogenesis and liver fat // *J Clin Endocrinol Metabol*. 2015. Vol. 100, N 6. P. 2434–2442. doi: 10.1210/jc.2014-3678

12. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция // *Ожирение и метаболизм*. 2015. Т. 12, № 2. С. 35–39. doi: 10.14341/omet2015234-38 EDN: UHHUWX

13. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г., и др. Динамика показателей красной крови у крыс с неалкогольной жировой болезнью печени и возможности ее коррекции // *Клиническая патофизиология*. 2017. Т. 23, № 3. С. 66–72. EDN: YPKUDT

14. Haddad Y., Vallerand D., Brault A., Haddad P.S. Antioxidant and hepatoprotective effects of silibinin in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis // *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011. Vol. 2011. ID nep164. doi: 10.1093/ecam/nep164

15. Lieber C.S., Leo M.A., Mak K.M., et al. Model of non-alcoholic steatohepatitis // *Am J Clin Nutr*. 2004. Vol. 79, N 3. P. 502–509. doi: 10.1093/ajcn/79.3.502

16. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease — a global public health perspective // *J Hepatol*. 2019. Vol. 70, N 3. P. 531–544. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033

17. Ackerman Z., Oron-Herman M., Grozovski M., et al. Fructose-induced fatty liver disease hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction // *Hypertension*. 2005. Vol. 45, N 5. P. 1012–1018. doi: 10.1161/01.HYP.0000164570.20420.67

18. Flessa C.M., Nasiri-Ansari N., Kyrou I., et al. Genetic and Diet-Induced Animal Models for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) // *Research. International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23 N 24: ID 15791. doi: 10.3390/ijms232415791

19. Winkler T.W., Gunther F., Hollerer S., et al. A joint view on genetic variants for adiposity differentiates subtypes with distinct metabolic implications // *Nat Commun*. 2018. Vol. 9, N 1. ID 1946. doi: 10.1038/s41467-018-04124-9

20. Asgharpour A., Cazanave S.C., Pacana T., et al. A diet-induced animal model of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular cancer // *J Hepatol*. 2016. Vol. 65, N 3. P. 579–588. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.005

21. Baumgardner J., Shankar K., Hennings L., et al. A new model for non-alcoholic steatohepatitis in the rat utilizing total enteral nutrition to overfeed a high-polyunsaturated fat diet // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008. Vol. 294, N 1. P. 27–38. doi: 10.1152/ajpgi.00296.2007

22. Dela Peña A., Leclercq I., Field J., et al. NF-kappaB activation, rather than TNF, mediates hepatic inflammation in a murine dietary model of steatohepatitis // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 129, N 5. P. 1663–1674. doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.004

23. Fan J.-G., Qiao L. Commonly used animal models of non-alcoholic steatohepatitis // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009. Vol. 8, N 3. P. 233–240.

24. Anstee Q.M., Goldin R.D. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research // *Int J Exp Pathol*. 2006. Vol. 87, N 1. P. 1–16. doi: 10.1111/j.0959-9673.2006.00465.x

25. Larter C., Yeh M. Animal models of non-alcoholic steatohepatitis: getting both pathology and metabolic context right // *J Gastroenterol Hepatol*. 2008. Vol. 23, N 11. P. 1635–1648. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05543.x

26. Wang Y., Ausman L., Greenberg A., et al. Non-alcoholic steatohepatitis induced by a high-fat diet promotes diethylnitrosamine-initiated early hepatocarcinogenesis in rats // *Int J Cancer*. 2009. Vol. 124, N 3. P. 540–546. doi: 10.1002/ijc.23995

27. Gao D., Wei C., Chen L., et al. Oxidative deoxyribonucleic acid damage and deoxyribonucleic acid repair enzyme expression are inversely related in murine models of fatty liver disease // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004. Vol. 287, N 5. P. 1070–1077. doi: 10.1152/ajpgi.00228.2004

28. Da Silva Pereira E.N., Silveiras R.R., Ilacqua Flores E.E., et al. Hepatic microvascular dysfunction and increased advanced glycation end products are components of non-alcoholic fatty liver disease // *PLoS One*. 2017. Vol. 6, N 12. ID 0179654. doi: 10.1371/journal.pone.0179654

AUTHORS' INFO

***Tatiana V. Brus**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0001-7468-8563; eLibrary SPIN: 9597-4953; e-mail: bant.90@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

***Татьяна Викторовна Брус**, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0001-7468-8563; eLibrary SPIN: 9597-4953; e-mail: bant.90@mail.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFO

Andrei G. Vasiliev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a Course in Immunology, Saint Petersburg State Pediatric University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Anna V. Vasilieva, Assistant Professor, Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 5333-0144; e-mail: anvalvasileva@yandex.ru

Sarng S. Pyurveev, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Research Associate, Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Rodion V. Korablev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 4969-6038; e-mail: rodion.korablev@gmail.com

Anastasiya V. Bannova, 2nd year student of 1st medical faculty, S.I. Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; ORCID: 0009-0007-6867-9477; eLibrary SPIN: 2034-8324; e-mail: bannova06@list.ru

Irina I. Mogileva, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Foreign Languages with courses in Russian and Latin, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: fln43@mail.ru

Mariya Yu. Daineko, Senior Lecturer, Department of Foreign Languages with courses in Russian and Latin, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 4188-3230; e-mail: aspirantura@gpmu.org

Vladimir A. Evgrafov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics named after Professor V.I. Gordееv, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: psh_k@mail.ru

Natalia A. Nudelman, Senior Lecturer, Department of Foreign Languages with courses in Russian and Latin, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 5386-8740

ОБ АВТОРАХ

Андрей Глебович Васильев, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Анна Валентиновна Васильева, ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 5333-0144; e-mail: anvalvasileva@yandex.ru

Сарнг Саналович Пюрвеев, ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; научн. сотр. отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Родион Владимирович Кораблев, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 4969-6038; e-mail: rodion.korablev@gmail.com

Анастасия Викторовна Баннова, студентка 2-го курса 1-го медицинского факультета, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГБОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; ORCID: 0009-0007-6867-9477; eLibrary SPIN: 2034-8324; e-mail: bannova06@list.ru

Ирина Ивановна Могилева, канд. фил. наук, доцент, заведующая кафедрой иностранных языков с курсами русского и латинского языков, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: fln43@mail.ru

Мария Юрьевна Дайнеко, старший преподаватель кафедры иностранных языков с курсами русского и латинского языков, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 4188-3230; e-mail: aspirantura@gpmu.org

Владимир Аркадьевич Евграфов, канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. проф. В.И. Гордеева, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: psh_k@mail.ru

Наталья Анатольевна Нудельман, старший преподаватель кафедры иностранных языков с курсами русского и латинского языков, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 5386-8740

AUTHORS' INFO

Iren L. Galfanovich, Senior Lecturer, Department of Foreign Languages with courses in Russian and Latin, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Lyudmila M. Tyumina, Senior Lecturer, Department of Foreign Languages with courses in Russian and Latin, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;
eLibrary SPIN: 8706-0338

ОБ АВТОРАХ

Ирен Львовна Гальфанович, старший преподаватель кафедры иностранных языков с курсами русского и латинского языков, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Людмила Михайловна Тюмина, старший преподаватель кафедры иностранных языков с курсами русского и латинского языков, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 8706-0338

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED16179-87>

EDN: STJAZE

Особенности динамики компонентного состава тела у курсантов военного вуза с различным типом эмоционального интеллекта

И.В. Гайворонский¹⁻³, А.А. Семенов^{1,2}, В.В. Криштоп¹, А.В. Анисин¹¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Эмоциональный интеллект играет важную роль в карьере военных специалистов, в том числе благодаря формированию стереотипов поведения, адекватных образовательному процессу. Формирование эмоционально-волевой сферы происходит в неразрывной связи с физическим развитием курсантов обоего пола как онтогенетически, так и в рамках образовательной и нравственно-воспитательной программы военного вуза.

Цель — выявить особенности динамики компонентного состава тела курсантов военного вуза с разным уровнем эмоционального интеллекта.

Материалы и методы. Обследована связанная выборка из 387 курсантов мужского пола и 27 курсантов женского пола, в которую вошли абитуриенты и курсанты 2-го и 6-го курсов обучения. Измерение компонентного состава тела проводили с помощью анализатора компонентного состава тела Tanita MC-780 MA. Уровень интегративного показателя эмоционального интеллекта определялся с использованием опросника Н. Холла.

Результаты. Результаты исследования демонстрируют постоянный рост интегративного показателя эмоционального интеллекта как у юношей, так и у девушек при обучении в военном вузе. Абитуриенты военного вуза с высоким эмоциональным интеллектом характеризуются меньшими показателями жировой массы и висцерального жира. Эта корреляция сохраняется на всем протяжении обучения. По мере обучения появляются также достоверные различия по мышечной массе. У девушек различия, связанные с особенностями компонентного состава тела, более выражены, чем у юношей.

Заключение. Абитуриенты военного вуза с высоким эмоциональным интеллектом характеризуются меньшими показателями жировой массы и висцерального жира. Эти особенности сохраняются на всем протяжении обучения. Мы предполагаем, что эти особенности могут быть связаны с изменениями режимов питания и физической подготовки военнотружущих. Продемонстрированные закономерности определяют важность мониторинга показателей эмоционального интеллекта в комплексе с мероприятиями, направленными на гармоничное физическое развитие курсантов военного вуза.

Ключевые слова: военный вуз; динамика; компонентный состав тела; курсанты; эмоциональный интеллект.

Как цитировать

Гайворонский И.В., Семенов А.А., Криштоп В.В., Анисин А.В. Особенности динамики компонентного состава тела у курсантов военного вуза с различным типом эмоционального интеллекта // Педиатр. 2025. Т. 16. № 1. С. 79–87. DOI: 10.17816/PED16179-87 EDN: STJAZE

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED16179-87>

EDN: STJAZE

Features of the dynamics of component composition of the body in military university cadets with different types of emotional intelligence

Ivan V. Gaivoronsky¹⁻³, Aleksey A. Semenov^{1,2}, Vladimir V. Chrishtop¹, Aleksey V. Anisin¹¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;³ Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Emotional intelligence plays an important role in the career of military specialists, including through the formation of behavioral stereotypes that are adequate to the educational process. The formation of the emotional-volitional sphere occurs in inextricable connection with the physical development of cadets of both sexes, both ontogenetically and within the framework of the educational and moral educational program of a military university.

AIM: The aim of the study is to identify the features of the dynamics of the component composition of the body of military university cadets with different levels of emotional intelligence.

MATERIALS AND METHODS: A linked sample of 387 male and 27 female cadets was examined. Applicants and cadets of 2 and 6 years of study were examined. Body composition measurements were carried out using a Tanita MC-780 MA body composition analyzer. The level of the integrative indicator of emotional intelligence was determined using the N. Hall questionnaire.

RESULTS: The results of the study demonstrate a constant increase in the integrative indicator of emotional intelligence in both boys and girls when studying at a military university. Military university applicants with high emotional intelligence are characterized by lower levels of fat mass and visceral fat. This correlation persists throughout training. Also, as training progresses, significant differences in muscle mass appear. In girls, differences associated with the characteristics of the component composition of the body are more pronounced than in boys.

CONCLUSIONS: applicants to a military university with high emotional intelligence are characterized by lower levels of fat mass and visceral fat. These features are maintained throughout the training. We assume that these features may be associated with changes in the nutritional habits and physical training regimen of military personnel. The demonstrated patterns determine the importance of monitoring indicators of emotional intelligence in combination with activities aimed at the harmonious physical development of military university cadets.

Keywords: military university; dynamics; body composition; cadets; emotional intelligence.

To cite this article

Gaivoronsky IV, Semenov AA, Chrishtop VV, Anisin AV. Features of the dynamics of component composition of the body in military university cadets with different types of emotional intelligence. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(1):79–87. DOI: 10.17816/PED16179-87 EDN: STJAZE

ОБОСНОВАНИЕ

Концепция индекса интеллекта (IQ) была сформулирована 40 лет назад и получила настолько широкое распространение, что некоторое время существовал консенсус, согласно которому считали, что IQ определяет до 80% карьерного успеха. Впоследствии исследования показали, что IQ влияет на успешность человека только с вероятностью от 4 до 25%, а эмоциональный интеллект (ЭИ) — до 80% [8]. Несмотря на то что эти данные подвергались научной критике рядом работ прошлого десятилетия [16], сейчас в армии США считается желательным проводить отбор на военную медицинскую службу соискателей с высокими показателями ЭИ [18]. Профессиональная деятельность офицера, бесспорно, носит эмоциогенный характер, обусловленный высокой степенью напряженности и ответственности, активными межличностными взаимодействиями, существующими в рамках специфических субординационных норм. Это предполагает высокий уровень умений и навыков эмоционально-волевой регуляции: эмпатии, эмоциональной сдержанности, уравновешенности, коммуникативной толерантности, эмоциональной устойчивости и др., которые принято считать компонентами ЭИ [6, 15]. Формирование эмоционально-волевой сферы происходит в неразрывной связи с физическим развитием курсанта, как онтогенетически, так и в рамках образовательной и нравственно-воспитательной программы военного вуза.

Цель исследования — выявить особенности динамики компонентного состава тела курсантов военного вуза с разным уровнем эмоционального интеллекта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили курсанты мужского пола военного вуза (ввуза) в возрасте от 17 до 23 лет (1–6 курсы) и девушки-курсанты от 17 до 23 лет (1–6 курсы). Более старшие обследуемые (имеющие среднее профессиональное образование, прошедшие службу по призыву и т. д.) исключались из исследуемой когорты. Изучена связанная выборка (динамическое наблюдение одних и тех же лиц): 387 курсантов мужского пола и 27 женского пола, проходивших обучение в период с 2017 по 2023 г. Исследование осуществлялось с соблюдением принципов добровольности, прав и свобод личности, гарантированных ст. 21 и 22 Конституции Российской Федерации. Все они были обследованы до начала обучения на 1-м курсе (абитуриенты) в августе 2017 г., в конце 2-го и 6-го курса обучения. Поскольку у курсантов мужского пола первые четыре года обучения соответствуют юношескому периоду, а последние 2 года — I зрелому периоду развития организма, то выбранные временные точки позволили нам оценить адаптацию к обучению (при сравнении показателей абитуриентов с результатами 2-го года обучения) и адаптацию (на основании сравнения с результатами 6-го года обучения в ввузе) [3]. У девушек первые

три года обучения относятся к юношескому периоду жизни — девушки, а последние 3 года — к I зрелому периоду развития организма женщины.

Измерение компонентного состава тела проводили с помощью анализатора компонентного состава тела Tanita MC-780 MA. Лицензионное программное обеспечение анализатора позволяет автоматически оценить компонентный состав тела, содержание жировой, мышечной, костной масс, воды, биологический (метаболический) возраст, основной обмен, и экспортировать данные на персональный компьютер. Диапазон нормы также определяли с помощью приложения, входящего в комплект поставки оборудования.

Метаболический (биологический) возраст (MetaAge) — это условно определенный возраст организма, рассчитанный путем сравнения основного обмена, исследуемого со средним значением основного обмена его возрастной группы. Формулы для расчета метаболического возраста, а также средние значения показателей основного обмена у лиц разных возрастных групп, применяемые анализатором Tanita MC-780 MA, являются результатом разработок исследовательской группы корпорации Tanita (Tanita HQ, Япония)*. Уровень висцерального жира — это отложения жировой ткани в забрюшинном пространстве, брыжейках тонкой и толстой кишки, подбрюшинном пространстве, клетчатке органов малого таза, большом и малом сальниках. Показатели уровня висцерального жира принимают значения от 1 до 59 усл. ед., диапазон 1–12 определен как норма, диапазон 13–59 указывает на избыток висцерального жира [19].

Индекс массы тела, или индекс Кетле, (ИМТ) отображался автоматически на дисплее электронных весов (с ростомером) Soehnle 7831. В соответствии с данными литературы, индекс Кетле рассчитывается по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

Кроме определения компонентного состава тела обследования включали в себя оценку динамометрии кисти ведущей руки. При помощи кистевого динамометра определяли силу мышц кисти в деканьютонах. Испытуемые в положении стоя брали кистевой динамометр (ДМЭР-120), с допустимой погрешностью ± 2 даН, типа Матье–Коллена, стрелкой к ладони и, вытянув руку, с максимальной силой его сжимали. Продолжительность напряжения превышала 2 с. Замеры производили в положении стоя при отведении руки в сторону в строго горизонтальном положении, без рывков и изменения позиций частей тела и угла соответствующих суставов.

Эмоциональный интеллект (ЭИ) — это «способность человека узнавать эмоции, понимать намерения, мотивацию и желания других людей и свои собственные, а также способность управлять своими эмоциями и эмоциями

* tanita.eu [Электронный ресурс]. Tanita corporation. Technology. Understanding your measurements [дата обращения: 09.02.2024]. Режим доступа: <https://tanita.eu>

других людей в целях решения практических задач» [7]. Уровень интегративного показателя ЭИ определяли с использованием опросника EQ Николаса Холла [14].

Для статистической обработки полученных результатов исследования использовали программное обеспечение Microsoft Excel 2013. Математико-статистическое описание показателей курсантов осуществляли с помощью традиционных методов: расчета средних значений, определения среднеквадратического отклонения. Соответствие распределения нормальному оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Для оценки достоверности различий использовали *U*-тест Манна–Уитни, среди достоинств которого есть возможность применения для двух независимых совокупностей разной численности [1]. Это является еще одной из причин, почему в случае разной численности сравниваемых выборок, даже при подтверждении соответствия распределения нормальному, необходимо применить непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования демонстрируют постоянный рост интегративного показателя ЭИ как у юношей, так и у девушек при обучении в военном вузе (рис. 1). Если среди абитуриентов доля лиц с низким уровнем ЭИ составляла 20,6% среди юношей и 28,6% среди девушек, то к окончанию обучения в вузе лица с низким уровнем ЭИ среди исследуемой выборки отсутствовали. Именно снижением числа лиц с низким уровнем ЭИ обеспечивается рост ЭИ на первых двух годах обучения в вузе. У девушек в дальнейшем эта динамика сохраняется. Однако если у девушек доля лиц со средним уровнем ЭИ остается приблизительно одинаковой на всем протяжении обучения, составляя 60,3–62,1–57,8%, то у юношей рост числа лиц с высоким уровнем ЭИ на 6-м курсе дополняется уменьшением числа лиц со средним уровнем ЭИ с 53 до 48%.

Рост уровня ЭИ сопряжен с особенностями динамики компонентного состава тела (табл. 1). Общая жировая масса тела у лиц с высоким уровнем ЭИ достоверно

меньше. Повышаются показатели жировой ткани у лиц со средним уровнем ЭИ. Аналогичная динамика характерна для показателя висцерального жира. Половые особенности связаны с тем, что у девушек эта связь более выражена и разрыв между низкими показателями жировой массы лиц с высоким уровнем ЭИ и высокими показателями жировой массы лиц с низким уровнем ЭИ выражен сильнее как у абитуриентов, так и у обучающихся в вузе. Среди девушек абитуриенток с высокими показателями ЭИ жировая масса на 43% меньше ($p=0,018904$), чем у абитуриенток с низкими показателями ЭИ. У юношей этот показатель составляет только 17% ($p<0,0001$).

Мышечная масса как у юношей, так и у девушек абитуриентов не имеет достоверных различий при разном уровне ЭИ. Однако по мере прохождения обучения эта разница повышается, и на 6-м курсе мышечная масса курсантов с высоким ЭИ превосходит аналогичные показатели лиц со средним ЭИ на 7% ($p<0,0001$), а у девушек на 8% ($p=0,000020$). Аналогичная динамика характерна для ИМТ, различия между лицами с разным уровнем ЭИ не достоверны у абитуриентов и возрастают по мере прохождения обучения в вузе. ИМТ курсантов 6-го курса вуза составляет $24,45\pm 0,7$ кг/м² у лиц с высоким ЭИ и $26,65\pm 0,76$ кг/м² ($p<0,0001$) у лиц со средним ЭИ. У девушек этот показатель составляет $20,42\pm 0,58$ кг/м² и $24,19\pm 0,69$ кг/м² ($p=0,000016$) соответственно.

Особенности динамики биологического возраста, связанные с уровнем ЭИ, проявляются у юношей на 6-м курсе, а у девушек уже на 2-м курсе обучения в виде достоверно более низких значений этого показателя у юношей с высоким ЭИ, и девушек с высоким и средним ЭИ. Показатели динамометрии достоверно различаются у девушек абитуриенток, демонстрируя достоверно более высокие значения у лиц с высоким и в меньшей степени у лиц со средним уровнем ЭИ.

Эмоциональный интеллект играет системообразующую роль в развитии мотивирующей, оценочно-прогностической, рефлексивно-коррекционной, коммуникативной функций личности курсантов военных вузов [13]. Последнее, вероятно, обуславливает более адекватную

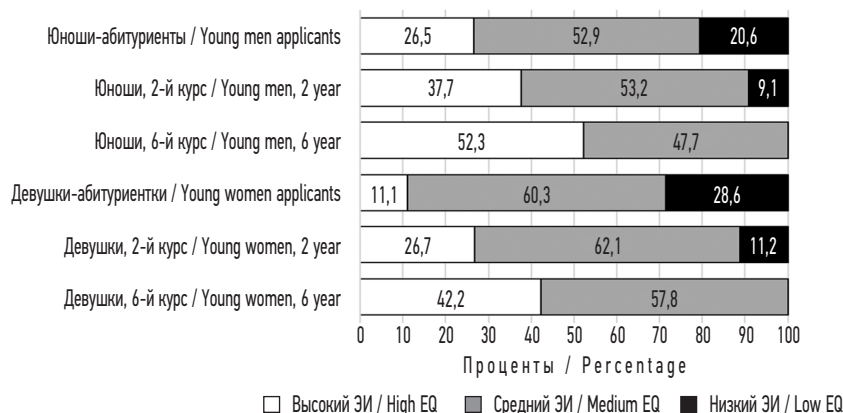


Рис. 1. Динамика доли лиц с разным уровнем эмоционального интеллекта (ЭИ) при обучении в вузе.

Fig. 1. Dynamics of the proportion of people with different levels of emotional intelligence (EQ) during studying at military university.

