

ISSN 2542-1174



JOURNAL
of SIBERIAN
MEDICAL
SCIENCES

Vol. 8
2024 **2**

**OPEN
ACCESS**

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Том 8, № 2 (2024)Выходит 4 раза в год
Издается с 2017 г.

Journal of Siberian Medical Sciences является преемником журнала «Медицина и образование в Сибири» (год издания 2006). Решением президиума ВАК РФ журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Регистрационное свидетельство ПИ № ФС 77-72398 от 28 февраля 2018 г.

Журнал индексируется в РИНЦ, зарегистрирован в CrossRef с 2018 г., все статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

Редакция журнала соблюдает принципы международной организации «Комитет по издательской этике» (Committee On Publication Ethics — COPE).

Статьи, представленные к публикации в журнале, проходят независимое рецензирование и проверяются на оригинальность. При перепечатке материалов из журнала Journal of Siberian Medical Sciences ссылка на источник обязательна.

Журнал распространяется бесплатно. Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны. Электронная версия (аннотированное содержание) доступна по адресам: <http://jsms.ngmu.ru>, <https://elibrary.ru>

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Маринкин И.О., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ректор, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Поспелова Т.И., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по научной работе, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Кузнецова В.Г., д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Захарова К.Л., редактор Издательско-полиграфического центра, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Воевода М.И., д-р мед. наук, проф., директор Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск)

Громб С., д-р медицины, проф., руководитель департамента судебной медицины университета Сегален (Бордо, Франция)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России: 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52. Тел./факс: +7 (383) 222-32-04.
E-mail: rector@ngmu.ru, Web: www.ngmu.ru

Давидович И.М., д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Жданов В.В., д-р мед. наук, проф., директор НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск)

Локишин В.Н., д-р мед. наук, проф., академик НАН РК, президент Казахской ассоциации репродуктивной медицины, генеральный директор Международного клинического центра репродуктологии PERSONA (Казахстан, Алматы)

Пузырев В.П., д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный руководитель Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН, научный руководитель НИИ медицинской генетики, зав. кафедрой медицинской генетики Сибирского государственного медицинского университета (Томск)

Ружичка Т., д-р медицины, проф., руководитель департамента дерматологии и аллергологии Мюнхенского университета имени Людвига и Максимилиана (Мюнхен, Германия)

Семенов В.М., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, Витебский государственный медицинский университет (Республика Беларусь, Витебск)

Федерико М., д-р медицины, проф., руководитель кафедры медицинской онкологии, отдел диагностической медицины, клиники и общественного здравоохранения, Университет Модены и Реджо-Эмилии (Италия, Модена)

Шкурутий В.А., д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск)

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ И РЕДАКЦИИ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр., 52. Тел./факс: +7 (383) 229-10-82.
E-mail: mos@ngmu.ru, Web: <http://jsms.ngmu.ru>

3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Абрамович С.Г., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой физиотерапии и курортологии, Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Иркутск)

Биттер И., д-р медицины, проф. департамента психиатрии и психотерапии, Университет Земмельвейса (Венгрия, Будапешт)

Евстропов А.Н., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Карбышева Н.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Коваленко А.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации, Кемеровский государственный медицинский университет (Кемерово)

Кулешов В.М., д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Курушина О.В., д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой неврологии, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград)

Молчанова Е.Е., д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Амурская государственная медицинская академия (Благовещенск)

Момот А.П., д-р мед. наук, проф. кафедры сестринского дела, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Мордык А.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет (Омск)

Нильсон П., д-р медицины, проф. департамента клинических наук, Лундский университет (Швеция, Лунд)

Охлопков В.А., д-р мед. наук, проф., ректор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (Москва)

Сагитова Г.Р., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет (Астрахань)

Самойлова Ю.Г., д-р мед. наук, проф., руководитель Центра клинических исследований, зав. кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии, проф. кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Селятицкая В.Г., д-р биол. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории эндокринологии, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск)

Сенькевич О.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии, неонатологии и перинатологии с курсом неотложной медицины, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Смагина И.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Трофименко И.Н., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Иркутск)

Федоров И.А., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой факультетской педиатрии им. Н.С. Тюринной, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Филинко О.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Хардинова С.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Хохлова З.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Новокузнецк)

Хрянин А.А., д-р мед. наук, проф. кафедры дерматологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Цхай В.Б., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

Шапошник И.И., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Яхонтов Д.А., д-р мед. наук, проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

3.3. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Алябьев Ф.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой судебной медицины, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

Казачков Е.Л., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Логвинов С.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Надеев А.П., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой патологической анатомии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Петрек М., д-р медицины, проф., руководитель департамента патологической физиологии Университета Полацкого (Чехия, Оломоуц)

Савченко С.В., д-р мед. наук, проф. кафедры судебной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Сазонова Е.Н., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, проректор по научной работе, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Шевела А.И., д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск)

3.4. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Белоусов М.В., д-р фарм. наук, доцент, зав. кафедрой фармацевтического анализа, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Жариков А.Ю., д-р биол. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии им. проф. В.М. Брюханова, проректор по научной работе и инновациям, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Каракулова Е.В., д-р фарм. наук, проф. кафедры управления и экономики фармации, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Лаврентьева Л.И., д-р фарм. наук, доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации, декан фармацевтического факультета, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль)

Мадонов П.Г., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Фоминых С.Г., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии, Омский государственный медицинский университет (Омск)

Шертаева К.Д., д-р фарм. наук, проф., зав. кафедрой организации и управления фармацевтического дела, Южно-Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Казахстан)

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Vol. 8, No. 2 (2024)Quaterly
Founded in 2017

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is a successor to the "Medicine and Education in Siberia" online media that has been published since 2006. By the decision of the Presidium of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation, the journal is included in the List of periodicals recommended for the publication of works by applicants for scientific degrees.

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor). Registration certificate PI No. FS 77-72398 dated Febr. 28, 2018.

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is indexed in the RSCI, registered in CrossRef since 2018, all articles are indexed using a DOI digital identifier.

The editors of the journal observe the guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE).

Articles submitted for publication in the journal are independently reviewed and checked for originality. When reprinting materials from the Journal of Siberian Medical Sciences, reference to the source is required.

The magazine is distributed free of charge. Distribution area: Russian Federation, CIS countries, foreign countries. The electronic version (annotated content) is available at: <http://jsms.ngmu.ru>, <https://elibrary.ru>

EDITORIAL COUNCIL

CHAIRMAN

Marinkin I.O., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Rector, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

EDITOR-IN-CHIEF

Pospelova T.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Vice-Rector for Research, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Kuznetsova V.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

EXECUTIVE SECRETARY

Zakharova X.L., editor of the Publishing and Printing Center, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Voevoda M.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

Gromb S., MD, PhD, Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Bordeaux Segalen University (France, Bordeaux)

Davidovich I.M., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty and Polyclinic Therapy with a Course of Endocrinology, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Zhdanov V.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head, Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (RAS) (Tomsk)

Lokshin V.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, President of the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine, General Director of International Clinical Center for Reproductology PERSONA (Kazakhstan, Almaty)

Puzyrev V.P., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Scientific Research Institute of Medical Genetics, Head of the Department of Medical Genetics (Tomsk)

Ruzicka Thomas, MD, PhD, Prof., Head of Department of Dermatology and Allergy, Ludwig-Maximilian University of Munich (Germany, Munich)

Semyonov V.M., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Infectious Diseases, Vitebsk State Medical University (Republic of Belarus)

Federico M., MD, PhD, Prof., Head of the Department of Medical Oncology, Department of Diagnostic Medicine, Clinical and Public Health Care of the University of Modena and Reggio Emilia (Italy, Modena)

Shkurupiy V.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

FOUNDER

Novosibirsk State Medical University:
52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
Tel./fax: +7 (383) 222-32-04
E-mail: rector@ngmu.ru, Web: www.ngmu.ru

EDITORIAL OFFICE AND PUBLISHER ADDRESS

Novosibirsk State Medical University:
52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
Tel./fax: +7 (383) 229-10-82.
e-mail: mos@ngmu.ru, web: <http://jsms.ngmu.ru>

EDITORIAL BOARD

3.1. CLINICAL MEDICINE

Abramovich S.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Physiotherapy and Balneology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Irkutsk)

Bitter Istvan, MD, PhD, Prof., Chair Department of Psychiatry and Psychotherapy, Semmelweis University (Hungary, Budapest)

Eustropov A.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Microbiology, Virusology and Immunology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Karbysheva N.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases with a Postgraduate Education Course, Altai State Medical University (Barnaul)

Kovalenko A.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation, Kemerovo State Medical University (Kemerovo)

Kuleshov V.M., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Kurushina O.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology, Volgograd State Medical University (Volgograd)

Molchanova E.E., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy (Blagoveshchensk)

Momot A.P., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Nursing, Altai State Medical University (Barnaul)

Mordyk A.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University (Omsk)

Nilsson Peter M., MD, Prof., Department of Clinical Sciences, Lund University (Lund, Sweden)

Okhlopov V.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector of the Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation (Moscow)

Sagitova G.R., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University (Astrakhan)

Samoilova J.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Clinical Research Center, Head of the Department of Pediatrics with a course of Endocrinology, Prof. of the Department of Faculty Therapy with a course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Selyatitskaya V.G., MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Chief Researcher, Laboratory of Endocrinology,

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

Senkevich O.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology with the Course of Emergency Medicine, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Smagina I.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology and Neurosurgery with a Postgraduate Education Course, Altai State Medical University (Barnaul)

Trofimenko I.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Clinical Allergy and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Irkutsk)

Fedorov I.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Faculty Pediatrics named after N.S. Tyurina, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Filinyuk O.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Khardikova S.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Khokhlova Z.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Novokuznetsk)

Khryanin A.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Tskhay V.B., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk)

Shaposhnik I.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Yahontov D.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

3.3. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

Alyabev F.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk)

Kazachkov E.L., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological

Anatomy and Forensic Medicine named after prof. V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Logvinov S.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice Rector for Study, Head of the Department of Histology, Fetology and Cytology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Nadeev A.P., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Petrek Martin, MD, PhD, Prof., Head of the Department of Pathological Physiology, Palacký University of Olomouc (Czech Republic, Olomouc)

Savchenko S.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Forensic Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Sazonova E.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Vice-Rector for Research, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Shevela A.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk)

3.4. PHARMACEUTICAL SCIENCES

Belousov M.V., MD, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmaceutical Analysis, Siberian State Medical University (Tomsk)

Zharikov A.Yu., Dr. Sci. (Biol.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmacology named after professor V.M. Bryukhanov, Vice-Rector for Research and Innovation, Altai State Medical University (Barnaul)

Karakulova E.V., Dr. Sci. (Pharm.), Prof. of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Siberian State Medical University (Tomsk)

Lavrenteva L.I., Dr. Sci. (Pharm.), Associate Prof., Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Dean of the Faculty of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl)

Madonov P.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Fominykh S.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Omsk State Medical University (Omsk)

Shertaeva K.D., Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Head of the Department of Organization and Management of Pharmaceutical Affairs, South Kazakhstan Medical Academy (Kazakhstan, Shymkent)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- фон Фингергут Г., Окамото Н., Араки А., Кузнецов В.В., Лебедев С.В., Динг Дж., Макаров К.Ю.**
Факторы, влияющие на качество сна у пожилых россиян – городских жителей Дальнего Востока России.
Роль алкоголя как фактора риска: кросс-секционное исследование 7
- Новиков Я.С., Егорова С.Н.** Анализ ассортимента лекарственных препаратов на основе пропранолола
на российском и мировом фармацевтических рынках. 21
- Лукашева О.В., Макаров К.Ю., Борцов В.А., Соколова Т.М., Пивень Л.А., Юрьева Т.А.**
Здоровье девочек-подростков города Новосибирска и Новосибирской области: особенности и состояние 32
- Харина И.А., Джупарова И.А.** Фармакогеографический подход к исследованию потребления
лекарственных препаратов больными сахарным диабетом в Новосибирской области 43
- Шебуняева Я.Ю., Веряскина Ю.А., Титов С.Е., Войтко М.С., Жимулев И.Ф., Поспелова Т.И.**
МикроРНК как молекулярный предиктор формирования гематологической токсичности при проведении
программной полихимиотерапии у больных лимфомой Ходжкина 54
- Карцева Т.В., Панасенко Л.М., Нефёдова Ж.В., Оладеле Д.А., Кармазина Е.В.,
Митрофанов И.М., Федорова Н.А., Елисеева Д.В.** Особенности течения новой коронавирусной
инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у детей в амбулаторных условиях. 67
- Мукундви В.Т., Ивановская Е.А., Лигостаев А.В.** Разработка методики количественного определения
субстанции гидрофильного антиоксиданта ТФ-7 методом инверсионной вольтамперометрии 80
- Лузан О.Д., Пивень Л.А., Хачатрян С.М., Стариков Н.В., Авдюк Г.А., Козак Ю.В.,
Ахмудинова А.А., Бабичев В.К.** Пути снижения частоты операций кесарева сечения с применением
классификации Робсона в условиях акушерского стационара III уровня 90
- Кливер В.Е., Надеев А.П., Фомичев А.В., Сирота Д.А., Кливер Е.Э., Волков А.М., Жульков М.О.**
Морфологическая оценка экспрессии Е-кадгерина в кардиомиоцитах донорского сердца
при различных сроках холодовой ишемии миокарда 102

ОБЗОР

- Затворницкая А.В., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е.** Ассоциация новой
коронавирусной инфекции COVID-19 и патологии эндометрия (обзор литературы) 114

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Батенькова Т.Ю.** Невропатия полового нерва. Клинический случай 127

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

- von Fingerhut G., Okamoto N., Araki A., Kuznetsov V.V., Lebedev S.V., Ding J., Makarov K.Yu.**
Factors related to sleep quality among community-dwelling Russian older people in the Far East. The role of alcohol as a risk factor: a cross-sectional study 7
- Novikov Ya.S., Egorova S.N.** An analysis of the range of propranolol-based drugs in the Russian and global pharmaceutical markets 21
- Lukasheva O.V., Makarov K.Yu., Bortsov V.A., Sokolova T.M., Piven L.A., Yurieva T.A.**
Health of adolescent girls in Novosibirsk and the Novosibirsk region: features and state. 32
- Kharina I.A., Dzhuparova I.A.** A pharmacogeographic approach to the study of drug consumption by patients with diabetes mellitus in the Novosibirsk region. 43
- Shebunyaeva Y.Y., Veryaskina Y.A., Titov S.E., Voytko M.S., Zhimulev I.F., Pospelova T.I.**
MicroRNA as a molecular predictor of hematological toxicity during chemotherapy in patients with Hodgkin lymphoma 54
- Kartseva T.V., Panasenkov L.M., Nefedova Zh.V., Oladele D.A., Karmazina E.V., Mitrofanov I.M., Fedorova N.A., Eliseeva D.V.** Peculiarities of the course of a novel coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 in children in the outpatient settings 67
- Mukundwi W.T., Ivanovskaya E.A., Ligostaev A.V.** Development of a method for quantitative determination of the hydrophilic antioxidant TF-7 substance by stripping voltammetry 80
- Luzan O.D., Piven L.A., Khachatryan S.M., Starikov N.V., Avdiyuk G.A., Kozak Yu.V., Akhmudinova A.A., Babichev V.K.** Ways to reduce the frequency of cesarean sections using the Robson's ten group classification system in a tertiary obstetric hospital 90
- Kliver V.E., Nadeev A.P., Fomichev A.V., Sirota D.A., Kliver E.E., Volkov A.M., Zhulkov M.O.**
Morphological evaluation of the E-cadherin expression in cardiomyocytes of the donor heart at different terms of cold myocardial ischemia 102

REVIEW

- Zatvornitskaya A.V., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A., Voropaeva E.E.** Association of the novel coronavirus infection (COVID-19) and endometrial pathology (literature review) 114

CASE REPORT

- Batenkova T.Yu.** Pudendal neuropathia. A case report 127

Факторы, влияющие на качество сна у пожилых россиян – городских жителей Дальнего Востока России. Роль алкоголя как фактора риска: кросс-секционное исследование

Г. фон Фингергут^{1, 2}, Н. Окамото³, А. Араки⁴, В.В. Кузнецов⁵, С.В. Лебедев⁵, Дж. Динг¹, К.Ю. Макаров⁶

¹Высшая школа комплексных наук о человеке, Университет Цукубы, Цукуба, Япония

²Национальный центр гериатрии и геронтологии, Обу, Япония

³Университет префектуры Сига, Сига, Япония

⁴Университет сестринского дела и медицинских наук Оиты, Оита, Япония

⁵ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

⁶ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Доля пожилого населения в России достаточно высока – 14.2 % лиц в возрасте 65 лет и старше, однако исследований по этой группе недостаточно. В России в настоящее время наблюдается выраженная тенденция к сокращению средней продолжительности жизни и увеличение уровня потребления алкоголя со всеми сопутствующими последствиями для здоровья. Известно, что употребление алкоголя в пожилом возрасте способствует развитию нарушений сна, которые являются одним из ключевых индикаторов в оценке качества жизни пожилых людей. Между тем взаимосвязь между употреблением алкоголя и качеством сна у живущих в городах пожилых россиянах остается малоизученной.

Ц е л ь . Установить факторы, влияющие на качество сна у пожилых жителей Дальнего Востока РФ, в аспекте потребления алкоголя.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В данном кросс-секционном исследовании приняли участие 348 пожилых жителей г. Владивостока. С помощью анкетирования и применения различных шкал были оценены их социodemографические и антропометрические показатели, состояние физического и психического компонентов здоровья, уровень потребления чистого алкоголя (ЧА), качество сна. Использовались следующие инструменты: опросник Short Form-8 Health Survey (SF-8) (определялась сумма баллов по физическому компоненту здоровья (Physical Component Score (PCS)) и психическому компоненту здоровья (Mental Component Score (MCS))); гериатрическая шкала депрессии – Geriatric Depression Scale (GDS); Питтсбургский опросник качества сна (PSQI). Участники исследования были разделены на две группы в зависимости от оценки по Питтсбургскому опроснику качества сна ($<6 = 0$, $\geq 6 = 1$). Для статистической оценки и сравнения данных использовали t -тест, тест χ^2 и логистический регрессионный анализ.

Р е з у л ь т а т ы . У женщин нарушения сна ассоциированы с большей продолжительностью дневного сна (отношение шансов (ОШ) = 2.713; 95% доверительный интервал (ДИ): 1.136–6.480) и приемом седативных препаратов (ОШ = 0.201; 95% ДИ: 0.070–0.576); у мужчин – с PCS (SF-8) (ОШ = 0.925; 95% ДИ: 0.891–0.960), приемом седативных препаратов (ОШ = 0.327; 95% ДИ: 0.174–0.619), большей продолжительностью дневного сна (ОШ = 2.260; 95% ДИ: 1.214–4.205) и потреблением ЧА (ОШ = 1.030; 95% ДИ: 1.007–1.054).

З а к л ю ч е н и е . Чрезмерное потребление алкоголя может быть фактором, снижающим качество сна, вызывающим сонливость в дневное время и ухудшающим показатели физического компонента здоровья (SF-8) у мужчин. У женщин прием седативных препаратов ассоциирован с большей продолжительностью дневного сна, что

Поступила в редакцию 09.02.2024
Прошла рецензирование 13.02.2024
Принята к публикации 03.03.2024

Автор, ответственный за переписку
Макаров Константин Юрьевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: fdpngma@mail.ru

Received 09.02.2024
Revised 13.02.2024
Accepted 03.03.2024

Corresponding author
Konstantin Yu. Makarov: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: fdpngma@mail.ru

приводит к ухудшению качества сна. Аккумуляция данных по потреблению алкоголя среди пожилых россиян и разработка рекомендаций по умеренному употреблению алкоголя, основанных на культурных особенностях и физиологических нормах, представляются важными направлениями будущих исследований.

Ключевые слова: употребление алкоголя, пожилые люди, здоровье, Россия, расстройства сна.

Образец цитирования: фон Фингергут Г., Окамото Н., Араки А., Кузнецов В.В., Лебедев С.В., Динг Дж., Макаров К.Ю. Факторы, влияющие на качество сна у пожилых россиян – городских жителей Дальнего Востока России. Роль алкоголя как фактора риска: кросс-секционное исследование // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(2):7-20. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-7-20

Factors related to sleep quality among community-dwelling Russian older people in the Far East. The role of alcohol as a risk factor: a cross-sectional study

G. von Fingerhut^{1, 2}, N. Okamoto³, A. Araki⁴, V.V. Kuznetsov⁵, S.V. Lebedev⁵, J. Ding¹, K.Yu. Makarov⁶

¹University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

²National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan

³University of Shiga Prefecture, Shiga, Japan

⁴Oita University of Nursing and Health Sciences, Oita, Japan

⁵Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

⁶Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Russia has a significant elderly population, with 14.2% aged 65 years or older, however, little research has focused on this group. Russia has seen a rapid increase in low life expectancy, coupled with high alcohol consumption and its associated health effects. Alcohol is known to promote sleep disorders among the elderly, and its relationship with sleep disturbance is a significant factor in assessing the quality of life of the elderly. However, the specific relationships between pure alcohol (PA) consumption and sleep among Russian community-dwelling older people remain unknown.

Aim. To clarify factors related to sleep quality of older Russian people in the Far East, focusing on PA consumption.

Materials and methods. In this cross-sectional study, 348 Russian community-dwelling older people with their basic attributes, health status, self-reported drinking habits, Short-Form Health Survey-8 (SF-8), Geriatric Depression Scale, and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) were analyzed. The participants were divided into two groups (PSQI <6=0, ≥6=1) and compared using the *t* test, the χ^2 test, and logistic regression analysis.

Results. Sleep disorders in women were associated with longer daily nap time (odds ratio (OR) = 2.713; 95% confidence interval (CI): 1.136–6.480) and sedative medicine intake (OR = 0.201; 95% CI: 0.070–0.576). In men, sleep disorders were associated with the physical component summary (PCS) (OR = 0.925; 95% CI: 0.891–0.960), longer daily nap time (OR = 2.260; 95% CI: 1.214–4.205), sedative medicine intake (OR = 0.327; 95% CI: 0.174–0.619), and PA intake (OR = 1.030; 95% CI: 1.007–1.054).

Conclusion. Excessive PA consumption can be a factor for decreased sleep quality, daytime sleepiness, and decreased PCS score in men. In women, sedative medicine intake was associated with longer daily nap times, leading to decreased sleep quality. Accumulation of data on PA intake of the Russian elderly population and the recommendation of appropriate moderate consumption based on regional and physiological criteria are important topics for future studies.

Keywords: pure alcohol consumption, elderly, health, Russia, sleep disorder.

Citation example: von Fingerhut G., Okamoto N., Araki A., Kuznetsov V.V., Lebedev S.V., Ding J., Makarov K.Yu. Factors related to sleep quality among community-dwelling Russian older people in the Far East. The role of alcohol as a risk factor: a cross-sectional study. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(2):7-20. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-7-20

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время 14.2 % населения Российской Федерации (РФ) – это люди 65 лет и старше [1]. Вследствие низкой и значительно сокращающейся продолжительности жизни в РФ, особенно в период 2010–2016 гг., данные об этой группе россиян ограничены [2]. В то же время в 2010 г. РФ заняла 3-е место в мире по потреблению алкоголя на душу населения [2]. Если потребление чистого алкоголя (ЧА) на душу населения в мире значительно снизилось с 15.8 до 11.7 л [2], то смертность, связанная с употреблением алкоголя, по-прежнему остается на достаточно высоком уровне – 21.6 % [2]. Известно, что употребление алкоголя в пожилом возрасте вызывает, в частности, нарушения сна [3], дневную сонливость [4], синдром обструктивного апноэ во сне [5], что обуславливает частое использование снотворных препаратов [6]. Седативные препараты, с одной стороны, улучшают качество сна, а с другой – не рекомендованы для пожилых людей вследствие побочных эффектов, связанных с повышенной сонливостью, в том числе в дневное время [4]. Здесь важно отметить, что нарушения сна являются важным компонентом в оценке качества жизни лиц пожилого возраста. Несмотря на перечисленные выше известные факты, связь между качеством сна и потреблением алкоголя среди пожилых людей в РФ остается малоизученной.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить факторы, влияющие на качество сна у лиц пожилого возраста – городских жителей Дальнего Востока РФ в аспекте употребления алкоголя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Кросс-секционное исследование посредством анкетного опроса среди пожилых жителей г. Владивостока. Все участники исследования дали согласие на участие в исследовании.

Все участники заполнили 10-страничную анкету. В целях обеспечения анонимности каждому был присвоен идентификационный номер. Собранные в ходе опроса данные затем были проанализированы.