Таблица 1. Динамика основных показателей компонентного состава тела у лиц с разным уровнем эмоционального интеллекта (ЭИ)**Table 1.** Dynamics of the main parameters of body composition in individuals with different levels of emotional intelligence (EQ)

Показатель / Parameter	ЭИ / EQ	Юноши / Young men			Девушки / Young women		
		абит. / applic.	2-й курс / year	6-й курс / year	абит. / applic.	2-й курс / year	6-й курс / year
Жировая масса, кг / Fat mass, kg	Высокий / High	7,05±0,2	7,42±0,21 [#]	7,4±0,21*	8,14±0,23	8,46±0,24*	8,47±0,24*
	Средний / Medium	7,27±0,21	7,5±0,21 [#]	8,46±0,24 [#]	9,9±0,28	10,43±0,3 [#]	13,12±0,37 [#]
	Низкий / Low	8,24±0,24	8,14±0,23*	—	11,63±0,33*	10,86±0,31 [#]	—
Мышечная масса, кг / Muscle mass, kg	Высокий / High	58,89±1,31	63,64±1,41 [#]	68,15±1,5**	46,75±1,04	54,62±1,21 [#]	54,52±1,21*
	Средний / Medium	57,97±1,29	62,76±1,39 [#]	63,51±1,41	45,55±1,01	48,41±1,08**	50,38±1,12
	Низкий / Low	57,52±1,28	63,42±1,41 [#]	—	44,6±0,99*	52,36±1,16 [#]	—
Вода, кг / Water, kg	Высокий / High	45±1,29	47,54±1,36 [#]	47,99±1,37	31,18±0,89	35,79±1,02	31,47±0,9*
	Средний / Medium	45,23±1,29	47,09±1,35 [#]	46,25±1,32	32,61±0,93	32,34±0,92	36,81±1,05
	Низкий / Low	46,38±1,33	47,98±1,37	—	29,26±0,84*	34,38±0,98 [#]	—
Висцеральный жир, у. е. / Visceral fat, c. u.	Высокий / High	1,1±0,1*	1,4±0,1 [#]	1,4±0,1*	0,8±0,1	1,1±0,1 [#]	1,3±0,1**
	Средний / Medium	1,5±0,1	1,5±0,1	1,7±0,1 [#]	0,8±0,1	1,1±0,1 [#]	1,6±0,1 [#]
	Низкий / Low	1,6±0,1	1,5±0,1	—	1,6±0,1*	1,2±0,1 [#]	—
Основной обмен, кДж / Basal metabolism, kJ	Высокий / High	7922,8±176,1	8016,8±178,2	7964,8±177*	6003,9±133,4	6195,1±137,7	6182,3±137,4*
	Средний / Medium	7685,9±170,8	7929,1±176,2	7661,8±170,3 [#]	5923±131,6	5969,1±132,6	5703,4±126,7 [#]
	Низкий / Low	7883,2±225,2	8028,8±229,4	—	5510,5±157,4*	5479,5±156,6*	—
Индекс массы тела / Body mass index	Высокий / High	21,72±0,62	22,51±0,64	24,45±0,7**	19,41±0,55	22,17±0,63	20,42±0,58 [#]
	Средний / Medium	21,79±0,62	22,48±0,64	26,65±0,76 [#]	20,1±0,57	22,65±0,65 [#]	24,19±0,69 [#]
	Низкий / Low	21,92±0,63	22,58±0,65	—	20,36±0,58	22,47±0,64	—
Динамометрия кистевая, даН / Carpal dynamometry, daN	Высокий / High	40,96±1,17	44,04±1,26 [#]	50,3±1,44**	33,81±0,97	31,78±0,91 [#]	34,95±1,00**
	Средний / Medium	38,96±1,11	42,35±1,21 [#]	48,83±1,4 [#]	32±0,91	34,45±0,98 [#]	36,94±1,06 [#]
	Низкий / Low	40,46±1,16	43,59±1,25 [#]	—	25,69±0,73*	33,23±0,95 [#]	—
Метаболический возраст, годы / Metabolic age, years	Высокий / High	13,15±0,38	12,35±0,35 [#]	18,68±0,53 [#]	14,5±0,41	13,09±0,37 [#]	20,08±0,57**
	Средний / Medium	13,72±0,39	13,9±0,4*	21,59±0,62**	14,5±0,41	13,19±0,38 [#]	21,15±0,6 [#]
	Низкий / Low	13,38±0,38	12,62±0,36 [#]	—	14,5±0,41	15,5±0,44**	—

Примечание. *Различия с двумя остальными группами эмоционального интеллекта достоверны ($p < 0,05$); [#]различия с предшествующими показателями группы этого уровня эмоционального интеллекта достоверны ($p < 0,05$).

Note. *Differences with the other two groups of emotional intelligence are significant ($p < 0.05$); [#]differences with the previous indicators of the group of this level of emotional intelligence groups are significant ($p < 0.05$).

требованиям образовательного процесса стратегию поведения, приводящую к зафиксированному нами росту мышечной массы на старших курсах вуза. Это способствует тому, что ЭИ повышает жизнестойкость студентов за счет понимания своих эмоций и способности к управлению ими, а также убежденности, что все происходящее, независимо от того, как его оценивает студент, хорошее оно или плохое, идет ему на пользу, для расширения профессионального и жизненного опыта [4].

Сокращение и исчезновение доли лиц с низким уровнем ЭИ в период обучения в военном вузе, а также выраженный рост ЭИ на первых двух годах обучения, на наш взгляд, может быть обусловлен спецификой формирования мировоззрения военного специалиста, заложенной в систему нравственно-патриотического воспитания.

Девушки абитуриентки вуза — наиболее уязвимая категория со стороны нарушений физического развития [2, 17]. В нашем исследовании продемонстрирована связь между высоким уровнем ЭИ и более низкими показателями жировой массы и висцерального жира. Это подтверждается современными научными исследованиями, свидетельствующими о связи рационального пищевого поведения, исключающего избыточное отложение жира, и высокого уровня ЭИ, с другой стороны, можно полагать, что низкий уровень ЭИ может быть сопутствующим фактором ожирения [10]. Согласно исследованиям Е.А. Петровой, данные о большей дисперсии между показателями компонентного состава у девушек с разным уровнем ЭИ, по сравнению с межгрупповым разбросом у юношей, свидетельствуют о том, что именно для женщин характерна взаимосвязь ЭИ с особенностями развития собственного тела [12].

Полученные нами результаты, отражающие соотношение лиц с высоким, средним и низким ЭИ как 38, 53 и 9% у юношей и 11, 60 и 29% у девушек 2-го курса, могут быть сопоставлены с результатами аналогичных исследований, проведенных в других вузах, например, при исследовании 126 курсантов Военного учебно-научного центра Военно-воздушных сил «Военно-воздушная академия имени профессора Н.Е. Жуковского и Ю.А. Гагарина» (Воронеж) эта пропорция составила 32,9, 40,7 и 26,4% соответственно. По мнению исследователей, это свидетельствует, что не все курсанты обладают должным уровнем умений распознавания эмоциональной информации, контроля и коррекции эмоциональных состояний, что существенно обедняет их эмоциональный репертуар [18]. К сожалению, курс обучения авторы не указывают. В исследовании с участием 35 курсантов-инженеров третьекурсников Военного института (инженерно-технического) Военной академии материально-технического обеспечения имени генерала армии А.В. Хрулёва при тестировании по методике Н. Холла у большинства был наиболее выражен низкий либо средний уровень эмоционального интеллекта [5]. У гражданских студентов Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской

Федерации в возрасте 17–19 лет эта пропорция составила 9,1, 54,5, 36,4% соответственно [7]. В последнем исследовании также практически доказана непротиворечивость методик Н. Холла и отечественной методики Д. Люсина, каждая из которых может служить основанием для выработки рекомендаций по формированию персональных траекторий развития обучающихся.

Высокое внимание к развитию эмоционального интеллекта у курсантов военного вуза определяется не только благоприятным влиянием на компонентный состав тела, но и тем, что эмоциональный интеллект рассматривается в качестве одного из предикторов результативности деятельности военных руководителей. Известно, что военные руководители характеризуются более высоким эмоциональным интеллектом по сравнению с гражданскими управленцами [9].

Таким образом, выявленные закономерности определяют важность оценки гармоничного физического развития курсантов военного вуза в комплексе с мониторингом особенностей эмоционального интеллекта, поскольку во взаимосвязи они отражают особенности развития организма и правильность проводимого воспитательного процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При исследовании особенностей динамики компонентного состава тела курсантов вуза с разным уровнем эмоционального интеллекта выявлено, что показатели жировой массы, уровня висцерального жира, основной обмен и ИМТ у обучающихся с высоким уровнем ЭИ, независимо от пола, более низкие по сравнению с указанными показателями у лиц со средним и низким уровнем. В то же время, показатели мышечной массы тела и динамометрии у лиц с высоким уровнем ЭИ больше на всех исследуемых сроках обучения по отношению к лицам со средним уровнем эмоционального интеллекта.

У мужчин прирост мышечной массы за период обучения в вузе у лиц с высоким уровнем ЭИ составляет до 15%, а у лиц со средним уровнем — только 10%. У лиц женского пола соответственно 10 и 8%.

У девушек различия, связанные с особенностями компонентного состава тела, более выражены, чем у юношей. Так, у девушек-абитуриенток с высокими показателями ЭИ жировая масса на 43% меньше, чем у абитуриенток с низкими показателями. У юношей эта разница составляет только 17%.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (№ 263 от 21.05.2022). Все участники добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие участников на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFO

Authors' contributions. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Kirov Military Medical Academy (No. 263 dated 2022 May 21). All participants voluntarily signed an informed consent form prior to inclusion in the study.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the participants to publish medical data.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева В.А., Будлянская А.В., Елфимова М.О., Кошевой О.С. Общая характеристика непараметрических методов оценки статистической связи // Модели, системы, сети в экономике, технике, природе и обществе. 2013. № 3. С. 221–226. EDN: RQQJBF
2. Богданова Н.А. Центильная оценка показателей компонентного состава тела девушек, поступающих в военный вуз. В кн.: Материалы XXVI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей: «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье» / под ред. И.М. Акулина, И.В. Астратенковой, А.В. Балахонova, и др.; 22 апреля 2023 г.; Санкт-Петербург. Санкт-Петербург: Сциентиа, 2023. С. 323–324. EDN: DRQUJG
3. Гайворонский И.В., Семенов А.А., Криштоп В.В., Овчинников Д.В. Динамика показателей компонентного состава тела лиц мужского пола в период обучения в военном медицинском вузе // Журнал анатомии и гистопатологии. 2024. Т. 13, № 1. С. 28–35. doi: 10.18499/2225-7357-2024-13-1-28-35 EDN: FEKKMY
4. Григорьев П.Е., Васильева И.В. Связь жизнестойкости и эмоционального интеллекта у студентов медицинских специальностей // Проблемы современного педагогического образования. 2018. № 59–1. С. 445–448. EDN: XRABDV
5. Дегтярев А.Н., Лучшева Л.М., Морозова О.А. Исследование эмоционального интеллекта и профессиональной направленности личности курсантов // Военный инженер. 2020. № 2. С. 66–70. EDN: XTGCEK
6. Емельянов Ю.А., Овчинников Д.В., Рыжиков М.А., и др. Влияние экипировки на функциональное состояние и работоспособность военнослужащих с различным компонентным составом тела // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42, № 2. С. 115–123. doi: 10.17816/rmmar397531 EDN: YATOWJ
7. Кондратенко А.Б., Григорьев А.Н., Кондратенко Б.А. Сравнительный анализ методик Н. Холла и Д. Люсина для измерения эмоционального интеллекта (на примере будущих государственных служащих) // Вестник Калининградского филиала Санкт-Петербургского университета МВД России. 2021. № 1. С. 115–118. EDN: LIWRVC
8. Кондратенко А.Б., Кондратенко Б.А. Развитие эмоционального интеллекта в современном образовании // Вестник Калининградского филиала Санкт-Петербургского университета МВД России. 2019. № 2. С. 104–108. EDN: OOXFNM
9. Краснов Е.В., Корнилова Т.В. Эмоциональный интеллект и толерантность к неопределенности как предикторы результативности деятельности военных руководителей // Вестник Санкт-Петербургского

университета. Серия 16. Психология. Педагогика. 2016. № 3. С. 28–43. doi: 10.21638/11701/spbu16.2016.304 EDN: WYJOTL

10. Леушина А.В. Разработка психопрофилактической и реабилитационной программы развития эмоционального интеллекта у лиц с избыточной массой тела // Школа Науки. 2020. № 12. С. 58–60. EDN: DSNNRS

11. Панькова А.М., Валиев Р.А., Максимова Л.А., и др. Исследование специфики эмоционального интеллекта студентов вузов разных направлений подготовки как условие эффективного взаимодействия в профессиональной деятельности // Педагогическое образование в России. 2002. № 2. С. 131–140. EDN: ZJTANZ

12. Петрова Е.А., Петунина С.В. Особенности эмоционального интеллекта женщин с нарушением пищевого поведения // Наукосфера. 2021. № 1–1. С. 114–118. EDN: SZHDLF

13. Тимошенко В.В. Эмоциональный интеллект как показатель психологической культуры курсантов военных вузов. В кн.: Сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции: «Личность как объект психологического и педагогического воздействия» / под ред. А.А. Сукиасяна; 23 сентября 2018 г.; Стерлитамак. Уфа: Агентство международных исследований, 2018. С. 86–88. EDN: XZERHV

14. Фетискин Н.П., Козлов В.В., Мануйлов Г.М. Диагностика «эмоционального интеллекта» (Н. Холл). В кн.: Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп. Москва: Изд-во Института психотерапии, 2002. С. 57–59.

15. Щербakov С.В. Эмоциональный интеллект как структурный компонент психологической культуры курсантов военных вузов // Фундаментальные исследования. 2015. № 2–19. С. 4336–4339. EDN: RXCCDN

16. Cherniss C., Extein M., Goleman D., Weissberg R.P. Emotional intelligence: What does the research really indicate? // Educ Psychol. 2006. Vol. 41, N 4. P. 239–245. doi: 10.1207/s15326985ep4104_4

17. Гайворонский И.В., Семенов А.А., Криштоп В.В. Сравнительная гендерная характеристика физического развития абитуриентов военной образовательной организации по данным корреляционного анализа // Журнал анатомии и гистопатологии. 2022. Т. 11, № 3. С. 16–22. doi: 10.18499/2225-7357-2022-11-3-16-32. EDN: DFELWI

18. MacEwan D., Gibson A. Emotional intelligence in military medical officers in the Defence Medical Services // BMJ Mil Health. 2023. Vol. 169, N 6. P. 554–558. doi: 10.1136/bmjilitary-2021-002068

19. Yeh K.-Y., Ling H.H., Ng S.-H. Role of the appendicular skeletal muscle index for predicting the recurrence-free survival of head and neck cancer // Diagnostics. 2021. Vol. 11, N 2. ID 309. doi: 10.3390/diagnostics11020309

REFERENCES

1. Andreeva VA, Budlyanskaya AV, Elfimova MO, Koshevoy OS. Application of nonparametric tests in practice of sociological research. *Models, systems, networks in economics, engineering, nature and society*. 2013;(3):221–226. EDN: RQQJBF
2. Bogdanova NA. Centile evaluation of component body composition indicators of girls entering a military university. In: Akulin IM, Astratenkova IV, Balakhonov AV, et al editors. *Proceedings of the XXVI international medical and biological conference of young researchers: "Basic science and clinical medicine — man and his health"*; 22 Apr 2023; Saint Petersburg. Saint Petersburg: Scientia; 2023. P. 323–324. EDN: DRQUJG (In Russ.)
3. Gaivoronskii IV, Semenov AA, Krishtop VV, Ovchinnikov DV. Dynamics of body component composition indicators in males during studying at the Military Medical University. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2024;13(1):28–35. doi: 10.18499/2225-7357-2024-13-1-28-35 EDN: FEKKMY
4. Grigorev PE, Vasilieva IV. The relationship of resilience and emotional intelligence in medical students. *Problems of modern pedagogical education*. 2018;(59–1):445–448. EDN: XRABDV
5. Degtyarev AN, Luchsheva LM, Morozova OA. Research of emotional intelligence and professional direction of a cadet personality. *Military Engineer*. 2020;(2):66–70. EDN: XTGCEK
6. Emelyanov YuA, Ovchinnikov DV, Ryzhikov MA, et al. The effect of equipment on the functional state and performance of servicemen with different body composition. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(2):115–123. doi: 10.17816/rmmar397531 EDN: YATOWJ
7. Kondratenko AB, Grigoriev AN, Kondratenko BA. Comparative analysis of emotional intelligence measuring methods by N. Hall and D. Lyusin (on the example of future state employees). *Bulletin of the Kaliningrad branch of the Saint-Petersburg University of the Ministry of internal affairs of Russia*. 2021;(1):115–118. EDN: LIWRVC
8. Kondratenko AB, Kondratenko BA. Development of emotional intelligence in modern education. *Bulletin of the Kaliningrad branch of the Saint-Petersburg University of the Ministry of internal affairs of Russia*. 2019;(2):104–108. EDN: OOXFNM
9. Krasnov EV, Kornilova TV. Emotional intelligence and tolerance for uncertainty as result predictors of military leaders professional activity. *Bulletin of Saint Petersburg University. Series 16. Psychology. Pedagogy*. 2016;(3):28–43. doi: 10.21638/11701/spbu16.2016.304 EDN: WYJOTL
10. Leushina AV. Development of psychoprophylactic and rehabilitation program for the development of emotional intelligence in persons with excessive body weight. *School of science*. 2020;(12):58–60. EDN: DSNRNS (In Russ.)
11. Pan'kova AM, Valiev RA, Maksimova LA, et al. Research of the specificity of emotional intelligence of university students of different directions of preparation as a condition of effective interaction in professional activities. *Pedagogical education in Russia*. 2002;(2):131–140. EDN: ZJTANZ
12. Petrova EA, Petunina SV. Features of emotional intelligence of women with eating disorders. *Scienceosphere*. 2021;(1–1):114–118. EDN: SZHDLF
13. Timoshenko VV. Emotional intelligence as an indicator of psychological culture of military cadets. In: Sukiasyan AA, editor. *Proceeding of the International science and practice conferences: "Personality as an object of psychological and pedagogical influence"*; 23 Sep 2018; Sterlitamak. Ufa: Agency for International Studies; 2018. P. 86–88. EDN: XZERHV (In Russ.)
14. Fetiskin NP, Kozlov BB, Manuilov GM. Diagnostics of "emotional intelligence" (N. Hall). In: *Socio-psychological diagnostics of development of personality and small groups*. Moscow: Institute of Psychotherapy Publishing House; 2002. P. 57–59. (In Russ.)
15. Scherbakov SV. Emotional intelligence as structural component psychological culture of military institutions cadets. *Fundamental research*. 2015;(2–19):4336–4339. EDN: RXCCDN
16. Cherniss C, Extein M, Goleman D, Weissberg RP. Emotional intelligence: What does the research really indicate? *Educ Psychol*. 2006;41(4):239–245. doi: 10.1207/s15326985ep4104_4
17. Gaivoronskii IV, Semenov AA, Krishtop VV. Correlation-based comparative gender characteristics of physical development in applicants of a military university. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2022;11(3):16–22. doi: 10.18499/2225-7357-2022-11-3-16-32. EDN: DFELWI
18. MacEwan D, Gibson A. Emotional intelligence in military medical officers in the Defence Medical Services. *BMJ Mil Health*. 2023;169(6):554–558. doi: 10.1136/bmj-military-2021-002068
19. Yeh K-Y, Ling HH, Ng S-H. Role of the appendicular skeletal muscle index for predicting the recurrence-free survival of head and neck cancer. *Diagnostics*. 2021;11(2):309. doi: 10.3390/diagnostics11020309

ОБ АВТОРАХ

Иван Васильевич Гайворонский, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; заведующий кафедрой морфологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; заведующий кафедрой нормальной анатомии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-6836-5650; eLibrary SPIN: 1898-3355; e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru

AUTHORS' INFO

Ivan V. Gaivoronsky, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Normal Anatomy, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg; Head of the Department of Morphology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Head of the Department of Normal Anatomy, Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-6836-5650; eLibrary SPIN: 1898-3355; e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Анатольевич Семенов**, канд. мед. наук, докторант кафедры нормальной анатомии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж; доцент кафедры морфологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1977-7536; eLibrary SPIN: 1147-3072; e-mail: semfeodosia82@mail.ru

Владимир Владимирович Криштоп, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-9267-5800; eLibrary SPIN: 3734-5479; e-mail: chrishtop@mail.ru

Алексей Владимирович Анисин, канд. мед. наук, заместитель начальника научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 1213-3797; e-mail: anisin.av@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Aleksey A. Semenov**, MD, PhD, Doctoral Student of the Department of Normal Anatomy, Kirov Military Medical Academy; address: 6Zh Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg, 194044, Russia; Associate Professor of the Department of Morphology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1977-7536; eLibrary SPIN: 1147-3072; e-mail: semfeodosia82@mail.ru

Vladimir V. Chrishtop, MD, PhD, Senior Researcher at Research Center, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-9267-5800; eLibrary SPIN: 3734-5479; e-mail: chrishtop@mail.ru

Aleksey V. Anisin, MD, PhD, Deputy Head at Research Center, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 1213-3797; e-mail: anisin.av@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED16189-99>

EDN: FDYWSV

Прогностический потенциал воспалительных гематологических индексов при экстракорпоральном оплодотворении

Д.О. Иванов, Т.А. Криволесова, Л.П. Сигарева, В.А. Резник, О.Е. Савельева

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Проблема бесплодия в настоящее время весьма актуальна и имеет высокую социальную значимость как для Российской Федерации, так и для многих других стран в связи со значительной распространенностью. Преодоление бесплодия с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) до сих пор остается сложной задачей: только около трети женщин достигают беременности при данном виде лечения. Существует острая потребность в надежных инструментах прогнозирования успешности наступления и развития беременности после ЭКО. Используемые показатели для прогнозирования эффективности лечения методом ЭКО не учитывают воспалительный статус пациенток, который может вносить существенный вклад в рецептивность эндометрия, а следовательно, и в успешность имплантации. За последние годы накопилось достаточно информации о возможном применении гематологических индексов в качестве параметров системной воспалительной реакции, особенно с субклиническим характером течения, когда другие воспалительные маркеры остаются в пределах нормальных значений. Воспалительные гематологические индексы рассчитываются как соотношение различных популяций клеток крови: NLR (Neutrophil-lymphocyte ratio), PLR (Platelet-lymphocyte ratio), LMR (Lymphocyte-monocyte ratio), SII (Systemic inflammatory index), SIRI (Systemic inflammatory response index) и др. Они потенциально могут служить в качестве простых и экономически выгодных прогностических маркеров успешности при ЭКО. Дальнейшее изучение прогностической роли воспалительных гематологических индексов при бесплодии, ассоциированном с субклиническим воспалением, и их валидация в проспективных исследованиях позволят усовершенствовать алгоритмы лечения и повысить эффективность ЭКО у таких пациенток.

Ключевые слова: воспалительный статус; воспалительные индексы; рецептивность эндометрия; бесплодие; экстракорпоральное оплодотворение.

Как цитировать

Иванов Д.О., Криволесова Т.А., Сигарева Л.П., Резник В.А., Савельева О.Е. Прогностический потенциал воспалительных гематологических индексов при экстракорпоральном оплодотворении // Педиатр. 2025. Т. 16. № 1. С. 89–99. DOI: 10.17816/PED16189-99 EDN: FDYWSV

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED16189-99>

EDN: FDYWSV

Prognostic potential of hematological inflammatory indexes for *in vitro* fertilization

Dmitry O. Ivanov, Tatiana A. Krivolesova, Lidia P. Sigareva, Vitaly A. Reznik, Olga E. Savelieva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The problem of infertility now is relevant and has high social significance both for the Russian Federation and for many other countries, due to its widespread occurrence. Overcoming infertility with *in vitro* fertilization (IVF) is still a difficult task: only about a third of women achieve pregnancy with this type of treatment. Reliable tools are needed to predict the success of the onset and development of pregnancy after IVF. The indicators used to predict the IVF effectiveness do not assess the inflammatory status of patients, which can significantly contribute to the receptivity of the endometrium, and, consequently, to the achievement of implantation. In recent years, enough information about the possible use of hematological indexes as parameters of a systemic inflammatory response, especially with a subclinical nature, when other inflammatory markers remain within normal values, has been accumulated. Inflammatory hematological indexes are calculated as the ratio of different populations of blood cells: NLR (Neutrophil-lymphocyte ratio), PLR (Platelet-lymphocyte ratio), LMR (Lymphocyte-monocyte ratio), SII (Systemic inflammatory index), SIRI (Systemic inflammatory response index) and others. They can potentially serve as simple and cost-effective predictive markers for the IVF success. Further study of the prognostic role of inflammatory hematological indexes in infertility associated with subclinical inflammation and their validation in prospective studies will improve treatment algorithms and increase the IVF effectiveness in such patients.

Keywords: inflammatory status; inflammatory indexes; endometrial receptivity; infertility; *in vitro* fertilization.

To cite this article

Ivanov DO, Krivolesova TA, Sigareva LP, Reznik VA, Savelieva OE. Prognostic potential of hematological inflammatory indexes for *in vitro* fertilization. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(1):89–99. DOI: 10.17816/PED16189-99 EDN: FDYWSV

ВВЕДЕНИЕ

Проблема бесплодия в настоящее время весьма актуальна и имеет высокую социальную значимость как для Российской Федерации, так и для многих других стран в связи со стабильно высокой частотой в мировой популяции и значительной распространенностью. Частота бесплодных браков по разным данным составляет от 10 до 20% и имеет тенденцию к увеличению [11]. При этом бесплодие может быть связано с нарушением репродуктивной функции у одного или обоих партнеров. Причины женского бесплодия разнообразны. Имеются данные, что при воспалительных заболеваниях органов репродуктивной системы у женщин снижается овариальный резерв и имплантационные свойства эндометрия [4, 18]. В настоящее время нет эффективных критериев диагностики, профилактики и методов восстановления репродуктивной функции у пациенток с хроническим воспалением эндометрия. Стандартная фармакотерапия у таких больных часто не оказывает адекватного и достаточного влияния на воспалительную реакцию в эндометрии [5].