Участники. Всего в исследование было включено 348 чел. в возрасте 60 лет и старше. Исследование проводилось в контакте с представителями организаций здравоохранения Владивостока, работающих с пожилыми людьми, а также при

INTRODUCTION

Currently, 14.2% of the Russian population are aged 65 years or older [1]. Owing to their low life expectancy and, moreover, rapidly increasing decline in life expectancy between 2010 and 2016 [2], little is known about the Russian elderly. At the same time, in 2010, Russia ranked third globally in terms of per capita alcohol consumption [2]. Whilst alcohol consumption dramatically decreased from 15.8 to 11.7 l of pure alcohol (PA) per capita in the period from 2010 to 2016 [2], the proportion of deaths attributable to alcohol is still very high – 21.6% [2]. Particularly among the elderly, alcohol is known to promote sleep disorders [3], daytime sleepiness [4], and obstructive sleep apnea syndrome [5], and is often used as a sleep self-medication among this group [6]. On the other hand, sedative medicine is often used to improve sleep quality; however, its use is not recommended for the elderly given its carryover effects of increased daytime sleepiness and sleeping [4]. Nevertheless, sleep disturbance is one of the factors considered in assessing the quality of life of the elderly. Despite the aforementioned facts, the relationships between PA intake and sleep among Russian community-dwelling older people remain unknown.

AIM OF THE RESEARCH

To clarify factors related to sleep quality of older Russian people in the Far East, focusing on PA consumption.

MATERIALS AND METHODS

Study design. This was a cross-sectional study in which questionnaire survey (back translated) data were collected from Russian community-dwelling older people living in the city of Vladivostok. Consent to participate in the study was obtained from all the participants, and they completed a ten-page questionnaire. To maintain their anonymity, an ID number was assigned for each participant, and then, the obtained data were analyzed.

Participants. In total, 348 Russian community-dwelling people aged 60 years or older were recruited for the study. Representatives of a health support organization for the elderly living in the city of Vladivostok were contacted, and a joint research study with Pacific State Medical University was conducted. The response rate was 100%. Individuals with ability to self-reportedly answer the questionnaire and without any self-reported, family-reported, or medical history of alcohol dependence were included in the study. Individuals with stated daily PA intake

участии сотрудников Тихоокеанского государственного медицинского университета (Владивосток). Доля участников, заполнивших анкету, составила 100 %. В исследование включали лиц, способных самостоятельно заполнить анкету и не имевших алкогольной зависимости по их собственному утверждению, по мнению членов семьи или на основании общего анамнеза. Лица, потребляющие в день алкоголя более 8 г/кг массы тела, что превышает порог алкогольной интоксикации [7], не включались в исследование.

Инструментарий оценки. Исследование проводилось в период с 4 по 29 марта 2019 г. Ответы на вопросы анкеты позволили оценить типичные атрибуты повседневной жизни, общие социодемографические и антропометрические показатели: пол, возраст, семейное положение, условия проживания, прием лекарств, прием седативных препаратов, образование, ежемесячный доход, занятость, курение, рост и вес. Для оценки качества жизни использовался опросник Short Form-8 Health Survey (SF-8): определялась сумма баллов по физическому компоненту здоровья (Physical Component Score (PCS)) и психическому компоненту здоровья (Mental Component Score (MCS)). Для оценки выраженности депрессии использовалась гериатрическая шкала депрессии – Geriatric Depression Scale (GDS). Для оценки продолжительности дневного сна и частоты посещения туалета в течение ночи использовался Питтсбургский опросник качества сна. Участники исследования отвечали на вопросы о ежедневном потреблении следующих алкогольных напитков: пиво, самогон, вино, виски, портвейн, водка, бренди и др. На основе этих данных рассчитывали количество ЧА (в граммах), содержащегося в каждом напитке, используя следующую формулу:

$$\text{Чистый алкоголь (г)} = \text{Спиртное (мл)} \times \text{Содержание алкоголя (\%)} / 100 \times 0.8,$$

где 0.8 – удельный вес этанола (г/мл).

Содержание чистого алкоголя принималось следующим: пиво – 5 %, самогон – 50 %, вино – 12.5 %, виски – 43 %, портвейн – 20 %, водка – 40 %, бренди – 40 % [8].

Количественные переменные. Участники исследования ($n = 348$) были разделены на 2 группы в зависимости от индекса оценки по Питтсбургскому опроснику качества сна ($<6 = 0$, $\geq 6 = 1$). Пороговое значение было выбрано на основе ранее проведенных исследований [9].

Статистические методы. Применяли U -тест Манна – Уитни, t -тест, тест χ^2 и логистиче-

higher than 8 g/kg, indicative of alcohol poisoning [7], were excluded.

Settings. This study was conducted between March 4, 2019 and March 29, 2019. Standard attributes of daily life content were measured through questions about age, gender, family situation, living conditions, current medical treatment, sedative medicine intake, academic background, monthly income, employment status, smoking status, height, and weight. The Short Form 8 Health Survey (SF-8) was used for measuring subjective health and assessing health-related quality of life, showing the Physical Component Summary (PCS) and Mental Component Summary (MCS) scores. Furthermore, the Geriatric Depression Scale (GDS) was used to measure the depression level. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and extra questions regarding daily nap time in minutes and frequency of nighttime bathroom visits were used for measuring sleep quality.

Regarding alcohol consumption, participants stated the amount of daily alcohol consumption from the following options: beer, hooch (alcoholic distilled beverage), wine, whisky, port, vodka, brandy, and other. Through these data, the amount of pure PA in grams (g) was calculated using the formula

$$\text{Pure alcohol (g)} = \text{Alcohol (ml)} \times \times \text{Alcohol content (\%)} / 100 \times 0.8,$$

where 0.8 – specific gravity of ethanol (g/mg).

The alcohol content of each type of drink was defined as follows: beer 5%, hooch 50%, wine 12.5%, whisky 43%, port 20%, vodka 40%, brandy 40% [8].

Quantitative variables. The participants ($n = 348$) were divided in two groups based on their PSQI score ($\text{PSQI} < 6 = 0$, $\geq 6 = 1$). The cut-off score was selected on the basis of previous studies [9].

Statistical methods. The Mann-Whitney U test, the Student's t test, the χ^2 test, and logistic regression analysis were conducted using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 24. The Shapiro-Wilks test was used to examine normality. The two-samples t test (unpaired) was used for those with normality, and the Mann-Whitney U test, for those without normality. The χ^2 test was used for categorical variables. Probability values less than .05 were considered significant. Backward elimination (likelihood ratio) was used in the logistic regression analysis for all the significant variables.

The following were selected as independent variables: age, gender, body mass index (BMI), PCS (SF-8), MCS (SF-8), GDS, current disease(s) under treatment, bathroom visits per night, daily nap time,

ский регрессионный анализ, а также пакет программ SPSS Statistics 24. Для проверки нормальности распределения данных применяли тест Шапиро – Уилка. Для показателей, соответствующих нормальности, использовался *t*-тест (непарный), а *U*-тест Манна – Уитни – для показателей, не соответствующих нормальности. Для категориальных переменных использовался тест χ^2 . Значение вероятности менее .05 рассматривалось как значимое. Метод обратного исключения (отношение подобия) был использован при проведении логистического регрессионного анализа для всех значимых переменных.

Независимыми переменными были: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), PCS (SF-8), MCS (SF-8), GDS, текущие заболевания, по поводу которых респондент проходит лечение, количество посещений туалета в течение ночи, продолжительность дневного сна, прием седативных препаратов, наличие супруга/ супруги, наличие ребенка/детей, проживание в одиночестве, сведения об образовании, ежемесячный доход, занятость, употребление алкоголя, курение.

Этика. Исследование было одобрено Этическим комитетом Университета Цукубы, Япония (N1307).

РЕЗУЛЬТАТЫ

После применения критериев исключения число участников составило 343 (коэффициент участия – 98.6 %): 102 мужчины (29.7 %) и 241 женщина (70.3 %); средний возраст – 71.6 ± 6.8 (60–93) года, ИМТ – 27.3 ± 5.3 (16.7–65.7), GDS – 4.7 ± 2.9 (1–10) и продолжительность образования 13.1 ± 2.0 года.

Из 343 респондентов 146 (42.6 %) указали на отсутствие нарушений сна, 197 (57.4 %) респондентов сообщили о наличии таких нарушений. Средняя продолжительность дневного сна составила 60 ± 39.4 (10–180) мин. Принимали седативные препараты 140 (40.8 %) респондентов, остальные 203 (59.2 %) респондента – нет. Имели супруга/супругу 214 (62.4 %) респондентов, 129 (37.6%) не имели. У 100 (29.1 %) респондентов диагностирован синдром обструктивного апноэ во сне, у 243 (70.8 %) – нет. Большинство респондентов (308; 89.8 %) на момент исследования не курили. В среднем ежедневное количество ЧА, которое употребляли участники исследования, составило 13.6 ± 30.2 г (табл. 1).

Значимыми оказались следующие показатели: пол ($p = .000$), PCS (SF-8) ($p = .002$), синдром обструктивного апноэ во сне ($p = .042$), продолжительность дневного сна ($p = .000$), прием

седативной медицины, супруг, ребенок/дети, проживающий один, академический уровень, ежемесячный доход, текущий статус занятости, статус курения.

Ethics statement. The Ethics Review Committee of the University of Tsukuba Faculty of Medicine approved this study (N1307).

RESULTS

Participants. After the exclusion criteria were applied, 343 participants were selected for the study. The participation rate was 98.6%. The participants comprised 102 men (29.7%) and 241 women (70.3%), and their mean age was 71.6 ± 6.8 (60–93) years; BMI, 27.3 ± 5.3 (16.7–65.7); GDS, 4.7 ± 2.9 (1–10), and academic background, 13.1 ± 2.0 years.

Outcome data. In general, 146 (42.6%) of the Russian elderly of the city of Vladivostok indicated no sleep disorder, whereas 197 (57.4%) had a sleep disorder. The participants had a median daily nap time of 60 ± 39.4 (10–180) min. One hundred forty participants (40.8%) had taken sedative medicine, whereas 203 (59.2%) had not. Two hundred fourteen participants (62.4%) had a spouse, whereas 129 (37.6%) did not. One hundred participants (29.1%) had obstructive sleep apnea syndrome, and 243 (70.8%) did not have it. The majority of the participants (308; 89.8%) were currently not smoking. The participants had a median PA use of 13.6 ± 30.2 g (Table 1).

The following items were considered significant: gender ($p = .000$), PCS ($p = .002$), obstructive sleep apnea syndrome ($p = .042$), daily nap time ($p = .000$), sedative medicine intake ($p = .008$), spouse ($p = .013$), and daily PA intake ($p = .001$).

Main results. The logistic regression analysis and backward elimination results showed that sleep disorder was significantly associated with PCS (SF-8) (OR = 0.933; 95% CI: 0.904–0.963), obstructive sleep apnea syndrome (OR = 1.962; 95% CI: 1.133–3.397), daily nap time (>60 min) (OR = 2.328; 95% CI: 1.409–3.847), sedative medicine intake (OR = 0.285; 95% CI: 0.165–0.492), and daily PA intake (OR = 1.018; 95% CI: 1.008–1.027). After adjustment for gender, in women, a sleep disorder was associated with longer daily nap time (OR = 2.713; 95% CI: 1.136–6.480) and higher sedative medicine intake (OR = 0.201; 95% CI: 0.070–0.576). In men, sleep disorder was associated with PCS (OR = 0.925; 95% CI: 0.891–0.960), longer daily nap time (OR = 2.260; 95% CI: 1.214–4.205), higher sedative medicine intake (OR = 0.327; 95% CI: 0.174–0.619), and higher PA intake (OR = 1.030; 95% CI: 1.007–1.054) (Table 2).

Таблица 1. Характеристика участников исследования
Table 1. Participants characteristics (n = 343)

Показатель	Всего участников Total (n = 343)	Без нарушений сна Non-sleep disorder (PSQI < 6), n = 146	С нарушениями сна Sleep disorder (PSQI ≥ 6), n = 197	p
Возраст (60–93), лет / Age (60–93)	71.6 ± 6.8	71.2 ± 6.3	72.0 ± 7.1	.507 [†]
Пол / Gender				
мужской / male	102	60	42	.000**
женский / female	241	86	155	
ИМТ / BMI	27.3 ± 5.3	27.0 ± 3.9	27.6 ± 6.1	.954 [†]
PCS (SF-8)	35.3 ± 8.8	37.2 ± 8.6	33.8 ± 8.7	.002* [†]
MCS (SF-8)	46.6 ± 7.8	47.4 ± 7.4	45.9 ± 8.0	.081 [‡]
GDS	4.7 ± 2.9	4.8 ± 3.0	4.7 ± 2.9	.932 [†]
Гипертония / Hypertonia				
да / yes	247	111	136	.181
нет / no	96	35	61	
Сердечно-сосудистые заболевания Cardiovascular diseases				
да / yes	196	88	108	.323
нет / no	147	58	89	
Атеросклероз / Atherosclerosis				
да / yes	112	48	64	1.000
нет / no	231	98	133	
Расстройства пищеварения Digestion disease				
да / yes	82	36	46	.799
нет / no	261	110	151	
Астма / Asthma				
да / yes	13	3	10	.167
нет / no	330	143	187	
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease				
да / yes	21	6	15	.255
нет / no	322	140	182	
Урологическая патология Urological disorders				
да / yes	65	21	44	.071
нет / no	278	125	153	
Болезни почек / Kidney diseases				
да / yes	32	9	23	.093
нет / no	311	137	174	
Неврологические расстройства Neurological disorders				
да / yes	73	31	42	1.000
нет / no	270	115	155	
Ревматизм / Rheumatism				
да / yes	118	47	71	.491
нет / no	225	99	126	
Катаракта / Cataract				
да / yes	63	26	37	.888
нет / no	280	120	160	
Диабет / Diabetes				
да / yes	53	23	30	1.000
нет / no	290	123	167	

Окончание табл. 1 / Ending of Table 1

Показатель	Всего участников Total (n = 343)	Без нарушений сна Non-sleep disorder (PSQI < 6), n = 146	С нарушениями сна Sleep disorder (PSQI ≥ 6), n = 197	p
Синдром обструктивного апноэ во сне Obstructive sleep apnea				
да / yes	100	34	66	.042*
нет / no	243	112	131	
Посещение туалета ночью (раз) Toilet visits per night (times)				
≥2	165	65	100	.275
<2	178	81	97	
Продолжительность дневного сна (мин) Daily nap time (min)				
>60	148	47	101	.000**
≤60	195	99	96	
Прием седативных препаратов Sedative medicine intake				
да / yes	140	72	68	.008*
нет / no	203	74	129	
Наличие супруга/супруги Spouse				
да / yes	214	102	112	.013*
нет / no	129	43	85	
Наличие ребенка/детей Child/children				
да / yes	289	126	163	.454
нет / no	54	20	34	
Проживание в одиночестве Living alone				
да / yes	84	37	47	.800
нет / no	259	109	150	
Продолжительность образования (лет) Academic background (years)	13.1±2.0	13.2±2.0	13.0±2.0	.271 [†]
Работа на момент исследования Currently working				
да / yes	38	16	22	1.000
нет / no	305	130	175	
Потребление чистого алкоголя в день (г) Daily pure alcohol intake, median (g/day)	13.6±30.2	9.9±28.7	16.3±31.0	.001**
Курение / Current smoking status				
да / yes	35	11	24	.207
нет / no	308	135	173	

П р и м е ч а н и я : * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ среднее ± ошибка среднего по тесту χ^2 ; [†] t -тест Стьюдента; [‡] U -тест Манна – Уитни. PSQI – Питтсбургский опросник качества сна; ИМТ – индекс массы тела; PCS (SF-8) – сумма баллов по физическому компоненту здоровья; MCS (SF-8) – сумма баллов по психическому компоненту здоровья; GDS – гериатрическая шкала депрессии.

N o t e s : * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ mean ± standard deviation, χ^2 test, [†] Student's t -test, [‡] Mann-Whitney U test.

PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index; BMI – body mass index; PCS – physical component summary (SF-8); MCS – mental component summary (SF-8); GDS – Geriatric Depression Scale.

седативных препаратов ($p = .008$), наличие супруга/супруги ($p = .013$), потребление ЧА в день ($p = .001$).

Результаты логистического регрессионного анализа и применения метода обратного исключения показали, что нарушения сна имеют тес-

DISCUSSION

Interpretation of the main results. The current study sought to examine the situation regarding sleep quality among Russian community-dwelling elderly people, focusing on PA consumption.

Таблица 2. Распространенность нарушений сна среди пожилых людей, проживающих во Владивостоке ($n = 343$): стратификация по полу**Table 2.** Stratified analysis by gender of sleep disorder prevalence among Russian community-dwelling elderly of Vladivostok ($n = 343$)

Показатель Factor	Всего / Total				Женщины / Women				Мужчины / Men			
	ОШ OR	95% ДИ / CI		p	ОШ OR	95% ДИ / CI		p	ОШ OR	95% ДИ / CI		p
PCS	.933	.904	.963	.000**					.925	.891	.960	.000**
Обструктивное апноэ во сне Obstructive sleep apnea	1.962	1.133	3.397	.016*					1.886	.956	3.721	.067
Продолжительность дневного сна Daily nap time	2.328	1.409	3.847	.001*	2.713	1.136	6.480	.025*	2.260	1.214	4.205	.010*
Прием седативных препаратов Sedative medicine intake	0.285	0.165	0.492	.000**	.201	.070	.576	.003*	.327	.174	.619	.001*
Употребление чистого алкоголя (г/сут) Daily pure alcohol intake (g/day)	1.018	1.008	1.027	.000**					1.030	1.007	1.054	.011*

П р и м е ч а н и я : * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. Обратное исключение (отношение правдоподобия): обструктивное апноэ во сне (нет = 0, да = 1); продолжительность дневного сна (≤ 60 мин = 0, > 60 мин = 1); прием седативных препаратов (нет = 0, да = 1); употребление алкоголя (г/сут) (0–176). Тест Хосмера – Лемешоу: $p = .294$ (всего), $p = .089$ (мужчины), $p = .842$ (женщины); дискриминантная предсказательная ценность: 72.8 % (всего), 51.5 % (мужчины), 45.6 % (женщины); пороговое значение: PSQI $< 6 = 0$, PSQI $\geq 6 = 1$. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; LL – нижний предел; UL – верхний предел; PSQI – Питтсбургский опросник качества сна; PCS – сумма баллов по физическому компоненту здоровья Short Form-8.

N o t e s : * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. Backward elimination (likelihood ratio): obstructive sleep apnea (no = 0, yes = 1); daily nap time (≤ 60 min = 0, > 60 min = 1); sedative medicine intake (no = 0, yes = 1); daily alcohol intake (g) (0–176). Hosmer-Lemeshow test: $p = .294$ (total), $p = .089$ (men), $p = .842$ (women); discriminant predictive value = 72.8% (total), 51.5% (men), 45.6% (women), cut-off point: PSQI $< 6 = 0$, PSQI $\geq 6 = 1$. OR – odds ratio; CI – confidence interval; LL – lower limit; UL – upper limit; PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index; PCS – physical component summary of Short Form-8.

ную связь с PCS (SF-8) (ОШ = 0.933; 95% ДИ: 0.904–0.963), синдромом обструктивного апноэ во сне (ОШ = 1.962; 95% ДИ: 1.133–3.397), продолжительностью дневного сна (> 60 мин) (ОШ = 2.328; 95% ДИ: 1.409–3.847), приемом седативных препаратов (ОШ = 0.285; 95% ДИ: 0.165–0.492) и употреблением ЧА в день (ОШ = 1.018; 95% ДИ: 1.008–1.027). Стратификация по полу дала следующие результаты: у женщин нарушения сна ассоциировались с большей продолжительностью дневного сна (ОШ = 2.713; 95% ДИ: 1.136–6.480) и более частым приемом седативных препаратов (ОШ = 0.201; 95% ДИ: 0.070–0.576); у мужчин – с PCS (SF-8) (ОШ = 0.925; 95% ДИ: 0.891–0.960), большей продолжительностью дневного сна (ОШ = 2.260; 95% ДИ: 1.214–4.205), более частым приемом седативных препаратов (ОШ = 0.327; 95% ДИ: 0.174–0.619) и большим уровнем потребления ЧА (ОШ = 1.030; 95% ДИ: 1.007–1.054) (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты. Настоящее исследование ставило своей целью изучение качества

The findings showed that sleep disorders are highly prevalent (57.4%) among the Russian elderly. According to a number of epidemiological studies of the population of older age groups (65 years and older), up to 35% of the elderly report sleep-related problems [10], whereas approximately 50% of the elderly have difficulties in maintaining or initiating sleep [4]. Sleep disturbances are observed in 25% of Russian older men and 50% of older Russian women [10]. As a substitute for sleep, more than 25% of Russian patients of late age regularly or often use sedative medicine [10]. Among our participants, 40.8% of them used sedative medicine to improve sleep quality. Although sedative medicine is simple, there are also reports of night-time fall accidents due to sleeping drug carryover and daytime sleepiness effects, especially among the elderly [4]. In Russia, 37% of the elderly experience daytime sleepiness [11]. This proportion correlates with our results: 43.1% of the participants in our study had longer daily nap time of 60 ± 39.4 min. Among the elderly, women have a higher prevalence of sedative medicine use [12]. On the other hand, as a substitute for

сна у пожилых россиян – городских жителей с точки зрения употребления алкоголя.

Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой распространенности нарушений сна (57.4 %) среди пожилых россиян. Согласно данным многочисленных эпидемиологических исследований, в популяции пожилых людей 65 лет и старше до 35 % сообщают о проблемах, связанных со сном [10]; 50 % жалуются на сложности с качеством сна или засыпанием [4]. В России нарушения сна среди пожилых людей наблюдаются у 25 % мужчин и у 50 % женщин [10]. В целях улучшения сна 25 % пожилых россиян регулярно или часто используют седативные препараты. В нашем исследовании 40.8 % участников принимали седативные препараты для улучшения качества сна. Несмотря на доступность ряда седативных препаратов, их прием связан со случаями падения ночью либо сонливостью в дневное время, особенно у пожилых [4]. В России 37 % пожилых людей испытывают сонливость в дневное время [11]. Эти данные коррелируют с результатами нашего исследования: 43.1 % респондентов сообщили о достаточно продолжительном дневном сне (60 ± 39.4 мин). Среди лиц пожилого возраста чаще седативные препараты принимают женщины [12]. Вместе с тем для улучшения качества сна пожилые люди часто используют алкоголь (в порядке самолечения), и именно в этой группе чаще наблюдается злоупотребление алкоголем [13]. Показано, что пожилые люди часто употребляют алкоголь в качестве средства самолечения при расстройствах сна, психологических проблемах и сердечно-сосудистых заболеваниях [14]. Наше исследование показало, что продолжительный дневной сон можно рассматривать как компенсацию плохого сна в ночное время, вызванного высоким уровнем потребления алкоголя у мужчин и седативных препаратов у женщин.

Потребление алкоголя связано с нарушениями в течение всего периода сна, проблемами с засыпанием, частыми ночными пробуждениями и пробуждением сразу после засыпания [6]. Алкоголь может снижать латентный период засыпания у пожилых людей, приводить к фрагментации сна во второй половине ночи, усиливать сонливость в дневное время и способствовать развитию расстройств сна [4]. С возрастом эффективность работы парасимпатической нервной системы снижается [15], в то время как расстройства сна оказывают мощное влияние на активность симпатической нервной системы, приводя к доминированию симпатической нерв-

sleep, alcohol is commonly used as a self-medication to maintain sleep among Russian elderly, and excessive drinking happens especially often among that group [13]. In fact, older people showing a higher frequency of alcohol intake commonly use alcohol as a self-medication for sleep disorders and mental problems and as medicine for cardiovascular diseases [14]. Our findings suggest that high levels of daytime sleepiness could be considered as a possible substitute for poor night-time sleep due to higher PA intake in men and sedative medicine intake in women.

Alcohol intake was associated with disturbance of total sleep time, sleep inefficiency, nocturnal awakening, and wake after sleep onset [6]. Alcohol may reduce sleep-onset latency among older adults, fragmenting sleep in the second part of the night, increasing daytime sleepiness, and promoting future sleep disturbances [4]. With age, functioning of the parasympathetic nervous system decreases [15], whilst sleep disorder especially affects regulation of the sympathetic nervous activity, causing prevalence of the sympathetic nervous system, responsible for stress reactions, over the parasympathetic one. In people with sleep disorder, the sympathetic nervous system is mostly predominant, even during the daytime, and when they fall asleep, no matter what type of sleep they are in, slow or fast, their nervous system is too hyperactive, causing difficulty initiating sleep, difficulty maintaining sleep, early morning awakening, excessive daytime sleepiness, nightmares, daytime malfunction, and lack of rest due to sleep deprivation [16]. At the endocrine level in patients with sleep disorder, cortisol secretion is increased, and the level of this stress-response hormone, instead of decreasing in the evening and at night, on the contrary, increases before the patient goes to bed, and thus, the sleep is especially affected by cortisol awakening response after the evening alcohol consumption [17]. Furthermore, in the elderly, drinking increases the risk of high blood pressure, cerebrovascular accident, heart disease, and so forth [18]. Interruption in the second part of sleep can strongly affect cardiac and respiratory functioning, which could be especially dangerous for elderly patients with pulmonary or cardiovascular diseases, which are highly prevalent among the Russian population [2].