Преодоление бесплодия стало возможным благодаря внедрению в медицинскую практику вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в частности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Однако использование данных технологий связано с рядом трудностей. Одной из серьезных проблем является невысокая эффективность этого метода: для положительного результата часто необходимо проведение нескольких циклов, в мировой медицинской практике только в 30–42% случаев искусственное оплодотворение приводит к беременности [1]. Вышеобозначенная проблема сопряжена с еще одной — значительными финансовыми расходами системы здравоохранения на каждый цикл ЭКО.

Неудачи ЭКО в трети случаев связаны с качеством эмбриона и в двух третях случаев обусловлены патологическими изменениями эндометрия [3, 9]. Проблема дисфункции эндометрия воспалительного генеза при проведении ЭКО недостаточно проработана в современной медицинской практике. Современные протоколы проведения ЭКО не учитывают ни системного, ни местного воспалительного статуса пациентки, что, несомненно, отражается на эффективности лечения. Вышеуказанное диктует поиск новых методов диагностики и лечения патологии эндометрия и нарушения его рецептивности, вызванных хроническими воспалительными процессами.

Одно из перспективных направлений исследования — изучение воспалительного статуса пациентов с бесплодием. Воспалительный статус можно охарактеризовать с помощью биохимических, цитокиновых, клеточных показателей, традиционно связываемых с развитием воспаления [10, 17]. Воспалительные гематологические индексы (соотношение различных популяций клеток крови, в частности разных популяций лейкоцитов, тромбоцитов) активно оцениваются при онкологических [22, 49],

психических [2, 54], сердечно-сосудистых заболеваниях [15, 19] и мало исследованы при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин [21, 44]. Они характеризуют клеточные параметры системного воспалительного статуса и могут быть полезны для прогноза течения ряда социально-значимых заболеваний и оценки эффективности проводимой терапии.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ

За последние годы накопилось достаточно информации о возможном применении гематологических индексов в качестве параметров системной воспалительной реакции, особенно с субклиническим характером течения, когда другие воспалительные маркеры остаются в пределах нормальных значений [2]. Их преимущества заключаются в простоте определения и отсутствии дополнительных финансовых затрат. Для этого необходимо лишь вычислить соотношение абсолютного количества различных популяций лейкоцитов и тромбоцитов на основе рутинного общего анализа крови.

Воспалительный индекс NLR (Neutrophil-lymphocyte ratio) представляет собой отношение абсолютного количества нейтрофилов к числу лимфоцитов крови.

Нейтрофилы — самая многочисленная популяция лейкоцитов. Они ответственны за первую линию иммунного ответа организма на вторжение патогенов посредством таких механизмов, как фагоцитоз, хемотаксис, высвобождение активных форм кислорода, а также синтез и секреция цитокинов [40]. Нейтрофилы также играют важную роль в регуляции адаптивного иммунитета и являются основными эффекторными клетками системной воспалительной реакции. Как регуляторы врожденного иммунитета нейтрофилы секретируют ряд провоспалительных и иммуномодулирующих цитокинов и хемокинов, усиливая тем самым рекрутирование и эффекторные функции других иммунных клеток, таких как дендритные клетки, В-клетки, NK-клетки, CD4, CD8 и $\gamma\delta$ Т-клетки, а также мезенхимальные стволовые клетки [36].

Лимфоциты (В-, Т- и NK-клетки) ответственны за адаптивный иммунитет, обеспечивая антиген-специфический ответ. Они участвуют в гуморальных и клеточных иммунных реакциях, иммунологической памяти, а также оказывают регуляторные эффекты на других участников иммунного ответа. Лимфоциты играют главенствующую роль в противовирусных, противоопухолевых, аутоиммунных и системных воспалительных реакциях [35].

Прогностическая роль NLR хорошо продемонстрирована при онкологических заболеваниях. Был проведен анализ 39 исследований уровней NLR у 17 079 больных раком молочной железы до начала лечения. Исследователи сделали вывод, что повышенный уровень NLR при данной нозологии является неблагоприятным прогностическим

фактором и с высокой достоверностью коррелирует со снижением безрецидивной и общей выживаемости больных [28]. При ишемической болезни сердца также имеет место повышение уровня NLR, которое ассоциировано с повышенным уровнем провоспалительного цитокина IL-6, что свидетельствует о наличии системной воспалительной реакции при данной патологии [15]. Кроме того, повышенный индекс NLR является неблагоприятным прогностическим фактором при шизофрении [53], депрессии [46], системных воспалительных заболеваниях соединительной ткани [6] и др.

Таким образом, NLR можно расценивать как индикатор баланса врожденного и адаптивного иммунного ответа при действии различных стрессорных стимулов. Уровень NLR сопряжен с выраженностью системной воспалительной реакции. Повышение NLR может быть обусловлено увеличением в периферической крови количества нейтрофилов из-за ингибирования их апоптоза [37] и/или снижением количества лимфоцитов из-за их перераспределения в организме вследствие рекрутирования в очаг воспаления, а также усиления их гибели в ходе иммунных реакций [31]. Снижение NLR, вероятно, свидетельствует о затухании системной воспалительной реакции и служит благоприятным прогностическим фактором.

Воспалительный индекс PLR (Platelet-lymphocyte ratio) оценивается как отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов. Образуясь в очаге хронического воспаления провоспалительные цитокины IL-1 и IL-6 оказывают пролиферативный эффект на мегакариоциты костного мозга, способствуя их дифференцировке и повышенному образованию тромбоцитов. Помимо участия в гемостазе, **тромбоциты** активно регулируют воспалительный процесс. Они могут быть источником таких провоспалительных факторов, как IL-1 β , IL-6, циклооксигеназа 1 (COX-1), простагландины, фибриноген. Тромбоциты могут усиливать или уменьшать секрецию лейкоцитарных хемокинов, необходимых для рекрутирования в очаг воспаления нейтрофилов и моноцитов и их активации [38]. Кроме того, тромбоциты являются источником TGF β и VEGF, которые способствуют хронизации воспалительного процесса [48, 50].

Аналогично NLR увеличение PLR свидетельствует о негативном прогнозе в отношении общей и безрецидивной выживаемости при злокачественных опухолях [28, 50, 52]. При сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности ишемической болезни сердца [15] и шизофрении [42], повышенный PLR также считается плохим прогностическим маркером.

Воспалительный индекс LMR (Lymphocyte-monocyte ratio) оценивается как отношение абсолютного количества лимфоцитов к моноцитам. **Моноциты** — самые крупные лейкоциты периферической крови. В кровотоке моноциты циркулируют до 4,5 сут, после чего мигрируют в ткани, восполняя популяцию тканевых макрофагов. Они также способны дифференцироваться в дендритные клетки

и тканеспецифичные фагоцитарные клетки, такие как клетки Купфера и остеокласты [30]. Функции моноцитов/макрофагов включают фагоцитоз и элиминацию клеток, несущих генетически чужеродную информацию, процессинг антигенов, индукцию Т- и В-опосредованного иммунного ответа, а также развитие синдрома системного воспалительного ответа за счет секреции цитокинов и хемокинов, обладающих регуляторными и эффекторными функциями [14].

Индекс LMR используют реже, чем NLR и PLR, однако он может быть не менее полезен в прогнозе социально-значимых заболеваний. Так, в ретроспективном когортном исследовании было продемонстрировано, что при остром инфаркте миокарда снижение LMR является плохим прогностическим фактором, поскольку ассоциировано с высоким риском смертности в течение первого года после приступа [51]. В онкологической практике повышение LMR у больных колоректальным раком служит благоприятным прогностическим маркером в отношении общей выживаемости, в том время как его снижение ассоциировано с более высокой степенью злокачественности [20].

В последние годы становятся популярными такие воспалительные индексы, как SII (Systemic inflammatory index) и SIRI (Systemic inflammatory response index), которые считаются индикаторами баланса между воспалением и иммунной реакцией. SII рассчитывается как отношение абсолютного количества тромбоцитов и нейтрофилов к количеству лимфоцитов. SIRI определяют как отношение произведения абсолютного количества нейтрофилов и моноцитов к абсолютному числу лимфоцитов. Их прогностическое значение показано при сахарном диабете, постинсультной депрессии [2], сердечно-сосудистых патологиях [25], злокачественных опухолях [26].

Другие гематологические воспалительные индексы применяют еще реже. Для их определения требуется проведение дополнительных биохимических исследований. Так, PNI (Prognostic nutritional index) рассчитывают на основе уровня альбумина и количества лимфоцитов (концентрация альбумина (г/л) + 0,005 \times количество лимфоцитов) [41]. GPS (Glasgow prognostic score) и его модифицированный вариант (mGPS) подсчитывают с использованием концентрации альбумина и С-реактивного белка [34]. ALI (Advanced lung cancer inflammation index) вычисляют по формуле индекс массы тела \times концентрация альбумина / NLR [45].

Дискриминационные уровни для оценки воспалительных гематологических индексов в разных публикациях существенно варьируют, поскольку авторы в своих работах используют разные их пороговые значения для различных групп клинических наблюдений, что затрудняет внедрение этих параметров в клиническую практику. Тем не менее вышеуказанные маркеры, несомненно, могут быть полезны в качестве индикаторов субклинического системного воспаления, поскольку доказана их прогностическая роль в таких социально-значимых областях медицины, как онкология, кардиология, психиатрия.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Течение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин характеризуется тенденцией к генерализации и хронизации, способствуя вовлечению в патологический процесс иммунной и эндокринной систем и появлению как локальной, так и общесоматической симптоматики [7, 13]. Среди патологических процессов эндометрия, снижающих его репродуктивный потенциал, значительную долю занимают хронический эндометрит и эндометриоз.

Хронический эндометрит — клиничко-морфологический синдром, при котором длительность, глубина и степень повреждения слизистой оболочки матки определяют клиническую симптоматику заболевания, основанную на нарушении циклической биотрансформации и рецептивности эндометрия [18]. В России распространенность хронического эндометрита среди женщин по разным данным варьирует от 10 до 85% [12], что, по-видимому, обусловлено использованием разными врачами различных диагностических критериев эндометрита при обследовании пациентов. Данные некоторых авторов показывают, что, несмотря на отсутствие выраженной клинической симптоматики и нормальные значения общелабораторных показателей, у женщин детородного возраста на фоне хронического воспалительного процесса репродуктивной сферы в стадии неполной ремиссии определяются значительные изменения со стороны иммунных клеток, про-, противовоспалительных и регуляторных цитокинов, компонентов и ингибиторов системы комплемента, иммуноглобулинов на системном и местном уровнях. Это свидетельствует о наличии деструктивного иммуновоспалительного процесса, требующего обязательной коррекции для нормализации морфофункционального состояния эндометрия, восстановления его рецептивности и преодоления бесплодия [5, 16].

Эндометриоз также представляет собой заболевание с признаками хронического воспаления, которое сопровождается наличием функциональных эндометриальных желез и стромы вне полости матки. Им страдают примерно 5–15% женщин репродуктивного возраста [33]. Согласно Международной классификации болезней в структуре эндометриоза отдельно выделяют аденомиоз (эндометриоз матки) — доброкачественное заболевание, при котором в миометрии обнаруживаются базальные эндометриальные железы и строма с реактивной гиперплазией окружающих их гладкомышечных клеток. Аденомиоз имеет разные клинические проявления (от тазовых болей до бесплодия), однако у трети пациенток он протекает бессимптомно. Распространенность аденомиоза у женщин с бесплодием, получающих лечение с помощью ВРТ, составляет порядка 20–25% [8].

По-видимому, именно данная форма эндометриоза оказывает наиболее негативное влияние на рецептивность эндометрия, поскольку морфофункциональные нарушения затрагивают и миометрий, и эндометрий. Хроническое воспаление, сопровождающее аденомиоз, ассоциировано с повышенной секрецией макрофагами провоспалительных цитокинов и хемокинов, в том числе IL-1 β , IL-6 и TNF- α , которые создают локальную микросреду, способствующую росту и поддержанию эндометриоидных очагов. Повышенные уровни цитокинов могут обнаруживаться как в очагах эндометриоза, так и в перитонеальной жидкости [24], что свидетельствует об изменении воспалительного статуса не только на местном уровне. Интенсивность воспалительных реакций при данных патологиях эндометрия, по-видимому, может отражаться в изменениях системного воспалительного статуса.

Для оценки этих изменений воспалительные гематологические индексы могут быть так же полезны, как и при описанных выше социально-значимых заболеваниях. У пациенток с эндометриозом было продемонстрировано увеличение индексов NLR и PLR [39]. NLR и CA125 положительно коррелировали со стадией, адгезией к маточным трубам и диаметром эндометриоидных кист яичников [32]. Кроме того, было показано, что у пациенток с эндометриозом уровень комбинированного маркера PLR и CA125 был значительно выше, чем у пациенток с доброкачественными опухолями яичников. Диагностическая ценность и специфичность комбинированного маркера PLR и CA125 были выше, чем у одного только CA125. У пациенток с эндометриозом комбинированный маркер PLR и CA125 положительно коррелировал с тяжестью спаечного процесса в малом тазу [27]. Была также обнаружена связь между SII и эндометриозом. В исследовании приняли участие 3390 женщин в возрасте от 20 до 55 лет. С помощью множественного линейного регрессионного анализа была выявлена значимая положительная корреляция между SII и эндометриозом [43]. В другом исследовании показана отрицательная корреляционная связь между SII, PLR и бесплодием [21].

Исследований по изучению роли воспалительных гематологических индексов при гинекологических патологиях неонкологического характера в настоящий момент очень мало. Последние исследования, посвященные их использованию в области акушерства и гинекологии, позволили установить связь с такими состояниями, как эндометриоз, синдром гиперстимуляции яичников, а также неблагоприятные исходы беременности (например, преэклампсия). В связи с чем есть все основания для дальнейшего изучения прогностической значимости этих показателей у пациенток с бесплодием, в частности, перед проведением процедуры ЭКО.

ВОЗМОЖНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ ДЛЯ ПРОГНОЗА УСПЕШНОСТИ ЭКО

Преодоление бесплодия с помощью ЭКО до сих пор остается сложной задачей: только около трети женщин достигают беременности при данном виде лечения [1]. Существует острая потребность в надежных инструментах прогнозирования успешности наступления и развития беременности после ЭКО. Предыдущие исследования показали полезность некоторых демографических и клинических факторов, включая возраст, индекс массы тела, продолжительность бесплодия, толщину эндометрия, количество перенесенных эмбрионов и качество эмбрионов, для прогнозирования эффективности лечения методом ЭКО. Однако они не отражают воспалительный статус пациенток, и не позволяют идентифицировать наличие субклинического воспаления в эндометрии, которое может стать препятствием для имплантации эмбрионов.

Некоторые сывороточные биомаркеры воспаления были изучены на предмет их прогностического потенциала [23], однако сохраняются существенные проблемы их внедрения в клиническую практику. В связи с этим, необходимы исследования полезности новых воспалительных маркеров, в частности, воспалительных гематологических индексов для прогнозирования исходов ЭКО.

В 2024 г. была опубликована работа, посвященная изучению потенциальной пользы NLR и PLR, наряду с другими маркерами, для прогнозирования исходов ЭКО с учетом различных клинических особенностей пациенток. Результаты этого исследования убедительно показывают, что более низкий уровень NLR может служить надежным независимым предиктором достижения химической, клинической и жизнеспособной беременности после процедуры ЭКО [29].

В другом исследовании оценивали взаимосвязь между такими гематологическими маркерами воспаления, как SII, SIRI, PIV (Pan-immune inflammation value) и развитием яйцеклеток и эмбрионов у женщин с необъяснимым бесплодием. Было обнаружено, что уровень системного иммунного воспаления оказывает негативное влияние на развитие яйцеклеток и эмбрионов. Так, у пациенток, чьи эмбрионы прекратили свое развитие до переноса, были статистически значимо выше значения SII, SIRI, PIV и NLR по сравнению с пациентками, подвергшимися переносу эмбрионов. Кроме того, у этих пациенток используемая доза гонадотропина, количество оплодотворенных яйцеклеток и OSI (Ovarian sensitivity index) были статистически

значимо выше, а количество полученных яйцеклеток значимо ниже в сравнении с группой пациенток с переносом эмбрионов [47].

Таким образом, лечение, направленное на подавление воспаления и нормализацию воспалительного статуса, может улучшить успешность ЭКО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарастающая тенденция частоты нарушений репродуктивного здоровья женщин и негативные демографические процессы определяют актуальность всестороннего изучения воспалительных процессов органов малого таза и разработки новых схем терапии. Лечение бесплодия с помощью процедур ЭКО недостаточно эффективно. Каждый цикл ЭКО требует значительных финансовых затрат со стороны государства и самих пациенток. Существующие показатели для прогнозирования эффективности лечения методом ЭКО не учитывают воспалительный статус пациенток, который может вносить существенный вклад в рецептивность эндометрия, а следовательно, и в успешность имплантации. Воспалительные гематологические индексы могут потенциально служить в качестве простых и экономически выгодных прогностических маркеров успешности ЭКО. Дальнейшее изучение прогностической роли воспалительных гематологических индексов при бесплодии, ассоциированном с субклиническим воспалением, и их валидация в проспективных исследованиях позволят усовершенствовать алгоритмы лечения, и повысить эффективность ЭКО у таких пациенток.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках проекта Российского научного фонда № 24-25-00244.

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

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00244.

Competing interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Башмакова Н.В., Мелкозерова О.А., Храмова А.Ю., Гришкина А.А. Патогенетические аспекты нарушения имплантации человеческого эм-

бриона в программах ВРТ // Лечение и профилактика. 2022. Т. 12, № 2. С. 92–98. EDN: SHUQTI

2. Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Роль гематологических коэффициентов системного воспаления в диагностике и оценке риска аффективных расстройств // *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024. Т. 58, № 1. С. 47–55. doi: 10.31363/2313-7053-2024-794 EDN: RIAQTM
3. Иванов Д.О., Моисеева К.Е., Харбедия Ш.Д., и др. Оценка отдельных факторов акушерского и перинатального риска у пациенток отделения патологии беременности, преодолевших бесплодие с помощью ВРТ // *Медицина и организация здравоохранения*. 2024. Т. 9, № 2. С. 6–13. doi: 10.56871/MHCO.2024.55.16.001 EDN: UEKYTX
4. Колмык В.А., Насыров Р.А., Кутушева Г.Ф., и др. Значение иммуногистохимического контроля для лечения пациенток с хроническим эндометритом // *Педиатр*. 2016. Т. 7, № 3. С. 17–22. doi: 10.17816/PED7317-22 EDN: XDNSLL
5. Конопля А.А., Гавриш С.А., Конопля А.И., Локтионов А.Л. Применение внутривенного лазерного облучения крови в коррекции иммунных нарушений у пациенток с хроническим эндометритом // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2016. Т. 93, № 5. С. 19–22. doi: 10.17116/kurort2016519-22 EDN: WWOPPV
6. Манзюк А.В., Морозова Т.Е., Герцог А.А., Литвинова М.А. Прогностическая ценность гематологических индексов при системных воспалительных заболеваниях соединительной ткани // *Медицинский совет*. 2024. Т. 18, № 12. С. 136–142. doi: 10.21518/ms2024-290 EDN: MCPSVS
7. Омашарифа Ж.П., Гавриш С.А., Конопля А.А., и др. Иммунный статус у пациенток с бесплодием трубного генеза // *Аллергология и иммунология*. 2014. Т. 15, № 2. С. 123–124. EDN: VUAXSI
8. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Баранова Э.К. Репродуктивные исходы женщин, страдающих аденомиозом-ассоциированным бесплодием // *Клинический разбор в общей медицине*. 2023. Т. 4, № 9. С. 122–125. doi: 10.47407/kr2023.4.9.00318 EDN: STHNFU
9. Радзинский В.Е., Михалева Л.М., Оразов М.Р., и др. Рецептивность эндометрия пациенток с повторными неудачами имплантации // *Доктор.Ру*. 2022. Т. 21, № 1. С. 27–33. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-27-33 EDN: LRVIRA
10. Савельева О.Е., Перельмутер В.М., Таширева Л.А., и др. Воспаление как терапевтическая мишень при комплексном лечении злокачественных опухолей // *Сибирский онкологический журнал*. 2017. Т. 16, № 3. С. 65–78. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-65-78 EDN: ZBILUJ
11. Сафронова А.С., Буралкина Н.А., Бурдули А.Г., и др. Репродуктивный потенциал пациенток с различными формами эндометриоза (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2021. Т. 27, № 1. С. 24–32. doi: 10.17116/repro20212701124 EDN: ANBGIW
12. Смирнова Д.В., Герасимов А.М., Кулида Л.В., и др. Значение маркеров менструальной крови для диагностики хронического эндометрита у пациенток с бесплодием // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2023. Т. 23, № 2. С. 19–25. doi: 10.17116/rosakush20232302119 EDN: ERXHMB
13. Соколова Ю.А., Лукач А.А. Клинические и иммунологические аспекты миомы матки в сочетании с хроническим эндометритом // *Уральский медицинский журнал*. 2011. № 4. С. 90–94. EDN: OYACOF
14. Титов Л.П. Моноциты, макрофаги и дендритные клетки: генез, классификация, иммунобиологические свойства // *Весті Нацыянальнай Акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук*. 2018. Т. 15, № 3. С. 363–382. doi: 10.29235/1814-6023-2018-15-3-363-382 EDN: YLETAD
15. Тополянская С.В., Елисеева Т.А., Турна О.И., и др. Гематологические индексы — возможный маркер субклинического воспаления у больных ишемической болезнью сердца старческого возраста и долгожителей // *Клинический разбор в общей медицине*. 2022. № 6. С. 6–13. doi: 10.47407/kr2022.3.6.00169 EDN: MBSEWY
16. Трунова Л.А., Трунов А.Н., Маринкин И.О., и др. Дисбаланс цитокинов и активность иммуновоспалительного процесса у женщин с бесплодием // *Аллергология и иммунология*. 2014. Т. 15, № 1. С. 22–25. EDN: SIJHTX
17. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Цыбульский Э.К., и др. Неонатология. Т. 2. Москва: МЕДпресс-информ, 2004. 640 с. EDN: QLGBMN
18. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции // *Гинекология*. 2012. Т. 14, № 4. С. 16–18. EDN: PDBRIF
19. Balta S., Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events // *Platelets*. 2014. Vol. 26, N 7. P. 680–681. doi: 10.3109/09537104.2014.979340
20. Chan J.C., Chan D.L., Diakos C.I., et al. The lymphocyte-to-monocyte ratio is a superior predictor of overall survival in comparison to established biomarkers of resectable colorectal cancer // *Ann Surg*. 2017. Vol. 265, N 3. P. 539–546. doi: 10.1097/SLA.0000000000001743
21. Chen Y., Xu H., Yan J., et al. Inflammatory markers are associated with infertility prevalence: a cross-sectional analysis of the NHANES 2013–2020 // *BMC Publ Health*. 2024. Vol. 24, N 1. ID 221. doi: 10.1186/s12889-024-17699-4
22. Cui S., Cao S., Chen Q., et al. Preoperative systemic inflammatory response index predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation // *Front Immunol*. 2023. Vol. 14. ID 1118053. doi: 10.3389/fimmu.2023.1118053
23. Diba-Baghtash F., Farshbaf-Khalili A., Ghasemzadeh A., et al. Maternal C-reactive protein and *in vitro* fertilization (IVF) cycles // *J Assist Reprod Genet*. 2020. Vol. 37. P. 2635–2641. doi: 10.1007/s10815-020-01924-1
24. Ding S., Lin Q., Zhu T., et al. Is there a correlation between inflammatory markers and coagulation parameters in women with advanced ovarian endometriosis? // *BMC Women's Health*. 2019. Vol. 19. ID 169. doi: 10.1186/s12905-019-0860-9
25. Dziedzic E.A., Gasior J.S., Tuzimek A., et al. Investigation of the associations of novel inflammatory biomarkers — systemic inflammatory index (SII) and systemic inflammatory response index (SIRI) — with the severity of coronary artery disease and acute coronary syndrome occurrence // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, N 17. ID 9553. doi: 10.3390/ijms23179553
26. Gavrilidis P., Pawlik T.M. Inflammatory indicators such as systemic immune inflammation index (SIII), systemic inflammatory response index (SIRI), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as prognostic factors of curative hepatic resections for hepatocellular carcinoma // *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2024. Vol. 13, N 3. P. 509–511. doi: 10.21037/hbsn-23-631
27. Guo C., Zhang C. Platelet-to-lymphocyte ratio and ca125 level as a combined biomarker for diagnosing endometriosis and predicting pelvic adhesion severity // *Front Oncol*. 2022. Vol. 12. ID 896152. doi: 10.3389/fonc.2022.896152
28. Guo W., Lu X., Liu Q., et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients: An updated meta-analysis of 17079 individuals // *Cancer Med*. 2019. Vol. 8, N 9. P. 4135–4148. doi: 10.1002/cam4.2281
29. Hantoushzadeh S., Poorabddoli M., Parsaei M., et al. Predicting the outcomes of *in vitro* fertilization using baselinematernal serum inflammatory markers: a retrospective cohort study // *Am J Reprod Immunol*. 2024. Vol. 92, N 1. ID e13900. doi: 10.1111/aji.13900
30. Heather J.D., Armaiz-Pena G., Gonzalez-Villasana V., et al. Monocyte subpopulations in angiogenesis // *Cancer Res*. 2014. Vol. 74, N 5. P. 1287–1293. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2825
31. Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Freeman B.D., et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction // *Crit Care Med*. 1999. Vol. 27, N 7. P. 1230–1251. doi: 10.1097/00003246-199907000-00002