Moreover, despite their lower alcohol intake, the elderly show a higher pattern of frequency of alcohol consumption than other ages [6]. As the mass of individual organs and tissues reduces with age, affecting the resting metabolic rate [19], it is

ной системы, ответственной за стрессовые реакции, над парасимпатической. У людей с расстройствами сна преобладает активность, опосредуемая симпатической нервной системой, в том числе в дневное время, и даже во время сна, независимо от его фазы – быстрой или медленной, нервная система находится в активном состоянии, вызывая проблемы с засыпанием, продолжительностью сна, ранним пробуждением, сонливостью в дневное время, ночными кошмарами, вялостью и чувством разбитости вследствие плохого сна [16]. На уровне эндокринной регуляции у людей с расстройствами сна преобладает секреция кортизола: уровень этого гормона стресса, вместо физиологического снижения в вечернее и ночное время, напротив, повышается, когда человек ложится спать. Особенно сильно подъем кортизола вечером стимулируется приемом алкоголя [17]. Употребление алкоголя у пожилых людей увеличивает риск повышения артериального давления, развития цереброваскулярной и сердечной патологии и т.д. [18]. Пробуждение во второй половине ночи оказывает серьезное влияние на функцию сердца и дыхания, что может быть особенно опасно для пожилых людей с сердечно-сосудистой патологией и болезнями органов дыхания, которые занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости в России [2].

Несмотря на невысокий уровень потребления алкоголя в целом, частота потребления алкоголя у пожилых людей выше по сравнению с другими возрастными группами [6]. Поскольку масса органов и тканей с возрастом снижается, вызывая соответствующее замедление скорости метаболических процессов [19], потребление алкоголя в пожилом возрасте на том же уровне, что и в молодом, оказывает неблагоприятное влияние на организм. Чрезмерное потребление алкоголя связано с повышенным ИМТ, часто обуславливающим высокий риск развития синдрома обструктивного апноэ во сне [5]. Наши результаты показывают, что данный синдром отмечается у 29.1 % респондентов, в основном у мужчин. В целом в России синдром обструктивного апноэ во сне диагностируется у 9–37 % мужчин и у 4–50 % женщин [20]. Среди россиян риск его развития с возрастом увеличивается с 4.7 до 12 % [5]. Это может быть объяснено тем, что синдром обструктивного апноэ во сне часто ассоциирован с увеличением ИМТ и повышенной склонностью к спадению верхних дыхательных путей [21]. Несмотря на противоречивые результаты исследований этой проблематики, есть данные о том, что

harmful for older adults to maintain the same level of PA consumption as in younger age. Higher PA intake is positively associated with higher BMI, whereas increased BMI is often associated with higher risk of obstructive sleep apnea syndrome [5]. The current results show that obstructive sleep apnea syndrome was prevalent among 29.1% of Russian elderly individuals and was highly prevalent among elderly men. In general, obstructive sleep apnea is diagnosed in 9% to 37% of Russian men and 4% to 50% of Russian women [20]. Among Russians, the age risk of obstructive sleep apnea increases from 4.7% to 12% [5]. This increase could be due to the fact that obstructive sleep apnea syndrome is commonly associated with higher BMI and increases upper airway collapsibility [21]. Despite contradictory results on this topic, obstructive sleep apnea syndrome is highly prevalent (41%) among elderly people with BMI higher than 28 [22]. This correlates with our findings that participants had a high range of BMI (16.7–65.75) and on average had a higher median BMI (27.3 ± 5.3). Nevertheless, after adjustment for gender, obstructive sleep apnea syndrome was not statistically significant ($p = .067$) and should be considered as a topic for future studies.

Sleep disturbance is one of the factors that should be considered in assessing the quality of life of the elderly [23]. This correlates with our results that in men, lower PCS was significantly associated with sleep disorders. At the same time, higher alcohol intake can also reduce PCS [24]. Owing to the contradictory results on this topic, the causal relations among PCS, sleep, and PA should be considered as a topic for future studies.

To our knowledge, low and moderate alcohol intake could potentially improve the quality of life [25] and sleep quality in non-alcoholics with disturbance in the second half of night sleep [15]. Furthermore, owing to alcohol metabolism, alcohol intake 60 min before sleep could significantly increase body temperature, thus decreasing the functioning of the parasympathetic nervous system and promoting sleep disturbances [26]. Decrease in alcohol doses and regulation of the time of intake could contribute to functioning of the parasympathetic nervous system and improve sleep quality among the elderly because alcohol has a dose-related effect on parasympathetic activity during sleep [27].

Alternatively, daytime sleepiness can be a cause of sleep disorders. Daily nap longer than 30 min was significantly associated with sleep disorders,

синдром обструктивного апноэ во сне достаточно распространен (41 %) среди пожилых людей с ИМТ более 28 [22]. Это коррелирует с результатами нашего исследования: у участников опроса был широкий диапазон значений ИМТ (16.7–65.75) и достаточно высокое среднее значение этого показателя (27.3 ± 5.3). Несмотря на это, после стратификации по полу ИМТ не показал статистической значимости ($p = .067$) и поэтому нуждается в дальнейших исследованиях.

Нарушения сна являются одним из индикаторов в оценке качества жизни пожилых людей [23]. Это коррелирует с результатами нашего исследования: низкая оценка по физическому компоненту здоровья ассоциирована с нарушениями сна. В то же время высокий уровень потребления алкоголя также может снижать показатели физического компонента здоровья [24]. Учитывая противоречивые результаты, полученные в нашем исследовании, взаимосвязи между физическим компонентом здоровья, сном и употреблением алкоголя следует рассмотреть в дальнейших исследованиях.

Известно, что низкое и умеренное потребление алкоголя способствует улучшению качества жизни [25] и качеству сна во второй половине ночи у лиц с нарушениями сна, не злоупотребляющих алкоголем [15]. Более того, особенность метаболизма алкоголя такова, что его прием за 60 мин до сна значительно повышает температуру тела, что негативно влияет на работу парасимпатической нервной системы и вызывает расстройство сна [26]. Снижение уровня потребления алкоголя, а также правильный с точки зрения физиологии выбор времени его употребления способствует нормальному функционированию парасимпатической нервной системы и улучшению качества сна у пожилых людей, поскольку алкоголь имеет дозозависимое влияние на активность парасимпатической нервной системы [27].

Кроме того, дневной сон также может оказывать влияние на развитие нарушений сна. Дневной сон более 30 мин ассоциирован с нарушениями сна, тогда как дневной сон менее 30 мин, напротив, способствует его улучшению [28]. Несмотря на высокий уровень образования у участников нашего исследования – проживающих в городе пожилых россиян, их представления о гигиене сна и умеренном употреблении алкоголя находятся на достаточно низком уровне, поэтому вопрос влияния алкоголя на качество сна и необходимость умеренного употребления алкоголя остается крайне актуальным

whereas daytime sleep deprivation shorter than 30 min a day was significantly associated with better sleep quality [28]. Despite the high academic background of our participants, education about sleep hygiene and moderate alcohol intake is not common among Russian community-dwelling elderly people, and the effects of PA on sleep and the need for moderate daily intake of PA has still not been introduced among the Russian population. It is said that each country had its own cultural background and its own standards to prevent alcoholism. As a reference for a multiethnic country like Russia, the daily allowance for PA for men is 40 g for Australia, 28 g for the United States, 24 to 32 g for the UK, and 13 g for Canada [29]. The current results showed a median of 13.6 ± 30.2 g of daily PA intake, correlating with the findings of previous studies conducted in countries with a cold climate, such as Canada. Nevertheless, for recommendations on the proper moderate alcohol intake among the Russian elderly, it is important to gather a larger amount of data from regional, cultural, and physiological bases.

Limitations.

1) The current study was conducted among community-dwelling older people in the city of Vladivostok and its findings do not represent the entire Russian elderly population.

2) In the current study, the median PA intake of 13.6 ± 30.2 g was discussed; however, since it is a questionnaire survey, accurate measurement of actual PA intake and physiological indicators of sleep require further investigation.

CONCLUSION

Sleep disorders are highly prevalent among Russian community-dwelling elderly people. Owing to decreased sympathetic nervous system functioning, excessive PA intake can be a factor for decreased sleep quality and PCS in men. In women, sedative medicine intake was highly associated with longer daily nap time, leading to decreased sleep quality. Education on sleep hygiene and moderate alcohol intake is required. A larger sample size yielding a higher evidence level is an important topic for future study.

Acknowledgements. We appreciate Pacific State Medical University for contribution to the research.

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

для жителей РФ. Необходимо сказать, что в каждой стране есть свои собственные культурные и социальные модели профилактики алкоголизма. Россия является многонациональной страной, поэтому интересно привести статистику по потреблению чистого алкоголя в сутки в других странах: Австралия – 40 г, США – 28 г, Англия – от 24 до 32 г, Канада – 13 г [29]. В нашем исследовании этот показатель составил 13.6 ± 30.2 г, что соответствует данным предыдущих исследований, проведенных в странах с холодным климатом, таких как Канада. Однако для установления рекомендуемой умеренной дозы потребления алкоголя в сутки для пожилых россиян необходим больший объем данных с учетом региональных, культурных и физиологических особенностей исследуемой популяции.

Ограничения:

1. Настоящее исследование проведено среди пожилых жителей г. Владивостока, в связи с чем его результаты не могут быть экстраполированы на всю популяцию пожилых людей России.

2. Среднее количество чистого алкоголя в день – 13.6 ± 30.2 г, выявленное в настоящем исследовании, может быть спорным, поскольку опрос проходил в форме анкетирования, поэтому оценка истинного количества алкоголя, выпитого за сутки, и физиологических показателей сна должна стать предметом дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения сна широко распространены среди пожилых россиян, проживающих самостоятельно (не в специализированных учреждениях). Учитывая нарушения в функционировании парасимпатической нервной системы, злоупотребление алкоголем может быть фактором, способствующим снижению качества сна и показателей физического компонента здоровья у мужчин. У женщин прием седативных препаратов ассоциирован с увеличением продолжительности дневного сна, что приводит к ухудшению качества сна в целом.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости усиления просветительской работы по гигиене сна и умеренному употреблению алкоголя. Для получения более точных результатов необходимо проведение дальнейших исследований с привлечением более крупных выборок.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» (Владивосток) за помощь в проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The World Bank. Russian Federation. 2017. URL: <https://data.worldbank.org/country/russian-federation?view=chart/> (дата обращения: 28.02.2024).
2. Global Health Observatory. Russian Federation. World Health Organization. 2016. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/countries/country-details/GHO/russian-federation> (дата обращения: 28.02.2024).
3. Foley D., Monjan A.A., Brown S. et al. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities // *Sleep*. 1995;18(6):425-432. DOI: 10.1093/sleep/18.6.425.
4. Albert S.M., Roth T., Toscani M. et al. Sleep health and appropriate use of OTC sleep aids in older adults – Recommendation a GSA Workgroup // *Gerontologist*. 2015;55(2):513-513. DOI: 10.1093/geront/gnv139.
5. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А. и др. Жалобы на нарушения дыхания во сне и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России: данные исследования ЭССЕ-РФ // *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):152-158. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-152-158.
6. Kaneita Y., Uchiyama M., Takemura S. et al. Use of alcohol and hypnotic medication as aids to sleep among the Japanese general population // *Sleep Med*. 2007;8:723-732. DOI: 10.1016/j.sleep.2006.10.009.

REFERENCES

1. The World Bank. Russian Federation (2017). URL: <https://data.worldbank.org/country/russian-federation?view=chart/> (accessed 28.02.2024).
2. Global Health Observatory. Russian Federation. World Health Organization (2016). URL: <https://www.who.int/gho/countries/rus/en/> (accessed 28.02.2024).
3. Foley D., Monjan A., Brown S. et al. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep*. 1995;18(6):425-432. DOI: 10.1093/sleep/18.6.425.
4. Albert S.M., Roth T., Toscani M. et al. Sleep health and appropriate use of OTC sleep aids in older adults – Recommendation a GSA Workgroup. *Gerontologist*. 2015;55(2):513-513. DOI: 10.1093/geront/gnv139.
5. Bochkarev M.V., Korostovtseva L.S., Filchenko I.A. et al. Complaints on sleep breathing disorder and cardiovascular risk factors in Russian regions: data from ESSE-RF study. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;6:152-158. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-152-158. (In Russ.)
6. Kaneita Y., Uchiyama M., Takemura S. et al. Use of alcohol and hypnotic medication as aids to sleep among the Japanese general population. *Sleep Med*. 2007;8:723-732. DOI: 10.1016/j.sleep.2006.10.009.

7. Lohr R.H. Acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal // R.M. Wachter, L. Goldman, H. Hollander (eds.). *Hospital Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005. P. 1047–1054.
8. Alcohol Health Guidance Manual Study Group. Manual for Alcohol Health Guidance for Promoting Healthy Japan 21. Tokyo: Social Insurance Institute, 2003. P. 167–198.
9. Buysse D.J., Reynolds III C.F., Monk T.H. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research // *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193–213. DOI: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
10. Михайлова Н.М. Нарушения сна в пожилом и старческом возрасте. Клинические рекомендации по лечению // *Русский медицинский журнал*. 2003;28:1610.
11. Пичугина Е. Сонник на Масленицу: Как истолковать храп? // *Московский комсомолец*. 27.03.2013. URL: <https://www.mk.ru/social/2013/03/15/826353-sonnik-na-maslenitsu-kak-istolkovat-hrap.html/> (дата обращения: 26.02.2024).
12. Stewart S.H., Karp J., Pihl R.O., Peterson R.A. Anxiety sensitivity and self-reported reasons for drug use // *J. Subst. Abuse*. 1997;9:223–240. DOI: 10.1016/s0899-3289(97)90018-3.
13. Фон Фингергут Г., Мацуда Х., Окамото Н. и др. Влияние употребления алкоголя на сон, физическое здоровье и социальные связи среди пожилых россиян в пансионатах городской местности // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;2:58–61. DOI: 10.17238/PmJ1609.2019.2.58-61.
14. Aira M., Hartikainen S., Sulkava R. Drinking alcohol for medicinal purposes by people aged over 75: a community-based interview study // *Fam. Pract.* 2008; 25(6):445–449. DOI: 10.1093/fampra/cmn065.
15. Roehrs T., Roth T. Sleep, sleepiness, sleep disorders and alcohol use and abuse // *Sleep Med. Rev.* 2001;5(4):287–297. DOI: 10.1053/smr.2001.0162.
16. Otsuka Y., Kaneita Y., Itani O. et al. Relationship between stress coping and sleep disorders among the general Japanese population: a nationwide representative survey // *Sleep Med.* 2017;37:38–45. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.06.007.
17. Stalder T., Hucklebridge F., Evans P., Clow A. Use of a single case study design to examine state variation in the cortisol awakening response: relationship with time of awakening // *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(4):607–614. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.10.023.
18. Matsuda H., Mizukami K., Yanagi H., Okamoto N. *Best Caring for Long-Term Care Prevention For the Elderly to Live Well*. 1st ed. Japan, TYO: Medical View Publishers, 2016. P. 18–33.
19. St-Onge M.P., Gallagher D. Body composition changes with aging: The cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation? // *Nutrition*. 2010;26(2):152–155. DOI: 10.1016/j.nut.2009.07.004.
20. Синдром обструктивного апноэ во сне и его роль в развитии цереброваскулярной патологии: Методические рекомендации / под ред. С.С. Алексанина. СПб.: Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никиторова, 2016. С. 3–4.
21. Bearpark H., Elliott L., Grunstein R. et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men //
7. Lohr R.H. (2005). Acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal. In Wachter R.M., Goldman L., Hollander H. (eds.). *Hospital Medicine*. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. P. 1047–1054.
8. Alcohol Health Guidance Manual Study Group (2003). Manual for Alcohol Health Guidance for Promoting Healthy Japan-21. Social Insurance Institute, Tokyo. P. 167–198.
9. Buysse D.J., Reynolds C.F., Monk T.H. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28:193–213.
10. Mikhailova N.M. Sleep disorders in the elderly and older ages. Clinical Treatment Recommendations. *Russian Medical Journal*. 2003;28:1610. (In Russ.)
11. Pichugina E. A dream-book at Maslenitsa festival: How do snoring interpret? *Moscow's Comsomolets*. 27.03.23. URL: <https://www.mk.ru/social/2013/03/15/826353-sonnik-na-maslenitsu-kak-istolkovat-hrap.html/> (accessed 12.03.2024).
12. Stewart S.H., Karp J., Pihl R.O., Peterson R.A. Anxiety sensitivity and self-reported reasons for drug use. *Journal of Substance Abuse*. 1997;9:223–240. DOI: 10.1016/s0899-3289(97)90018-3.
13. von Fingerhut G., Matsuda H., Okamoto N. et al. Influence of drinking on sleep, physical health and social interactions in the Russian community dwelling elderly in urban areas. *Pacific Medical Journal*. 2019;2:58–6. DOI: 10.17238/PmJ1609.2019.2.58-61. (In Russ.)
14. Aira M., Hartikainen S., Sulkava R. Drinking alcohol for medicinal purposes by people aged over 75: a community-based interview study. *Family Practice*. 2008;25(6):445–449. DOI: 10.1093/fampra/cmn065.
15. Roehrs T., Roth T. Sleep, sleepiness, sleep disorders and alcohol use and abuse. *Sleep Medicine Reviews*. 2001;5(4):287–297. DOI: 10.1053/smr.2001.0162
16. Otsuka Y., Kaneita Y., Itani O. et al. Relationship between stress coping and sleep disorders among the general Japanese population: a nationwide representative survey. *Sleep Medicine*. 2017;37:38–45. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.06.007.
17. Stalder T., Hucklebridge F., Evans P., Clow A. Use of a single case study design to examine state variation in the cortisol awakening response: relationship with time of awakening. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(4):607–614. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.10.023.
18. Matsuda H., Mizukami K., Yanagi H., Okamoto N. (2016). *Best Caring for Long-Term Care Prevention. For the Elderly to Live Well*. Tokyo, Medical View Publishers. P. 18–33. (In Japanese)
19. St-Onge M., Gallagher D. Body composition changes with aging: The cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation? *Nutrition*. 2010;26(2):152–155. DOI: 10.1016/j.nut.2009.07.004.
20. Aleksanin S.S. (ed.) (2016). *Syndrome of Obstructive Apnea and its Role in the Development of Cerebrovascular Pathology*. St. Petersburg, Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov. P. 3–4. (In Russ.)
21. Bearpark H., Elliott L., Grunstein R. et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1995;151(5):1459–1465. DOI: 10.1164/ajrccm.151.5.7735600.

- Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995;151:1459-1465. DOI: 10.1164/ajrccm.151.5.7735600.
22. Garvey J.F., Pengo M.F., Drakatos P., Kent B.D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea // *J. Thor. Dis.* 2015;7(5):920-929. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52.
 23. Khan-Hudson A., Alessi C.A. Sleep and quality of life in older people // J.C. Verster, S.R. Pandi-Perumal, D.L. Streiner (eds.). *Sleep and Quality of Life in Clinical Medicine*. New Jersey: Humana Press, 2008. P. 131-138.
 24. Dissing A.S., Gil A., Keenan K. et al. Alcohol consumption and self-reported (SF12) physical and mental health among working-aged men in a typical Russian city: a cross-sectional study // *Addiction*. 2013;108(11):1905-1914. DOI: 10.1111/add.12257.
 25. Yao X.I., Ni M.Y., Cheung F. et al. Change in moderate alcohol consumption and quality of life: evidence from 2 population-based cohorts // *CMAG*. 2019;191(27):753-760. DOI: 10.1503/cmaj.181583.
 26. Kleitman N. Sleep, wakefulness, and consciousness // *Psychol. Bull.* 1957;54(4):354-359. DOI: 10.1037/h0045813.
 27. Sagawa Y., Kondo H., Matsubuchi N. et al. Alcohol has a dose-related effect on parasympathetic nerve activity during sleep // *Alc. Clin. Exp. Res.* 2011;35(11):2093-2100. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01558.x.
 28. Brooks A., Lack L. A brief afternoon nap following nocturnal sleep restriction: which nap duration is most recuperative? // *Sleep*. 2006;29:831-840. DOI: 10.1093/sleep/29.6.831.
 29. Ozaki Y. A comprehensive research on measures against harmful use of alcohol based on WHO Global Strategy, Research Group Report of Ministry of Health, Labor and Welfare. 2014. 1. P. 10-36.
 22. Garvey J.F., Pengo M.F., Drakatos P., Kent B.D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J. Thor. Dis.* 2015;7(5):920-929.
 23. Khan-Hudson A., Alessi C.A. (2008). Sleep and quality of life in older people. In J.C. Verster, S.R. Pandi-Perumal, D.L. Streiner (eds.). *Sleep and Quality of Life in Clinical Medicine*. New-Jersey, Humana Press. P. 131-138.
 24. Dissing A.S., Gil A., Keenan K. et al. Alcohol consumption and self-reported (SF12) physical and mental health among working-aged men in a typical Russian city: a cross-sectional study. *Addiction*. 2013;108(11):1905-1914. DOI: 10.1111/add.12257.
 25. Yao X.I., Ni M.Y., Cheung F. et al. Change in moderate alcohol consumption and quality of life: evidence from 2 population-based cohorts. *Canadian Medical Association Journal*. 2019;191(27):753-760. DOI: 10.1503/cmaj.181583.
 26. Kleitman N. Sleep, wakefulness, and consciousness. *Psychol. Bull.* 1957;54(4):354-359. DOI: 10.1037/h0045813.
 27. Sagawa Y., Kondo H., Matsubuchi N. et al. Alcohol has a dose-related effect on parasympathetic nerve activity during sleep. *Alc. Clin. Exp. Res.* 2011;35(11):2093-2100. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01558.x.
 28. Brooks A., Lack L. A brief afternoon nap following nocturnal sleep restriction: which nap duration is most recuperative? *Sleep*. 2006;29:831-840. DOI: 10.1093/sleep/29.6.831.
 29. Ozaki Y. (2014). *A Comprehensive Research on Measures Against Harmful Use of Alcohol Based on WHO Global Strategy, Research Group Report of Ministry of Health, Labor and Welfare*. 1. P. 10-36.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

фон Фингергут Георг – PhD Candidate, кафедра сестринского дела, Высшая школа комплексных наук о человеке, Университет Цукубы, Цукуба, Япония; научный сотрудник, отдел профилактической геронтологии, Центр геронтологии и общественных наук; Национальный центр гериатрии и геронтологии, Обу, Япония.

Окамото Норико – MD, PhD, Школа сестринского дела, Университет префектуры Сига, Япония.

Араки Акихиро – MD, PhD, кафедра сестринского дела, Университет сестринского дела и медицинских наук Оиты, Оита, Япония.

Кузнецов Владимир Вячеславович – канд. мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия.

Лебедев Сергей Васильевич – д-р мед. наук, кафедра клинической неврологии и реабилитационной медицины, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия.

Динг Джинян – магистрант, направление «Медицинские науки», Университет Цукубы, Цукуба, Япония.

Макаров Константин Юрьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Georg von Fingerhut – PhD Candidate, Gerontological Nursing and Caring Department, Human Care Science, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan; Researcher, Department of Preventive Gerontology, Center for Gerontology and Social Science, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan.

Noriko Okamoto – MD PhD, School of Human Nursing, University of Shiga Prefecture, Shiga, Japan.

Akihiro Araki – MD PhD, Community Health Nursing Department, Oita University of Nursing and Health Sciences, Oita, Japan.

Vladimir V. Kuznetsov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Public Health and Health Care, Faculty of Public Health, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia.

Sergey V. Lebedev – Dr. Sci. (Med.), Department of Clinical Neurology and Rehabilitation Medicine, Faculty of Medical Science, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia.

Jianyang Ding – MD Candidate, Master's Program in Medical Science, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan.

Konstantin Yu. Makarov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Анализ ассортимента лекарственных препаратов на основе пропранолола на российском и мировом фармацевтических рынках

Я.С. Новиков, С.Н. Егорова

Институт фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Пропранолол – неселективный β -адреноблокатор, применяемый для лечения сердечно-сосудистых и других заболеваний у взрослых и детей. У взрослых пропранолол применяют для лечения артериальной гипертензии, стенокардии напряжения, различных видов аритмий, эссенциального тремора; у детей – для лечения различных видов аритмий, феохромоцитомы, тиреотоксикоза, мигрени, инфантильных гемангиом, симптомов тревожности и агрессивного поведения.

Цель. Проведение ассортиментного анализа лекарственных препаратов (ЛП) пропранолола на российском и мировом фармацевтических рынках.

Материалы и методы. Объектами исследования были государственные реестры лекарственных средств РФ, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Армения, Республики Кыргызстан, стран Евразийского экономического союза (ЕАЭС), США и Великобритании. Методы исследования: сравнительный, структурный, статистический, логический, маркетинговый и контент-анализ.

Результаты. В РФ зарегистрировано 10 ЛП пропранолола, 9 из которых представлены в виде таблеток в дозировках 10 и 40 мг, предназначенных для взрослых, входят в перечень ЖНВЛП и производятся в РФ, 1 – раствор для приема внутрь в дозировке 3.75 мг/мл, предназначенный для детей, не входит в перечень ЖНВЛП, производство – Франция. В Республике Беларусь зарегистрировано 2 ЛП пропранолола в форме таблеток для взрослых в дозировке 10 и 40 мг, производство: Республика Беларусь и Украина. В Республике Казахстан на данный момент зарегистрирован только детский раствор для приема внутрь в дозировке 3.75 мг/мл, производство – Франция. В Республике Армения и Республике Кыргызстан зарегистрировано только 1 торговое наименование (ТН) – таблетки для взрослых в дозировке 40 мг, производство – Республика Беларусь. В ЕАЭС зарегистрировано 2 ЛП: таблетки в дозировке 10 и 40 мг (Россия) и раствор для приема внутрь в дозировке 3.75 мг/мл (Франция). В Великобритании зарегистрировано 17 ТН пропранолола в различных дозировках и в лекарственных формах (ЛФ): таблетки, таблетки, покрытые пленочной оболочкой; капсулы с замедленным высвобождением. Дозировки твердых ЛФ включают 10, 40, 80, 160 мг. Жидкие ЛФ представлены растворами для приема внутрь с дозировками 5 мг/5 мл, 10 мг/5 мл, 40 мг/5 мл и 50 мг/5 мл. В США зарегистрировано 18 ТН пропранолола различных ЛФ: таблетки (10, 20, 40, 60, 80 мг), капсулы с замедленным высвобождением (60, 80, 120, 160 мг), растворы для приема внутрь (в дозировке 3.75 мг/мл, 20 мг/5 мл и 40 мг/5 мл), растворы для инъекций (1 мг/мл).

Заключение. В РФ ЛП пропранолола представлены в двух ЛФ: таблетки (10 и 40 мг) и раствор для приема внутрь (3.75 мг/мл). В странах ЕАЭС наблюдается похожая ситуация. На рынках США и Великобритании представлен широкий выбор ЛФ пропранолола в 7 дозировках твердых ЛФ, 1 дозировке инъекционных ЛФ и 6 дозировках жидких ЛФ, предназначенных в том числе для детей. В РФ зарегистрирован только 1 детский ЛП (в одной дозировке) в виде раствора для приема внутрь. Препарат является импортным и не входит в перечень ЖНВЛП, что обуславливает его высокую цену и, соответственно, низкую доступность для населения. Проблема отсутствия доступных и разнообразных детских ЛП пропранолола в РФ требует неотложного решения.

Ключевые слова: β -адреноблокатор, пропранолол, артериальная гипертензия, инфантильные гемангиомы, фармацевтический рынок.

Образец цитирования: Новиков Я.С., Егорова С.Н. Анализ ассортимента лекарственных препаратов на основе пропранолола на российском и мировом фармацевтических рынках // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(2):21-31. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-21-31

Поступила в редакцию 01.11.2023
Прошла рецензирование 24.11.2023
Принята к публикации 15.12.2023

Автор, ответственный за переписку
Новиков Ярослав Сергеевич: ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
E-mail: voilt01-12@mail.ru

Received 01.11.2023
Revised 24.11.2023
Accepted 15.12.2023

Corresponding author
Yaroslav S. Novikov: Kazan State Medical University, 49, Butlerova str., Kazan, 420012, Russia.
E-mail: voilt01-12@mail.ru

An analysis of the range of propranolol-based drugs in the Russian and global pharmaceutical markets

Ya.S. Novikov, S.N. Egorova

Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

ABSTRACT

Introduction. Propranolol is a non-selective β -adrenergic blocker used to treat cardiovascular and other medical conditions in both adults and children. In adults, it is employed for the treatment of arterial hypertension, angina pectoris, arrhythmias, and essential tremor; in children, it is used for treating arrhythmias, pheochromocytoma, thyrotoxicosis, migraine, infantile hemangiomas, as well as symptoms of anxiety and aggressive behavior.

Aim. To conduct an analysis of the range of propranolol drugs in the Russian and global pharmaceutical markets.

Materials and methods. The objects of the research were the state registers of medicines of the Russian Federation (RF), the Republic of Belarus, the Republic of Kazakhstan, the Republic of Armenia, and the Kyrgyz Republic, countries of the Eurasian Economic Union (EAEU), the United States, and the United Kingdom. Research methods: comparative, structural, statistical, logical, marketing, and content analyses.

Results. In the RF, 10 propranolol-based drugs are registered, 9 of which are in the form of tablets for adults in dosages of 10 and 40 mg, included in the List of Vital and Essential Drugs (LVED), and manufactured in the RF; 1 is an oral solution in a dosage of 3.75 mg/ml, intended for children, not included in the LVED, and produced in France. In the Republic of Belarus, 2 propranolol drugs as tablets for adults, in dosages of 10 and 40 mg are registered, manufactured in the Republic of Belarus and Ukraine. In the Republic of Kazakhstan, only a pediatric oral solution with a dosage of 3.75 mg/ml, produced in France, is registered currently. In the Republic of Armenia and the Kyrgyz Republic, only 1 trade name (TN) is registered – tablets for adults 40 mg manufactured in the Republic of Belarus. In the EAEU, 2 propranolol-based drugs are registered: tablets 10 and 40 mg (RF) and an oral solution 3.75 mg/ml (France). In the United Kingdom, 17 TN of propranolol are registered in various dosages and dosage forms (DFs): tablets, film-coated tablets, and extended release capsules. Dosages of solid DFs include 10, 40, 80, 160 mg. Liquid DFs include oral solutions 5 mg/5 ml, 10 mg/5 ml, 40 mg/5 ml, and 50 mg/5 ml. In the United States, 18 TNs of propranolol available in various DFs are registered: tablets (10, 20, 40, 60, 80 mg), extended release capsules (60, 80, 120, 160 mg), oral solutions (3.75 mg/ml, 20 mg/5 ml, and 40 mg/5 ml), and injectable solutions (1 mg/ml).

Conclusion. In the RF, propranolol-based drugs are available in two DFs: tablets (10 and 40 mg) and an oral solution (3.75 mg/ml). A similar situation is observed in EAEU's countries. In the markets of the USA and the United Kingdom, there is a wide range of propranolol-based drugs, including 7 solid DFs, 1 injectable DF, and 6 liquid DFs, including for children. In the RF, only one pediatric drug (in a single dosage) in the form of oral solution is registered. This drug is imported and is not included in the LVED, which contributes to its high cost and, consequently, low accessibility for the population. The issue of the lack of affordable and diverse pediatric propranolol DFs in the RF requires urgent resolution.

Keywords: β -blocker, propranolol, arterial hypertension, infantile hemangiomas, pharmaceutical market.

Citation example: Novikov Ya.S., Egorova S.N. An analysis of the range of propranolol-based drugs in the Russian and global pharmaceutical markets. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(2):21-31. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-21-31

ВВЕДЕНИЕ

Пропранолол был запатентован в 1962 г. и изначально использовался для лечения артериальной гипертензии и стенокардии у взрослых [1]. В 1970-х гг. начали активно исследовать его применение у детей с сердечными аномалиями [2], в 1980-х гг. – у детей с мигренью [3]. С 2000-х гг. пропранолол начали активно применять для лечения инфантильных гемангиом (ИГ) у детей [4].

Пропранолол – неселективный β -адреноблокатор. Блокада β -адренорецепторов приводит к уменьшению стимулированного катехо-

INTRODUCTION

Propranolol was patented in 1962 and was initially used for the treatment of arterial hypertension and angina pectoris in adults [1]. In the 1970s, an active investigation of its use in children with heart abnormalities has made a start [2], and in the 1980s – in children with migraines [3]. Since the late 2000s, propranolol has been actively used for the treatment of infantile hemangiomas (IHs) in children [4].

Propranolol is a non-selective β -adrenergic blocker. Blockade of β -adrenergic receptors leads to a

ламинами образования цАМФ из АТФ, что, в свою очередь, снижает внутриклеточное поступление ионов кальция. Пропранолол оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие [1]. Также имеются данные о том, что пропранолол может действовать как агонист α_1 -адренорецепторов и как антагонист рецепторов серотонина (5-HT_{1A} , 5-HT_{1B} и 5-HT_{2B}) [5].

В соответствии с механизмом действия пропранолол применяют у взрослых для лечения артериальной гипертензии, стенокардии напряжения, различных видов аритмий, эссенциального тремора [5]. Также пропранолол используют в качестве вспомогательного средства для лечения тревожности, феохромоцитомы, диффузно-токсического зоба, тиреотоксического криза и профилактики мигрени [5, 6].

В педиатрической практике пропранолол играет важное значение и применяется для лечения различных видов аритмий, феохромоцитомы, тиреотоксикоза, мигрени [2, 3, 6]. Согласно клиническим рекомендациям пропранолол является средством первой линии для лечения ИГ (уровень убедительности В, уровень достоверности 2) [7]. Также пропранолол применяют в психиатрии для лечения симптомов тревожности, уменьшения агрессивного поведения и контроля симптомов гиперактивности у детей [5, 6].

Обычно пропранолол хорошо переносится, однако среди побочных эффектов могут встречаться сонливость, головокружение, брадикардия, желудочно-кишечные расстройства, бронхоспазм, эмоциональные реакции и др. [6]. Противопоказания к применению пропранолола включают АВ-блокаду, бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких, сердечную недостаточность в стадии декомпенсации и др. [8].

Особое внимание следует уделять детям, принимающим пропранолол. Несмотря на то, что пропранолол показал себя эффективным и безопасным средством [6], неправильное дозирование может иметь серьезные последствия для детей и приводить к нарушению сна, брадикардии, гипотонии, бронхоспазму и гипогликемии [4]. Дозировка должна быть рассчитана индивидуально, исходя из массы тела ребенка.

Применение пропранолола в различных областях медицины обуславливает необходимость производства данного лекарственного препарата (ЛП) в различных лекарственных формах (ЛФ) и дозировках.

reduction in cAMP formation from ATP stimulated by catecholamines, which, in turn, reduces intracellular calcium ion influx. Propranolol exerts negative chronotropic, dromotropic, bathmotropic, and inotropic effects [1]. It is reported that propranolol may act as an agonist of α_1 -receptor and as an antagonist of serotonin receptors (5-HT_{1A} , 5-HT_{1B} , and 5-HT_{2B}) [5].

In accordance with the mechanism of action, propranolol is used in adults to treat arterial hypertension, angina pectoris, arrhythmias, and essential tremor [5]. Propranolol is also an adjuvant in therapy of anxiety, pheochromocytoma, toxic diffuse goiter, thyrotoxic crisis, and for migraine prevention [5, 6].

In pediatric practice, propranolol holds a significant importance and is used to treat arrhythmias, pheochromocytoma, thyrotoxicosis, and migraine [2, 3, 6]. According to the clinical recommendations, propranolol is the first-line treatment for IHs (level B evidence, grade 2 recommendations) [7]. Additionally, propranolol has found wide application in psychiatry for treatment of anxiety, reducing aggressive behavior, and controlling hyperactivity in children [5, 6].

Usually, propranolol is well-tolerated, however, side effects may include drowsiness, dizziness, bradycardia, gastrointestinal disorders, bronchospasm, emotional reactions, and others [6]. Contraindications for the use of propranolol include AV block, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, decompensated heart failure, and others [8].

Special attention should be paid to children taking propranolol. Despite propranolol being shown as an effective and safe treatment [6], incorrect dosing can have serious consequences in children and lead to sleep disturbances, bradycardia, hypotension, bronchospasm, and hypoglycemia [4]. The dosage should be calculated individually based on the child's body weight.

The use of propranolol in various fields of medicine necessitates the production of this drug in various dosage forms (DFs) and dosages.

AIM OF THE RESEARCH

To conduct an analysis of the range of propranolol-based DFs in the Russian and global pharmaceutical markets.

MATERIALS AND METHODS

Study objects in the pharmaceutical market of the Russian Federation (RF): the State Register of Medicines (SRM) of the RF [9], the List of Vital and Essential Drugs (LVED) [10], the range of DFs in online pharmacies AptekiPlus [11], Zdravcity [12], eApteka

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение ассортиментного анализа ЛП пропранолола на российском и мировом фармацевтических рынках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования фармацевтического рынка РФ: Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) России [9], Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [10], ассортимент интернет-аптек «АптекиПлюс» [11], «Здравсити» [12], «еАптека» [13], Apteka.ru [14]. Данные указанных выше интернет-аптек представлены по Республике Татарстан (г. Казань).

В качестве источников данных мирового фармацевтического рынка использовали открытые ресурсы государственных реестров: ГРЛС Республики Беларусь [15], ГРЛС и медицинских изделий Республики Казахстан [16], Единая информационная система по лекарственным средствам Республики Кыргызстан (ЕИСЛС ДЛЮиМТ) [17], Реестр лекарственных средств Республики Армения [18], Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [19], список препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) [8], список препаратов, одобренных Управлением по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения (Великобритания) (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) [20].

Также использовали данные научной медицинской и фармацевтической литературы, электронные ресурсы сети Internet.

Методы исследования: сравнительный, структурный, статистический, логический, маркетинговый и контент-анализ.

Показатели ассортимента рассчитывали по следующим формулам:

Коэффициент полноты ассортимента ЛФ в РФ

$$K_{п.ас} = \Pi_{ас.факт} / \Pi_{ас.баз},$$

где $K_{п.ас}$ – коэффициент полноты ассортимента ЛФ в РФ;

$\Pi_{ас.факт}$ – количество ЛФ пропранолола, зарегистрированных в РФ;

$\Pi_{ас.баз}$ – количество ЛФ пропранолола, зарегистрированных на мировом рынке.

Коэффициент глубины ассортимента по дозировкам в РФ

[13], Apteka.ru [14]. The data from these online pharmacies are presented for the Republic of Tatarstan (Kazan city).

Open resources from state registries were used as data on the global pharmaceutical market: the SRM of the Republic of Belarus [15], the SRM and Medical Devices of the Republic of Kazakhstan [16], the Unified Information System for Medicines of the Republic of Kyrgyzstan [17], the Register of Medicines of the Republic of Armenia [18], the Unified Register of Registered Medicines of the Eurasian Economic Union (EAEU) [19]; the list of drugs approved by the USA Food and Drug Administration (FDA) [8], the list of drugs approved by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) of the United Kingdom [20].

Scientific medical and pharmaceutical literature, as well as electronic resources on the Internet were also utilized.

Research methods: comparative, structural, statistical, logical, marketing, and content analysis.

Drug range coefficients were calculated using the following formulas.

The completeness of the dosage range in the RF

$$C_{c,r} = N_{r,vrt} / N_{r,bsc},$$

where $C_{c,r}$ – completeness of the dosage range in the RF;
 $N_{r,vrt}$ – number of propranolol DFs registered in the RF;

$N_{r,bsc}$ – number of propranolol DFs registered in the global market.

The depth of the dosage range in the RF

$$C_{d,dos} = D_{r,vrt} / D_{r,bsc},$$

where $K_{d,dos}$ – depth of the dosage range in the RF;
 $D_{r,vrt}$ – number of registered dosages of propranolol in the RF;

$D_{r,bsc}$ – number of registered dosages of propranolol in the global market.

The depth of the pediatric dosage range in the RF

$$C_{d,ped} = N_{ped,vrt} / N_{ped,bsc},$$

where $C_{d,ped}$ – depth of the pediatric dosages range in the RF;

$N_{ped,vrt}$ – number of registered pediatric dosages of propranolol in the RF;

$N_{ped,bsc}$ – number of registered pediatric dosages of the propranolol in the global market.

RESULTS AND DISCUSSION

Currently, in the RF SRM [9], 10 drugs under the international non-proprietary name (INN) “propranolol” are registered (Table 1). Propranolol is presented in 2 DFs: 90% (9) of drugs are in tablet form,

$$K_{г.доз} = \Gamma_{доз.факт} / \Gamma_{доз.баз}$$

где $K_{г.доз}$ – коэффициент глубины ассортимента по дозировкам в РФ;

$\Gamma_{доз.факт}$ – количество вариантов дозировак ЛП пропранолола, зарегистрированных в РФ;

$\Gamma_{доз.баз}$ – количество вариантов дозировак ЛП пропранолола, зарегистрированных на мировом рынке.

Коэффициент глубины ассортимента по детским вариантам дозировак в РФ

$$K_{г.дет} = \Gamma_{дет.факт} / \Gamma_{дет.баз}$$

где $K_{г.дет}$ – коэффициент глубины ассортимента по детским вариантам дозировак в РФ;

$\Gamma_{дет.факт}$ – количество детских вариантов дозировак ЛП пропранолола, зарегистрированных в РФ;

$\Gamma_{дет.баз}$ – количество детских вариантов дозировак ЛП пропранолола, зарегистрированных на мировом рынке.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На текущий момент в ГРЛС РФ [9] зарегистрировано 10 ЛП с международным непатентованным наименованием (МНН) «пропранолол» (табл. 1). Пропранолол представлен в двух ЛФ: 90 % (9) препаратов в форме таблеток, 10 % (1) – в виде раствора для приема внутрь. Страной – держателем или владельцем регистрационного удостоверения 90 % ЛП является РФ, 10 % – Франция.

Девять из десяти зарегистрированных ЛП представлены в дозировке 40 мг, 5 – в дозировке 10 мг, лишь один ЛП в детской дозировке 3.75 мг/мл.

Для производства таблеток пропранолола в РФ используются фармацевтические субстанции (ФС) зарубежного и отечественного производства (рис. 1). По данным ГРЛС в РФ зарегистрированы 4 ФС пропранолола, однако в состав ЛП входит 6 ФС [9].

Проведен анализ инструкций по медицинскому применению пропранолола. Установлено, что 9 из 10 зарегистрированных ЛП в форме таблеток предназначены для взрослых. Только один ЛП в форме раствора для приема внутрь может применяться для лечения заболеваний у детей [9]. Кроме того, таблетки для взрослых входят в перечень ЖНВЛП РФ, а раствор для приема внутрь (детская ЛФ) – нет [10].

Проблема недостаточного количества детских ЛП пропранолола на российском рынке является довольно острой и касается многих детей. На сегодняшний день зарегистрирован только один детский ЛП – «Гемангиол» (рас-

and 10% (1) – as an oral solution. The RF is the holder or owner of the marketing authorization for 90% of drugs, while France holds and owns of 10% of drugs.

Nine of ten registered drugs are available in a dosage of 40 mg, 5 – in a dosage of 10 mg, and only one drug is available in a pediatric dosage of 3.75 mg/ml.

To manufacture tablets of propranolol in the RF, drug substances (DSs) of both foreign and domestic production are used (Fig. 1).

According to the SRM of the RF, 4 DSs of propranolol are registered, but the drug contains 6 DSs.

An analysis of the leaflets of propranolol has been conducted. It has been established that 9 out of 10 registered drugs in tablet form are intended for adults. Only 1 drug in oral solution form can be used to treat diseases in children [9]. Additionally, tablets for adults are included in the LVED, while the oral solution (pediatric DF) is not [10].

The problem of insufficient availability of pediatric propranolol in the RF is quite a urgent and related to many children. Currently, there is only one pediatric medication registered in the market, Hemangiол (oral solution manufactured in France) [9]. Despite its effectiveness, this medication has significant disadvantages. Hemangiол is not included in the LVED and has a high cost (one package is approximately 600 times more expensive than a package of propranolol tablets for adults), making it unaffordable. There are issues with the foreign supplies of Hemangiол. Similarly, problems with dosing Hemangiол are occurring. The solution contains 3.75 mg/ml in 1 ml. According to clinical recommendations for treating IHs in children, propranolol dosage of 1 mg per 1 kg of body weight a day is used [7]. The dosing syringe provided with Hemangiол does not ensure accurate dosing.

An analysis of the availability of propranolol in a number of online pharmacies (as of October 11, 2023: AptekiPlus [11], eApteka [13], Zdravcity [12], Apteka.ru) was conducted [14].

It has been found that tablets of propranolol in dosages of 10 and 40 mg from various manufacturers are available for ordering in all online pharmacies. The pediatric oral solution Hemangiол is available in one online pharmacy, eApteka [11–14].

As a result of a comparative analysis of prices for propranolol in online pharmacies, it has been found that the price of one package of Hemangiол is 18.000 rubles (according to data from the online pharmacy eApteka [13], besides, the drug is not available in the rest online pharmacies [11, 12, 14]). The price of one package (N 50) of 10 mg propranolol tablets of vari-

Таблица 1. ЛП на основе пропранолола, зарегистрированные в РФ [9]
Table 1. Propranolol-based drugs registered in the Russian Federation [9]

Торговое наименование Trend name	Лекарственная форма Dosage form	Дозировка Dosage	Наименование и страна держателя или владельца регистрационного удостоверения Name and country of the marketing authorization holder or owner	Наименование производителя и страна происхождения субстанции Name of the manufacturer and the country of origin of the substance
Анаприлин Реневал Anaprilin Renewal	Таблетки Tablets	10 мг (mg), 40 мг (mg)	АО «ПФК Обновление», Россия PFC Obnovlenie, JSC, Russia	АО «ПФК Обновление», Россия; Чангжоу Ябанг Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай PFC Obnovlenie, JSC, Russia; Changzhou Yabang Pharmaceutical Co. Ltd., China
Анаприлин Anaprilin	Таблетки Tablets	10 мг (mg), 40 мг (mg)	ООО «Атолл», Россия Atoll, LLC, Russia	Ипка Лабораториз Лимитед, Индия; Чангжоу Ябанг Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай Ipca Laboratories Limited, India; Changzhou Yabang Pharmaceutical Co. Ltd., China
Анаприлин Anaprilin	Таблетки Tablets	40 мг (mg)	ОАО «Уралбиофарм», Россия Uralbiopharm, JSC, Russia	Чангжоу Ябанг Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай Changzhou Yabang Pharmaceutical Co. Ltd., China
Анаприлин Anaprilin	Таблетки Tablets	10 мг (mg), 40 мг (mg)	АО «Татхимфармпрепараты», Россия Tatkchempharmpreparaty, JSC, Russia	Чангжоу Ябанг Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай Changzhou Yabang Pharmaceutical Co. Ltd., China
Анаприлин Anaprilin	Таблетки Tablets	10 мг (mg), 40 мг (mg)	ПАО «Биосинтез», Россия Biosintez, PJSC, Russia	Чангжоу Ябанг Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай; Ипка Лабораториз Лимитед, Индия Changzhou Yabang Pharmaceutical Co. Ltd., China; Ipca Laboratories Limited, India
Анаприлин Anaprilin	Таблетки Tablets	40 мг (mg)	ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия Pharmstandard-Leksredstva, OJSC, Russia	Чангжоу Ябанг Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай; АО «Активный Компонент», Россия Changzhou Yabang Pharmaceutical Co. Ltd., China; ActiComp, JSC, Russia
Анаприлин Медисорб Anaprilin Medisorb	Таблетки Tablets	40 мг (mg)	АО «Медисорб», Россия Medisorb, JSC, Russia	Чангжоу Ябанг Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай Changzhou Yabang Pharmaceutical Co. Ltd., China
Анаприлин Anaprilin	Таблетки Tablets	40 мг (mg)	ОАО «Синтез», Россия Sintez, JSC, Russia	Ипка Лабораториз Лимитед, Индия; Чангжоу Ябанг Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай Ipca Laboratories Limited, India; Changzhou Yabang Pharmaceutical Co. Ltd., China
Анаприлин Anaprilin	Таблетки Tablets	10 мг (mg), 40 мг (mg)	ОАО «Авексима», Россия Avexima, JSC, Russia	Чангжоу Ябанг Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай; Ипка Лабораториз Лимитед, Индия; Сай Сьюприм Кемикалз, Индия* Changzhou Yabang Pharmaceutical Co. Ltd., China; Ipca Laboratories Limited, India; Sy Suprim Chemicals, India*
Гемангиол Hemangiol	Раствор для приема внутрь Oral solution	3.75 мг/мл (mg/ml)	Пьер Фабр Медикамент, Франция Pierre Fabre Medicament, France	КОСМА С.П.А., Италия* COSMA S.P.A., Italy*

* Субстанции, не зарегистрированные в Государственном реестре лекарственных средств России.
Substances are not in the Russian State Register of Medicines.