32. Jing X., Li C., Sun J., et al. Systemic inflammatory response markers associated with infertility and endometrioma or uterine leiomyoma in endometriosis // *Ther Clin Risk Manag.* 2020. Vol. 16. P. 403–412. doi: 10.2147/TCRM.S232849
33. Kim H.S., Kim T.H., Chung H.H., Song Y.S. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis // *Br J Cancer.* 2014. Vol. 110, N 7. P. 1878–1890. doi: 10.1038/bjc.2014.29
34. Laird B.J., Kaasa S., McMillan D.C., et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: a comparison of clinicopathological factors and the development of an inflammation-based prognostic system // *Clin Cancer Res.* 2013. Vol. 19, N 19. P. 5456–5464. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1066
35. LaRosa D.F., Orange J.I. Lymphocytes // *J Allergy Clin Immunol.* 2008. Vol. 121, N 2S2. P. 364–369. doi: 10.1016/j.jaci.2007.06.016
36. Li Y., Wang W., Yang F., et al. The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity // *Cell Commun Signal.* 2019. Vol. 17. ID 147. doi: 10.1186/s12964-019-0471-y
37. Lowsby R., Gomes C., Jarman I., et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department // *Emerg Med J.* 2015. Vol. 32, N 7. P. 531–534. doi: 10.1136/emered-2014-204071
38. Mark R.T., Storey R.F. The role of platelets in inflammation // *Thromb Haemost.* 2015. Vol. 114, N 03. P. 449–458. doi: 10.1160/TH14-12-1067
39. Moini A., Ghanaat M., Hosseini R., et al. Evaluating hematological parameters in women with endometriosis // *J Obstet Gynaecol.* 2021. Vol. 41, N 7. P. 1151–1156. doi: 10.1080/01443615.2020.1845634
40. Mortaz E., Alipoor S.D., Adcock I.M., et al. Update on neutrophil function in severe inflammation // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. ID 2171. doi: 10.3389/fimmu.2018.02171
41. Onodera T., Goseki N., Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients // *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1984. Vol. 85, N 9. P. 1001–1005.
42. Özdin S., Böke O. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in different stages of schizophrenia // *Psychiatry Res.* 2019. Vol. 271. P. 131–135. doi: 10.1016/j.psychres.2018.11.043
43. Peng L., Luo X., Cao B., Wang X. Exploring the link: Systemic immune-inflammation index as a marker in endometriosis — Insights from the NHANES 2001–2006 cross-sectional study // *PLoS ONE.* 2024. Vol. 19, N 6. ID e0304591. doi: 10.1371/journal.pone.0304591
44. Rotem R., Erenberg M., Rottenstreich M., et al. Early prediction of post cesarean section infection using simple hematological biomarkers: A case control study // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020. Vol. 245. P. 84–88. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.009
45. Shibutani M., Maeda K., Nagahara H., et al. The prognostic significance of the advanced lung cancer inflammation index in patients with unresectable metastatic colorectal cancer: A retrospective study // *BMC Cancer.* 2019. Vol. 19. ID 241. doi: 10.1186/s12885-019-5468-9
46. Sunbul A.E., Sunbul M., Yanartas O., et al. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with depression is correlated with the severity of depression and cardiovascular risk factors // *Psychiatry Investig.* 2016. Vol. 13, N 1. P. 121–126. doi: 10.4306/pi.2016.13.1.121
47. Sucu S.T., Kadioglu B.G., Elmas B., et al. New immunological indexes for the effect of systemic inflammation on oocyte and embryo development in women with unexplained infertility: systemic immune response index and pan-immune-inflammation value // *Am J Reprod Immunol.* 2024. Vol. 92, N 3. ID e13923. doi: 10.1111/aji.13923
48. Wang L., Wang H., Zhu M., et al. Platelet-derived TGF- β 1 induces functional reprogramming of myeloid-derived suppressor cells in immune thrombocytopenia // *Blood.* 2024. Vol. 144, N 1. P. 99–112. doi: 10.1182/blood.2023022738
49. Yang J., Zhou H., Li H., et al. Nomogram incorporating prognostic immune-inflammatory-nutritional score for survival prediction in pancreatic cancer: a retrospective study // *BMC Cancer.* 2024. Vol. 24. ID 193. doi: 10.1186/s12885-024-11948-w
50. Yodying H., Matsuda A., Miyashita M., et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis // *Ann Surg Oncol.* 2016. Vol. 23. P. 646–654. doi: 10.1245/s10434-015-4869-5
51. Zhao Y., Hao C., Bo X., et al. The prognostic value of admission lymphocyte-to-monocyte ratio in critically ill patients with acute myocardial infarction // *BMC Cardiovasc Disord.* 2022. Vol. 22. ID 308. doi: 10.1186/s12872-022-02745-z
52. Zhou H., Li J., Zhang Y., et al. Platelet-lymphocyte ratio is a prognostic marker in small cell lung cancer — A systemic review and meta-analysis // *Front Oncol.* 2023. Vol. 12. ID 1086742. doi: 10.3389/fonc.2022.1086742
53. Zhou X., Wang X., Li R., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is independently associated with severe psychopathology in schizophrenia and is changed by antipsychotic administration: a large-scale cross-sectional retrospective study // *Front Psychiatry.* 2020. Vol. 11. ID 581061. doi: 10.3389/fpsy.2020.581061
54. Zhu X., Zhou J., Zhu Y., et al. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in schizophrenia // *Australas Psychiatry.* 2022. Vol. 30, N 1. ID 95–99. doi: 10.1177/10398562211022753

REFERENCES

1. Bashmakova NV, Melkozerova OA, Khramtsova AY, Grishkina AA. Pathogenetic aspects of human embryo implantation disorders in art programs. *Treatment and prevention.* 2022;12(2):92–98. EDN: SHUQTI
2. Gorbunova AP, Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Mazo GE. The role of hematological coefficients of systemic inflammation in the diagnosis and risk assessment of affective disorders. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology.* 2024;58(1):47–55. doi: 10.31363/2313-7053-2024-794 EDN: RIAQTM
3. Ivanov DO, Moiseeva KE, Harbedia ShD, et al. Assessment of selected obstetric and perinatal risk factors in patients of the pregnancy pathology department who overcame infertility using art. *Medicine and Organization of Health Care.* 2024;9(2):6–13. doi: 10.56871/MHCO.2024.55.16.001 EDN: UEKYTX
4. Kolmyk VA, Nasyrov RA, Kutusheva GF, et al. Immunohistochemical value to treat patients with chronic endometritis. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2016;7(3):17–22. doi: 10.17816/PED7317-22 EDN: XDNSLL
5. Konoplya AA, Gavrish SA, Konoplya AI, Loktionov AL. The application of intravascular laser irradiation of blood for the correction of the immune disturbances in patients presenting with chronic endometritis. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy.* 2016;93(5):19–22. doi: 10.17116/kurort2016519-22 EDN: WWOPPV

6. Manzyuk AV, Morozova TE, Gertsog AA, Litvinova MA. The prognostic value of hematological indices in systemic inflammatory diseases of connective tissue. *Medical Council*. 2024;18(12):136–142. doi: 10.21518/ms2024-290 EDN: MCPSVS
7. Omasharifa JP, Gavrish SA, Konoplya AA, et al. Immune status in female patients with tubal infertility. *Allergology and Immunology*. 2014;15(2): 123–124. EDN: VUAXSI (In Russ.)
8. Orazov MR, Mikhaleva LM, Khamoshina MB, Barinova EK. Reproductive outcomes of women suffering from adenomyosis-associated infertility. *Clinical review for general practice*. 2023;4(9):122–125. doi: 10.47407/kr2023.4.9.00318 EDN: STHNFU
9. Radzinsky VE, Mikhaleva LM, Orazov MR, et al. endometrium receptivity in patients with repeated implant failures. *Doctor.Ru*. 2022;21(1):27–33. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-27-33 EDN: LRVIRA
10. Savelieva OE, Perelmutter VM, Tashireva LA, et al. Inflammation as a therapeutic target in the complex treatment of malignant tumors. *Siberian journal of oncology*. 2017;16(3):65–78. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-65-78 EDN: ZBILUJ
11. Safronova AS, Buralkina NA, Burduli AG, et al. Reproductive potential of patients with various forms of endometriosis (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(1):24–32. doi: 10.17116/repro20212701124 EDN: ANBGIW
12. Smirnova DV, Gerasimov AM, Kulida LV, et al. The significance of menstrual blood markers for the diagnosis of chronic endometritis in patients with infertility. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2023;23(2):19–25. doi: 10.17116/rosakush20232302119 EDN: ERXHMB
13. Sokolova YA, Lukach AA. Clinical and immunological aspects of uterine mioma with chronic endometritis. *Ural Medical Journal*. 2011;4(4):90–94. EDN: OYACOF
14. Titov LP. Monocytes, macrophages, dendritic and myeloid suppressor cells: genesis, classification, immunobiological properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*. 2018;15(3):363–382. doi: 10.29235/1814-6023-2018-15-3-363-382 EDN: YLETAD
15. Topolyanskaya SV, Eliseeva TA, Turna OI, et al. Hematological indices — a possible marker of subclinical inflammation in very elderly patients and centenarians. *Clinical review for general practice*. 2022;6(6):6–13. doi: 10.47407/kr2022.3.6.00169 EDN: MBSEWY
16. Trunova LA, Trunov AN, Marinkin IO, et al. Cytokine imbalance and activity of immunoinflammatory process in women with infertility. *Allergology and Immunology*. 2014;15(1):22–25. EDN: SIJHTX (In Russ.)
17. Shabalov NP, Ivanov DO, Tsybulkin EK, et al. *Neonatology*. Vol. 2. Moscow: MEDpress-Inform; 2004. 640 p. EDN: QLGBMN (In Russ.)
18. Shurshalina AV. Chronic endometritis as a cause of reproductive disorders. *Gynecology*. 2012;14(4):16–18. EDN: PDBRIF (In Russ.)
19. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*. 2014;26(7):680–681. doi: 10.3109/09537104.2014.979340
20. Chan JC, Chan DL, Diakos CI, et al. The lymphocyte-to-monocyte ratio is a superior predictor of overall survival in comparison to established biomarkers of resectable colorectal cancer. *Ann Surg*. 2017;265(3):539–546. doi: 10.1097/SLA.0000000000001743
21. Chen Y, Xu H, Yan J, et al. Inflammatory markers are associated with infertility prevalence: a cross-sectional analysis of the NHANES 2013–2020. *BMC Publ Health*. 2024;24(1):221. doi: 10.1186/s12889-024-17699-4
22. Cui S, Cao S, Chen Q, et al. Preoperative systemic inflammatory response index predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Front Immunol*. 2023;14:1118053. doi: 10.3389/fimmu.2023.1118053
23. Diba-Bagdash F, Farshbaf-Khalili A, Ghasemzadeh A, et al. Maternal C-reactive protein and in vitro fertilization (IVF) cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37:2635–2641. doi: 10.1007/s10815-020-01924-1
24. Ding S, Lin Q, Zhu T, et al. Is there a correlation between inflammatory markers and coagulation parameters in women with advanced ovarian endometriosis? *BMC Women's Health*. 2019;19:169. doi: 10.1186/s12905-019-0860-9
25. Dziedzic EA, Gasior JS, Tuzimek A, et al. Investigation of the associations of novel inflammatory biomarkers — systemic inflammatory index (SII) and systemic inflammatory response index (SIRI) — with the severity of coronary artery disease and acute coronary syndrome occurrence. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9553. doi: 10.3390/ijms23179553
26. Gavriliadis P, Pawlik TM. Inflammatory indicators such as systemic immune inflammation index (SIII), systemic inflammatory response index (SIRI), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as prognostic factors of curative hepatic resections for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2024;13(3):509–511. doi: 10.21037/hbsn-23-631
27. Guo C, Zhang C. Platelet-to-lymphocyte ratio and ca125 level as a combined biomarker for diagnosing endometriosis and predicting pelvic adhesion severity. *Front Oncol*. 2022;12:896152. doi: 10.3389/fonc.2022.896152
28. Guo W, Lu X, Liu Q, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients: An updated meta-analysis of 17079 individuals. *Cancer Med*. 2019;8(9):4135–4148. doi: 10.1002/cam4.2281
29. Hantoushzadeh S, Poorabddoli M, Parsaei M, et al. Predicting the outcomes of *in vitro* fertilization using baselinematernal serum inflammatory markers: a retrospective cohort study. *Am J Reprod Immunol*. 2024;92(1): e13900. doi: 10.1111/aji.13900
30. Heather JD, Armaiz-Pena G, Gonzalez-Villasana V, et al. Monocyte subpopulations in angiogenesis. *Cancer Res*. 2014;74(5):1287–1293. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2825
31. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1999;27(7):1230–1251. doi: 10.1097/00003246-199907000-00002
32. Jing X, Li C, Sun J, et al. Systemic inflammatory response markers associated with infertility and endometrioma or uterine leiomyoma in endometriosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:403–412. doi: 10.2147/TCRM.S232849
33. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110(7):1878–1890. doi: 10.1038/bjc.2014.29
34. Laird BJ, Kaasa S, McMillan DC, et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: a comparison of clinicopathological factors and the development of an inflammation-based prognostic system. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5456–5464. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1066
35. LaRosa DF, Orange JS. Lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2S2):364–369. doi: 10.1016/j.jaci.2007.06.016
36. Li Y, Wang W, Yang F, et al. The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity. *Cell Commun Signal*. 2019;17:147. doi: 10.1186/s12964-019-0471-y
37. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerg Med J*. 2015;32(7):531–534. doi: 10.1136/emered-2014-204071
38. Mark RT, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost*. 2015;114(03):449–458. doi: 10.1160/TH14-12-1067
39. Moini A, Ghanaat M, Hosseini R, et al. Evaluating hematological parameters in women with endometriosis. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(7):1151–1156. doi: 10.1080/01443615.2020.1845634

40. Mortaz E, Alipoor SD, Adcock IM, et al. Update on neutrophil function in severe inflammation. *Front Immunol.* 2018;9:2171. doi: 10.3389/fimmu.2018.02171
41. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1984;85(9):1001–1005.
42. Özdin S, Böke O. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in different stages of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2019;271:131–135. doi: 10.1016/j.psychres.2018.11.043
43. Peng L, Luo X, Cao B, Wang X. Exploring the link: Systemic immune-inflammation index as a marker in endometriosis — Insights from the NHANES 2001–2006 cross-sectional study. *PLoS ONE.* 2024;19(6):e0304591. doi: 10.1371/journal.pone.0304591
44. Rotem R, Erenberg M, Rottenstreich M, et al. Early prediction of post cesarean section infection using simple hematological biomarkers: A case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;245:84–88. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.009
45. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al. The prognostic significance of the advanced lung cancer inflammation index in patients with unresectable metastatic colorectal cancer: A retrospective study. *BMC Cancer.* 2019;19:241. doi: 10.1186/s12885-019-5468-9
46. Sunbul AE, Sunbul M, Yanartas O, et al. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with depression is correlated with the severity of depression and cardiovascular risk factors. *Psychiatry Investig.* 2016;13(1):121–126. doi: 10.4306/pi.2016.13.1.121
47. Sucu ST, Kadioglu BG, Elmas B, et al. New immunological indexes for the effect of systemic inflammation on oocyte and embryo development in women with unexplained infertility: systemic immune response index and pan-immune-inflammation value. *Am J Reprod Immunol.* 2024;92(3):e13923. doi: 10.1111/aji.13923
48. Wang L, Wang H, Zhu M, et al. Platelet-derived TGF- β 1 induces functional reprogramming of myeloid-derived suppressor cells in immune thrombocytopenia. *Blood.* 2024;144(1):99–112. doi: 10.1182/blood.2023022738
49. Yang J, Zhou H, Li H, et al. Nomogram incorporating prognostic immune-inflammatory-nutritional score for survival prediction in pancreatic cancer: a retrospective study. *BMC Cancer.* 2024;24:193. doi: 10.1186/s12885-024-11948-w
50. Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:646–654. doi: 10.1245/s10434-015-4869-5
51. Zhao Y, Hao C, Bo X, et al. The prognostic value of admission lymphocyte-to-monocyte ratio in critically ill patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22:308. doi: 10.1186/s12872-022-02745-z
52. Zhou H, Li J, Zhang Y, et al. Platelet-lymphocyte ratio is a prognostic marker in small cell lung cancer — A systemic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2023;12:1086742. doi: 10.3389/fonc.2022.1086742
53. Zhou X, Wang X, Li R, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is independently associated with severe psychopathology in schizophrenia and is changed by antipsychotic administration: a large-scale cross-sectional retrospective study. *Front Psychiatry.* 2020;11:581061. doi: 10.3389/fpsy.2020.581061
54. Zhu X, Zhou J, Zhu Y, et al. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in schizophrenia. *Australas Psychiatry.* 2022;30(1):95–99. doi: 10.1177/10398562211022753

ОБ АВТОРАХ

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, главный внештатный неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства и гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Татьяна Александровна Криволевская, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-3559-4876; eLibrary SPIN: 3863-9689; e-mail: Krivolesova.ta@mail.ru

Лидия Павловна Сигарева, младший научный сотрудник лаборатории «Экспериментальной медицины» Научно-исследовательского центра, аспирант, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4371-1510; eLibrary SPIN: 9318-9050; e-mail: sigaryowa@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Freelance Specialist Neonatologist of Ministry of Health of the Russian Federation, Rector, Head of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Tatiana A. Krivolesova, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-3559-4876; eLibrary SPIN: 3863-9689; e-mail: Krivolesova.ta@mail.ru

Lidia P. Sigareva, Junior researcher of Experimental Medicine Laboratory at Scientific Research Center, PhD student, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4371-1510; eLibrary SPIN: 9318-9050; e-mail: sigaryowa@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

Виталий Анатольевич Резник, д-р мед. наук, главный врач клиники, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства и гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2776-6239; eLibrary SPIN: 9761-6624; e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru

***Ольга Евгеньевна Савельева**, д-р мед. наук, заведующая лабораторией «Экспериментальной медицины» Научно-исследовательского центра, профессор кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-0301-8455; eLibrary SPIN: 9633-9449; e-mail: olga_chechina@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Vitaly A. Reznik, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Chief Physician of the Clinic, Assistant Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2776-6239; eLibrary SPIN: 9761-6624; e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru

***Olga E. Savelieva**, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Head of Experimental Medicine Laboratory at Scientific Research Center, Professor of Biological Chemistry Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-0301-8455; eLibrary SPIN: 9633-9449; e-mail: olga_chechina@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED161101-108>

EDN: MADWGP

Особенности преподавания молекулярной биологии иностранным слушателям подготовительного отделения медицинского университета

Н.С. Абдукаева, Н.С. Косенкова, Н.В. Васильева

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В статье изложены особенности преподавания молекулярной биологии иностранным слушателям подготовительного отделения. На подготовительном отделении Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета проходят обучение граждане более 30 стран мира, которые в значительной степени отличаются по уровню подготовки. Для оценки исходного уровня знаний слушателей по молекулярной генетике на кафедре медицинской биологии проводят компьютерное тестирование, анализ результатов которого служит основой дальнейшего дифференцированного подхода к их обучению. Для повышения эффективности освоения теоретического материала и навыков решения задач предложены разные методические подходы. Биологические тематические мини-словари, подготовленные преподавателями кафедры по каждому изучаемому разделу, помогают учащимся преодолеть трудности использования русского языка при изучении биологии. Слушателям подготовительного отделения адресовано учебное пособие «Деление клетки. Генетика. Молекулярная биология», включающее тестовые задания и задачи, приведены примеры решения задач со схемами и рисунками. Выполнение обучающимися заданий с использованием интерактивной доски и приложения ActivInspire значительно расширяет возможности преподавателя. Для ознакомления слушателей подготовительного отделения с высокотехнологичными, перспективными методами диагностики и лечения разрабатываются различные наглядные материалы, в том числе анимации, которые в доступной форме знакомят будущих врачей с передовыми технологиями. Визуализация молекулярно-генетических процессов посредством авторских презентаций, анимаций, схем и рисунков облегчает восприятие информации иностранными слушателями и способствует адаптации к обучению.

Ключевые слова: опыт преподавания; иностранные слушатели; подготовительное отделение; молекулярная биология; схемы экспрессии генов; задачи по молекулярной биологии; создание авторских анимаций.

Как цитировать

Абдукаева Н.С., Косенкова Н.С., Васильева Н.В. Особенности преподавания молекулярной биологии иностранным слушателям подготовительного отделения медицинского университета // Педиатр. 2025. Т. 16. № 1. С. 101–108. DOI: 10.17816/PED161101-108 EDN: MADWGP

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED161101-108>

EDN: MADWGP

Teaching molecular biology to medical university preparatory department foreign students

Nelly S. Abdukaeva, Natalia S. Kosenkova, Nina V. Vasilyeva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article outlines the features of teaching molecular biology to foreign students of the preparatory department. At the preparatory department at St. Petersburg State Pediatric Medical University, students from more than 30 countries are trained, who upon admission differ significantly in their level of training. To assess the initial level of knowledge of students in molecular genetics, the department conducts computer testing, the analysis of the results of which serves as the basis for a further differentiated approach to teaching students. To improve the efficiency of mastering theoretical material and problem solving skills, various methodological approaches are proposed. Students are helped to overcome the difficulties of using the Russian language when studying biology by biological thematic mini-dictionaries prepared by teachers of the department for each section studied. The textbook "Cell division. Genetics. Molecular Biology" is addressed to the students of the preparatory department, it includes test items and problems, provides examples of problem solving with diagrams and drawings. Having students complete assignments using an interactive whiteboard and the ActivInspire application significantly expands the teacher's capabilities. To familiarize students with high-tech methods that are promising in medicine, various visual materials are being developed, including animations, which in an accessible form introduce future doctors to advanced technologies. Visualization of molecular genetic processes through original author's presentations, animations, diagrams and drawings facilitates the perception of information by foreign students and contributes to the adaptation of students of foreign software to studying.

Keywords: teaching experience; foreign students; preparatory department; molecular biology; gene expression patterns; tasks in molecular biology; creation of original author's animations.

To cite this article

Abdukaeva NS, Kosenkova NS, Vasilyeva NV. Teaching molecular biology to medical university preparatory department foreign students. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(1):101–108. DOI: 10.17816/PED161101-108 EDN: MADWGP

Submitted: 17.12.2024

Accepted: 15.01.2025

Published online: 28.02.2025

На подготовительном отделении в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете проходят обучение слушатели из более 30 стран Азии, Африки, Латинской Америки и Европы, которые в значительной степени отличаются от отечественных студентов по уровню подготовки по всем разделам биологии. Молекулярная биология — одно из приоритетных и стремительно развивающихся направлений современной науки, и изучение вопросов молекулярной генетики в медицинском университете заслуживает особого внимания.

В процессе обучения слушателей преподавателю необходимо учитывать следующие особенности:

- недостаточность базовых знаний;
- языковой барьер, поскольку преподавание проводится на русском языке;
- сложность изучаемых процессов;
- применение теоретического материала для решения задач по молекулярной генетике;
- развитие представлений в области молекулярной биологии в связи с постоянным обновлением данных;
- дистанционное обучение (в ряде случаев).