твор для приема внутрь, производство – Франция) [9]. Этот препарат, несмотря на свою эффективность, имеет существенные недостатки. «Гемангиол» не входит в перечень ЖНВЛП и имеет высокую цену (1 упаковка

ous manufacturers does not exceed 30 rubles, and for 40 mg propranolol tablets (N 50), it does not exceed 70 rubles [11–14].

An assessment of the range of propranolol drugs in countries of the EAEU was performed.

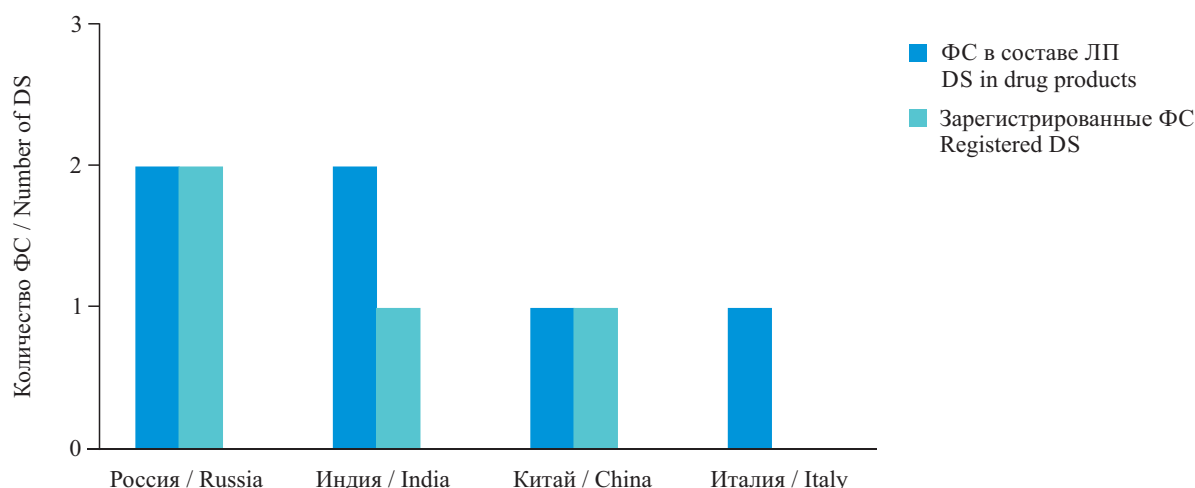


Рис. 1. Количество производителей фармацевтической субстанции (ФС) пропранолола по странам (ЛП – лекарственные препараты)

Fig. 1. Number of manufacturers of the propranolol drug substance (DS) by counties

«Гемангиола» приблизительно в 600 раз дороже 1 упаковки таблеток пропранолола для взрослых). Имеются проблемы с поставкой «Гемангиола» из-за рубежа. Возникают проблемы с дозированием «Гемангиола». В 1 мл раствора содержится 3.75 мг/мл. Согласно клиническим рекомендациям по лечению ИГ у детей используется дозировка пропранолола, кратная 1 мг на 1 кг массы тела в сутки [7]. Шприц-дозатор, идущий в комплекте с раствором «Гемангиол», не обеспечивает точность дозирования.

Проведен анализ наличия пропранолола в ряде интернет-аптек (на 11.10.2023): «АптекиПлюс» [11], «еАптека» [13], «Здравсити» [12], «Аптека.ru» [14].

Установлено, что во всех интернет-аптеках для заказа доступны таблетки пропранолола в дозировках 10 и 40 мг различных производителей. Детский раствор для приема внутрь «Гемангиол» доступен в одной интернет-аптеке «еАптека» [11–14].

В результате сравнительного анализа цен на пропранолол в интернет-аптеках установлено, что стоимость 1 упаковки «Гемангиола» составляет 18 тыс. руб. (по данным интернет-аптеки «еАптека» [13], в остальных интернет-аптеках препарат отсутствует [11, 12, 14]); стоимость 1 упаковки таблеток с МНН «пропранолол» дозировкой 10 мг № 50 различных производителей не превышает 30 руб., таблеток дозировкой 40 мг № 50 не превышает 70 руб. [11–14].

Проведено исследование ассортимента ЛП пропранолола в странах ЕАЭС.

В Республике Беларусь на сегодняшний день зарегистрировано 2 ЛП с МНН «пропранолол»: таблетки «Анаприлин» в дозировке 40 мг, произ-

веден в Республике Беларусь, в настоящее время, 2 препарата с ИМН «пропранолол» зарегистрированы: Анаприлин таблетки в дозировке 40 мг, произведенные Борисовским заводом медицинских препаратов, ООО (Республика Беларусь) и Анаприлин-Здоровье таблетки в дозировках 10 и 40 мг, произведенные Фармацевтической компанией Здоровье, ООО (Украина) [15].

В Республике Казахстан, в настоящее время, только Гемангиол, оральный раствор в дозировке 3.75 мг/мл (Франция) зарегистрирован [16].

В Республике Армения и Республике Кыргызстан, только Анаприлин таблетки в дозировке 40 мг, произведенные Борисовским заводом медицинских препаратов, ООО (Республика Беларусь) зарегистрированы [17, 18].

В ЕАЭС, 2 препарата на основе пропранолола зарегистрированы: Анаприлин Реневал таблетки в дозировках 10 и 40 мг, произведенные ПФО Обновление, ООО (РФ), и оральный раствор Гемангиол в дозировке 3.75 мг/мл, произведенный Пьер Фабр Медикамент Производство (Франция) [12].

Анализ ассортимента препаратов на основе пропранолола в фармацевтическом рынке США и Великобритании проведен (рис. 2).

В Великобритании, 17 ТН пропранолола зарегистрированы в различных дозировках и ДФ. Таблетки являются самым популярным ДФ (47%), за ними следуют таблетки с пленочным покрытием (29%) и капсулы с пролонгированным высвобождением (12%). Твердые ДФ производятся в дозах 10, 40, 80 и 160 мг. Жидкие ДФ включают оральные растворы с дозировками 5 мг/5 мл, 10 мг/5 мл, 40 мг/5 мл и 50 мг/5 мл, которые могут использоваться в педиатрической практике [20].

В США, 18 ТН пропранолола в различных ДФ зарегистрированы. Твердые ДФ включают таблетки

водитель – ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов» (Республика Беларусь) и таблетки «Анаприлин-Здоровье» в дозировке 10 и 40 мг, производитель – Фармацевтическая компания Здоровье, ООО (Украина) [15].

В Республике Казахстан на данный момент зарегистрирован только «Гемангиол» (Франция) – раствор для приема внутрь в дозировке 3.75 мг/мл [16].

В Республике Армения и Республике Кыргызстан зарегистрированы только таблетки «Анаприлин» в дозировке 40 мг, производитель – ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов» (Республика Беларусь) [17, 18].

В ЕАЭС зарегистрировано 2 ЛП пропранолола: таблетки «Анаприлин Реневал» в дозировке 10 и 40 мг, производитель – АО «ПФК Обновление» (Россия) и раствор для приема внутрь «Гемангиол» в дозировке 3.75 мг/мл, производитель – Pierre Fabre Medicament Production (Франция) [19].

Проведен анализ ассортимента ЛП пропранолола на фармацевтическом рынке США и Великобритании (рис. 2).

В Великобритании зарегистрировано 17 ТН пропранолола с различными дозировками и в разных ЛФ. Наиболее популярной ЛФ являются таблетки (47 %), а также таблетки, покрытые пленочной оболочкой (29 %), и капсулы с замедленным высвобождением (12 %). Дозировки твердых ЛФ включают 10, 40, 80, 160 мг. Жидкие ЛФ представлены растворами для приема внутрь с дозировками 5 мг/5 мл, 10 мг/5 мл, 40 мг/5 мл и 50 мг/5 мл, которые могут применяться для детей [20].

В США зарегистрировано 18 ТН пропранолола, выпускаемых в различных ЛФ. Твердые ЛФ включают таблетки (39 %) и капсулы с замедлен-

(39%) and extended release capsules (39%). A wide range of dosages is present among solid DFs: 10, 20, 40, 60, 80, 120, and 160 mg. Additionally, liquid DFs as oral solutions (11%), and parenteral DFs as injectable solutions (11%) are available. Dosages of liquid DFs include 3.75 mg/ml, 20 mg/5 ml, and 40 mg/5 ml, while dosage of parenteral DFs is 1 mg/ml [8].

Research on the range of propranolol drugs in various countries has revealed significant differences in pharmaceutical markets. Currently, various dosages and DFs (Fig. 3) are available worldwide.

On the global pharmaceutical market, solid DFs are represented, including tablets (10, 20, 40, 60, 80 mg), film-coated tablets (10, 40, 80, 160 mg), and extended release capsules (60, 80, 120, 160 mg).

Liquid DFs of propranolol are available as an oral solution in the following dosages: 3.75 mg/ml, 5 mg/5 ml, 10 mg/5 ml, 20 mg/5 ml, 40 mg/5 ml, and 50 mg/5 ml, making it convenient for use in pediatric practice.

Parenteral DFs of propranolol are available in the form of injectable solution in a dosage of 1 mg/ml and are registered in the United States only.

Coefficients of the range of drugs with the INN “propranolol” registered in the SRM of the RF were calculated.

The coefficient of completeness of the dosage range for propranolol in the RF ($C_{c.r.}$) is 0.4. This coefficient indicates that the range of propranolol-based drugs in the RF is limited. Important DFs of propranolol – extended release capsules and injectable forms are not available in the RF.

The coefficient of the depth of the dosage range in the RF ($C_{d.dos.}$) is quite low, 0.21. Patients may face the problem of the lack of optimal dosage. In some cases, patients are required to take several tablets at a time due to the lack of dosages above 40 mg.

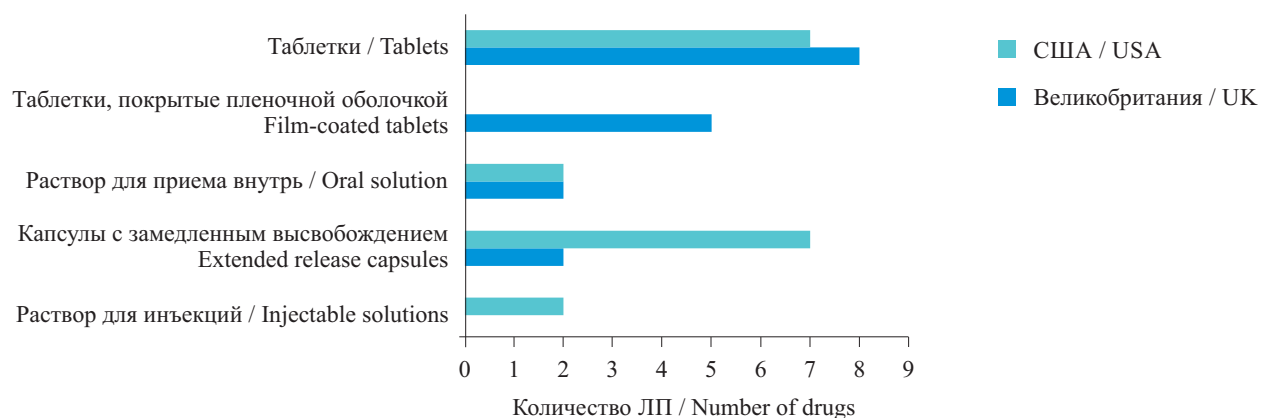


Рис. 2. Количество зарегистрированных лекарственных препаратов (ЛП) пропранолола в Великобритании и в США [3, 4]

Fig. 2. The number of propranolol-based drugs registered in the United States and the United Kingdom [3, 4]

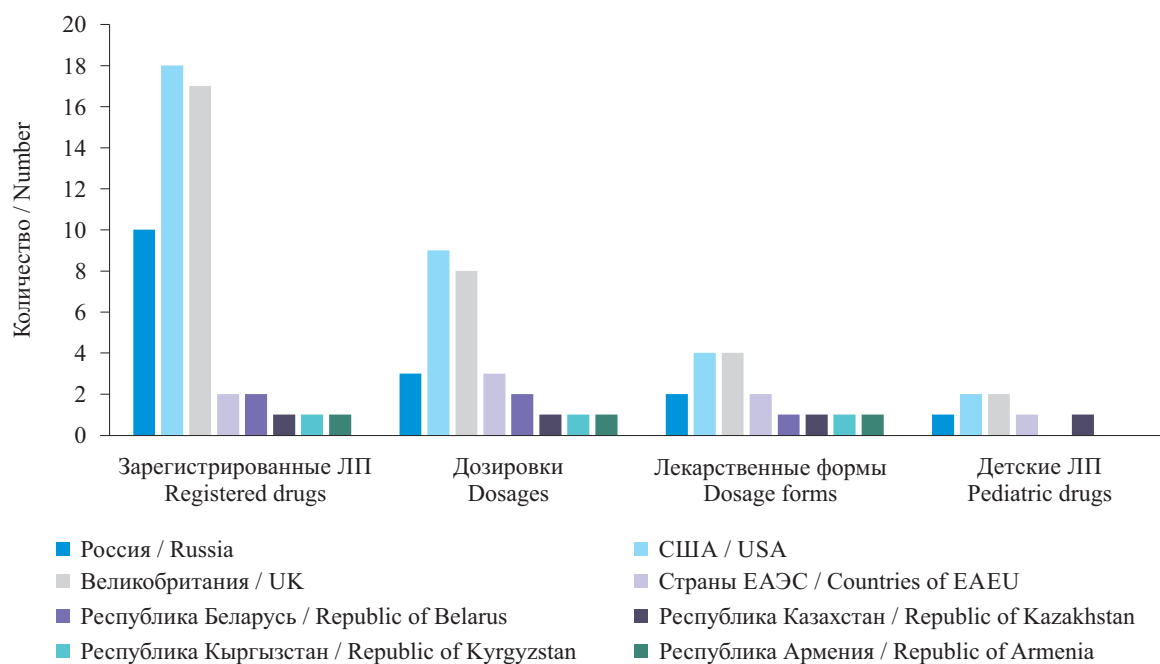


Рис. 3. Сравнение зарегистрированных лекарственных препаратов пропранолола в РФ с другими странами (ЕАЭС – Евразийский экономический союз)

Fig. 3. Comparison of registered propranolol-based drugs in the Russian Federation with other countries (EAEU – Eurasian Economic Union)

ным высвобождением (39 %). Огромное разнообразие дозировок присутствует среди твердых ЛФ: 10, 20, 40, 60, 80, 120 и 160 мг. Кроме того, доступны жидкие ЛФ – растворы для приема внутрь (11 %) и парентеральные ЛФ – растворы для инъекций (11 %). Дозировки жидких ЛФ включают 3.75 мг/мл, 20 мг/5 мл и 40 мг/5 мл, дозировка парентеральных ЛФ – 1 мг/мл [8].

Исследование ассортимента ЛП пропранолола в различных странах выявило существенные различия на рынках лекарственных средств. На данный момент в мире доступны различные дозировки и ЛФ (рис. 3).

На международном фармацевтическом рынке представлены твердые ЛФ: таблетки (10, 20, 40, 60, 80 мг); таблетки, покрытые оболочкой (10, 40, 80, 160 мг); капсулы с замедленным высвобождением (60, 80, 120, 160 мг).

Жидкие ЛФ представлены раствором для приема внутрь в дозировках: 3.75 мг/мл, 5 мг/5 мл, 10 мг/5 мл, 20 мг/5 мл, 40 мг/5 мл, 50 мг/5 мл, что делает удобным применение пропранолола в детской практике.

Парентеральные ЛФ пропранолола представлены раствором для инъекций в дозировке 1 мг/мл и зарегистрированы только в США.

Были рассчитаны показатели ассортимента ЛП с МНН «пропранолол», зарегистрированных в ГРЛС РФ.

The coefficient of the depth of the pediatric dosage range ($C_{d.ped}$) is 0.17 in the RF, indicating a lack of diversity in pediatric dosages. As of today, in the RF, only one pediatric dosage of the drug is registered, and it is manufactured abroad. This complicates the accurate and safe dosing of propranolol, which is critical for children.

CONCLUSION

In the RF, propranolol-based drugs are available in two DFs: tablets (10 and 40 mg) and an oral solution (3.75 mg/ml). A similar situation is observed in the EAEU.

In contrast, on the markets of the United States and the United Kingdom, there are a wide range of choices. Here, a variety of propranolol DFs is available, including extended release capsules, tablets, film-coated tablets, injectable solutions, and oral solutions. A variety of dosages ranging from 10 mg to 160 mg for solid DFs provides an individualized approach to the treatment of adults.

Furthermore, in the United States and the United Kingdom, 6 dosages of liquid DFs are registered, ensuring high availability of propranolol for children.

In the RF, only 1 pediatric DF (in a single dosage) is registered as an oral solution. The drug is imported and is not included in the LVED, which results in its high cost and, consequently, limited accessibility for the population.

Коэффициент полноты ассортимента ($K_{п.ас}$) по ЛФ в РФ равен 0.4. Данный коэффициент свидетельствует о том, что ассортимент пропранолола в РФ ограничен. В РФ отсутствуют важные для здравоохранения ЛФ пропранолола – капсулы с замедленным высвобождением и инъекционные ЛФ.

Коэффициент глубины ассортимента по дозировкам ($K_{г.доз}$) в РФ довольно низкий и равен 0.21. Пациенты могут столкнуться с проблемой отсутствия оптимальной дозировки. В отдельных случаях пациенты вынуждены принимать несколько таблеток за один раз, в связи с отсутствием дозировок выше 40 мг.

Коэффициент глубины ассортимента по детским дозировкам ($K_{г.дет}$) в РФ – 0.17, что свидетельствует об отсутствии разнообразия детских дозировок. На сегодняшний день в РФ зарегистрирована только одна детская дозировка ЛП, причем зарубежного производства. Это усложняет точное и безопасное дозирование пропранолола, что критически важно для детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В РФ ЛП на основе пропранолола представлены в двух ЛФ: таблетки (10 и 40 мг) и раствор для приема внутрь (3.75 мг/мл). В странах ЕАЭС наблюдается похожая ситуация.

Напротив, рынки США и Великобритании предлагают широкий спектр выбора. Здесь представлены различные ЛФ пропранолола, включая капсулы с замедленным высвобождением; таблетки; таблетки, покрытые оболочкой, рас-

The lack of accessible and diverse pediatric propranolol-based drugs in the RF is a significant issue that requires attention and urgent resolution from the pharmaceutical and medical industries, as well as national authorities.

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

творы для инъекций и растворы для приема внутрь. Разнообразные дозировки от 10 до 160 мг твердых ЛФ пропранолола обеспечивают индивидуальный подход к лечению взрослых.

Кроме того, в США и Великобритании зарегистрировано 6 дозировок жидких ЛФ, что обеспечивает высокую доступность пропранолола для детей.

В РФ зарегистрирован только 1 детский ЛП (в одной дозировке) в виде раствора для приема внутрь. Препарат является импортным и не входит в перечень ЖНВЛП, что обуславливает его высокую цену и, соответственно, низкую доступность для населения.

Отсутствие доступных и разнообразных детских ЛП в РФ является важной проблемой, которая требует внимания и неотложного решения со стороны фармацевтической и медицинской индустрии, а также государственных органов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rehsia N.S., Dhalla N.S. Mechanisms of the beneficial effects of beta-adrenoceptor antagonists in congestive heart failure // *Exp. Clin. Cardiol.* 2010;15(4):e86-95. PMID: 21264074. PMID: PMC3016066.
2. Gillette P., Garson A. Jr., Eterovic E. et al. Oral propranolol treatment in infants and children // *J. Pediatr.* 1978;92(1):141-144. DOI: 10.1016/S0022-3476(78)80096-1.
3. Forsythe W.I., Gillies D., Sills M.A. Propranolol ('Inderal') in the treatment of childhood migraine // *Dev. Med. Child Neurol.* 1984;26(6):737-741. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1984.tb08166.x.
4. Tan X., Guo S., Wang C. Propranolol in the treatment of infantile hemangiomas // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2021;14:1155-1163. DOI: 10.2147/CCID.S332625.
5. Szeleszczuk Ł., Frączkowski D. Propranolol versus other selected drugs in the treatment of various types of anxiety or stress, with particular reference to stage fright and post-traumatic stress disorder // *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(17):10099. DOI: 10.3390/ijms231710099.
6. Srinivasan A.V. Propranolol: A 50-year historical perspective // *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2019;22(1):21-26. DOI: 10.4103/aian.AIAN_201_18.

REFERENCES

1. Rehsia N.S., Dhalla N.S. Mechanisms of the beneficial effects of beta-adrenoceptor antagonists in congestive heart failure. *Exp. Clin. Cardiol.* 2010;15(4):e86-95. PMID: 21264074. PMID: PMC3016066.
2. Gillette P., Garson A. Jr., Eterovic E. et al. Oral propranolol treatment in infants and children. *J. Pediatr.* 1978;92(1):141-144. DOI: 10.1016/S0022-3476(78)80096-1.
3. Forsythe W.I., Gillies D., Sills M.A. Propranolol ('Inderal') in the treatment of childhood migraine. *Dev. Med. Child Neurol.* 1984;26(6):737-741. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1984.tb08166.x.
4. Tan X., Guo S., Wang C. Propranolol in the treatment of infantile hemangiomas. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2021;14:1155-1163. DOI: 10.2147/CCID.S332625.
5. Szeleszczuk Ł., Frączkowski D. Propranolol versus other selected drugs in the treatment of various types of anxiety or stress, with particular reference to stage fright and post-traumatic stress disorder. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(17):10099. DOI: 10.3390/ijms231710099.
6. Srinivasan A.V. Propranolol: A 50-year historical perspective. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2019;22(1):21-26. DOI: 10.4103/aian.AIAN_201_18.

7. Рубрикатор клинических рекомендаций. Гемангиома инфантильная. 2023 год. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/769_1 (дата обращения: 18.09.2023).
8. Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. URL: <https://www.fda.gov/drugs/scripts/cder/ob/index.cfm> (дата обращения: 25.09.2023).
9. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 28.09.2023).
10. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи: Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 09.06.2023). URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ (дата обращения: 28.09.2023).
11. АптекиПлюс. URL: <https://aptekiplus.ru/> (дата обращения: 11.10.2023).
12. Здравсити. URL: <https://zdravcity.ru/> (дата обращения: 11.10.2023).
13. eАптека. URL: <https://www.eapteka.ru/> (дата обращения: 11.10.2023).
14. Apteka.ru. URL: <https://apteka.ru/> (дата обращения: 11.10.2023).
15. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь. URL: <https://www.rceth.by/refbank> (дата обращения: 25.09.2023).
16. Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий. Государственный реестр ЛС и МИ. URL: http://register.ndda.kz/category/search_prep (дата обращения: 25.09.2023).
17. ЕИСЛС ДЛОиМТ. URL: <http://212.112.103.101/reestr> (дата обращения: 25.09.2023).
18. Реестр лекарственных средств Республики Армения. URL: <http://pharm.cals.am/> (дата обращения: 25.09.2023).
19. Портал общих информационных ресурсов и открытых данных. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. URL: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx> (дата обращения: 25.09.2023).
20. MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency). Products. URL: <https://products.mhra.gov.uk/> (дата обращения: 25.09.2023).
7. Rubricator of the Clinical Recommendations. Infantile hemangioma. 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/769_1 (accessed 18.09.2023).
8. Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. URL: <https://www.fda.gov/drugs/scripts/cder/ob/index.cfm> (accessed 25.09.2023).
9. State Register of Medicines of the Russian Federation. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (accessed 28.09.2023).
10. On approving of the List of Vital and Essential Drugs, as well as the Lists of hospital grade medicines and the minimal range of medicines for medical care providing: Order of the RF Government dated by 12.10.2019 No. 2406-p (revised at 09.06.2023). URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ (accessed 28.09.2023).
11. AptekiPlus. URL: <https://aptekiplus.ru/> (accessed 11.10.2023).
12. Zdravcity. URL: <https://zdravcity.ru/> accessed (11.10.2023).
13. eApteka. URL: <https://www.eapteka.ru/> (accessed 11.10.2023).
14. Apteka.ru. URL: <https://apteka.ru/> (accessed 11.10.2023).
15. Registries of the Center of Expertises and Tests in Healthcare of the Republic of Belarus. URL: <https://www.rceth.by/refbank> (accessed 25.09.2023).
16. National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices. State Registry of Medicines and Medical Devices. URL: http://register.ndda.kz/category/search_prep (accessed 25.09.2023).
17. Unified Information System for Medicines of the Republic of Kyrgyzstan. URL: <http://212.112.103.101/reestr> (accessed 25.09.2023).
18. Register of Medicines of the Republic of Armenia. URL: <http://pharm.cals.am/> (accessed 25.09.2023).
19. Portal of Public Information Resources and Open Data. Unified Register of Registered Medicines of the Eurasian Economic Union. URL: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx> (25.09.2023).
20. MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency). Products. URL: <https://products.mhra.gov.uk/> (accessed 25.09.2023).