На кафедре медицинской биологии накоплен значительный опыт преподавания биологии как студентам, так и слушателям подготовительного отделения (ПО) [1–3]. Для оценки исходного уровня знаний по молекулярной генетике на кафедре проводится компьютерное тестирование по следующим темам: «Знание международной терминологии», «Строение нуклеиновых кислот, их свойства и функции», «Реакции матричного синтеза в клетке: репликация, транскрипция, трансляция».

Изучение клеточных процессов на молекулярном уровне невозможно без базовых представлений об органоидах клетки и других клеточных структурах, что учитывается при составлении тестовых заданий [4, 11, 12, 14]. Тестирование подготовлено преподавателями кафедры с использованием приложений Adit Testclient, Adit Testdesk Editor, Adit Testdesk Reporter по материалам методических пособий, изданных коллективом кафедры [5, 6].

Проведенный нами анализ результатов тестирования исходного уровня знаний иностранных слушателей подготовительного отделения выявил низкий уровень знаний

(в среднем около 30 баллов по стобалльной шкале) [7]. Анализ индивидуальных результатов служит основой дальнейшего дифференцированного подхода к обучению. Интерактивная форма обучения позволяет выявить индивидуальные особенности каждого учащегося — способность к ассоциативному мышлению, установлению логических связей, работе с визуальными образами, концентрации внимания на решении биологических заданий. Индивидуальный подход способствует выравниванию уровня знаний обучающихся и развитию способностей каждого из них.

Недостаточное владение русским языком создает определенные трудности у слушателей подготовительного отделения при изучении курса биологии. Широкое использование международной терминологии в разделе «Молекулярная биология» значительно облегчает восприятие материала. Наряду с официальными языками своих государств некоторые слушатели, прежде всего из стран Северной и Центральной Африки, Ближнего Востока, владеют европейскими языками, в том числе французским и английским. Трудности использования русского языка при изучении биологии учащимся помогают преодолеть биологические словари (бумажные или электронные носители). По каждой теме преподавателями нашей кафедры разработаны мини-словари (русско-англо-французские), с основными терминами для описания биологических процессов, протекающих в клетке (табл. 1).

Особую проблему для слушателей создает восприятие информации на слух. Использование на практических занятиях разнообразного наглядного материала, разработанного сотрудниками нашей кафедры, позволяет преодолеть языковой барьер.

Сложность изучаемых процессов определяет специфику методики преподавания этого раздела на ПО. В начале общения следует научить слушателей ПО правильно работать с текстами, конспектами, методическими пособиями и предложить разнообразные формы освоения материала. Выполнение заданий с использованием интерактивной доски и приложения ActivInspire значительно расширяет возможности преподавателя. Преподавателями подготовлены задания для учащихся на установление соответствия или последовательности; выбор трех

Таблица 1. Пример краткого русско-англо-французского словаря по теме «Биосинтез белка», составленного для иностранных слушателей подготовительного отделения [7]

Table 1. An example of a short Russian-English-French dictionary on the topic “Protein Biosynthesis”, compiled for foreign students [7]

Русский / Russian	Английский / English	Французский / French
аминокислота	aminoacid	acide aminé
белок	Protein	Albumen
ДНК	DNA	AND
наследственный	hereditary	héréditaire
основание	Base	Foundation
РНК	RNA	ARN

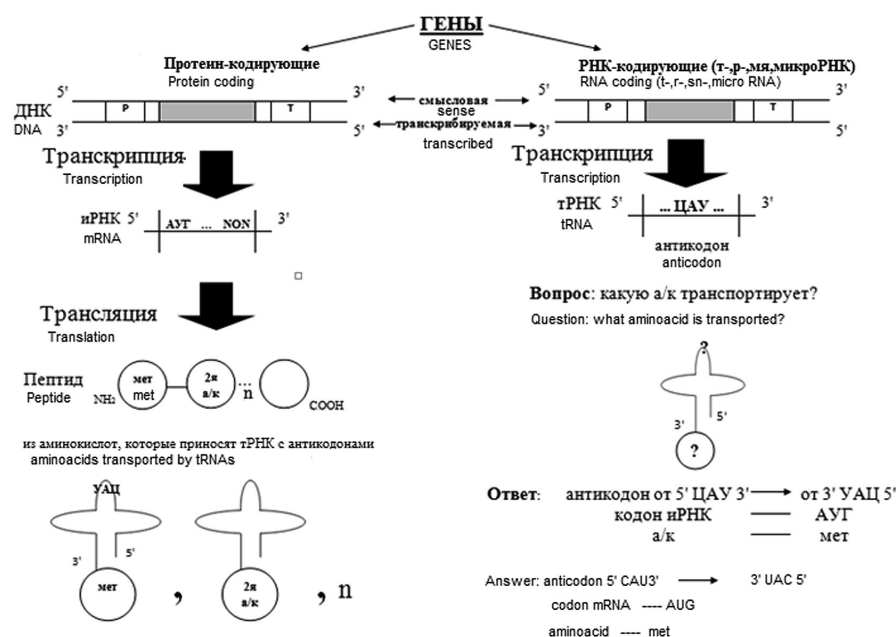


Рис. 1. Схема экспрессии белок-кодирующих и РНК-кодирующих генов. © Абдукаева Н.С., и др. 2022. Источник: заимствовано из [8] (схема разработана сотрудниками кафедры медицинской биологии). Все права защищены.

Fig. 1. The scheme of expression of protein-coding and RNA-coding genes. © Abdukaeva N.S., et al. 2022. Source: borrowed from [8] (the scheme was made by the staff of the Department of Medical Biology). All rights reserved.

правильных ответов из шести; выбор позиций, «выпадающих» из общего списка. В презентациях на экран выводятся адаптированный текст, анимации, изображения в формате GIF, многочисленные иллюстрации в виде схем, рисунков и таблиц, многие из которых составлены сотрудниками кафедры (рис. 1).

Слушателям ПО адресовано учебное пособие «Деление клетки. Генетика. Молекулярная биология», изданное в серии Библиотека педиатрического университета [9]. В текстах учтен ограниченный словарный запас слушателей и максимально использованы международные термины и слова, представленные в мини-словарях.

Пример: Транскрипция — это синтез РНК на матрице ДНК (в результате транскрипции синтезируются все виды РНК).

В процессе транскрипции строится комплементарная копия одной из цепей ДНК — транскрибируемой. Вторая цепь ДНК, называемая кодирующей, как матрица не используется.

Кодирующая ДНК (смысловая):

5'- АТГ ТТТ ЦЦГ ТАА ТГТ -3'

Транскрибируемая ДНК (антисмысловая):

3'- ТАЦ ААА ГГЦ АТТ АЦА -5'

иРНК: 5'- АУГ УУУ ЦЦГ УАА УГУ -3'

Транскрипцию осуществляет фермент РНК-полимераза.

Изучение молекулярной биологии на подготовительном отделении направлено на углубление знаний в области общих закономерностей молекулярно-генетических процессов и на развитие навыков решения задач.

Пример решения и оформления задач [10].

Задача: Участок гена, кодирующего полипептид, состоит из последовательности нуклеотидов: 3'- ТАЦ ААА ГГЦ АЦА АТТ ТЦЦ -5'. Составьте схему трансляции на рибосоме.

Решение: Фрагмент ДНК начинается с 3'-конца, значит, это транскрибируемая ДНК. По принципу комплементарности находим иРНК (мРНК):

ДНК: 3'- ТАЦ ААА ГГЦ АЦА АТТ ТЦЦ -5'

иРНК: 5'- АУГ УУУ ЦЦГ УГА ААГ -3'

По таблице генетического кода находим последовательность аминокислот в полипептиде:

иРНК: 5'- АУГ УУУ ЦЦГ УГА ААГ -3'

Полипептид: мет – фен – про – цис, так как УАА — стоп-кодон.

Схема трансляции

Во фрагменте мРНК присутствует старт-кодон АУГ, и схема начинается с этапа инициации трансляции.

I. Инициация — начало синтеза полипептида (рис. 2).

С мРНК соединяется малая субъединица рибосомы и тРНК, несущая метионин, который соответствует старт-кодону АУГ. Между комплементарными нуклеотидами старт-кодона АУГ мРНК и антикодона УАЦ тРНК образуются временные водородные связи.

Затем к этому комплексу присоединяется большая субъединица, и формируется работающая рибосома.

II. Элонгация — удлинение полипептида.

В рибосоме формируются активные центры. Старт-кодон оказывается в пептидном центре рибосомы, а в аминокислотном центре находится кодон УУУ. К нему

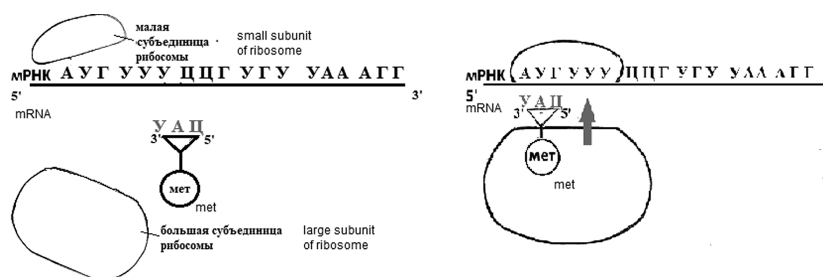


Рис. 2. Схема инициации трансляции. © Абдукаева Н.С., и др. 2019. Источник: заимствовано из [10] (схема разработана сотрудниками кафедры медицинской биологии).

Fig. 2. The scheme — initiation of translation. © Abdukaeva N.S., et al. Source: borrowed from [10] (the scheme was made by the staff of the Department of Medical Biology).

подходит вторая тРНК с антикодоном AAA и аминокислотой фенилаланин. Между комплементарными нуклеотидами кодона и антикодона образуются временные водородные связи. В рибосоме с мРНК оказываются связаны две т-РНК. Между аминокислотами образуется пептидная связь. Далее рибосома перемещается на один триплет от 5'-конца к 3'-концу мРНК. Т-РНК, которая принесла метионин, отделяется от мРНК и уходит из рибосомы (рис. 3).

Последовательно в аминокислотный центр рибосомы будут подходить различные тРНК и приносить аминокислоты. Между аминокислотами будут образовываться пептидные связи. Оставив аминокислоту, т-РНК будут покидать рибосому, а рибосома будет перемещаться на один триплет от 5'-конца к 3'-концу мРНК.

Процесс роста полипептидной цепи (элонгация) продолжается.

III. Терминация — конец синтеза полипептида.

Когда в аминокислотном центре оказывается стоп-кодон, синтез полипептида прекращается, фактор терминации вызывает диссоциацию комплекса на иРНК, тРНК, полипептид и субъединицы рибосомы (рис. 4).

Для ознакомления слушателей ПО с новыми данными молекулярной биологии и высокотехнологичными методами, перспективными в медицине, на кафедре медицинской биологии разрабатываются различные наглядные материалы, в том числе анимации. Для развития творческого мышления и мотивации к изучению нового создаются анимации, в разработке которых участвуют студенты (рис. 5).

Пример такой анимации — работа студентов А.А. Малаховой, А.А. Котлова, А.С. Васнецовой, посвященная системе CRISPR/Cas9 (от clustered regularly interspaced short palindromic repeats/ CRISPR associated protein 9) [13].

В анимации представлены персонажи, возникшие как авторские ассоциации с работой системы CRISPR/Cas9. Создание 2D-анимации проводилось в несколько этапов:

1. Создание графических изображений на бумаге.
2. Перенос изображений с бумажного носителя в цифровой формат в векторной форме.
3. Анимирование цифровых изображений в программе SONY Vegas Pro 13.

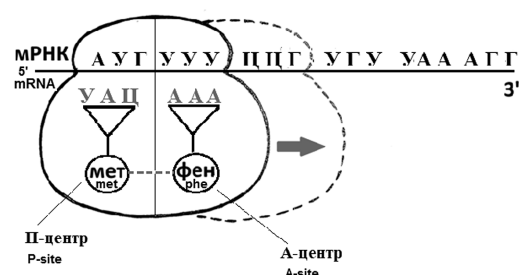


Рис. 3. Схема элонгации трансляции 2. © Абдукаева Н.С., и др. 2019. Источник: заимствовано из [10] (схема разработана сотрудниками кафедры медицинской биологии).

Fig. 3. The scheme — elongation of translation 2. © Abdukaeva N.S., et al. Source: borrowed from [10] (the scheme was made by the staff of the Department of Medical Biology).

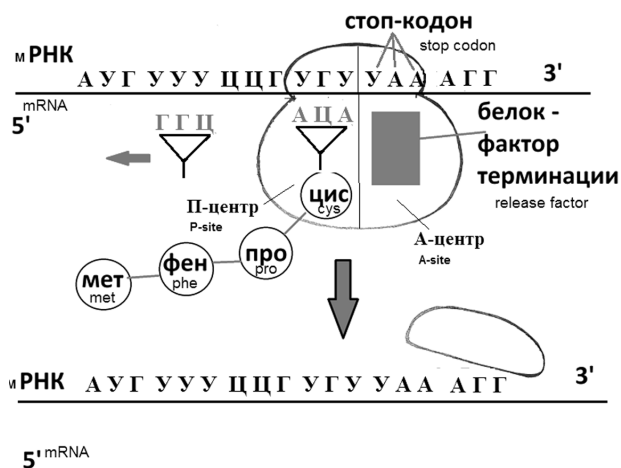


Рис. 4. Схема терминации трансляции. © Абдукаева Н.С., и др. 2019. Источник: заимствовано из [10] (схема разработана сотрудниками кафедры медицинской биологии).

Fig. 4. The scheme — termination of translation. © Abdukaeva N.S., et al. Source: borrowed from [10] (the scheme was made by the staff of the Department of Medical Biology).



Рис. 5. Рисунок из анимации «Острейшие ножницы генетики — прыжок в будущее».

Fig. 5. Picture from animation “The sharpest scissors of genetics — a leap into the future”.

4. Озвучивание анимации.

5. Форматирование анимации из среды программного интерфейса в визуальный формат.

Изложение материала в доступной форме знакомит будущих врачей с передовыми технологиями геномного редактирования, которые, по мнению специалистов, могут изменить жизнь человечества в XXI в. Использование подобных анимаций в учебном процессе повышает интерес к изучаемому материалу, способствуя усилению мотивации к освоению новых знаний.

Успехи в освоении материала придают слушателям подготовительного отделения ощущение уверенности в собственных силах, способствуют выработке самостоятельного мышления, развитию интереса и расширению кругозора. Активность в познавательной деятельности играет значительную роль в адаптации слушателя подготовительного отделения к обучению в другой стране.

Обучение слушателей ПО Санкт-Петербургского педиатрического государственного медицинского университета направлено на приобретение необходимой и достаточной суммы знаний для дальнейшего обучения

и освоения программ специалитета, обеспечивающих формирование общекультурных, профессиональных и общепрофессиональных компетенций в соответствии с федеральным государственным образовательным стандартом. В образовательном процессе произошел поворот к личности учащегося, и наметилась тенденция рассматривать его не как объект педагогической деятельности (пассивный слушатель), а как субъект познавательного процесса (активный участник). Мощным стимулом к самообразованию является познавательный интерес, который служит важным критерием успешной адаптации учащегося к обучению в вузе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Оригинальность. При создании настоящей работы были использованы фрагменты собственного текста и иллюстрации, опубликованные ранее ([ISBN 978-5-907649-27-9; ISBN 978-5-907184-05-3], распространяется с разрешения правообладателя).

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Originality. Fragments of our own text and illustrations published earlier were used in the creation of this work ([ISBN 978-5-907649-27-9; ISBN 978-5-907184-05-3], distributed with permission of the copyright holder).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдукаева Н.С., Пакшина Н.С., Косенкова Н.С., Заяц С.Д. Эколого-генетические аспекты биологического образования будущих врачей педиатров. В кн.: Вестник Педиатрической академии / под ред. В.В. Левановича. Санкт-Петербург: СПбГПМА, 2003. С. 6–8. EDN: TRXHPD
2. Абдукаева Н.С., Пакшина Н.С., Косенкова Н.С. Традиции и творческая жизнь кафедры биологии // Вестник Педиатрической академии. 2005. № 3. С. 64–67. EDN: SEWGNL
3. Абдукаева Н.С., Пакшина Н.С., Косенкова Н.С., и др. Сборник задач по генетике. 5-е изд. Санкт-Петербург: Янус, 2010. 78 с. EDN: TERZBD
4. Абдукаева Н.С., Пакшина Н.С., Косенкова Н.С., и др. Жизнь клетки: руководство по цитологии. 4-е изд. Санкт-Петербург: Янус, 2016. ISBN 5-9276-0036-0
5. Абдукаева Н.С., Косенкова Н.С., Заяц С.Д., и др. Методическое пособие по генетике для студентов медицинских вузов. 3-е изд. Санкт-Петербург: Янус, 2017. 83 с. EDN: YHBKMP
6. Абдукаева Н.С., Косенкова Н.С., Васильева Н.В., и др. Сборник задач по генетике и молекулярной биологии. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2021. 52 с. EDN: GIOTRB
7. Абдукаева Н.С., Косенкова Н.С., Васильева Н.В., Грачева Т.И. Опыт преподавания молекулярной биологии на подготовительном отделении для иностранных граждан в СПбГПМУ // Успехи современной науки и образования. 2017. Т. 2, № 6. С. 86–90. EDN: ZCOZET
8. Абдукаева Н.С., Косенкова Н.С., Васильева Н.В., и др. Руководство к практическим занятиям по молекулярной генетике. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2022. 68 с. ISBN 978-5-907649-27-9. EDN: NSMKLU

9. Абдукаева Н.С., Косенкова Н.С., Васильева Н.В., и др. Деление клетки. Генетика. Молекулярная биология. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2021. 60 с. EDN: HDBTNA
10. Абдукаева Н.С., Косенкова Н.С., Грачева Т.И., Васильева Н.В. Задания по молекулярной биологии и генетике для иностранных слушателей подготовительного отделения. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2019. 43 с. ISBN 978-5-907184-05-3.
11. Зими́на М.А., Карелина Н.Р., Хисамутдинова А.Р., Артюх Л.Ю. Структура практических занятий по анатомии человека для иностранных студентов, обучающихся в СПбГПМУ на английском языке // Педиатр. 2022. Т. 13, № 3. С. 89–101. doi: 10.17816/PED13389-101 EDN: IJTJHK

12. Кожухарь В.Г., Скворцова М.Ю. Учебный процесс на кафедре гистологии и эмбриологии им. профессора А.Г. Кнорре: традиции, современность и перспективы // Медицина и организация здравоохранения. 2021. Т. 6, № 1. С. 26–34. EDN: TVLWVR
13. Малахова А.А., Котлов А.А., Васнецова А.С. «Острейшие ножницы генетики» — прыжок в будущее // Forcipe. 2022. Т. 5, № S3. С. 406. EDN: IYAQAI
14. Абдукаева Н.С., Косенкова Н.С., Грачева Т.И., и др. Review questions on cell biology and genetics for students Manual for independent work. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2019. 32 с. EDN: POOZAG

REFERENCES

1. Abdukayeva NS, Pakshina NS, Kosenkova NS, Zayats SD. Ecological and genetic aspects of biological education of future pediatricians. In: Levanovich VV, editor. *Bulletin of Pediatric Academy*. Saint Petersburg: SPbGPMU; 2003. P. 6–8. EDN: TRXHPD (In Russ.)
2. Abdukayeva NS, Pakshina NS, Kosenkova NS. Traditions and creative life of the Department of Biology. *Bulletin of Pediatric Academy*. 2005;(3):64–67. EDN: SEWGNL (In Russ.)
3. Abdukayeva NS, Pakshina NS, Kosenkova NS, et al. *Collection of problems in genetics*. 5th ed. Saint Petersburg: Janus; 2010. 78 p. EDN: TERZBD (In Russ.)
4. Abdukayeva NS, Pakshina NS, Kosenkova NS, et al. *Cell life: a guide to cytology*. 4th ed. Saint Petersburg: Janus; 2016. ISBN 5-9276-0036-0 (In Russ.)
5. Abdukayeva NS, Kosenkova NS, Zayats SD, et al. *Methodical manual on genetics for students of medical universities*. 3 ed. Saint Petersburg: Janus; 2017. 83 p. EDN: YHBKMP (In Russ.)
6. Abdukayeva NS, Kosenkova NS, Vasilieva NV, et al. *Collection of problems in genetics and molecular biology*. Saint Petersburg: SPbPMU; 2021. 52 p. EDN: GIOTRB (In Russ.)
7. Abdukayeva NS, Kosenkova NS, Vasilieva NV, Gracheva TI. Experience of teaching molecular biology at the preparatory department for foreign citizens in SPbPMU. *Successes of modern science and education*. 2017;2(6):86–90. EDN: ZCOZET (In Russ.)
8. Abdukayeva NS, Kosenkova NS, Vasilieva NV, et al. *Manual for practical classes in molecular genetics*. Saint Petersburg: SPbPMU; 2022. 68 p. ISBN 978-5-907649-27-9. EDN: NSMKLU (In Russ.)
9. Abdukayeva NS, Kosenkova NS, Vasilieva NV, et al. *Cell division. Genetics. Molecular biology*. Saint Petersburg: SPbPMU; 2021. 60 p. EDN: HDBTNA (In Russ.)
10. Abdukayeva NS, Kosenkova NS, Gracheva TI, Vasilieva NV. *Tasks on molecular biology and genetics for foreign students of the preparatory department*. Saint Petersburg: SPbPMU; 2019. ISBN 978-5-907184-05-3 (In Russ.)
11. Zimina MA, Karelina NR, Khisamutdinova AR, Artyukh LY. The structure of practical classes on human anatomy for foreign students studying at St. Petersburg State Pediatric Medical University in English. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(3):89–101. doi: 10.17816/PED13389-101 EDN: IJTJHK
12. Kozhukhar VG, Skvortsova MYu. The educational process at the department of histology and embryology named after Professor A.G. Knorre: traditions, modernity and prospects. *Medicine and health care organization*. 2021;6(1):26–34. EDN: TVLWVR
13. Malakhova AA, Kotlov AA, Vasnetsova AS. “Sharp scissors of genetics” — a leap into the future. *Forcipe*. 2022;5(S3):406. EDN: IYAQAI (In Russ.)
14. Abdukayeva NS, Kosenkova NS, Gracheva TI, et al. *Review questions on cell biology and genetics for students Manual for independent work*. Saint Petersburg: SPbPMU; 2019. 32 p. EDN: POOZAG

ОБ АВТОРАХ

***Нелли Сулеймановна Абдукаева**, канд. биол. наук, доцент, зав. кафедрой медицинской биологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0009-0000-3552-0880; eLibrary SPIN: 3375-0772; e-mail: nellbio@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Nelly S. Abdukaeva**, PhD, Associate Professor, Head of Department of Medical Biology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0009-0000-3552-0880; eLibrary SPIN: 3375-0772; e-mail: nellbio@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Наталья Сергеевна Косенкова, канд. биол. наук, доцент кафедры медицинской биологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-9779-8755; eLibrary SPIN: 4391-2559; e-mail: nataliakos@inbox.ru

Нина Вадимовна Васильева, старший преподаватель кафедры медицинской биологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 9784-6210; e-mail: ninavasilieva@inbox.ru

AUTHORS' INFO

Natalia S. Kosenkova, PhD, Associate Professor, Department of Medical Biology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-9779-8755; eLibrary SPIN: 4391-2559; e-mail: nataliakos@inbox.ru

Nina V. Vasilyeva, Senior Lecturer, Department of Medical Biology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 9784-6210; e-mail: ninavasilieva@inbox.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED161109-124>

EDN: XDPTUM

Гепатит А: новый взгляд на старую проблему (лекция)

Д.П. Гладин¹, Н.С. Козлова², В.А. Марченко², И.А. Баранов²¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Вирусный гепатит А представляет собой серьезную медико-социальную проблему здравоохранения многих стран. В Российской Федерации заболевание продолжает занимать доминирующее положение в этиологической структуре острых вирусных гепатитов. Особенности гепатита А на современном этапе являются: частое сочетание с хронической алкогольной интоксикацией, хроническими гепатитами В и С, ВИЧ-инфекцией, склонность к затяжному течению с обострениями и рецидивами, наличие холестатического синдрома и аутоиммунного компонента, более частое развитие тяжелых форм заболевания за счет преобладания в возрастной структуре заболевших взрослого населения, включая лиц старшей возрастной группы. Ввиду отсутствия этиотропной терапии в настоящее время наиболее эффективной мерой борьбы с гепатитом А признается вакцинация. Так, вакцинация против гепатита А предусмотрена Национальным календарем профилактических прививок как минимум в 20 странах мира, включая США, Китай и Бразилию. Расширение Национального календаря прививок и включение в него вакцинации против гепатита А позволит в значительной степени снизить заболеваемость и в Российской Федерации. В статье описаны особенности цикла репродукции вируса гепатита А, включая описание особой квази-оболочечной формы вирионов. Представлены актуальные данные по эпидемиологии и патогенезу гепатита А. Рассмотрены клинические проявления его манифестных форм. Представлены данные об основных и наиболее перспективных методах лабораторной диагностики гепатита А, а также методах специфической профилактики заболевания.