ABOUT THE AUTHORS

Novikov Yaroslav S. – Post-graduate Student, Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: 0009-0005-2916-3756.

Egorova Svetlana N. – Dr. Sci.(Pharmaceut.), Professor, Deputy Head for Education, Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0001-7671-3179.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Новиков Ярослав Сергеевич – ординатор Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия. ORCID: 0009-0005-2916-3756.

Егорова Светлана Николаевна – д-р фармацевт. наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия. ORCID: 0000-0001-7671-3179.

Здоровье девочек-подростков города Новосибирска и Новосибирской области: особенности и состояние

Лукашева О.В.¹, Макаров К.Ю.², Борцов В.А.², Соколова Т.М.², Пивень Л.А.², Юрьева Т.А.²

¹ГБУЗ НСО «Клинический центр охраны здоровья семьи и репродукции», Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Вопросы здоровья девочек-подростков в современном обществе становятся все более актуальными, требуя пристального внимания и научного исследования.

Цель. Оценить репродуктивное и соматическое здоровье девочек-подростков в Новосибирске и Новосибирской области, а также проанализировать текущее состояние системы охраны репродуктивного здоровья несовершеннолетних в регионе.

Материалы и методы. Для оценки системы охраны репродуктивного здоровья использовались статистические данные Медицинского информационно-аналитического центра НСО за 2019–2022 гг. Для оценки особенностей репродуктивного и соматического здоровья проведено клиническое исследование с участием 127 девочек-подростков, обратившихся в ГБУЗ НСО «Клинический центр охраны здоровья семьи и репродукции» в 2019–2020 гг.

Результаты. Структура системы охраны репродуктивного здоровья несовершеннолетних в НСО обеспечивает доступ к медицинской помощи через амбулаторные и стационарные звенья, включая специализированные кабинеты в сети женских консультаций, детских поликлиник и многопрофильных больниц. Развитие маршрутов направления девочек с гинекологическими заболеваниями в медицинские организации различного уровня в регионах Сибирского федерального округа к 2022 г. и проведение ежегодного анализа оказания услуг свидетельствуют о доступности и разнообразии медицинской помощи детскому населению в Новосибирске и НСО. Отмечено снижение уровня охвата профилактическими осмотрами несовершеннолетних, а также резкое увеличение случаев гинекологических заболеваний среди девочек-инвалидов. У детей до 10 лет преобладают невоспалительные заболевания, у подростков – нарушения менструальной функции. Оказание медицинской помощи и хирургическое лечение гинекологических заболеваний подростков осуществляется эффективно, в основном с использованием лапароскопического доступа. Отмечается рост обращений за консультациями по вопросам контрацепции и сексуального поведения, а также увеличение использования средств экстренной контрацепции. Исследование, проведенное среди девочек-подростков, выявило низкую приверженность контрацепции и высокую частоту нарушений менструальной функции. В структуре экстрагенитальной патологии преобладают болезни эндокринной системы, прежде всего ожирение и заболевания щитовидной железы. Хронические заболевания лор-органов, желудочно-кишечного тракта и системы крови также оказывают влияние на здоровье подростков.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего пристального внимания к репродуктивному здоровью несовершеннолетних, включая разработку эффективных мероприятий профилактической направленности и медицинской поддержки.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, факторы риска гинекологических заболеваний, охрана репродуктивного здоровья детей и подростков, репродуктивное поведение, половое воспитание, акушер-гинеколог, дети, подростки.

Образец цитирования: Лукашева О.В., Макаров К.Ю., Борцов В.А., Соколова Т.М., Пивень Л.А., Юрьева Т.А. Здоровье девочек-подростков города Новосибирска и Новосибирской области: особенности и состояние // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(2):32-42. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-32-42

Поступила в редакцию 06.02.2024
Прошла рецензирование 12.02.2024
Принята к публикации 25.02.2024

Автор, ответственный за переписку

Лукашева Ольга Владимировна: ГБУЗ НСО «Клинический центр охраны здоровья семьи и репродукции». 630136, г. Новосибирск, ул. Киевская, 1.

E-mail: ov.lukasheva@mail.ru

Received 06.02.2024
Revised 12.02.2024
Accepted 25.02.2024

Corresponding author

Olga V. Lukasheva: Clinical Center for Family Health Care and Reproduction, 1, Kievskaya str., Novosibirsk, 630136, Russia.

E-mail: ov.lukasheva@mail.ru

Health of adolescent girls in Novosibirsk and the Novosibirsk region: features and state

Lukasheva O.V.¹, Makarov K.Yu.², Bortsov V.A.², Sokolova T.M.², Piven L.A.², Yurieva T.A.²

¹Clinical Center for Family Health Care and Reproduction, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Issues of adolescent girls' health in modern society are becoming increasingly relevant requiring close attention and scientific research.

Aim. To assess the reproductive and somatic health of adolescent girls in Novosibirsk and the Novosibirsk region (NR), as well as to analyze the current state of the reproductive healthcare system for minors in the region.

Materials and methods. To assess the reproductive healthcare system, statistical data from the Medical Information and Analytical Center of the NR for 2019–2022 were used. To evaluate the characteristics of reproductive and somatic health, a clinical study with the participation of 127 adolescent girls seeking medical consultation at the Clinical Center for Family Health Care and Reproduction in 2019–2020 was conducted.

Results. The structure of the reproductive healthcare system for minors in the NR provides access to medical care via outpatient and inpatient settings, including specialized offices in the network of antenatal clinics, pediatric clinics and multi-field hospitals. Developing routes for the referral of girls with gynecological diseases to medical organizations of various levels in the regions of the Siberian Federal District by 2022 and the annual analysis of service delivery show the availability and diversity of medical care to the children's population in Novosibirsk and the NR. There was a decrease in the coverage of periodic health examinations for minors, as well as a sharp increase in cases of gynecological diseases among girls with disabilities. Non-inflammatory diseases prevail in children under 10 years of age, and menstrual disorders – in adolescents. The provision of medical care and surgical treatment of gynecological diseases of adolescents is performed effectively, mainly using laparoscopic access. There has been an increase in requests for advice on contraception and sexual behavior, as well as an increase in the use of emergency contraception. A study conducted among adolescent girls revealed low adherence to contraception and a high incidence of menstrual dysfunction. The structure of extragenital pathology is dominated by diseases of the endocrine system, primarily obesity and thyroid disorders. Chronic otorhinolaryngologic, gastrointestinal and hematologic diseases also have an impact on the health of adolescents.

Conclusion. The data obtained indicate the need for further close attention to the reproductive health of minors, including developing effective measures for prevention and medical support.

Keywords: reproductive health, risk factors for gynecological diseases, maintenance of reproductive health of children and adolescents, reproductive behavior, sex education, obstetrician-gynecologist, children, adolescents.

Citation example: Lukasheva O.V., Makarov K.Yu., Bortsov V.A., Sokolova T.M., Piven L.A., Yurieva T.A. Health of adolescent girls in Novosibirsk and the Novosibirsk region: features and state. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(2):32-42. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-32-42

ВВЕДЕНИЕ

В современном обществе вопросы здоровья девочек-подростков приобретают все более значимый характер, требуя пристального внимания и научного исследования [1]. Это обусловлено не только физиологическими особенностями переходного периода в жизни подростка, но и влиянием различных факторов, таких как социальные и культурные изменения, экологические аспекты, а также доступность здравоохранения. Оценка репродуктивного и соматического здоровья современных девочек-подростков представляет собой важную задачу для формирования эффективных стратегий профилактики и лече-

INTRODUCTION

In modern society, the health issues of adolescent girls are becoming increasingly important, requiring close attention and scientific research [1]. This is due not only to the physiological characteristics of puberty in the life of an adolescent, but also to the influence of various factors such as social and cultural changes, environmental aspects, as well as access to healthcare. Assessing the reproductive and somatic health of modern adolescent girls is an important task for the development of effective strategies for the prevention and treatment of gynecological diseases aimed at ensuring long-term physical and psychosocial well-being, as well as preserving

ния гинекологических заболеваний, направленных на обеспечение долгосрочного физического и психосоциального благополучия, а также сохранения репродуктивного потенциала страны. В свете современных вызовов в области здравоохранения ведущее значение приобретает понимание и совершенствование медико-социальной поддержки девочек-подростков, обеспечивающее научное обоснование разработки стратегий улучшения их здоровья [2]. В связи с этим представляется важным проведение анализа репродуктивного и соматического здоровья девочек-подростков Новосибирска и Новосибирской области (НСО) с целью выявления ключевых факторов, влияющих на их общее благополучие.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить репродуктивное и соматическое здоровье девочек-подростков в Новосибирске и Новосибирской области, а также проанализировать текущее состояние системы охраны репродуктивного здоровья несовершеннолетних в регионе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки системы охраны репродуктивного здоровья проанализированы статистические данные Медицинского информационно-аналитического центра НСО за период с 2019 по 2022 г. С целью определения особенностей репродуктивного и соматического здоровья девочек-подростков проведено клиническое исследование, в котором приняли участие 127 девочек-подростков, обратившихся за помощью в ГБУЗ НСО «Клинический центр охраны здоровья семьи и репродукции» в 2019–2020 гг. Участники обследовали по классическому алгоритму, принятому в работе врача – акушера-гинеколога, работающего с детьми и подростками, и включавшему в себя сбор анамнестических данных, оценку менструальной и репродуктивной функций, а также общий и гинекологический осмотр. Исследование соответствовало принятым этическим стандартам и было одобрено Комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета. Все участники исследования предоставили добровольное информированное согласие на свое участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В поддержании здоровья матери и ребенка важную функцию выполняет акушерско-гинеко-

the reproductive potential of the country. In the light of modern challenges in the field of healthcare, the understanding and improving medical and social assistance for adolescent girls, providing scientific justification for the development of strategies to improve their health, is of paramount importance [2]. In this regard, it is essential to analyze the reproductive and somatic health of adolescent girls in Novosibirsk and the Novosibirsk Region (NR) in order to identify key factors affecting their common well-being.

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the reproductive and somatic health of adolescent girls in Novosibirsk and the Novosibirsk region, as well as to analyze the current state of the reproductive healthcare system for minors in the region.

MATERIALS AND METHODS

To assess the reproductive health system, statistical data from the Medical Information and Analytical Center of the NR over a period from 2019 to 2022 were analyzed. In order to determine the characteristics of the reproductive and somatic health of adolescent girls, a clinical study was performed, which involved 127 adolescent girls who sought help from the Clinical Center for Family Health and Reproduction in 2019–2020. The participants were examined according to the conventional algorithm for obstetrician-gynecologist working with children and adolescents, and included medical history taking, assessment of menstrual and reproductive functions, as well as general and gynecological examination. The study complied with ethical standards and was approved by the Ethics Committee of Novosibirsk State Medical University. All the participants provided voluntary informed consent for their participation in the study.

RESULTS

In maintaining the health of mother and child, an important function is performed by obstetric-gynecological care, which interacts closely and continuously with outpatient and inpatient clinics, emergency medical service, medical and genetic consultations and other health facilities. The structure of the reproductive healthcare system for minors in the NR covers outpatient and inpatient clinics. Medical and preventive care for children, adolescents, and their parents are available both in territorial health settings and in specialized health protection centers. In the NR, obstetric-gynecological care for minors is pro-

логическая служба, тесно и непрерывно взаимодействующая с поликлиническими и стационарными, службой скорой медицинской помощи, медико-генетическими консультациями и другими учреждениями в системе здравоохранения. Структура системы охраны репродуктивного здоровья несовершеннолетних в НСО охватывает амбулаторные и стационарные звенья. Лечебная и профилактическая помощь детям, подросткам и их родителям доступна как в участково-территориальных организациях здравоохранения, так и в специализированных центрах охраны здоровья. В НСО акушерско-гинекологическая помощь несовершеннолетним предоставляется через специализированные кабинеты в сети женских консультаций, детских поликлиник и многопрофильных больниц, а также гинекологическими отделениями в составе многопрофильных детских и взрослых стационаров, а также учреждениями родовспоможения 1–3-го уровней, Центром охраны здоровья семьи и репродукции.

К 2022 г. во всех регионах Сибирского федерального округа разработаны и утверждены маршруты направления девочек с гинекологическими заболеваниями в медицинские организации различного уровня оказания медицинской помощи в соответствии с приказами органов исполнительной власти в области здравоохранения. Анализ оказания услуг на амбулаторном и стационарном уровнях системы охраны репродуктивного здоровья девочек и девушек-подростков в Новосибирске и НСО, проводимый ежегодно, демонстрирует доступность и разнообразие предоставляемой лечебно-диагностической помощи детскому населению во всех десяти районах Новосибирска и НСО.

Согласно данным Медицинского информационно-аналитического центра НСО за период с 2019 по 2022 г. произошло снижение уровня охвата профилактическими осмотрами несовершеннолетних девочек в установленные сроки – с 94,6 % в 2019 г. до 84,2 % в 2022 г. Обращает на себя внимание резкое увеличение числа девочек-инвалидов с сочетанием нарушений полового развития, расстройствами менструаций и заболеваниями наружных и внутренних половых органов, входящих в 5-ю группу репродуктивного здоровья – 4 случая в 2019 г. по сравнению с 132 в 2022 г. В структуре выявленных гинекологических заболеваний при профилактическом осмотре в период 2019–2022 гг. у возрастной группы до 10 лет (3 года и 6 лет) наблюдается преобладание невоспалительных заболеваний женских половых органов, включая сращения вульвы

vided via specialized offices in the network of antenatal clinics, children's outpatient clinics and multi-field hospitals, as well as gynecological departments within multi-field hospitals for children and adult population, as well as primary and tertiary maternity Center for Family Health and Reproduction.

By 2022, in all regions of the Siberian Federal District, routes for the referral of girls with gynecological diseases to medical facilities of various levels of medical care have been developed and approved in accordance with the orders of the executive authorities in the field of healthcare. An annual analysis of providing services at outpatient and inpatient basis of the reproductive healthcare system for girls and adolescent girls in Novosibirsk and the NR demonstrates the accessibility and diversity of medical and diagnostic care provided to the pediatric population in all ten districts of Novosibirsk and the NR.

According to the data of the NR Medical Information and Analytical Center, over a period from 2019 to 2022, there was a decrease in the periodic health examinations coverage rate of girls and adolescent girls within the abovementioned points from 94.6% in 2019 to 84.2% in 2022. Attention is drawn to a sharp increase in the number of girls with disabilities having disorders of sexual development, menstrual disorders and diseases of the external and internal genitalia belonging to the 5th group of reproductive health – 4 cases in 2019 compared with 132 in 2022. In the structure of gynecological diseases revealed during periodic health examinations over a period of 2019–2022, in the age group under 10 (3 years and 6 years), there is a predominance of non-inflammatory diseases of the female genital organs, including adhesions of vulva (N90.8). In adolescence (14–17 years), disorders of the patterns and regularity of menstruation (N91–N93), as well as dysmenorrhea, are mainly detected. Inflammatory diseases of the vulva and vagina (N75–N77) during a periodic health examination are revealed in comparable values in both age groups.

In addition to periodic health examinations, it is important to take into account the morbidity detected during medical consultation, since the level of referral remains consistently high. In this context, the proportion of detected diseases is maintained at about 80%, and more than a third of them are primary cases. The structure of gynecological morbidity at referral is comparable to that detected during periodic health examinations. In the age group of girls 0–9 years old, inflammatory diseases of the vulva and vagina, as well as non-inflammatory diseases, including adhesions of vulva, prevail over a period from 2019 to 2022. Adolescent girls (10–

(N90.8). В подростковом возрасте (14–17 лет) преимущественно выявляются нарушения ритма и характера менструаций (N91–N93), а также дисменорея. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища (N75–N77) при профилактическом осмотре выявляются в сопоставимых показателях в обеих возрастных группах.

Помимо проведения профилактических осмотров, важно учитывать заболеваемость, выявленную в ходе медицинской консультации, поскольку уровень обращаемости остается стабильно высоким. В данном контексте доля выявленных заболеваний поддерживается на уровне примерно 80 %, и более трети из них являются первично выявленными случаями. Структура гинекологической заболеваемости при обращении сопоставима с той, которая выявляется при проведении профилактических осмотров. В возрастной группе девочек 0–9 лет в период с 2019 по 2022 г. преобладают воспалительные заболевания вульвы и влагалища, а также невоспалительные заболевания, включая сращения вульвы. Для девочек-подростков (10–17 лет), кроме воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, характерны расстройства менструальной функции. Общее количество заболеваний инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), на протяжении периода 2019–2022 гг. лишь незначительно снизилось (с 74 случаев в 2019 г. до 58 случаев в 2022 г. соответственно). Тем не менее сохраняется высокая частота встречаемости таких заболеваний, как хламидиоз и аногенитальная герпетическая инфекция, которые, помимо острой фазы болезни, могут оказать негативное воздействие на качество жизни и влиять на репродуктивную функцию в будущем.

Отмечается выраженная потребность пациентов в стационарном лечении гинекологических заболеваний в детском и подростковом возрасте, включая хирургическое вмешательство. Анализ данных Формы № 066/у показывает, что в возрастной группе 0–9 лет основным заболеванием ежегодно являются травмы половых органов (S30.2, S31.4–5), в то время как у пациенток в возрасте 10–17 лет – расстройства менструации (N91–93). Хирургическое лечение гинекологических заболеваний несовершеннолетних девочек и девочек-подростков в основном осуществляется с применением лапароскопического доступа, а соотношение лапароскопии к лапаротомии ежегодно остается на уровне 8:1 соответственно. Количество беременностей у несовершеннолетних практически не изменяется в изучаемый период, однако к 2022 г. отмечается увеличение

17 years old), in addition to inflammatory diseases of the vulva and vagina, are characterized by menstrual disorders. The total number of sexually transmitted infections (STIs) decreased only slightly during 2019–2022 (from 74 cases in 2019 to 58 cases in 2022, respectively). Nevertheless, there remains a high incidence of diseases such as chlamydial and anogenital herpes infection, which, alongside the acute phase of the disease, can have a negative impact on the quality of life and affect reproductive function in the future.

There is a strong need in the inpatient treatment of gynecological diseases in childhood and adolescence, including surgical intervention. Analysis of data from Form No. 066/y shows that in the age group of 0–9 years, genital injuries are the main disease annually (S30.2, S31.4–5), while menstrual disorders occur in patients aged 10–17 years (N91–93). Surgical treatment of gynecological diseases of girls and adolescent girls is mainly performed using laparoscopic access, and annually, the ratio of laparoscopy to laparotomy remains at the level of 8:1, respectively. The number of pregnancies among minors stays virtually unchanged during the studied period, however, by 2022, there is an increase in the number of births in the group of primigravidae by 1.4 times, which may be due to effective preventive measures among young people.

In adolescent girls, the request for consultations on contraception decreased to 475 cases in 2020 due to the COVID-19 pandemic, but in 2022 it recovered to the pre-pandemic level, approaching 1519 cases. An increase in the use of combined hormonal contraceptives is noteworthy, but by 2022, also occurs a significant increase in the number of adolescent girls using emergency contraception (from 23 cases in 2019 to 200 cases in 2022). And noteworthy increase in the number of consultations conducted by pediatric gynecologists on sexual behavior takes place: from 290 to 1006 between 2019 and 2022, which reflects the high patient interest in this topic.

The current health status of adolescent girls is important in determining the reproductive potential of a society. To assess the state of reproductive and somatic health, a study with participation of 127 adolescent girls living in Novosibirsk and the Novosibirsk region in 2020 was carried out. The average age of the participants was 15.7 ± 0.1 years. The examination of the participants was performed according to the conventional algorithm for an obstetrician-gynecologist working with children and adolescents, and included medical history taking, assessment of menstrual and reproductive functions, as well as general and gynecological examination. The

количества родов в группе первобеременных в 1.4 раза, что может быть связано с эффективными профилактическими мероприятиями в молодежной среде.

Запрос девочек-подростков на консультации по вопросам контрацепции снизился до 475 случаев в 2020 г., в связи с эпидемической обстановкой, однако в 2022 г. восстановился до предпандемического уровня, приблизившись к 1519 случаям. Обращает на себя внимание увеличение использования комбинированных гормональных средств контрацепции, но к 2022 г. отмечается также значительное увеличение числа девушек-подростков, применяющих средства экстренной контрацепции (с 23 случаев в 2019 г. до 200 случаев в 2022 г.). Важным является также рост числа консультаций, проведенных детскими гинекологами по вопросам сексуального поведения: с 290 до 1006 в период с 2019 по 2022 г., что отражает высокий интерес пациенток к данной теме.

Для определения репродуктивного потенциала общества важное значение имеет текущий уровень здоровья девочек-подростков. Для оценки состояния репродуктивного и соматического здоровья проведено исследование, в котором приняли участие 127 девочек-подростков, проживавших на территории Новосибирска и НСО в 2020 г. Средний возраст участниц составил 15.7 ± 0.1 года. Обследование участниц проведено по классическому алгоритму, принятому в работе акушера-гинеколога, работающего с детьми и подростками, и включало в себя сбор анамнестических данных, оценку менструальной и репродуктивной функций, а также общий и гинекологический осмотр. Средний возраст менархе обследуемых девочек-подростков составил 12.6 ± 0.1 года. Оценка менструальной функции основывалась на характере кровотечений у пациентки в течение предыдущих шести месяцев и применялась к пациенткам, которые не принимают местные или системные препараты, влияющие на выработку гонадных стероидов или функцию эндометрия. При оценке регулярности 100 (78.7 %) девочек-подростков оценили свой цикл как регулярный. При оценке объема менструальной кровопотери за нормальный объем принимался тот, который не влиял на физическое, социальное, эмоциональное и/или материальное качество жизни по оценке самой пациентки; также предлагались к изучению таблицы и анкеты оценки обильности менструальной кровопотери – в этом случае за нормальный принимался объем менструации менее 80 мл за цикл.

average age of the menarche of the adolescent girls was 12.6 ± 0.1 years. The assessment of menstrual function was based on the pattern of menses in the patient during the previous six months and was applied to patients who do not take topical or systemic drugs that affect gonadal steroid production or endometrial function. When evaluating regularity, 100 (78.7%) adolescents girls deemed their cycle as regular. When estimating the menstrual blood loss, the normal volume was taken to be one that did not affect physical, social, emotional and/or material quality of life according to the estimate of a patient herself; tables and questionnaires for assessing the heaviness of menstrual blood loss were also proposed – in this case, the normal volume of menstruation blood loss was less than 80 ml per cycle. 99 (77.9%) adolescents girls consider their menstruation normal in terms of volume, 28 (22.1%) patients consider it heavy. When self-assessing the features severity of pain syndrome during menstruation on the 10 mm Visual Analog Scale (VAS), 61 (48.0%) patients noted the presence of pain, the average VAS score in this group of patients was 6.3 ± 0.2 . The pain syndrome forces 20 (15.7%) patients to take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) *ad hoc* for pain relief during menstruation, 8 (6.3%) – antispasmodic drugs, 7 (5.5%) patients – combined hormonal contraceptives; the latter were used by patients not only as a mean of contraception, but also for non-contraceptive effects in adolescents girls who deny sexual activity.

Among all adolescents girl, 49 (38.6%) stated that they had sexual life, 78 (61.4%) denied having sexual life. The average age of sexual onset was 15.6 ± 0.17 years, the average number of sexual partners was 2.2 ± 0.4 . Barrier methods of contraception are used by 35 (27.6%) adolescents girls, the dual contraception method (hormonal + barrier) is used by 2 (1.6%) patients, as well as withdrawal – also 2 (1.6%). One (0.8%) patient uses hormonal contraception only, other patients do not have contraception. Low adherence to contraception was revealed – only 14 (11.0%) patients use it's on a regular basis. Expectedly, 4 (3.2%) patients had pregnancy in a history or at the time of the examination (a total of 6 cases of pregnancy in 4 patients); in 3 cases, the pregnancy ended in termination as desired the patient, and in 3 – the pregnancy was preserved and delivered. Three (2.4%) patients agreed to STI screening, 1 (31.1%) of the examined patients had no infections, and 2 (68.9%) had chlamydia infection.