Ключевые слова: вирус гепатита А; квазиоболочечные формы вируса; гепатит А; эпидемиология; клиника; лабораторная диагностика; профилактика.

Как цитировать

Гладин Д.П., Козлова Н.С., Марченко В.А., Баранов И.А. Гепатит А: новый взгляд на старую проблему (лекция) // Педиатр. 2025. Т. 16. № 1. С. 109–124.
DOI: 10.17816/PED161109-124 EDN: XDPTUM

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED161109-124>

EDN: XDPTUM

Hepatitis A: a new look at an old problem (lecture)

Dmitrii P. Gladin¹, Nadezhda S. Kozlova², Vladimir A. Marchenko², Ilya A. Baranov²¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Hepatitis A is a serious medico-social problem in the health care system worldwide. In the Russian Federation, hepatitis A virus continues to be the major etiological agent of acute viral hepatitis. The features of Hepatitis A at the present are its frequent association with chronic alcohol intoxication, chronic hepatitis B and C, HIV infection, a tendency to a prolonged course with exacerbations and relapses, the presence of cholestatic syndrome and an autoimmune disorder, more frequent development of severe forms of the disease due to the incidence declined in children and increased in adults. Due to the lack of specific antiviral therapy, vaccination is currently recognized as the most effective measure to combat hepatitis A. Thus, hepatitis A vaccination is included in the National Immunization Program in at least 20 countries, including the United States, China and Brazil. Expansion of the National Immunization Program and inclusion of hepatitis A vaccination will significantly reduce the incidence of this disease in the Russian Federation. The article describes the features of the hepatitis A virus reproduction cycle, including a description of quasi-enveloped form of virions. Current data on the epidemiology and pathogenesis of hepatitis A are presented. Clinical manifestations of manifest forms of hepatitis A are considered. The main and most promising methods of laboratory diagnostics of hepatitis A, as well as methods of specific disease prevention are described.

Keywords: hepatitis A virus; quasi-enveloped forms of the virus; hepatitis A; epidemiology; clinical features; laboratory diagnostics; prevention.

To cite this article

Gladin DP, Kozlova NS, Marchenko VA, Baranov IA. Hepatitis A: a new look at an old problem (lecture). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(1):109–124. DOI: 10.17816/PED161109-124 EDN: XDPTUM

ВВЕДЕНИЕ

Вирусный гепатит А (ГА) остается серьезной проблемой для здравоохранения как развивающихся, так и развитых стран. Несмотря на тот факт, что за последние 30 лет смертность от ГА во всем мире снизилась на 64%, однако заболеваемость возросла на 14% [7, 10]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), вирус ГА ежегодно инфицирует более 100 млн человек, в то время как клинических случаев заболевания во всем мире регистрируют до 1,5 млн [31]. ГА распространен повсеместно, вызывая спорадические случаи, вспышки, а также локальные эпидемии. Для ГА характерна цикличность развития эпидемического процесса с периодическими подъемами заболеваемости, а также выраженная сезонность.

Несмотря на то что в Российской Федерации за последние 20 лет наблюдается тенденция к снижению заболеваемости ГА, вспышки данной инфекции продолжают регистрировать в отдельных субъектах страны. Кроме того, возросло число взрослых людей без антител к вирусу гепатита А, что стало причиной изменения возрастной структуры заболевших [1]. Так, за последние несколько лет заболеваемость среди взрослых стала превалировать над детской заболеваемостью, что стало причиной увеличения более тяжелых форм ГА.

Вакцинация против ГА — основная мера борьбы с данным заболеванием, чья эффективность была доказана

во многих странах мира. Расширение Национального календаря профилактических прививок и включение в него вакцинации против ГА позволит в значительной степени снизить заболеваемость в России.

ЭТИОЛОГИЯ

Вирус гепатита А (ВГА, Hepatitis A virus, HAV), выделенный и идентифицированный Стивеном Марком Фейнстоуном в 1973 г., относится к семейству *Picornaviridae*, роду *Hepatovirus* [15]. ВГА — это мелкий безоболочечный вирус с икосаэдрическим типом симметрии, размеры которого составляют в среднем 27–32 нм. Геном ВГА представлен однонитчатой линейной молекулой рибонуклеиновой кислоты (РНК) с положительной полярностью, состоящей из ~7500 нуклеотидов. Геном является моноцистронным и имеет одну открытую рамку считывания и кодирует один большой полипротеин. На 5'-конце РНК имеется длинный нетранслируемый, но функционально активный участок, отвечающий за трансляцию, вирулентность и, возможно, инкапсидацию, к нему присоединен небольшой белок VPg. 3'-конец РНК полиаденилирован, на нем имеется короткий нетранслируемый участок, необходимый для образования отрицательной нити РНК. Геном ВГА представлен тремя функциональными участками — P1, P2 и P3. Участок P1 кодирует четыре капсидных полипептида (VP1, VP2, VP3 и VP4). Участки P2 и P3 кодируют неструктурные полипептиды, необходимые для репликации вируса (рис. 1).

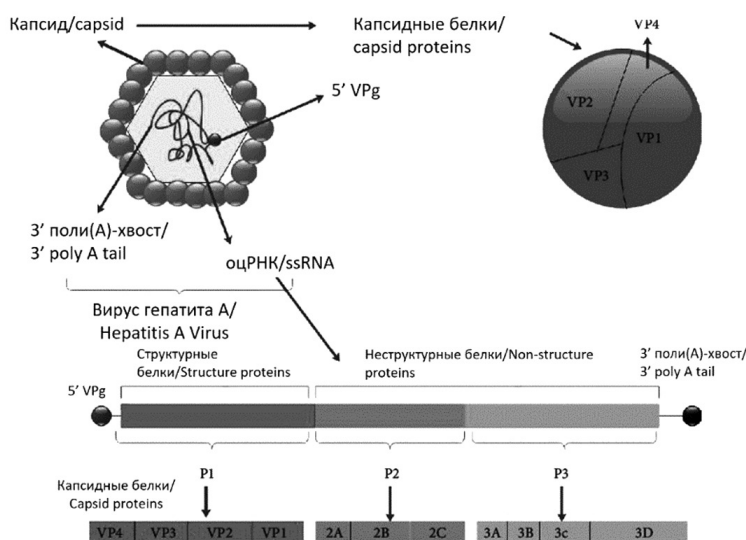


Рис. 1. Строение вириона и структура генома вируса гепатита А. При трансляции образуется один большой пептид, который путем протеолиза расщепляется на три белка-предшественника — P1, P2 и P3. P1 путем дополнительного протеолиза образует четыре капсидных белка (VP1, VP2, VP3, VP4). P2 состоит из трех неструктурных белков (2A, 2B и 2C), необходимых для репликации вируса. P3 состоит из следующих белков: 3A необходим для закрепления P3 на клеточной мембране, 3B представляет собой белок VPg, 3C — цистеиновая протеаза, расщепляющая белки-предшественники (P1, P2 и P3) на отдельные структурные и неструктурные белки, 3D — РНК-зависимая РНК-полимераза. © O. Gholizadeh и соавт., 2023. Рисунок адаптирован из [17].

Fig. 1. The structure of the virion and the structure of the genome of the hepatitis A virus. One large peptide is formed during translation, and is cleaved by proteolysis into three precursor proteins — P1, P2 and P3. The first one, P1, forms four capsid proteins (VP1, VP2, VP3, VP4) through additional proteolysis. P2 consists of three non-structural proteins (2A, 2B and 2C) required for viral replication. P3 consists of the following proteins: 3A is necessary for anchoring P3 to the cell membrane, 3B is a VPg protein, 3C is a cysteine protease that cleaves precursor proteins (P1, P2 and P3) into individual structural and non-structural proteins, 3D is RNA-dependent RNA-polymerase. © O. Gholizadeh, et al. 2023. The figure is adapted from [17].

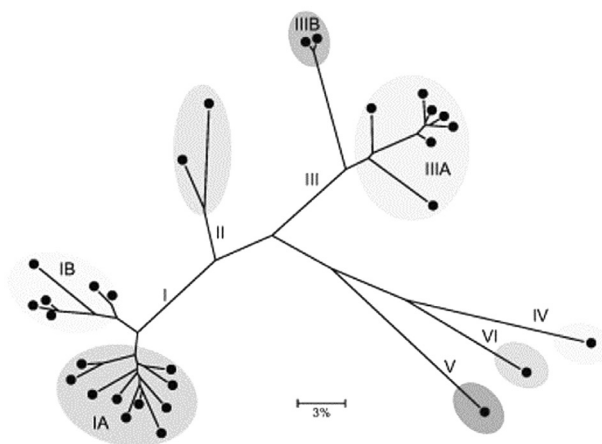


Рис. 2. Генотипы и субтипы вируса гепатита А. © S.M. Lemon и соавт. 2018. Распространяется на условиях лицензии CC-BY-NC-ND 4.0. Заимствовано из [23].

Fig. 2. Genotypes and subtypes of the hepatitis A virus. © S.M. Lemon, et al. 2018. Distributed under CC-BY-NC-ND 4.0 license. Source: borrowed from [23].

Капсид ВГА включает 60 субъединиц (капсомеров), 12 пентамеров, состоящих из 5 протомеров каждый. Протомер включает 4 капсидных белка — VP1, VP2, VP3 и VP4 — с различной молекулярной массой, составляющей для VP1 — 30–33, для VP2 — 24–27, для VP3 — 21–23, для VP4 — 7–14 кДа. Первые три белка образуют капсид, VP4 связан с вирусной РНК. Следует отметить, что антигенная структура капсидных белков ВГА отличается высокой степенью консерватизма, то есть имеется только один серотип вируса гепатита А.

В настоящее время известно 7 генотипов вируса, из которых четыре (I, II, III и VII) выделяются от человека, остальные — только от обезьян и непатогенны для людей [22]. Генотипы вируса различаются по нуклеотидным последовательностям от 15 до 25%, различия внутри генотипа в 7,5% формируют субтипы (рис. 2). Наиболее распространенным является генотип I (80% случаев в мире), а среди его субтипов в большинстве стран, в том числе в России (70%), преобладает подтип IA.

Интересно отметить, что вирус гепатита А помимо безоболочечных вирионов (бВГА, nHAV), также может быть представлен в виде квази-оболочечных, или липид-ассоциированных вирионов (кВГА, qHAV) [23]. Безоболочечные ВГА выделяются с испражнениями и обладают крайне высокой устойчивостью к факторам внешней среды, что обеспечивает эффективную передачу вируса. В свою очередь, квази-оболочечные ВГА обладают дополнительной липидной оболочкой — мантией. Следует отметить, что мантия кВГА представляет собой мембрану эндосомного сортировочного комплекса ESCRT — важного элемента клеточной машинерии, необходимого для ремоделирования и почкования мембран, в том числе, для образования мультивезикулярных экзосом. Таким образом, в составе мантии квази-оболочечных вирусов отсутствуют какие-либо вирусные гликопротеины, что защищает вирус

от действия нейтрализующих антител, в результате позволяя вирусу беспрепятственно диссеминировать в организме гематогенным путем.

ЦИКЛ РЕПРОДУКЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА А

Процессы адсорбции и проникновения вируса ГА остаются не до конца изученными. Ранее считалось, что белок TIM1 (T-cell immunoglobulin and mucine domain 1), также известный как HAVcr-1 (HAV cellular receptor 1), является основным клеточным рецептором, который необходим для адсорбции и интернализации вируса [21]. Однако новые исследования указывают на то, что данный рецептор используется только для адсорбции квази-оболочечными вирионами, тогда как процесс проникновения вируса внутрь клетки, предположительно, связан со взаимодействием с дисialogанглиозидами на поверхности гепатоцитов [11, 23].

Кроме того, в капсиде вируса ГА отсутствуют особые углубления (так называемые каньоны), как например, у полиовирусов и некоторых других энтеровирусов, которые выполняют функцию рецептор-связывающих сайтов. Однако, учитывая, что нейтрализующие антитела образуются к иммунодоминантному фрагменту белка VP1 (11–25 а. о.), можно предположить, что именно данный вирусный белок необходим для адсорбции и, вероятно, проникновения вируса в клетку.

Оба типа вирионов (бВГА и кВГА) проникают в клетку за счет клатрин- или динамин-зависимого эндоцитоза, с последующей транслокацией в ранние эндосомы, где вирионы находятся вплоть до образования поздних эндосом и эндолизосом. В свою очередь, процесс раздевания квази-оболочечных и безоболочечных вирионов несколько отличается. Так, капсид бВГА частично разрушается в поздних эндосомах, что необходимо для высвобождения геномной РНК в цитоплазму, тогда как кВГА сохраняется в поздних эндосомах до момента образования эндолизосом, после чего мантия, а затем и капсид под действием лизосомальных ферментов разрушаются.

Синтез белка происходит с участием цис-элемента с особой вторичной структурой — сайта внутренней посадки рибосомы (IRES), являющегося аналогом кэп-структуры. Следует отметить, что ВГА нуждается в интактном факторе инициации трансляции eIF4G, что не позволяет вирусу ингибировать трансляцию клеточных мРНК, характерного для других вирусов из семейства *Picornaviridae*.

В результате трансляции образуется один большой полипептид, который разрезается на три белка-предшественника — P1, P2 и P3. Первый из них расщепляется на три структурных белка: VP0, VP1 и VP3. В свою очередь, после протеолиза VP0 образуются белки VP2 и VP4. P3 расщепляется на четыре неструктурных белка (3A, 3B, 3C и 3D). Белок 3A предположительно заякоривает вирусную РНК и репликативный комплекс к измененным вирусом внутриклеточным мембранам эндосом

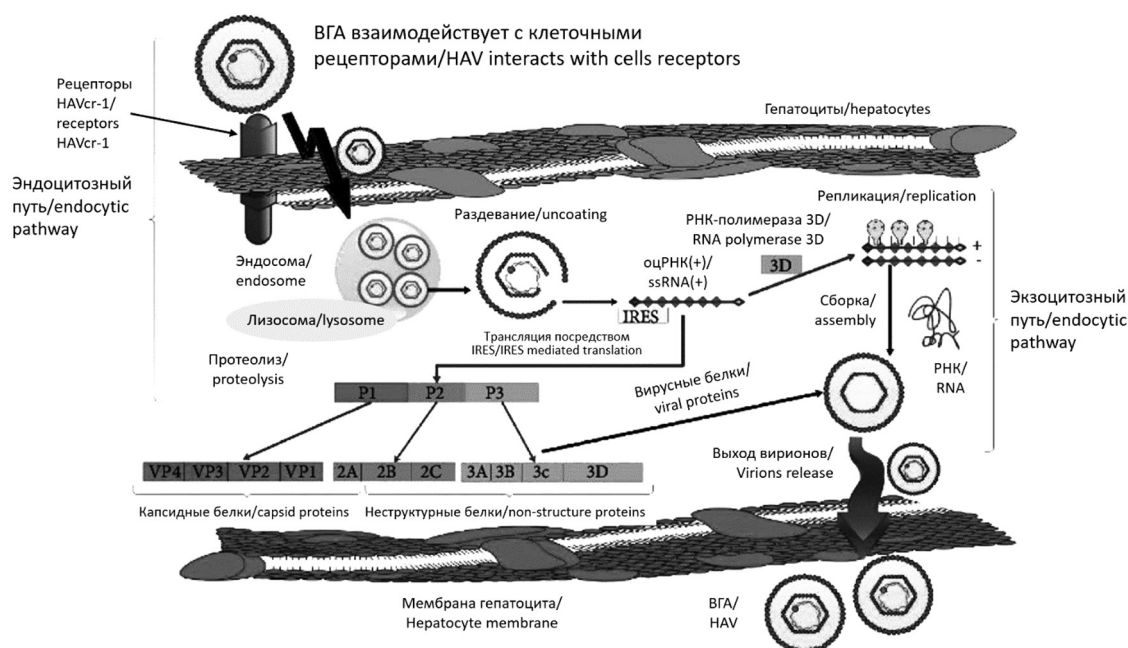


Рис. 3. Цикл репродукции вируса гепатита А. Вирус взаимодействует с рецепторами на базолатеральной мембране гепатоцита, после чего проникает внутрь клетки в составе эндосомы, с последующим раздеванием и презентацией генома в цитоплазме. Процесс трансляции происходит с образованием одного большого полипротеина-предшественника, который после протеолиза расщепляется на структурные и неструктурные белки, часть из которых участвует в процессах репликации и транскрипции. На последних этапах инфекции копии геномной вирусной РНК упаковываются в вирусные частицы, которые встраиваются в мультивезикулярные тельца, образуя квази-оболочечные вирионы (кВГА). Выход кВГА происходит через апикальную или базолатеральную поверхность гепатоцита. ВГА — вирус гепатита А; IRES — сайт внутренний посадки рибосомы. © O. Gholizadeh и соавт., 2023. Рисунок адаптирован из [17].

Fig. 3. Reproduction cycle of the hepatitis A virus. The virus interacts with receptors on the basolateral membrane of the hepatocyte, after which it penetrates into the cell as part of an endosome, followed by undressing and presentation of the genome in the cytoplasm. Translation leads to synthesis of one large precursor polyprotein, which after proteolysis is cleaved into structural and non-structural proteins, some of which required in transcription and translation. In final stages of infection, copies of genomic viral RNA are packaged into viral particles, which are integrated into multivesicular bodies to form quasi-enveloped virions (qHAV). The release of qHAV occurs through the apical or basolateral surface of the hepatocyte, respectively. HAV, hepatitis A virus; IRES, internal ribosome entry site. © O. Gholizadeh and соавт., 2023. The figure is adapted from [17].

или эндоплазматического ретикулума, где в дальнейшем будет проходить процесс репликации. Белок 3В представляет собой белок VPg, ковалентно связанный с геномной РНК вируса и необходимый для репликации вируса. Белок 3С является цистеиновой протеазой, необходимой для протеолиза белков-предшественников на отдельные структурные и неструктурные белки. Кроме того, белок 3С расщепляет основной модулятор транскрипционного фактора NF-κB (белок NEMO), подавляя важный сигнальный путь врожденного иммунитета. Белок 3D представляет собой РНК-зависимую РНК-полимеразу, осуществляющую транскрипцию и репликацию вируса.

Репликация вируса осуществляется в цитоплазме измененных мембранных структур, которые выполняют функцию вирусных фабрик. В качестве праймера для начала репликации выступает уридилированный белок VPg (VPg-pU-pU), который распознается РНК-полимеразой (рис. 3). Следует отметить, что репликация вируса также полностью зависит от интактных клеточных факторов.

Сборка капсида вируса происходит с участием белков-предшественников VP1–2А, он представляет собой удлиненную форму капсидного белка VP1 и белка 2ВС–Р3.

Последующий протеолиз данных белков позволяет образовывать сначала отдельные капсидные белки, которые затем образуют пентамеры. В свою очередь, 12 пентамеров образуют прокапсид, в который встраивается геномная РНК вируса.

Используя клеточные транспортные белки, вновь синтезированные вирионы доставляются к мультивезикулярным тельцам, где и отделяются почкованием с образованием квази-оболочечных форм, не вызывая лизис гепатоцитов. Цикл репродукции ВГА протекает значительно медленнее, чем у других пикорнавирусов, в среднем 2–4 дня.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В настоящее время ГА распространен повсеместно (рис. 4). Наиболее высок риск заражения в странах с жарким климатом и низким санитарно-гигиеническим уровнем населения, где болеют преимущественно дети. Считается, что с вирусом контактирует 70–90% населения планеты, при этом безжелтушные формы составляют 90–99%. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется до 1,5 млн случаев заболеваний, истинное число которых в 3–10 раз выше [28].

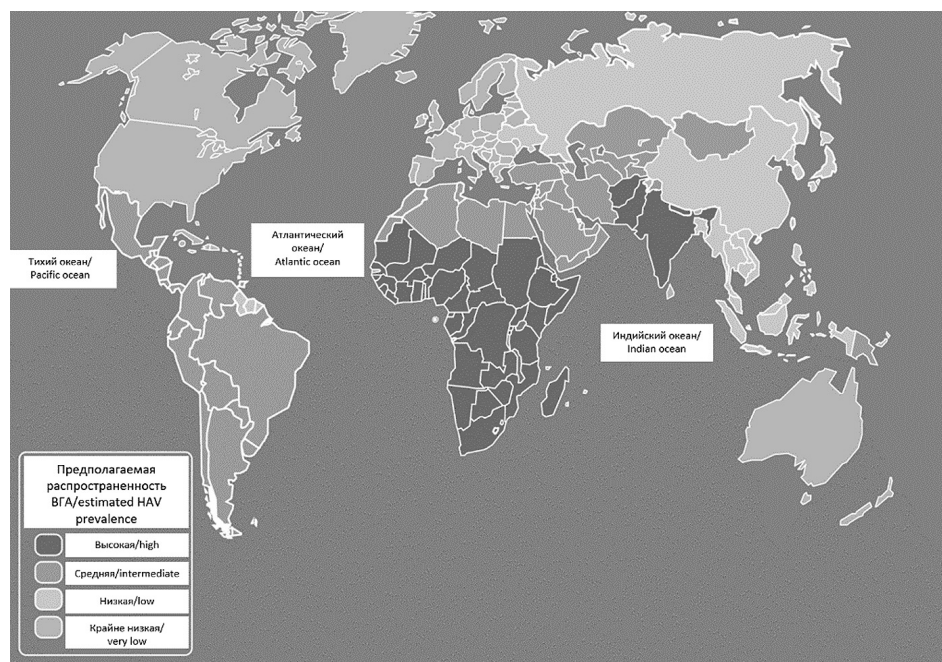


Рис. 4. Распространенность вирусного гепатита А в мире [28].

Fig. 4. Prevalence of viral hepatitis A in the world [28].

Среди 4 генотипов ВГА наиболее широко в мире представлен I генотип IA субтип [13]. В России циркулируют в основном эндемичные, реже завозные субтипы IA и IIIA. Субтип IA превалирует в европейской части страны, а IIIA доминирует среди населения Якутии, Тувы и в азиатских республиках бывшего СССР [2–4]. Для гепатита А характерна цикличность развития эпидемического процесса с периодическими подъемами и спадами заболеваемости с интервалами в 2–3 года, а также выраженная сезонность (для большинства стран умеренного климата — осенне-зимняя — сентябрь–декабрь) [1]. Подъемы заболевания могут быть связаны со снижением удельного веса лиц с иммунитетом к вирусу гепатита А.

Гепатит А является строгим антропонозом, источником инфекции может быть только человек с клинически выраженными и бессимптомными (инаппарантными) формами инфекции. Для ГА характерен так называемый эпидемиологический парадокс — наиболее интенсивное выделение вируса в окружающую среду происходит в конце инкубационного периода [3]. Наибольшую эпидемическую опасность представляют больные с безжелтушными и инаппарантными формами инфекции, которые преобладают при гепатите А (особенно это касается детей). Инфицирующая доза при гепатите А очень мала и составляет по различным данным 1–100 вирусных частиц.

Основной механизм передачи ГА — фекально-оральный, который осуществляется преимущественно водным путем, реже алиментарным (в том числе при употреблении замороженных продуктов) и контактно-бытовым. Следует отметить, что в детских коллективах вирус преимущественно передается контактно-бытовым путем — через грязные руки и контаминированные бытовые предметы

(белье, игрушки, посуду и пр.) [3]. Отмечаются случаи полового пути передачи при анально-оральных контактах (чаще у гомосексуалистов). Фактором риска передачи ГА также может быть прием наркотических средств, в частности, увеличивается число случаев заражения у наркоманов при внутривенном применении наркотиков. Случаи посттрансфузионного ГА встречаются крайне редко, что связано с краткостью периода вирусемии и отсутствием хронических форм болезни. В то же время описаны вспышки ГА среди больных гемофилией, получавших препараты факторов свертывания [26].

По уровню заболеваемости гепатитом А можно выделить 3 территориальные зоны его распространения — с высоким, средним или низким уровнем инфицирования вирусом гепатита А. Однако инфицирование не равнозначно заболеваемости, поскольку инфицированные дети младшего возраста, как правило, переносят инфекцию бессимптомно.

В зоне низкой эндемичности в странах с высоким уровнем дохода и хорошими санитарно-гигиеническими условиями (США, Австралия, Япония, некоторые страны Западной Европы) заболеваемость составляет от менее 5 до 30 на 100 000 населения. Частота выявления антител к вирусу низкая, и с увеличением возраста происходит постепенное увеличение частоты их выявления. Заболевать могут подростки и взрослые, выезжающие за границу или из групп риска, в частности, в США были зарегистрированы большие вспышки ГА среди бездомных.

В зоне средней эндемичности со средним уровнем дохода и различными санитарно-гигиеническими условиями (Восточная и Южная Европа, Россия, страны Среднего Востока) показатели заболеваемости составляют

от 60 до 200 на 100 000 населения, однако манифестные формы здесь встречаются чаще. Увеличение частоты выявления антител происходит более интенсивно, и к 20–30 годам достигает 50%. В такой зоне возможны более высокий уровень заболеваемости и вспышки среди старших возрастных групп.

В зоне высокой эндемичности в странах с низким и средним уровнем дохода, с ненадлежащими санитарно-гигиеническими условиями (страны Азии, Африки, некоторые страны Латинской Америки) заболеваемость составляет 200 и более случаев на 100 000 населения. Контакт с вирусом происходит уже в первые годы жизни, в результате чего болеют преимущественно дети младшего возраста. Частота выявления антител высокая, и к 5 годам у 90% детей в крови выявляются антитела иммуноглобулинов класса G к вирусу ГА (anti-HAV-IgG), в результате чего вспышки заболевания являются редкостью.

В России ГА сохраняет важное социально-экономическое значение и занимает в этиологической структуре острых вирусных гепатитов доминирующее положение. Экономический ущерб от ГА, по данным государственного доклада Роспотребнадзора за 2022 г¹, составил около 400 000,0 тыс. рублей.

Несмотря на тот факт, что за период 2013–2022 гг. удельный вес ГА в структуре острых вирусных гепатитов снизился в 3,6 раза (с 65 до 58%), рост актуальности проблемы ГА в последние десятилетия связан с увеличением в популяции доли взрослого населения, не имеющей в крови антител к вирусу. Так, в возрастной структуре заболевших ГА в 2022 г. преобладало взрослое население (57%), тогда как удельный вес детей до 17 лет составил 43% (3,28 на 100 тыс. населения).

Случаи заболевания среди детей отмечаются во всех возрастных группах. Так, за период 2015–2021 гг. заболеваемость ГА среди детей в возрасте до 1 года составила 1,5 на 100 тыс. населения; в возрасте 1–2 лет — 4,5; в возрасте 3–6 лет — 6,7; в возрасте 7–14 лет — 6,2; в возрасте 15–17 лет — 5,2 [5].

В настоящее время характерным для ГА в России является:

- тенденция к снижению заболеваемости (за последние 20 лет показатель заболеваемости сократился с 30,5 до 2,42 на 100 тыс. населения);
- сохранение выраженной осенне-зимней сезонности заболевания;
- смещение заболеваемости на более старший возраст (с 3–10 лет к 15–29 годам), что приводит к утяжелению клинического течения.

ПАТОГЕНЕЗ

Вирус ГА попадает в организм преимущественно перорально. Безоболочечная форма ВГА является

кислотоустойчивой и легко преодолевает желудок. Далее вирус через воротную вену попадает в печень. В отличие от энтеровирусов, не получено прямых доказательств репликации вируса гепатита А в лимфатическом аппарате кишечника. Кроме того, несмотря на тот факт, что в исследованиях *in vitro* ВГА способен реплицироваться в культуре поляризованных клеток кишечника человека, а также в желудочно-кишечном тракте некоторых приматов, нет убедительных данных, указывающих на возможность продуктивной инфекции вируса ГА в эпителии тонкой или толстой кишки человека. Таким образом, по современным представлениям единственными клетками, поддерживающими эффективную репродукцию вируса ГА, являются гепатоциты.

В ходе репликации в клетках печени образуются квази-оболочечные формы вируса, которые либо высвобождаются в печеночные синусоиды с последующим заражением соседних гепатоцитов, либо выделяются в желчные канальцы. В последнем случае, под действием желчи происходит растворение мантии и вирусы попадают в кишечник и выводятся из организма с испражнениями без оболочки (БВГА). Вирусы же, попавшие в кровь, циркулируют в ней, не теряя мантии (рис. 5). Отсутствие вирусных гликопротеинов в составе данной липидной мембраны защищает вирионы от клеточных и гуморальных факторов иммунитета, позволяя вирусу беспрепятственно диссеминировать в организме гематогенным путем [12].

Следует отметить, что ВГА не вызывает лизиса инфицированных клеток в момент выхода, а также в минимальной степени влияет на клеточные процессы, таким образом, не оказывая цитопатического действия на клетку, как это считалось ранее.

В основе поражения гепатоцитов лежит несколько иммунопатологических механизмов: во-первых, лизис инфицированных гепатоцитов осуществляется за счет натуральных киллеров, активированных интерфероном-γ; во-вторых, антителозависимый цитолиз гепатоцитов опосредуется CD8⁺ Т-лимфоцитами, что подтверждается повышением в сыворотке крови больных ГА уровня гранзима В и растворимой формы Fas-лиганда.

Кроме того, регистрируют повышение уровня некоторых цитокинов и хемокинов (интерлейкинов (ИЛ) 6, ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-22, CXCL9, CXCL10). Следует отметить, что уровень Fas-лиганда и ИЛ-18 в сыворотке коррелирует с уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) и общим билирубином, что подтверждает факт, что в основе повреждения гепатоцитов при ГА лежат иммунные механизмы. Таким образом, чем сильнее иммунная реакция организма, тем больше гепатоцитов разрушается, что приводит к более выраженной желтухе.

Интересным является то, что для инфекции, вызванной ВГА генотипа 1А, по сравнению с другими генотипами характерен более высокий уровень вирусемии, что свидетельствует о его более эффективной репликации и, следовательно, более высокой концентрации выделения

¹ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году».

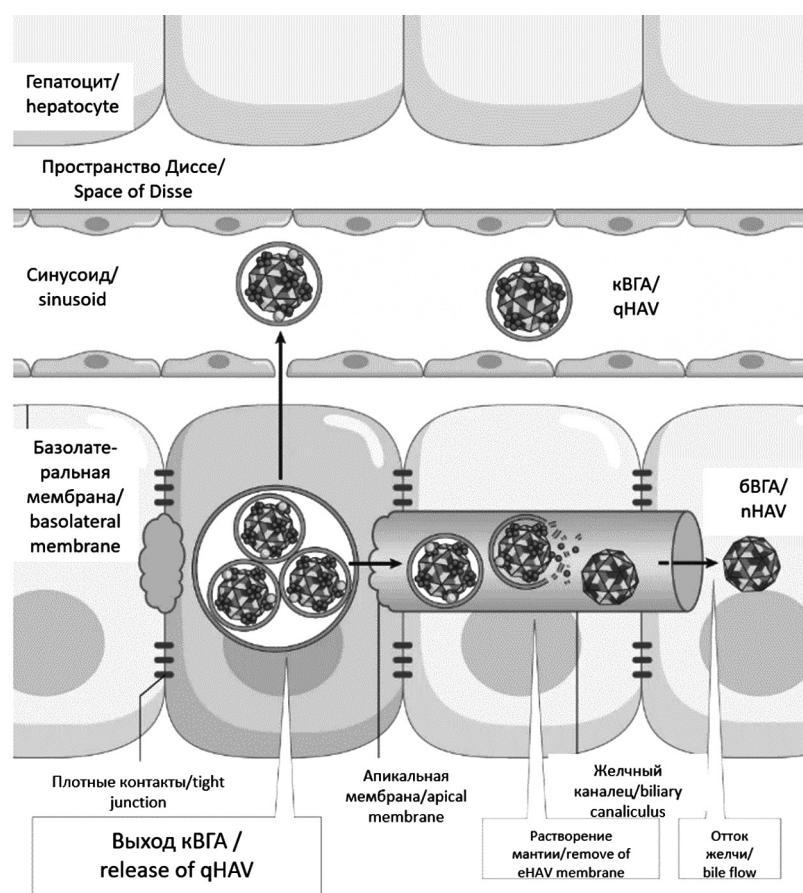


Рис. 5. Выход из гепатоцитов квази-оболочечных и безоболочечных вирионов ВГА. Изображение адаптировано с изменениями из [12]. © 2023. Springer Nature Limited.

Fig. 5. Release of quasi-enveloped and non-enveloped HAV virions from hepatocytes. Image adapted with modifications from [12]. © 2023. Springer Nature Limited.

во внешнюю среду. Это может приводить к заражению меньшим количеством инфицированной воды или продуктов и объясняет более широкое распространение гепатита 1А в мире.

ВГА обладает высокой иммуногенностью. Антитела класса IgM появляются рано — за 3–5 дней до развития клинических симптомов заболевания. Антитела класса IgA появляются в сыворотке крови примерно в те же сроки. Больной ГА с развитием клинических симптомов перестает быть заразным. Постинфекционный иммунитет стойкий, пожизненный.

КЛИНИКА

Гепатит А представляет собой острую самолимитирующуюся инфекцию, для которой характерна цикличность. В течении гепатита А можно выделить несколько периодов.

Инкубационный период — составляет 7–50 дней (в среднем 20 дней). Вирус можно выявить в фекалиях больных за 5–7, а иногда и за 10–13 дней до повышения активности трансаминаз.

Преджелтушный период — продолжается 2–14 дней, для него характерен остро развивающийся синдром общей интоксикации, диспепсические явления,

боли или чувство тяжести в правом подреберье, увеличение печени, реже — селезенки, а иногда катарально-респираторный синдром. Проявляется субиктеричность склер и уздечки языка. Лихорадка характерна более чем для половины пациентов на ранних стадиях заболевания и чаще всего исчезает уже через несколько дней. Кал становится ахоличным, моча темной. В сыворотке крови наблюдается значительное повышение активности aminotransferases — АЛТ и аспартатаминотрансферазы, тогда как в моче увеличивается концентрация уробилиногена.

Желтушный период — составляет 2–3 нед., для него характерно снижение общетоксических симптомов на фоне появления желтухи. Наблюдается также увеличение селезенки и общая астенизация. Из внепеченочных проявлений часто встречаются артралгии, миалгии, сыпь. Степень тяжести ГА зависит в первую очередь от выраженности и длительности синдрома интоксикации. Гиперферментемия, как правило, сохраняется на протяжении 20–25 дней, после чего показатели приходят в норму. Снижение концентрации билирубина в крови чаще всего происходит на 10–14-й дни после наступления разгара заболевания. При безжелтушном варианте ГА клинико-лабораторные признаки те же, что и при желтушном варианте, однако отсутствие синдрома желтухи значительно

затрудняет диагностику заболевания. Следует отметить, что желтушный вариант преобладает среди подростков и взрослых, тогда как безжелтушный — среди детей.

Период реконвалесценции — продолжается 1–6 мес. (в среднем 2–3 мес.), характеризуется постепенным исчезновением желтухи, тогда как испражнения и моча приобретают обычную окраску. Астеновегетативный синдром, а также гепатомегалия могут длительное время сохраняться.

Тяжесть клинических проявлений варьирует в широких пределах — от инаппарантных форм до крайне тяжелого фульминантного гепатита с развитием острой печеночной недостаточности, который встречается крайне редко и чаще на фоне уже имеющегося поражения печени. У детей в возрасте до 6 лет в 90% случаев заболевание протекает бессимптомно, однако с возрастом тяжесть заболевания увеличивается.

Особенностями гепатита А на современном этапе являются его частое сочетание с хронической алкогольной интоксикацией, хроническими гепатитами В и С, ВИЧ-инфекцией, склонностью к затяжному течению с обострениями и рецидивами, наличием холестатического синдрома и аутоиммунного компонента, более частым развитием тяжелых форм заболевания, а также смещение основной доли заболевших на более старшую возрастную группу.

Рецидивирующее течение ГА наблюдается у взрослых больных в 6–10% случаев, а у детей в 2–5% случаев и характеризуется повышением титра anti-HAV-IgM и уровня аминотрансфераз [17]. Данные биохимические и серологические изменения возникают на протяжении первых 1–3 мес. от начала заболевания и могут сочетаться с выделением вируса с фекалиями. Кроме того, при рецидивирующем течении ГА нередко обнаруживают такие внепеченочные симптомы, как артралгия и сыпь. Следует отметить, что рецидивы обычно возникают у взрослых больных и протекают легче, чем основное заболевание.

Осложнения

Острая печеночная недостаточность на фоне ГА встречается очень редко (примерно в 0,003% случаев), однако именно данное осложнение может стать причиной летального исхода. Кроме того, другим редким осложнением является аутоиммунный гепатит 1-го типа, который может развиваться во время или после перенесенного заболевания у лиц с определенными генетическими маркерами предрасположенности.

К редким внепеченочным осложнениям можно отнести: нефротический синдром, гломерулонефрит, васкулит, панкреатит, синдром Гийена–Барре и апластическую анемию [17].

ДИАГНОСТИКА

Диагностику ГА производят, учитывая клинические, эпидемиологические и лабораторные данные (табл. 1).

Микробиологическая диагностика

Несмотря на то что вирус ГА способен реплицироваться в культурах клеток, этиологическая диагностика ГА осуществляется только серологическими и молекулярно-генетическими методами. Основной метод диагностики ГА, доступный для обычных лабораторий, — это выявление IgM-антител к HAV в сыворотке крови больных с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА). anti-HAV-IgM появляются в крови уже при возникновении первых симптомов (рис. 6) и остаются в высоких титрах весь период заболевания [30]. Длительность циркуляции IgM колеблется от нескольких недель до 4–6 мес., составляя в среднем 3 мес. Таким образом, anti-HAV-IgM считаются основным маркером острой инфекции, в силу их обязательного присутствия при заболевании, включая инаппарантную форму. Они также могут быть обнаружены в низких концентрациях у трети пациентов, вакцинированных против ГА.

Таблица 1. Основные клинические, эпидемиологические и биохимические признаки значимые при постановке диагноза вирусного гепатита А

Table 1. Main clinical, epidemiological and biochemical signs significant when diagnosing hepatitis A virus

Клинические и биохимические признаки / Clinical and biochemical signs	Эпидемиологические признаки / Epidemiological signs
Острое начало болезни с высокой температурой тела, диспепсическими и астеновегетативными явлениями / Acute onset of the disease with fever, dyspeptic and astheno-vegetative syndroms.	Указание на контакт с больным(и) желтухой за 7–50 дней до болезни или употребление сырой воды из случайных источников, немытых овощей и фруктов и т. д. / Indication of contact with a patient(s) with jaundice 7–50 days before the illness or consumption of raw water from different sources, unwashed vegetables and fruits, etc.
Короткий преджелтушный период / Short incubation period.	Случаи гепатита А в коллективе / Hepatitis A cases in different groups.
Гепатомегалия / Hepatomegaly.	Нахождение в местности с высокой заболеваемостью гепатитом А в сроки, соответствующие инкубационному периоду / Location in the area with a high incidence of hepatitis A during the time period corresponding to the incubation period
Улучшение самочувствия на фоне нормализации температуры тела при появлении желтухи / Improvement associated with body temperature normalization and jaundice appearance.	
Гиперферментемия с коэффициентом де Ритиса (соотношение АСТ: АЛТ) <1,0 (в среднем, 0,5–0,7) / Liver hyperenzymemia with De Ritis (aspartate transaminase / alanine transaminase) ratio <1.0 (avg. 0.5–0.7).	
Гипербилирубинемия (преимущественно за счет связанной фракции) / Hyperbilirubinemia (mainly due to the conjugated bilirubin)	

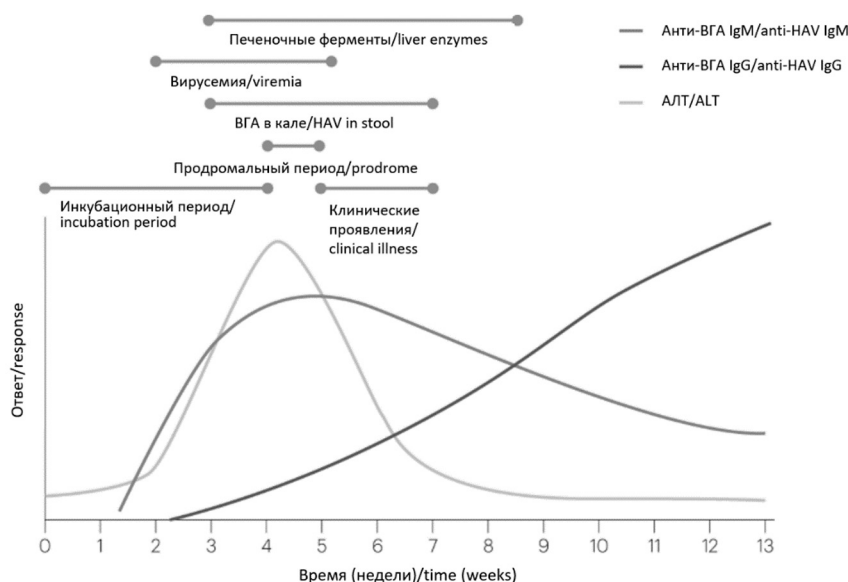


Рис. 6. Серологические и некоторые биохимические маркеры при HAV-инфекции. Изображение адаптировано с изменениями из [30]. © 2023. Springer Nature Limited.

Fig. 6. Serological and some biochemical markers during HAV infection. Image adapted with modifications from [30]. © 2023. Springer Nature Limited.

В свою очередь, anti-HAV-IgG появляются на 4–5-й неделе после заражения, однако значимых титров достигают значительно позже — в период реконвалесценции и свидетельствуют о санации организма от вируса. Они сохраняются в сыворотке в течение многих лет, возможно, пожизненно.

Следует отметить, что примерно в 10–30% случаев диагноз ГА не может быть подтвержден при помощи серологических реакций. Поэтому в течение последних 30 лет для диагностики ГА были предложены различные молекулярно-генетические методы с высокой чувствительностью и специфичностью: метод гибридизации нуклеиновых кислот (1987 г.), анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (1997 г.), полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени (1997 г.), анализ полиморфизма конформаций одноцепочечных фрагментов (2000 г.), мультиплексная ОТ-ПЦР (2000 г.), Саузерн-блот (2001 г.), гнездовая ОТ-ПЦР (2009 г.) [6, 9, 16, 18–20, 29].

Вирусная РНК в сыворотке крови больных может быть обнаружена спустя несколько дней после заражения и на протяжении 3–4 нед. Кроме того, РНК ВГА можно обнаружить в фекалиях и слюне больных, однако в этом случае концентрация будет значительно ниже (на несколько порядков), чем в сыворотке крови. Различные методы полногеномного секвенирования генома ВГА, хотя и не применяются в диагностике, однако используются для филогенетического анализа при проведении эпидемиологических исследований вспышек и эпидемий ГА.

В настоящее время развивается, совершенствуется и внедряется в лабораторную диагностику ГА метод иммунохроматографического анализа (ИХА), основанный на иммуноаффинном разделении анализата в ходе прохождения

образца по пористой мембране, в результате чего анализ специфически связывается с конъюгированными антителами, с последующим детектированием. В качестве основных преимуществ ИХА можно отметить: отсутствие необходимости использования дополнительных реагентов и оборудования; простоту в использовании тест-системы; отсутствие наличия высокой квалификации у исполнителя. Однако данный метод обладает и недостатками. Так, в недавнем исследовании была изучена чувствительность и специфичность экспресс-теста Bioline™ HAV IgG/IgM (Standard Diagnostics, Южная Корея), с заявленной чувствительностью и специфичностью 97,6 и 98% соответственно. Оказалось, что в лабораторных условиях чувствительность и специфичность данного экспресс-теста для определения anti-HAV-IgM составила только 86,53 и 80,29% соответственно, тогда как для определения anti-HAV-IgG — 66,78 и 98,09%. Таким образом, ИХА хотя и обладает рядом преимуществ, однако должен применяться вместе с другими методами диагностики ГА [8].

Еще один перспективный метод диагностики ГА ввиду высокой чувствительности, портативности и скорости выдачи ответа — использование биосенсорных систем, в частности электрохимических биосенсоров для детекции вирусной нуклеиновой кислоты (рис. 7). Данные ДНК-биосенсоры состоят из двух основных компонентов: «биорецептора» (в данном случае это молекула ДНК), который специфически взаимодействует с вирусной РНК в составе анализата, и физико-химического преобразователя, который конвертирует сигнал о гибридизации молекул в амперометрический, потенциометрический или импедансометрический сигнал [25]. Малые размеры, относительная простота в изготовлении, а также высокая толерантность в отношении ингибиторов реакции, находящихся

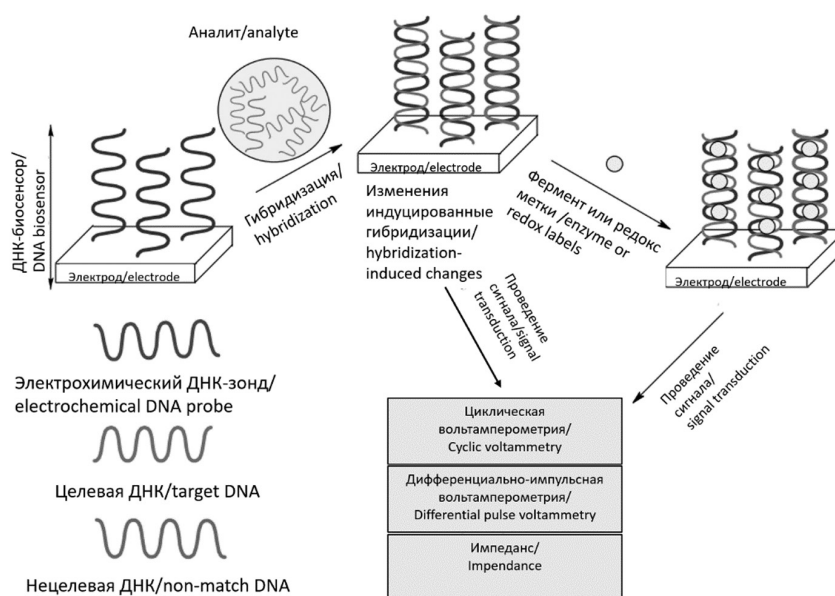


Рис. 7. Принцип работы ДНК-биосенсора. © 2012 Elsevier Ltd. Изображение адаптировано с изменениями из [25].

Fig. 7. Operating principle of a DNA biosensor. © 2012 Elsevier Ltd. Image adapted with modifications from [25].

в составе объектов внешней среды и клинических образцов, делают электрохимические ДНК-биосенсоры крайне перспективной технологией point-of-care [24].

Недавно в качестве прямого метода детекции вируса ГА и ГВ был предложен мультифункциональный флуоресцентный биосенсор на основе молекулярно-импринтированного полимера. Данный биосенсор обладает удовлетворительной чувствительностью и специфичностью, а лимит детекции (после 20 мин экспозиции) составляет 3,4 пмоль/л для вируса ГА и 5,3 пмоль/л — для вируса ГВ.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациентов с легкими формами ГА может проводиться на дому и ограничивается базисной терапией (диетотерапия и постельный режим), тогда как пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми формами ГА подлежат госпитализации и лечению в инфекционных больницах. На сегодняшний день препараты для этиотропной терапии ГА не разработаны; основой лечения является патогенетическая и симптоматическая терапия.

Пациентам со среднетяжелой и тяжелой формами ГА помимо базисной терапии проводят дезинтоксикационную терапию, назначают энтеросорбенты. При тяжелом течении назначают плазмаферез. Пациентам с холестатическим синдромом вне зависимости от степени тяжести ГА назначают препараты урсодезоксихолевой кислоты, жирорастворимые витамины А и Е.