As a result, menstrual function disorders such as dysmenorrhea (N94), oligomenorrhea and amenorrhea (N91) were most often the main diagnosis, in

Нормальными по объему свои менструации считают 99 (77.9 %) девочек-подростков, обильными – 28 (22.1 %) пациенток. При самооценке по 10-балльной визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) особенностей болевого синдрома при менструациях наличие болей отметила 61 (48.0 %) пациентка, средний балл по ВАШ в данной группе пациенток составил 6.3 ± 0.2 . Наличие болевого синдрома вынуждает 20 (15.7 %) пациенток принимать нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) ситуативно при болях во время менструации, 8 (6.3 %) – спазмолитические препараты, 7 (5.5 %) пациенток – комбинированные гормональные контрацептивы, причем последние использовались пациентками не только в качестве средства контрацепции, но и для получения неконтрацептивных эффектов у девочек-подростков, отрицающих наличие половой жизни.

Среди всех обследованных девочек-подростков 49 (38.6 %) заявили о наличии у них половой жизни, 78 (61.4 %) отрицали наличие половой жизни. Средний возраст полового дебюта составил 15.6 ± 0.17 года, среднее количество половых партнеров – 2.2 ± 0.4 . Средства барьерной контрацепции используются 35 (27.6 %) девочками-подростками, двойной метод контрацепции (гормональная + барьерная) применяют 2 (1.6 %) пациентки, как и метод прерванного полового акта – также 2 (1.6 %). Только гормональную контрацепцию использует 1 (0.8 %) пациентка из исследуемых, у других пациенток контрацепция отсутствует. Выявлена низкая приверженность контрацепции – регулярно ее используют только 14 (11.0 %) пациенток. Ожидаемо у 4 (3.2 %) пациенток в анамнезе или на момент исследования была установлена беременность (всего 6 случаев беременности у 4 пациенток), в 3 случаях беременность закончилась прерыванием по желанию пациентки, в 3 – сохранением беременности и родами. На обследование на наличие ИППП дали согласие 3 (2.4 %) пациентки, у 1 (31.1 %) из обследованных инфекции не выявлены, в 2 (68.9 %) случаях обнаружена хламидийная инфекция.

В результате чаще всего у пациенток в качестве основного диагноза были нарушения менструальной функции, такие как дисменорея (N94), олиго- и аменорея (N91), у пациенток, живущих половой жизнью – сальпингит и оофорит (N70). Среди сопутствующей гинекологической патологии лидирующие позиции также занимала группа нозологий под кодом N94 по МКБ-10, а также воспалительные заболевания

sexually active patients – salpingitis and oophoritis (N70). Among the concomitant gynecological pathology, the leading positions were also occupied by a group of entities with ICD-10 code N94, as well as inflammatory diseases of the vagina and vulva (N76) and contraceptive management (Z30).

An important factor influencing the state of reproductive potential of the population is the level of somatic health of children and adolescents. Chronic diseases that arose in childhood and adolescence are transformed into extragenital pathology with a corresponding impact on the course and outcome of subsequent pregnancy and childbirth [2]. In this regard, in the context of assessing the reproductive potential of adolescent girls, it is important to evaluate the characteristics of their somatic health in order to develop timely and effective preventive strategies. The leading extragenital pathology detected in the examined adolescent girls were endocrine diseases, including eating disorders and metabolic disorders, for example, obesity (a total of 35 (27.6%) patients). Thyroid disorders are also often detected among the endocrine diseases of adolescent girls in Novosibirsk and the NR. Otorhinolaryngologic and respiratory diseases were detected in 17 (13.4%) adolescent girls, this pathology was chronic in nature, and every second of the study participants was followed-up by a pediatric specialist physician. This fact may be aggravated by unfavorable environmental conditions in the region, and affect the quality of life, as well as the balance of physical and mental development of adolescent girls. Gastrointestinal pathology was detected in 11 (8.7%) patients: chronic gastritis and/or duodenitis and dysfunction of the biliary tract prevailed. Kidney and urinary tract diseases were found in 8 (6.3%) adolescent girls: pyelonephritis and dysmetabolic nephropathies prevailed. 10 (7.9%) patients were diagnosed with diseases of the skin and its appendages (acne was the leading pathology). Anemia or other forms of iron deficiency were most often detected in the adolescent girls in the structure of hematologic, hematopoietic and cardiovascular disorders (8 (6.3%)). Iron deficiency, on the one hand, may be a consequence of gastrointestinal disorder, on the other – the result of heavy bleeding and/or prolonged menstruation. Mental disorders found in 7 (5.5%) adolescent girls are mainly anxiety or affective. Musculoskeletal diseases, as well as visual disorders accounted for 6 (4.7%) cases of comorbidity. It should be noted that 1 (0.8%) patient was found a monogenic disease (congenital sensorineural hearing loss), which emphasizes the importance of genetic testing of expectant parents during the pre-conceptional period. Among the lifestyle fea-

влагалища и вульвы (N76) и наблюдение за применением противозачаточных средств (Z30).

Важным фактором, влияющим на состояние репродуктивного потенциала населения, является уровень соматического здоровья детей и подростков. Хронические заболевания, возникшие в детском и подростковом возрасте, трансформируются в экстрагенитальную патологию с соответствующим влиянием на течение и исход последующей беременности и родов [2]. В связи с этим в контексте оценки репродуктивного потенциала девочек-подростков важно оценить особенности их соматического здоровья, для разработки своевременных и эффективных профилактических стратегий. Ведущей экстрагенитальной патологией, выявленной у обследованных девочек-подростков, были болезни эндокринной системы, включающие расстройства питания и нарушения обмена веществ, например, ожирение (всего 35 (27.6 %) пациенток). Также среди эндокринных заболеваний девочек-подростков Новосибирска и НСО часто выявляются заболевания щитовидной железы. Заболевания лор-органов и органов дыхания выявлены у 17 (13.4 %) обследованных девочек-подростков, причем патология носит хронический характер, и каждая вторая из участниц исследования находится на диспансерном наблюдении профильного специалиста. Данный факт может усугубляться неблагоприятной экологической обстановкой в регионе и отражаться на качестве жизни, гармоничности физического и психического развития девочек-подростков. Патология желудочно-кишечного тракта была выявлена у 11 (8.7 %) обследованных: преобладали хронический гастрит и/или дуоденит и дисфункция билиарного тракта. Заболевания почек и мочевыводящих путей были установлены у 8 (6.3 %) девочек-подростков: преобладали пиелонефрит и дисметаболические нефропатии. У 10 (7.9 %) пациенток диагностированы заболевания кожи и ее придатков, причем лидирующей патологией является угревая болезнь. В структуре патологии системы крови, органов кроветворения и сердечно-сосудистой системы (8 (6.3 %)) наиболее часто у девочек-подростков выявлялись анемия или другие формы недостаточности железа. Железодефицитное состояние, с одной стороны, может быть следствием нарушений функции желудочно-кишечного тракта, с другой – итогом обильных и/или длительных менструаций. Выявленные у 7 (5.5 %) девочек-подростков расстройства психики являются в основном тревожными или аффективными. На долю заболеваний

tures, the smoking addiction in 11 (8.7%) patients is worth noting, with the average number of cigarettes smoked per day being 11.7 ± 2.2 .

DISCUSSION

An analysis of the healthcare system in the field of reproductive health of minors in the NR allows to conclude that its high availability and diversity of services is provided. In the NR, the structure of the reproductive healthcare system for minors covers both outpatient and inpatient facilities. An important step in providing high-quality medical care to girls with gynecological diseases is the development and approval of patient routing with referral to medical facilities at various levels, which has been implemented effectively in Novosibirsk and the NR. Statistical data indicate a decrease in the percentage of periodic health examinations for minors; at the same time, there is a significant increase in the number of disabled girls with concomitant disorders of sexual development, menstrual disorders and genital diseases. The structure of identified gynecological diseases is dominated by various forms of non-inflammatory and inflammatory diseases in children and adolescents. The incidence of disease-related visits remains consistently high, and the structure of gynecological morbidity is comparable to that detected during periodic health examinations. STIs are a serious problem, they remain at a consistently high level in 2019–2022. An increase in seeking consultation on contraception, including the use of methods of emergency contraception, as well as an increase in the number of consultations on sexual behavior indicate a high interest of adolescents in sexual and reproductive health issues.

Our clinical study aimed at assessing the reproductive and somatic health of adolescent girls in Novosibirsk and the NR in 2019–2020 revealed a number of features. The menstrual function of adolescent girls is characterized mainly as normal in terms of regularity and volume. The presence of pain syndrome during menstruation was identified in 48.0% of the subjects, while the mean VAS score was 6.3 ± 0.2 , which forces patients to use NSAIDs, antispasmodic or hormonal drugs to relieve and prevent pain syndrome. In addition, important aspects related to their reproductive behavior, contraception and gynecological health have been identified. The age of sexual onset is early. There are also a fairly high average number of sexual partners. Of particular concern is the low adherence to contraception – only 11.0% of girls use contraception on a regular basis. 3.2% of adolescent girls had pregnancy in a history or at the time of the study, which in 3 cases was terminated at the request of the patient, and in 3 cases was delivered. The study

опорно-двигательного аппарата, а также нарушений зрения пришлось по 6 (4.7 %) зарегистрированных случаев сопутствующей патологии. Отдельно стоит отметить, что у 1 (0.8 %) пациентки установлено наличие моногенного заболевания (врожденная нейросенсорная тугоухость), что подчеркивает важность генетического тестирования будущих родителей на этапе прегравидарной подготовки. Среди особенностей образа жизни стоит отметить пристрастие к курению у 11 (8.7 %) пациенток, среднее количество выкуриваемых сигарет – 11.7 ± 2.2 в сутки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ системы здравоохранения в сфере охраны репродуктивного здоровья несовершеннолетних в НСО позволяет сделать вывод о ее высокой доступности и разнообразии предоставляемых услуг. В НСО структура системы охраны репродуктивного здоровья несовершеннолетних охватывает как амбулаторные, так и стационарные элементы. Важным шагом в обеспечении качественной медицинской помощи девочкам с гинекологическими заболеваниями является разработка и утверждение маршрутов направления в медицинские организации различного уровня, что было эффективно реализовано на уровне Новосибирска и НСО. Статистические данные указывают на уменьшение процента охвата профилактическими осмотрами несовершеннолетних; одновременно отмечается значительный рост числа девочек-инвалидов с сопутствующими нарушениями полового развития, расстройствами менструаций и заболеваниями половых органов. В структуре выявленных гинекологических заболеваний преобладают различные формы невоспалительных и воспалительных заболеваний у детей и подростков. Уровень обращаемости по заболеваниям остается стабильно высоким, причем структура гинекологической заболеваемости сопоставима с той, которая выявляется при проведении профилактических осмотров. Серьезной проблемой являются ИППП, они остаются на стабильно высоком уровне в период 2019–2022 гг. Рост обращений за консультацией по вопросам контрацепции, включая использование средств экстренной контрацепции, а также увеличение числа консультаций по сексуальному поведению свидетельствует о высоком интересе подростков к вопросам сексуального и репродуктивного здоровья.

Проведенное клиническое исследование, направленное на оценку репродуктивного и соматического здоровья девочек-подростков в

showed that the main gynecological diagnosis was menstrual dysfunction. Adolescent girls who are sexually active are more likely to suffer salpingitis and oophoritis. Among the concomitant gynecological pathology, similar entities according to ICD-10 code N94 prevailed, as well as inflammatory diseases of the vagina and vulva (N76) and contraceptive management (Z30).

Important aspects related to the state of somatic health of adolescent girls and its impact on reproductive potential have also been identified. Endocrine diseases prevailed in the structure of extragenital pathology, and 27.6% of adolescent girls had obesity. Thyroid disorders are also wide-spread in this group, which may be due to iodine deficiency in the region. Otorhinolaryngologic and respiratory diseases were detected in 13.4% of adolescent girls, and the pathology was of chronic nature. Gastrointestinal diseases were diagnosed in 8.7% of patients, with a predominance of chronic gastritis and biliary tract dysfunction, which can be explained by the dietary patterns of adolescents. Diseases of the skin and its appendages were in 7.9%: acne, characteristic of adolescence, is expected to lead. Among hematological, hematopoietic and cardiovascular disorders we have identified, anemia and iron deficiencies predominate. Mental disorders were detected in 5.5% of adolescent girls, and musculoskeletal and vision disorders – in 4.7%. An additional risk factor for the development of gynecological pathology, which also aggravates the course of somatic pathology, is smoking addiction found in 8.7% of the participants, which indicates the need for close attention to the risk factors for the reproductive health of adolescent girls.

The urgency of the problem of maintaining reproductive health among adolescent girls indicates the need to strengthen activities in the field of sex education, which can be implemented effectively using remote technologies [3]. Such steps reduce the risk of poor awareness of the population in this matter, making it possible to identify priority areas for preventive measures and medical support in this age group, which will ensure the maintenance of reproductive health and effective prevention of gynecological diseases.

CONCLUSION

The data obtained indicate the need for further close attention to the reproductive health of minors, including the development of effective preventive measures and medical assistance.

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

Новосибирске и НСО в 2019–2020 гг., выявило ряд особенностей. Менструальная функция девочек-подростков по регулярности и объему характеризуется преимущественно как нормальная. Наличие болевого синдрома при менструациях выявлено у 48.0 % исследуемых, при этом средний балл по 10-балльной ВАШ составил 6.3 ± 0.2 , что вынуждает пациенток использовать НПВС, спазмолитические средства или гормональные препараты для купирования и предупреждения развития болевого синдрома. Кроме того, выявлены важные аспекты, связанные с их репродуктивным поведением, контрацепцией и гинекологическим здоровьем. Возраст полового дебюта характеризуется как ранний. Также отмечается достаточно высокое среднее количество половых партнеров. Особую тревогу вызывает низкая приверженность контрацепции – регулярно к ней прибегают лишь 11.0 % пациенток. У 3.2 % девочек-подростков в анамнезе или на момент исследования была беременность, которая в 3 случаях была прервана по желанию пациентки и в 3 случаях закончилась родами. Исследование показало, что основным гинекологическим диагнозом были нарушения менструальной функции. Девочки-подростки, ведущие половую жизнь, чаще сталкиваются с сальпингитом и оофоритом. Среди сопутствующей гинекологической патологии преобладали аналогичные нозологии по коду МКБ-10 N94, а также воспалительные заболевания влагалища и вульвы (N76) и наблюдение за применением противозачаточных средств (Z30).

Также выявлены важные аспекты, связанные с состоянием соматического здоровья девочек-подростков и его влиянием на репродуктивный потенциал. В структуре экстрагенитальной патологии преобладали болезни эндокринной системы, причем ожирение было у 27.6 % девочек-подростков. Заболевания щитовидной железы также распространены в данной группе, что может быть обусловлено дефицитом йода в регионе. Заболевания лор-органов и дыхательных путей выявлены у 13.4 % девочек-подростков, причем патология часто имеет хронический характер.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Макаров К.Ю., Соколова Т.М., Мухамедшина В.Р. и др. Репродуктивное и контрацептивное поведение девушек-студенток высших учебных заведений // Медицина и образование в Сибири. 2015;3:26.
2. Лукашева О.В., Макаров К.Ю., Борцов В.А., Киктенко Н.А. Оценка влияния электронной школы

Наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта отмечено у 8.7 % обследованных, с преобладанием хронического гастрита и дисфункции билиарного тракта, что может быть объяснено особенностями питания подростков. Патологии кожи и придатков отмечены у 7.9 %: ожидается лидирует угревая болезнь, характерная для подросткового возраста. Среди выявленных заболеваний системы крови, органов кроветворения и сердечно-сосудистой системы преобладают анемии и формы недостаточности железа. Нарушения психики выявлены у 5.5 % девочек-подростков, а проблемы опорно-двигательного аппарата и зрения – у 4.7 %. Дополнительным фактором риска развития гинекологической патологии, также усугубляющим течение соматической патологии, является пристрастие к курению у 8.7 % обследованных, что свидетельствует о необходимости пристального внимания к факторам риска репродуктивного здоровья девочек-подростков.

Актуальность проблемы сохранения репродуктивного здоровья среди девочек-подростков свидетельствует о необходимости усиления просветительской работы в области полового воспитания, которая может быть эффективно реализована с использованием дистанционных технологий [3]. Такие шаги снижают риск недостаточной осведомленности населения в данном вопросе, позволяя выделить приоритетные направления для профилактических мероприятий и медицинской поддержки в данной возрастной группе, что обеспечит сохранение репродуктивного здоровья и эффективную профилактику гинекологических заболеваний

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего пристального внимания к репродуктивному здоровью несовершеннолетних, включая разработку эффективных мероприятий профилактической направленности и медицинской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Makarov K.Y., Sokolova T.M., Mukhamedshina V.R. et al. Genesial and contraceptive behaviour of female students of higher educational institutions. *Medicine and Education in Siberia*. 2015;3:26. (In Russ.)
2. Lukasheva O.V., Makarov K.Yu., Bortsov V.A., Kikhtenko N.A. Assessment of the influence of electronic school of reproductive health on the state of reproduc-

репродуктивного здоровья на состояние репродуктивного здоровья девушек-подростков Новосибирской области // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2023;4(95):40-45. DOI: 10.24412/2686-7338-2023-4-40-45.

3. Лукашева О.В., Макаров К.Ю., Борцов В.А. и др. Электронная школа репродуктивного здоровья, предпосылки и результаты внедрения на региональном уровне // *Пульс*. 2023;25(12):85-91. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-12-85-91.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лукашева Ольга Владимировна – врач – акушер-гинеколог ГБУЗ НСО «Клинический центр охраны здоровья семьи и репродукции», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9667-7301.

Макаров Константин Юрьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, декан факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3574-6382.

Борцов Виктор Анатольевич – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-6183-2749.

Соколова Татьяна Михайловна – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3435-3536.

Пивень Людмила Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2205-3982.

Юрьева Татьяна Андреевна – старший лаборант кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0006-5312-3188. SPIN: 8002-3976.

tive health of adolescent girls in the Novosibirsk region. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2023;4(95):40-45. DOI: 10.24412/2686-7338-2023-4-40-45. (In Russ.)

3. Lukasheva O.V., Makarov K.Yu., Bortsov V.A. et al. E-school of reproductive health. Its prerequisites and results of implementation at the regional level. *Pulse*. 2023;25(12):85-91. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-12-85-91. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Lukasheva – Obstetrician-Gynecologist, Clinical Center for Family Health Care and Reproduction, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9667-7301.

Konstantin Yu. Makarov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Dean, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Doctors, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3574-6382.

Viktor A. Bortsov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department of Public Health and Healthcare, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6183-2749.

Tatyana M. Sokolova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3435-3536.

Lyudmila A. Piven – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2205-3982.

Tatiana A. Yurieva – Senior Laboratory Assistant, Departments of Pediatrics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0006-5312-3188. SPIN: 8002-3976.

Фармакогеографический подход к исследованию потребления лекарственных препаратов больными сахарным диабетом в Новосибирской области

И.А. Харина, И.А. Джупарова

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Сахарный диабет (СД) характеризуется высокими темпами роста числа больных, что влечет за собой увеличение объема потребления ими лекарственных препаратов (ЛП). Фармакогеографический подход позволяет спрогнозировать рост объема потребления ЛП больными СД с учетом не только распространенности СД, но и сложившегося в регионе, например Новосибирской области (НСО), состояния окружающей среды.

Цель. Провести фармакогеографический анализ взаимосвязи факторов среды, распространенности СД и потребления ЛП больными СД в НСО.

Материалы и методы. Статистические данные из официальных источников информации (Минздрав НСО, ГКУ НСО «Новосибоблфарм», Новосибирскстат, Минэкономразвития НСО). Использовались контент-анализ, сравнительный, факторный и корреляционный анализ, а также методы индукции и дедукции, синтеза, абстрагирования, метод группировки, метод Стерджесса.

Результаты. Выявлено, что медико-демографические факторы среды оказывают заметное влияние на объем потребления ЛП больными СД. Получена регрессионная модель, отражающая линейную зависимость между показателем «объем потребления ЛП больными СД, упаковок», распространенностью СД и показателями медико-демографических факторов среды. Проведена типологизация муниципальных образований НСО по признаку совокупного влияния медико-демографических факторов среды и распространенности СД на объем потребления ЛП больными СД.

Заключение. Результаты проведенного фармакогеографического анализа показали, что объем потребления ЛП больными СД в НСО находится в прямой линейной зависимости не только от распространенности СД, но и от сложного комплекса показателей факторов среды, важнейшее значение среди которых имеют медико-демографические факторы.

Ключевые слова: фармакогеографический подход, сахарный диабет, факторы среды, потребление лекарственных препаратов.

Образец цитирования: Харина И.А., Джупарова И.А. Фармакогеографический подход к исследованию потребления лекарственных препаратов больными сахарным диабетом в Новосибирской области // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(2):43-53. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-43-53

A pharmacogeographic approach to the study of drug consumption by patients with diabetes mellitus in the Novosibirsk region

I.A. Kharina, I.A. Dzhuparova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Diabetes mellitus (DM) is characterized by a high rate of growth in the number of patients which lead to their consumption of medicines. A pharmacogeographic approach makes it possible to predict an increase in the

Поступила в редакцию 01.03.2024
Прошла рецензирование 19.03.2024
Принята к публикации 15.04.2024

Автор, ответственный за переписку
Харина Инна Андреевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: uefmft@yandex.ru

Received 01.03.2024
Revised 19.03.2024
Accepted 15.04.2024

Corresponding author
Inna A. Kharina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: uefmft@yandex.ru

volume of drug consumption by patients with DM, considering not only the prevalence of DM, but also the existing environmental conditions, for example, in the Novosibirsk Region (NR).

A i m . To perform a pharmacogeographic analysis of the relationship between environmental factors, diabetes prevalence and drug consumption by patients with DM in the NR.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . Statistical data from official sources (Ministry of Health of the NR, Novosiboblfarm, Novosibirsk State Statistics Service, Ministry of Economic Development of the NR). Content analysis, comparative, factorial and correlation analysis, as well as methods of induction and deduction, synthesis, abstraction, grouping method, Sturges method were used.

R e s u l t s . It was revealed that medical and demographic environmental factors have a noticeable effect on the volume of drug consumption by patients with DM. A regression model was obtained reflecting the linear relationship between the indicator “volume of drug consumption by patients with DM, packages”, the prevalence of DM and indicators of medical and demographic environmental factors. A typology of the municipalities of the NR was carried out based on the combined influence of medical and demographic environmental factors, and the prevalence of DM on the volume of drug consumption by patients with diabetes.

C o n c l u s i o n . The results of the pharmacogeographic analysis showed that the volume of drug consumption by DM patients in the NR is in direct linear relationship not only with the prevalence of DM, but also with a complex set of environmental factors, the most important among which are medical and demographic ones.

Keywords: pharmacogeographic approach, diabetes mellitus, environmental factors, drug consumption.

Citation example: Kharina I.A., Dzhusparova I.A. A pharmacogeographic approach to the study of drug consumption by patients with diabetes mellitus in the Novosibirsk region. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(2):43-53. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-43-53

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) на сегодняшний день является одной из важнейших проблем здравоохранения как в РФ, так и во всем мире [1]. СД включен в перечень социально значимых заболеваний в РФ [2], а также является одной из четырех приоритетных неинфекционных патологий (наряду с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, онкологическими и хроническими респираторными), принятие мер в отношении которых запланировано на международном уровне [1, 3].

Медико-социальная значимость СД обусловлена широким распространением данного заболевания, высоким риском осложнений и их тяжелым течением, большими финансовыми затратами на лечение и реабилитацию [1–3]. Согласно данным ВОЗ от СД (включая обусловленные СД заболевания почек) в мире ежегодно умирают 2 млн чел. [3]. В РФ за последние 20 лет число больных СД увеличилось в 2.5 раза, при этом каждый второй пациент (47 %) имеет диабетические осложнения [4].

Распространенность СД в Новосибирской области (НСО), как и в других регионах РФ, постоянно растет. Согласно данным Федерального регистра больных СД, за период 2019–2022 гг. в НСО ежегодно число больных СД в среднем увеличивалось на 2.8 % [5]. С ростом числа больных

INTRODUCTION

Currently, diabetes mellitus (DM) is one of the most important public health problems both in the Russian Federation and around the world [1]. DM is included in the list of the main diseases in the Russian Federation [2], and is also one of the four priority non-communicable diseases (along with cardiovascular, malignant and chronic respiratory diseases), taking measures for which is planned at the international level [1, 3].

The medical and social significance of DM is due to the high prevalence of this disease, the high risk of complications and their severe course, and the high financial costs of treatment and rehabilitation [1–3]. According to WHO data, 2 million people die from DM annually (including the DM related kidney diseases) in the world [3]. In the Russian Federation, over the past 20 years, the number of DM patients has increased 2.5 times, while every second patient (47%) has diabetic complications [4].