ПРОФИЛАКТИКА

Неспецифическая профилактика

Неспецифическая профилактика ГА включает: обеспечение населения безопасной питьевой водой; утилизацию сточных вод в отдельных сообществах; контроль

соответствия качества воды рекреационных зон поверхностных водоемов нормативным требованиям по микробиологическим показателям; доступ к качественным продуктам питания, не подвергающимся термической обработке (овощи, фрукты, моллюски и т. д.); соблюдение правил личной гигиены (мытье рук безопасной водой).

Специфическая профилактика

Постэкспозиционная профилактика ГА может проводиться методами пассивной и активной иммунизации. Пассивная иммунизация должна проводиться по эпидемиологическим показаниям не позднее 7–10-го дня от момента предполагаемого контакта с инфицированными. Для этой цели применяют коммерческий иммуноглобулин в дозе, зависящей от возраста: 1,0 мл — детям 1–10 лет, 1,5 мл — детям старше 10 лет, 3,0 мл — взрослым и беременным женщинам. Препарат обеспечивает защиту в течение 3–5 мес.

В свою очередь, активная иммунизация — основная мера профилактики ГА [25, 27]. На сегодняшний день в России зарегистрированы 4 инактивированные вакцины против гепатита А: Хаврикс® (GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Бельгия / ООО «СмитКляйн Бичем-Биомед, Россия»), Аваксим (Sanofi Pasteur, S.A., Франция), Вакта® (Merck Sharp & Dohme, Corp., США), а также отечественная АЛЬГАВАК® М (АО «Вектор-БиАльгам», Россия) (табл. 2). В качестве адьюванта во всех этих вакцинах содержится алюминия гидроксид, все они имеют высокий профиль безопасности и назначаются взрослым и детям с 1 года (или с 3 лет при использовании вакцины АЛЬГАВАК® М).

Для создания длительного иммунитета (5–25 лет) применяют двукратное введение вакцины против ГА. Оптимальный срок ревакцинации составляет 6–12 мес., но для некоторых вакцин (например, вакцины Хаврикс®)

Таблица 2. Характеристика вакцин против гепатита А, зарегистрированных и разрешенных к применению в Российской Федерации
Table 2. Characteristics of vaccines against hepatitis A, registered and approved for use in the Russian Federation

Название вакцины / Vaccine	Фирма производитель / Manufacturer	Режим дозирования / Dose schedule	Описание / Description
АЛЬГАВАК® М / ALGAVAK® М	Вектор-БиАльгам / Vector-BiAlgam	Одна прививочная доза составляет: для детей и подростков — 0,5 мл, для взрослых — 1,0 мл. Курс вакцинации состоит из двух прививок, проводимых с интервалом 6–12 мес. / 0.5 mL, pediatric and adolescent dose; 1 mL, adult dose. Dose schedule — 2 doses with interval 6–12 months	Вакцина против гепатита А, инактивированная; предназначена для применения у взрослых и детей с 3 лет; содержит не менее 160 ИФА ЕД в 0,5 мл и не менее 360 ИФА ЕД в 1,0 мл / Hepatitis A virus vaccine, inactivated; approved for ages >3 years; contain not less then 160 ELISA units in 0.5 mL and 360 ELISA units in 1 mL
Хаврикс® / Havrix®	GlaxoSmithKline	Одна прививочная доза составляет: для детей и подростков — 0,5 мл, для взрослых — 1,0 мл. Курс вакцинации состоит из двух прививок, проводимых с интервалом 6–12 мес. Ревакцинация допускается через 12–60 мес. / 0.5 mL, pediatric and adolescent dose; 1 mL, adult dose. Dose schedule — 2 doses with interval 6–12 months. Booster dose (revaccination) can be administered in 12–60 months	Вакцина против гепатита А, инактивированная; предназначена для применения у взрослых и детей с 1 года; содержит не менее 720 ЕД ИФА в 0,5 мл и не менее 1440 ЕД ИФА в 1,0 мл / Hepatitis A virus vaccine, inactivated; approved for ages >1 year; contain not less than 720 ELISA units in 0.5 mL and 1440 ELISA units in 1 mL
Вакта® / Vaqta®	Merck	Одна прививочная доза составляет: для детей и подростков — 0,5 мл, для взрослых — 1,0 мл. Курс вакцинации состоит из двух прививок, проводимых с интервалом 6–12 мес. / 0.5 mL, pediatric and adolescent dose, 1 mL, adult dose. Dose schedule — 2 doses with interval 6–12 months	Вакцина против гепатита А, инактивированная; предназначена для применения у взрослых и детей с 1 года; содержит не менее 25 ЕД в 0,5 мл и не менее 50 ЕД в 1,0 мл / Hepatitis A virus vaccine, inactivated; approved for ages >1 year; contain not less than 25 ELISA units in 0.5 mL (pediatric dose) and 50 ELISA units in 0.5 mL (adult dose)
Аваксим® / Avaxim®	Sanofi Pasteur	Одна прививочная доза составляет 0,5 мл для детей и 0,5 мл для взрослых. Курс вакцинации состоит из двух прививок, проводимых с интервалом 6–36 мес. / 0.5 mL pediatric and 0.5 mL adult dose. Dose schedule — 2 doses with interval 6–36 months	Вакцина против гепатита А, инактивированная; предназначена для применения у детей с 1 года и содержит не менее 80 ЕД в 0,5 мл; и для применения у взрослых, содержит не менее 160 ЕД в 1,0 мл / Hepatitis A virus vaccine, inactivated; approved for ages >1 year; contain not less than 80 ELISA units in 0.5 mL (pediatric dose) and 160 ELISA units in 0.5 mL (adult dose)

он может быть увеличен до 60 мес. В свою очередь, применение даже одной дозы большинства инактивированных вакцин обеспечивает высокий уровень серозащитенности на протяжении не менее 3 лет [14].

В большинстве стран вакцина против ГА рекомендована для иммунизации групп риска, определяемых органами здравоохранения. В России вакцинация является обязательной по эпидемическим показаниям только для отдельных групп риска (для лиц, проживающих в неблагополучных по ГА регионах, а также лиц, подверженных профессиональному риску заражения, — медицинских работников, работников сферы обслуживания населения, занятых на предприятиях пищевой промышленности, обслуживающих водопроводные и канализационные сооружения, оборудование и сети), а также в отдельных субъектах среди детского населения в рамках региональных календарей профилактических прививок и проводится в соответствии с Приказом Минздрава России

от 06 декабря 2021 г. № 1122н². Вакцинация против ГА может сочетаться с любой другой вакциной, декларируемой Национальным календарем профилактических прививок (НКПП), кроме вакцины против туберкулеза, при условии введения в разные участки тела.

По данным государственного доклада Роспотребнадзора за 2022 г., по стране было привито 431 283 человека, в том числе 165 932 ребенка в возрасте до 17 лет. Несмотря на данные усилия, вспышечная заболеваемость ГА, а также случаи летальных исходов продолжают регистрировать в отдельных субъектах Российской Федерации, что ставит вопрос о расширении НКПП и включении вакцинации против ГА.

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» с изменениями и дополнениями от 12 декабря 2023 г. приказ № 667Н.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гепатит А в настоящее время является одним из наиболее изученных вирусных гепатитов. Полностью охарактеризованы молекулярно-биологические свойства его возбудителя, хорошо изучены ареалы распространения его генотипов, значение роли социальных и санитарных факторов в эпидемическом распространении, разработаны методы диагностики. В то же время остаются неясными некоторые аспекты патогенеза этого заболевания вследствие отсутствия адекватной модели *in vivo*, а также вопросы о возможности и закономерности формирования эпидемических штаммов с более интенсивным распространением, влияния генотипа вируса на течение инфекционного процесса, выявления участков генома, ответственных за вирулентность вируса.

Кроме этого, если ранее гепатит А считался заболеванием преимущественно детским и доброкачественным, то в настоящее время из-за смещения основной доли заболевших на более старшую возрастную группу все чаще регистрируют тяжелые формы инфекции, включая фульминантный гепатит. Более того, у пациентов также наблюдают и различные осложнения: печеночную недостаточность, гломерулонефрит, нефротический синдром, апластическую анемию и синдром Гийена–Барре. Таким образом, гепатит А следует расценивать как серьезное

инфекционное заболевание, в отношении которого этиотропная противовирусная терапия не разработана.

Вакцинация против ГА — наиболее эффективная мера борьбы с данной инфекцией. Расширение НКПП и включение в него вакцинации против ГА позволит в значительной степени снизить заболеваемость в нашей стране.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА

1. Каира А.Н., Свитич О.А. Особенности эпидемического процесса гепатитов А и Е в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021. Т. 20, № 5. С. 69–78. doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-69-78 EDN: CZTMYQ
2. Каприор Е.В., Мишкина Т.В., Гайдук И.М., и др. Аутоиммунный гепатит 1-го типа у ребенка: клинический случай // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6, № 1. С. 176–183. doi: 10.56871/UTJ.2024.28.81.015 EDN: IWAYGS
3. Кареткина Г.Н. Вирусный гепатит А в прошлом, настоящем и будущем // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2014. № 3. С. 38–48. EDN: TDOXTB
4. Козлова Н.С., Сосунов А.В., Соколова Е.Д. Вирусные гепатиты. Энтеральные гепатиты. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 2021. 80 с. EDN: CDCXKD
5. Михайлова Ю.В., Громов А.В., Аверьянова Е.Л., Стерликов С.А. Динамика заболеваемости вирусными гепатитами населения Российской Федерации в 2015–2021 гг. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. № 4. С. 269–297. doi: 10.24412/2312-2935-2022-4-269-297 EDN: DVYSXB
6. Сокурова А.М. Специфическая лабораторная диагностика вирусных гепатитов // Педиатр. 2014. Т. 5, № 3. С. 96–100. doi: 10.17816/PED5396-100 EDN: STDBRV
7. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А., Аничков Н.М. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза. Санкт-Петербург: Сотис, 2002. 352 с. EDN: VAJGXP
8. de Almeida Ribeiro C.R., Amado L.A., Tourinho R.S., et al. Accuracy of rapid test for diagnosis of hepatitis A with different infection rate settings and with predictive modeling // Future Microbiol. 2019. Vol. 14, N 3. P. 247–258. doi: 10.2217/fmb-2018-0211
9. Buti M., Jardí R., Bosch A., et al. Detection of hepatitis A virus RNA by PCR-southern blot in serum from patients with acute hepatitis A // Gastroenterol Hepatol. 2001. Vol. 24, N 1. P. 1–4. doi: 10.1016/s0210-5705(01)70124-0
10. Cao G., Jing W., Liu J., Liu M. The global trends and regional differences in incidence and mortality of hepatitis A from 1990 to 2019 and implications for its prevention // Hepatol Int. 2021. Vol. 15, N 5. P. 1068–1082. doi: 10.1007/s12072-021-10232-4
11. Das A., Barrientos R., Shiota T., et al. Gangliosides are essential endosomal receptors for quasi-enveloped and naked hepatitis A virus // Nat Microbiol. 2020. Vol. 5, N 9. P. 1069–1078. doi: 10.1038/s41564-020-0727-8
12. Das A., Rivera-Serrano E.E., Yin X., et al. Cell entry and release of quasi-enveloped human hepatitis viruses // Nat Rev Microbiol. 2023. Vol. 21, N 9. P. 573–589. doi: 10.1038/s41579-023-00889-z
13. Desbois D., Couturier E., Mackiewicz V., et al. Epidemiology and genetic characterization of hepatitis A virus genotype IIA // J Clin Microbiol. 2010. Vol. 48, N 9. P. 3306–3315. doi: 10.1128/JCM.00667-10
14. Espul C., Benedetti L., Cuella H., et al. Persistence of immunity from 1 year of age after one or two doses of hepatitis A vaccine given to children in Argentina // Hepat Med. 2012. Vol. 4. P. 53–60. doi: 10.2147/HMER.S33847

15. Feinstone S.M., Kapikian A.Z., Purceli R.H. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness // *Science*. 1973. Vol. 182, N 4116. P. 1026–1028. doi: 10.1126/science.182.4116.1026
16. Fujiwara K., Yokosuka O., Ehata T., et al. Frequent detection of hepatitis A viral RNA in serum during the early convalescent phase of acute hepatitis A // *Hepatology*. 1997. Vol. 26, N 6. P. 1634–1639. doi: 10.1053/jhep.1997.v26.pm0009398009
17. Gholizadeh O., Akbarzadeh S., Ghazanfari Hashemi M., et al. Hepatitis A: viral structure, classification, life cycle, clinical symptoms, diagnosis error, and vaccination // *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2023. Vol. 2023. ID4263309. doi: 10.1155/2023/4263309
18. Goswami B.B., Burkhardt W. III, Cebula T.A. Identification of genetic variants of hepatitis A virus // *J Virol Methods*. 1997. Vol. 65, N 1. P. 95–103. doi: 10.1016/s0166-0934(97)02179-4
19. Hu Y., Arsov I. Nested real-time PCR for hepatitis A detection // *Lett Appl Microbiol*. 2009. Vol. 49, N 5. P. 615–619. doi: 10.1111/j.1472-765X.2009.02713.x
20. Jothikumar N., Paulmurugan R., Padmanabhan P., et al. Duplex RT-PCR for simultaneous detection of hepatitis A and hepatitis E virus isolated from drinking water samples // *J Environ Monit*. 2000. Vol. 2, N 6. P. 587–590. doi: 10.1039/b004224m
21. Kaplan G., Totsuka A., Thompson P., et al. Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus // *EMBO J*. 1996. Vol. 15, N 16. P. 4282–4296. doi: 10.1002/j.1460-2075.1996.tb00803.x
22. Lee G.-Y., Kim W.-K., Cho S., et al. Genotyping and molecular diagnosis of hepatitis A virus in human clinical samples using multiplex PCR-Based next-generation sequencing // *Microorganisms*. 2022. Vol. 10, N 1. ID 100. doi: 10.3390/microorganisms10010100
23. Lemon S.M., Ott J.J., Van Damme P., Shouval D. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention // *J Hepatol*. 2018. Vol. 68, N 1. P. 167–184. doi: 10.1016/j.jhep.2017.08.034
24. Luo L., Zhang F., Chen C., Cai C. Visual simultaneous detection of hepatitis A and B viruses based on a multifunctional molecularly imprinted fluorescence sensor // *Anal Chem*. 2019. Vol. 91, N 24. P. 15748–15756. doi: 10.1021/acs.analchem.9b04001
25. Liu A., Wang K., Weng S., et al. Development of electrochemical DNA biosensors // *TrAC Trends Anal Chem*. 2012. Vol. 37. P. 101–111. doi: 10.1016/j.trac.2012.03.008
26. Mirzaei J., Ziaee M., Farsad S.A., et al. Vaccination against hepatitis a for hemophilic patients: Is it necessary? // *Hepat Mon*. 2016. Vol. 16, N 4. ID e37447. doi: 10.5812/hepatmon.37447
27. Nelson N.P., Link-Gelles R., Hofmeister M.G., et al. Update: recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of hepatitis A vaccine for postexposure prophylaxis and for preexposure prophylaxis for international travel // *Morb Mortal Wkly Rep*. 2018. Vol. 67, N 43. P. 1216–1220. doi: 10.15585/mmwr.mm6743a5
28. Pedersini R., Marano C., De Moerloose L., et al. HAV and HBV vaccination among travellers participating in the National Health and Wellness Survey in five European countries // *Travel Med Infect Dis*. 2016. Vol. 14, N 3. P. 221–232. doi: 10.1016/j.tmaid.2016.03.008
29. Ticehurst J.R., Feinstone S.M., Chestnut T., et al. Detection of hepatitis A virus by extraction of viral RNA and molecular hybridization // *J Clin Microbiol*. 1987. Vol. 25, N 10. P. 1822–1829. doi: 10.1128/jcm.25.10.1822-1829.1987
30. Van Damme P., Pintó R.M., Feng Z., et al. Hepatitis A virus infection // *Nat Rev Dis Primers*. 2023. Vol. 9, N 1. ID 51. doi: 10.1038/s41572-023-00461-2
31. WHO. WHO position paper on hepatitis A vaccines // *Weekly Epidemiol Rec*. 2012. Vol. 87, N 28–29. P. 261–276.

REFERENCES

1. Kaira AN, Svitch OA. Features of the epidemic process of viral hepatitis A and E in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(5):69–78. doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-69-78 EDN: CZTMYQ
2. Kaprior E, Mishkina T, Gaiduk I, et al. Autoimmune hepatitis type 1 in a child: clinical case. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(1):176–183. doi: 10.56871/UTJ.2024.28.81.015 EDN: IWAYGS
3. Karetkina GN. Viral hepatitis A: past, present and future. *Infectious diseases: news, views, education*. 2014;(3):38–48. EDN: TD0XTB
4. Kozlova NS, Sosunov AV, Sokolova ED. *Viral hepatitis. Enterol hepatitis*. Saint Petersburg: North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2021. 80 p. EDN: CDCXKD (In Russ.)
5. Mikhaylova YuV, Gromov AV, Averyanova EL, Sterlikov SA. The dynamics of viral hepatitis morbidity in the Russian Federation in 2015–2021. *Current problems of health care and medical statistics*. 2022;(4):269–297. doi: 10.24412/2312-2935-2022-4-269-297 EDN: DVYSXB
6. Sokurova AM. Specific laboratory diagnosis of viral hepatitis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(3):96–100. doi: 10.17816/PED5396-100 EDN: STDBRV
7. Zinserling AV, Zinserling VA, Anichkov NM. *Modern infections: pathologic anatomy and questions of pathogenesis*. Saint Petersburg: Sotis; 2002. 352 p. EDN: VAJGXP (In Russ.)
8. de Almeida Ribeiro CR, Amado LA, Tourinho RS, et al. Accuracy of rapid test for diagnosis of hepatitis A with different infection rate settings and with predictive modeling. *Future Microbiol*. 2019;14(3):247–258. doi: 10.2217/fmb-2018-0211
9. Buti M, Jardí R, Bosch A, et al. Detection of hepatitis a virus RNA by PCR-southern blot in serum from patients with acute hepatitis A. *Gastroenterol Hepatol*. 2001;24(1):1–4. doi: 10.1016/s0210-5705(01)70124-0
10. Cao G, Jing W, Liu J, Liu M. The global trends and regional differences in incidence and mortality of hepatitis A from 1990 to 2019 and implications for its prevention. *Hepatol Int*. 2021;15(5):1068–1082. doi: 10.1007/s12072-021-10232-4
11. Das A, Barrientos R, Shiota T, et al. Gangliosides are essential endosomal receptors for quasi-enveloped and naked hepatitis A virus. *Nat Microbiol*. 2020;5(9):1069–1078. doi: 10.1038/s41564-020-0727-8
12. Das A, Rivera-Serrano EE, Yin X, et al. Cell entry and release of quasi-enveloped human hepatitis viruses. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(9):573–589. doi: 10.1038/s41579-023-00889-z
13. Desbois D, Couturier E, Mackiewicz V, et al. Epidemiology and genetic characterization of hepatitis A virus genotype IIA. *J Clin Microbiol*. 2010;48(9):3306–3315. doi: 10.1128/JCM.00667-10
14. Espul C, Benedetti L, Cuella H, et al. Persistence of immunity from 1 year of age after one or two doses of hepatitis A vaccine given to children in Argentina. *Hepat Med*. 2012;4:53–60. doi: 10.2147/HMER.S33847
15. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science*. 1973;182(4116):1026–1028. doi: 10.1126/science.182.4116.1026
16. Fujiwara K, Yokosuka O, Ehata T, et al. Frequent detection of hepatitis A viral RNA in serum during the early convales-

cent phase of acute hepatitis A. *Hepatology*. 1997;26(6):1634–1639. doi: 10.1053/jhep.1997.v26.pm0009398009

17. Gholizadeh O, Akbarzadeh S, Ghazanfari Hashemi M, et al. Hepatitis A: viral structure, classification, life cycle, clinical symptoms, diagnosis error, and vaccination. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2023;2023:4263309. doi: 10.1155/2023/4263309

18. Goswami BB, Burkhardt W III, Cebula TA. Identification of genetic variants of hepatitis A virus. *J Virol Methods*. 1997;65(1):95–103. doi: 10.1016/s0166-0934(97)02179-4

19. Hu Y, Arsov I. Nested real-time PCR for hepatitis A detection. *Lett Appl Microbiol*. 2009;49(5):615–619. doi: 10.1111/j.1472-765X.2009.02713.x

20. Jothikumar N, Paulmurugan R, Padmanabhan P, et al. Duplex RT-PCR for simultaneous detection of hepatitis A and hepatitis E virus isolated from drinking water samples. *J Environ Monit*. 2000;2(6):587–590. doi: 10.1039/b004224m

21. Kaplan G, Totsuka A, Thompson P, et al. Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus. *EMBO J*. 1996;15(16):4282–4296. doi: 10.1002/j.1460-2075.1996.tb00803.x

22. Lee G-Y, Kim W-K, Cho S, et al. Genotyping and molecular diagnosis of hepatitis A virus in human clinical samples using multiplex PCR-Based next-generation sequencing. *Microorganisms*. 2022;10(1):100. doi: 10.3390/microorganisms10010100

23. Lemon SM, Ott JJ, Van Damme P, Shouval D. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol*. 2018;68(10):167–184. doi: 10.1016/j.jhep.2017.08.034

24. Luo L, Zhang F, Chen C, Cai C. Visual simultaneous detection of hepatitis A and B viruses based on a multifunctional molecularly im-

printed fluorescence sensor. *Anal Chem*. 2019;91(24):15748–15756. doi: 10.1021/acs.analchem.9b04001

25. Liu A, Wang K, Weng S, et al. Development of electrochemical DNA biosensors. *TrAC Trends Anal Chem*. 2012;37:101–111. doi: 10.1016/j.trac.2012.03.008

26. Mirzaei J, Ziaee M, Farsad SA, et al. Vaccination against hepatitis A for hemophilic patients: Is it necessary? *Hepat Mon*. 2016;16(4):e37447. doi: 10.5812/hepatmon.37447

27. Nelson NP, Link-Gelles R, Hofmeister MG, et al. Update: recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of hepatitis A vaccine for postexposure prophylaxis and for preexposure prophylaxis for international travel. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(43):1216–1220. doi: 10.15585/mmwr.mm6743a5

28. Pedersini R, Marano C, De Moerloose L, et al. HAV and HBV vaccination among travellers participating in the National Health and Wellness Survey in five European countries. *Travel Med Infect Dis*. 2016;14(3):221–232. doi: 10.1016/j.tmaid.2016.03.008

29. Ticehurst JR, Feinstone SM, Chestnut T, et al. Detection of hepatitis A virus by extraction of viral RNA and molecular hybridization. *J Clin Microbiol*. 1987;25(10):1822–1829. doi: 10.1128/jcm.25.10.1822-1829.1987

30. Van Damme P, Pintó RM, Feng Z, et al. Hepatitis A virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):51. doi: 10.1038/s41572-023-00461-2

31. WHO. WHO position paper on hepatitis A vaccines. *Weekly Epidemiol Rec*. 2012;87(28–29):261–276.

ОБ АВТОРАХ

***Дмитрий Павлович Гладин**, канд. мед. наук, доцент, и. о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0003-4957-7110; eLibrary SPIN: 8149-9885; e-mail: gladin1975@mail.ru

Надежда Сергеевна Козлова, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры медицинской микробиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-6713-4156; eLibrary SPIN: 7914-4401; e-mail: spbkns@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Dmitrii P. Gladin**, MD, PhD, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0003-4957-7110; eLibrary SPIN: 8149-9885; e-mail: gladin1975@mail.ru

Nadezhda S. Kozlova, MD, PhD, Associate Professor of Department of Medical Microbiology, North-Western State Medical University after named I.I. Mechnikov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-6713-4156; eLibrary SPIN: 7914-4401; e-mail: spbkns@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Владимир Александрович Марченко, канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской микробиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6870-3157; eLibrary SPIN: 4463-7720; e-mail: vmarcenco@mail.ru

Илья Андреевич Баранов, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9741-0230; eLibrary SPIN: 9869-5443; e-mail: vodolaz74@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Vladimir A. Marchenko, MD, PhD, Associate Professor of Department of Medical Microbiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6870-3157; eLibrary SPIN: 4463-7720; e-mail: vmarcenco@mail.ru

Ilya A. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9741-0230; eLibrary SPIN: 9869-5443; e-mail: vodolaz74@yandex.ru