The prevalence of DM in the Novosibirsk region (NR), as in other regions of the Russian Federation, is constantly growing. According to the data of the Federal Register of DM patients over the period of 2019–2022, the number of DM patients in the NR increased annually by an average of 2.8% [5]. With the increase in the number of patients, the volume of their drug consumption also increases. Since DM

увеличивается и объем потребления ими лекарственных препаратов (ЛП). Поскольку СД внесен в перечень категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства (ЛС) и медицинские изделия (МИ) отпускаются по рецептам врачей бесплатно [6], рост потребления ЛП за счет средств областного бюджета создает дополнительную финансовую нагрузку в регионе.

Спрогнозировать рост объема потребления ЛП больными СД в НСО с учетом сложившегося в ней состояния окружающей среды позволяет фармакогеографический подход. В основе такого подхода лежит формально-логическая модель, отражающая взаимодействие трех компонентов: окружающая среда – нозологическая форма заболевания – лекарственное обеспечение населения [7, 8]. Таким образом, фармакогеографический анализ можно использовать с целью выявления взаимосвязи между показателями факторов среды, распространенностью СД и объемом потребления ЛП пациентами с СД в конкретном регионе (НСО).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести фармакогеографический анализ взаимосвязи факторов среды, распространенности СД и потребления ЛП больными СД в НСО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании в качестве материалов были использованы статистические данные, представленные Министерством здравоохранения НСО, ГКУ НСО «Новосибоблфарм», а также информация, размещенная на официальных сайтах территориального органа Федеральной службы государственной статистики по НСО (Новосибирскстат) и Министерства экономического развития НСО.

Для обработки статистических данных использовались программные продукты STATISTICA 10 и Microsoft Excel (надстройка Анализ данных).

В ходе исследования применялся контент-анализ, сравнительный, факторный и корреляционный анализ, а также методы индукции и дедукции, синтеза, абстрагирования, группировки, Стерджесса.

На первом этапе исследования в результате контент-анализа научной литературы, публикаций и официальных источников статистической информации был сформирован предварительный перечень показателей факторов среды, включающий 50 показателей, характеризующих

is included in the list of diseases, for the outpatient treatment of which medicines and medical devices (MD) are dispensed free of charge [6], the increase in drug consumption at the cost of the regional budget created an additional financial burden in the region.

A pharmacogeographic approach allows predicting the growth in the volume of drug consumption by patients with diabetes in the NR, taking into account the existing environmental conditions in it. This approach is based on a formal logic model reflecting the interaction of three components: environment – nosological entity – provision of medicines to the population [7, 8]. Thus, a pharmacogeographic analysis can be used to identify the relationship between environmental factors, the prevalence of DM and the volume of drug consumption by patients with DM in a particular region (NR).

AIM OF THE RESEARCH

To conduct a pharmacogeographic analysis of the relationships between environmental factors, the prevalence of DM and drug consumption by patients with DM in the NR.

MATERIALS AND METHODS

The study used statistical data from the Ministry of Health of the NR, Novosiboblfarm, as well as data from the official websites of the territorial body of the Federal State Statistics Service for NR and the Ministry of Economic Development of the NR.

STATISTICA 10 and Microsoft Excel (Data Analysis add-ins) were used to process statistical data.

The study used content analysis, comparative, factorial and correlation analysis, as well as methods of induction and deduction, synthesis, abstraction, grouping, and Sturges method.

At the first stage of the study, based on a content analysis of scientific literature, publications and official sources of statistical information, a preliminary list of indicators of environmental factors was formed, including 50 indicators characterizing the state of the economy and social sector of the NR municipalities.

The selected indicators were grouped into 4 blocks:

The 1st block is medical and demographic (birth rate per 1000, mortality rate per 1000, proportion of the rural population, etc.) – 11 indicators.

The 2nd block is socio-economic (average monthly wages, the number of public facilities and services per 1 resident, the proportion of employees of large- and medium-sized enterprises, etc.) – 6 indicators.

состояние экономики и социальной сферы муниципальных образований НСО.

Отобранные показатели были сгруппированы в 4 блока:

1-й блок – медико-демографический (рождаемость на 1000 населения, смертность на 1000 населения, доля сельского населения и др.) – 11 показателей;

2-й блок – социально-экономический (среднемесячная заработная плата, число объектов бытового обслуживания населения, оказывающих услуги, на 1 жителя, доля работников крупных и средних предприятий и др.) – 6 показателей;

3-й блок – медико-организационный (показатели, характеризующие деятельность медицинских организаций: мощность поликлиник на 10 000 населения, удельный вес аттестованных врачей, обеспеченность врачами, оказывающими помощь в амбулаторных условиях (на 10 000 населения), и др.) – 27 показателей;

4-й блок – фармацевтический (показатели, характеризующие деятельность аптечных организаций (АО): территориальная доступность АО (число АО на 1 км²), территориальная доступность фармацевтической помощи гражданам, имеющим право на бесплатное получение ЛС и получение ЛС со скидкой (количество пунктов льготного отпуска на 1 км²), средняя стоимость рецепта больному СД и др.) – 6 показателей.

Для каждого из отобранных факторов среды, как и для результирующего признака (объем потребления ЛП больными СД, упаковок), были установлены фактические значения на конец 2022 г.

На втором этапе рассчитывались коэффициенты ранговой корреляции Спирмена для всех пар значений результирующего и факторных признаков для муниципальных образований НСО по состоянию на конец 2022 г. Выборка составила 33 муниципальных образования с учетом того, что значения показателей Искитимского и Новосибирского районов были объединены со значениями показателей г. Искитима и р.п. Кольцово соответственно из-за особенностей представления статистических данных.

В результате из первоначально сформированного перечня были выделены те показатели факторов среды, которые имели значимую линейную корреляционную связь с показателем «объем потребления ЛП больным СД, упаковок» в НСО в 2022 г. (при заданном уровне значимости $\alpha = 0.05$) и не имели при этом тесной корреляции

The 3rd block is medical and organizational (indicators characterizing the activities of medical organizations: the capacity of outpatient clinics per 10 000 population, the proportion of certified doctors, the provision by doctors in outpatient facilities (per 10 000 population), etc.) – 27 indicators.

The 4th block is pharmaceutical (indicators characterizing the activities of pharmacies: geographical availability of pharmacies (number of pharmacies per 1 km²), geographical accessibility of pharmaceutical assistance to citizens entitled to free and discounted medicines (the number of discount dispensing points per 1 km²), the average cost of a prescription for a patient with DM and others) – 6 indicators.

For each of the environmental factors we selected, as well as for the effective feature (the volume of drug consumption by patients with DM, packages), the actual values for the end of 2022 were found.

At the second stage, Spearman's rank correlation coefficients were calculated for all pairs of values of effective and factorial feature for municipalities of the NR as of the end of 2022. The sample consisted of 33 municipalities, taking into account the fact that the values of the indicators of Iskitimsky and Novosibirsky districts were combined with the values of the indicators of the town of Iskitim and the village of Koltsovo, respectively, due to the peculiarities of the statistical data presentation.

As a result, based on the initially formed list, those indicators of environmental factors were identified that had a significant linear correlation with the indicator "volume of drug consumption by patients with DM, packages" in the NR in 2022 (at a given significance level $\alpha = 0.05$) and did not have close correlation with other factorial signs. The Chaddock scale was used to assess the strength of the correlation.

At the third stage, the values of the selected environmental factors were standardized according to formula (1) (in a direct linear relationship with the value of consumption and a positive correlation coefficient, for example, for the indicator "number of visits of a doctor per 1 resident") and formula (2) (in a negative linear relationship with the value of consumption and a negative correlation coefficient, for example, for the indicator "proportion of the rural population, %"):

$$E_{ij} = \frac{x_{ij} - x_{j\min}}{x_{j\max} - x_{j\min}} \cdot 100 + 1; \quad (1)$$

$$E_{ij} = \frac{x_{\max} - x_{ij}}{x_{j\max} - x_{j\min}} \cdot 100 + 1, \quad (2)$$

онной связи с другими факторными признаками. Для оценки силы корреляционной связи использовалась шкала Чеддока.

На третьем этапе была проведена стандартизация значений отобранных факторов среды по формуле (1) (в случае прямой линейной зависимости с величиной объема потребления и положительного коэффициента корреляции, например, для показателя «число врачебных посещений на 1 жителя») и формуле 2 (в случае отрицательной линейной зависимости с величиной объема потребления и отрицательного коэффициента корреляции, например, для показателя «доля сельского населения, %»):

$$E_{ij} = \frac{x_{ij} - x_{j\min}}{x_{j\max} - x_{j\min}} \cdot 100 + 1; \quad (1)$$

$$E_{ij} = \frac{x_{\max} - x_{ij}}{x_{j\max} - x_{j\min}} \cdot 100 + 1, \quad (2)$$

где E_{ij} – стандартизованное значение показателя j -го фактора среды i -го муниципального образования НСО;

x_{ij} – значение показателя j -го фактора среды i -го муниципального образования НСО;

$x_{j\min}$ – минимальное значение показателя j -го фактора среды;

$x_{j\max}$ – максимальное значение показателя j -го фактора среды.

Была использована 101-балльная шкала, в соответствии с которой максимальное значение первичного показателя приравнивалось к 101 баллу, а минимальное к 1 при прямой линейной зависимости и максимальное к 1, а минимальное к 101 при обратной линейной зависимости.

Далее проводились расчеты обобщающих показателей влияния факторов среды на объем потребления ЛП больными СД по блокам с учетом силы влияния каждого фактора. Веса факторных признаков в данном исследовании были поставлены в зависимость от тесноты корреляционной связи с объемом потребления (чем теснее связь, тем выше ранг и тем больше вес факторного признака). Расчет весов факторных признаков осуществлялся по формуле (3)

$$W_j = \frac{R_j}{\sum R_j \cdot b_j}, \quad (3)$$

где W_j – вес j -го фактора среды;

R_j – ранг j -го фактора среды, присвоенный в соответствии с мерой тесноты корреляционной связи с результирующим признаком (по шкале Чеддока);

where E_{ij} – standardized value of the indicator of the j environmental factor of the i municipality of the NR;

x_{ij} – value of the indicator of the j environmental factor of the i municipality of the NR;

$x_{j\min}$ – minimum value of the indicator of the j factor of the environment;

$x_{j\max}$ – maximum value of the indicator of the j factor of the environment.

A 101-point scale was used, according to which the maximum value of the primary indicator was equal to 101 points, and the minimum to 1 in a direct linear relationship and the maximum to 1, and the minimum to 101 in an inverse linear relationship.

Further, calculations of extended indicators of the influence of environmental factors on the volume of drug consumption by DM patients were carried out by blocks, taking into account the strength of the influence of each factor. The weights of factorial features in this study were made dependent on the closeness of the correlation with the volume of consumption (the closer the relationship, the higher the rank and the greater the weight of the factorial feature). The weights of factorial features were calculated according to the formula (3):

$$W_j = \frac{R_j}{\sum R_j \cdot b_j}, \quad (3)$$

where W_j – weight of the j environmental factor;

R_j – rank of the j environmental factor assigned in accordance with the degree of the correlation closeness with the effective feature (on the Chaddock scale);

b_j – number of environmental factors with the assigned R_j rank.

Environmental factors were aggregated by blocks into extended indicators according to formula (4), taking into account their weights:

$$B_{ni} = \sum E_{ij} \cdot W_j, \quad (4)$$

where B_{ni} – extended indicator of the influence of environmental factors of the n block on the volume of drug consumption by DM patients in the i municipality of the NR;

E_{ij} – standardized value of the indicator j environmental factors of the i municipality of the NR;

W_j – weight of the j environmental factor.

At the fourth stage of the study, during the regression analysis, an equation was obtained reflecting the dependence of the volume of drug consumption by DM patients in the NR on the values of aggregate indicators of environmental factors and the prevalence of DM.

b_j – количество факторов среды с присвоенным рангом R_j .

Факторы среды агрегировались по блокам в обобщающие показатели по формуле (4) с учетом их весов:

$$B_{ni} = \sum E_{ij} \cdot W_j, \quad (4)$$

где B_{ni} – обобщающий показатель влияния факторов среды n -го блока на объем потребления ЛП больными СД в i -м муниципальном образовании НСО;

E_{ij} – стандартизованное значение показателя j -го фактора среды i -го муниципального образования НСО;

W_j – вес j -го фактора среды.

На четвертом этапе исследования в ходе регрессионного анализа было получено уравнение, отражающее зависимость объема потребления ЛП больными СД в НСО от значений обобщающих показателей факторов среды и распространенности СД.

На завершающем этапе для каждого муниципального образования НСО рассчитывались значения E_i , представляющие собой суммы B_{ni} и стандартизованных показателей распространенности СД. По расчетным значениям E_i проводилась типологизация муниципальных образований НСО. Величина интервала между типологическими группами определялась по формуле Стерджесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На этапе проведения корреляционного анализа выявлено, что помимо показателя распространенности СД 9 факторов среды имеют статистически значимую корреляционную связь с объемом потребления ЛП больными СД (табл. 1).

В ходе дальнейшего регрессионного анализа с использованием стандартизованных и агрегированных по блокам показателей факторов среды было выявлено, что линейную зависимость с объемом потребления ЛП больными СД имеет обобщающий показатель факторов медико-демографического блока.

Наиболее значимыми факторами медико-демографического блока являлись (в порядке убывания значимости): «доля сельского населения, %», «доля женского населения фертильного возраста, %», «доля населения старше трудоспособного возраста (мужчины 61 года и старше, женщины 56 лет и старше), %», «первичная заболеваемость на 1000 населения».

Заметное отрицательное влияние фактора «доля сельского населения, %» на объем

At the final stage, E_i values were calculated for each municipality of the NR, representing the sum of B_{ni} and standardized indicators of the prevalence of DM. Using the calculated values of E_i , a categorization of the municipalities of the NR was carried out. The size of the range between revealed groups was determined by the Sturges formula.

RESULTS AND DISCUSSION

At the stage of the correlation analysis, it was revealed that in addition to the prevalence of DM, 9 environmental factors have a statistically significant correlation with the volume of drug consumption by patients with DM (Table 1).

In the course of further regression analysis using standardized and block-aggregated indicators of environmental factors, it was revealed that the aggregate indicator of the medical and demographic block's factors has a linear relationship with the volume of drug consumption by patients with DM.

The most significant factors of the medical and demographic block were (in descending order of importance): "proportion of the rural population, %", "proportion of the reproductive age female population, %", "proportion of the population above working age (men 61 years and older, women 56 years and older), %", "incidence per 1000".

We believe, the noticeable negative impact of the factor "proportion of the rural population, %" on the volume of drug consumption is explained by the low geographical accessibility of medical and pharmaceutical care in rural settlements of the NR. The positive influence of the factors "proportion of the reproductive age female population, %" and "proportion of population above working age (men 61 years and older, women 56 years and older), %" is due to the sex and age structure of DM patients in the NR: according to the data of the Register of DM patients, the number of women exceeds the number of men by 2.5 times, and the proportion of population above working age with DM exceed 65%. The factor "incidence per 1000" reflects the number of new cases of all diseases registered in the NR in 2022, and has a moderate positive effect on the volume of drug consumption by patients with DM.

The results of a multistep regression analysis made it possible to simulate the relationship of the volume of drug consumption by patients with DM with the prevalence of DM and factors of the medical and demographic block. The regression model obtained has the form (5):

$$Y = 1507.56 + 7.97X_1 + 457.87X_2, \quad (5)$$

Таблица 1. Распределение показателей факторов среды в соответствии со шкалой Чеддока по результату расчета коэффициентов ранговой корреляции Спирмена**Table 1.** Distribution of environmental factors in accordance with the Chaddock scale based on the result of Spearman's rank correlation coefficients

Количественная мера тесноты связи Quantitative measure of closeness of correlation	Качественная характеристика тесноты связи Qualitative characteristics of closeness of correlation	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена Spearman's rank correlation coefficient	Показатели факторов среды Indicators of environmental factors	Блок Block
0.1–0.3	Слабая / Weak	–	–	–
0.3–0.5	Умеренная Moderate	0.366	Первичная заболеваемость на 1000 населения Incidence per 1000	Медико-демографический Medical and demographic
		0.376	Число врачебных посещений на 1 жителя Number of visits of a doctor per 1 resident	Медико-организационный Medical and organizational
		0.400	Доля населения старше трудоспособного возраста (мужчины 61 года и старше, женщины 56 лет и старше), % Proportion of the population above working age (men 61 years and older, women 56 years and older), %	Медико-демографический Medical and demographic
		0.418	Укомплектованность штатными должностями. Врачи Staffing level. Doctors	Медико-организационный Medical and organizational
		–0.468	Охват диспансерным наблюдением, % Coverage by regular medical check-up, %	Медико-организационный Medical and organizational
0.5–0.7	Заметная Significant	0.547	Средняя номинальная начисленная заработная плата, руб. Average nominal accrued wages, rub.	Социально-экономический Socio-economic
		0.614	Доля женского населения фертильного возраста, % Proportion of the reproductive age female population, %	Медико-демографический Medical and demographic
		–0.681	Доля сельского населения, % Proportion of the rural population, %	Медико-демографический Medical and demographic
0.7–0.9	Тесная Close	0.751	Плотность населения, чел./км ² Population density, people/km ²	Социально-экономический Socio-economic
		0.910	Распространенность СД, чел. Prevalence of DM, people	
0.9–0.99	Весьма тесная Very close	–	–	–

потребления ЛП, по нашему мнению, объясняется низкой территориальной доступностью медицинской и фармацевтической помощи в сельских поселениях НСО. Положительное влияние факторов «доля женского населения фертильного возраста, %» и «доля населения старше трудоспособного возраста (мужчины 61 года и старше, женщины 56 лет и старше), %» обусловлено половозрастным составом больных СД в

where Y – volume of drug consumption by patients with DM, packages;

X_1 – prevalence of DM, people;

X_2 – aggregate indicator of the influence of factors of the medical and demographic block.

The adequacy of the obtained model was checked using the Fisher test. $F_{est} > F_{tab}$, therefore the model is significant and reliable. The adequacy of the regression coefficients was checked by ana-

НСО: согласно данным регистра больных СД, количество женщин превышает количество мужчин в 2.5 раза, а доля больных СД старше трудоспособного возраста превышает 65 %. Фактор «первичная заболеваемость на 1000 населения» отражает частоту случаев всех заболеваний, впервые зарегистрированных в НСО в 2022 г., и оказывает умеренное положительное влияние на объем потребления ЛП больными СД.

Результаты многошагового регрессионного анализа позволили осуществить моделирование зависимости объема потребления ЛП больными СД от распространенности СД и факторов медико-демографического блока. Полученная регрессионная модель имеет вид (5):

$$Y = 1507.56 + 7.97X_1 + 457.87X_2, \quad (5)$$

где Y – объем потребления ЛП больными СД, упаковок;

X_1 – распространенность СД, чел.;

X_2 – обобщающий показатель влияния факторов медико-демографического блока.

Адекватность полученной модели проверялась с помощью критерия Фишера. $F_{\text{расч}} > F_{\text{таб}}$, следовательно модель значима и надежна. Проверка на адекватность коэффициентов регрессии проводилась путем анализа p -значений F -статистики Фишера. Для всех коэффициентов регрессии p -значения не превышали 0.05, из чего следует вывод, что коэффициенты значимы с вероятностью 95 %. Коэффициент детерминации составляет 0.74 и означает, что 74 % вариации объема потребления ЛП больными СД объясняется факторами построенной модели, при этом 26 % вариации зависит от других факторов, не включенных в уравнение регрессии.

На основе регрессионной модели проводилась типологизация муниципальных образований НСО (табл. 2). С этой целью для каждого муниципального образования НСО были рассчитаны суммы обобщающего показателя влияния факторов медико-демографического блока и стандартизованного показателя распространенности СД (E_i). Для г. Новосибирска значение E_i оказалось максимальным (51.38) и было признано выбросом по результату проведенного теста методом межквартильных диапазонов. По этой причине при определении величины интервала между типологическими группами г. Новосибирск не учитывался (число муниципальных образований НСО, распределяемых по группам, составило 32).

В типологические группы с низким и ниже среднего значением E_i вошли муниципальные образования НСО с высокой или 100% долей

lyzing the p -values of F -statistics. For all regression coefficients, the p -values did not exceed 0.05, which leads to the conclusion that the coefficients are significant with a probability of 95%. The coefficient of determination is 0.74, and means that 74% of the variation in the volume of drug consumption by DM patients is explained by the factors of the model constructed, while 26% of the variation depends on other factors not included in the regression equation.

On the base of the regression model, a categorization of the municipalities of the NR was carried out (Table 2). For this purpose, for each municipality of the NR, the sums of the aggregate indicator of the influence of the factors of the medical and demographic block and the standardized indicator of the prevalence of DM (E_i) were calculated. For the city of Novosibirsk, the value of E_i was the maximum (51.38) and was recognized as an outlier according to the result of the test by the method of interquartile ranges. For that reason, Novosibirsk was not taken into account when determining the size of the interval between typological groups (number of municipalities of the NR distributed by groups was 32).

The typological groups with low and below average values of E_i included municipalities of the NR with a high or 100% proportion of the rural population and a small number of registered DM patients (Kyshtovsky, Ubinsky, Kochkovsky and other districts). These areas are characterized by a relatively small volume of drug consumption by DM patients. This is partly due to the low geographical accessibility of medical and pharmaceutical care in rural settlements, as well as the possible high level of undiagnosed cases of DM. The expected rate of growth in the volume of drug consumption by DM patients in these areas can be interpreted as “low”, provided that the level of coverage of population by regular medical check-ups, the number of visits of a doctor per 1 resident and other medical and organizational factors that may affect the number of diagnosed cases of DM hovers at its present level.

The typological groups with a high and very high value of E_i included municipalities of the NR with a low or zero proportion of the rural population and a relatively large number of registered DM patients (Karasuksky district, Kuibyshevsky district, as well as urban districts: Ob, Berdsk). Such municipalities are characterized by the highest volume of drug consumption by patients with DM. They are also characterized by a large population (the large proportion of urban residents), high accessibility of medical and pharmaceutical care, maximum values

Таблица 2. Типологическая карта распределения муниципальных образований НСО по степени влияния распространенности СД и факторов среды медико-демографического блока на объем потребления ЛП больными СД
Table 2. A typological map of the distribution of municipalities of the NR according to the degree of influence of the prevalence of DM and environmental factors of the medical and demographic block on the volume of drug consumption by patients with DM

Тип Типе	Интервал E_i Interval E_i	Удельный вес, % Rating, %	Муниципальные образования Municipalities
I (низкий) (low)	4.24–8.17	21.87	Кыштовский, Убинский, Кочковский, Баганский, Усть-Таркский, Венгеровский, Здвинский районы Kyshtovsky, Ubinsky, Kochkovsky, Bagansky, Ust-Tarksky, Vengerovsky, Zdvinsky districts
II (ниже среднего) (below average)	8.17–12.1	12.5	Доволенский, Северный, Ордынский, Чановский районы Dovolensky, Severny, Ordynsky, Chanovsky districts
III (средний) (average)	12.1–16.03	25	Маслянинский, Краснозерский, Чистоозерный, Сузунский, Тогучинский, Чулымский, Болотнинский, Колыванский районы Maslyaninsky, Krasnozersky, Chistoozerny, Suzunsky, Toguchinsky, Chulymsky, Bolotninsky, Kolyvansky districts
IV (выше среднего) (above average)	16.03–19.96	28.13	Каргатский, Барабинский, Мошковский, Коченевский, Новосибирский (в том числе р.п. Кольцово), Татарский, Искитимский (в том числе г. Искитим), Черепановский, Купинский районы Kargatsky, Barabinsky, Moshkovsky, Kochenevsky, Novosibirsky (including the village of Koltsovo), Tatarsky, Iskitimsky (including the town of Iskitim), Cherepanovsky, Kupinsky district
V (высокий) (high)	19.96–23.89	6.25	Карасукский район, г. Обь Karasuksky district, Ob (town)
VI (очень высокий) (very high)	23.89–27.82	6.25	Куйбышевский район, г. Бердск Kuibyshevsky district, Berdsk (town)

сельского населения и небольшим количеством зарегистрированных больных СД (Кыштовский, Убинский, Кочковский и другие районы). Для этих районов характерен сравнительно небольшой объем потребления ЛП больными СД. Отчасти это объясняется низкой территориальной доступностью медицинской и фармацевтической помощи в сельских поселениях, а также возможным высоким процентом недиагностированных случаев СД. Ожидаемый темп роста объема потребления ЛП больными СД в данных районах можно интерпретировать как «низкий» при условии сохраняющегося процента охвата населения диспансерным наблюдением, числа врачебных посещений на 1 жителя и других медико-организационных факторов, которые могут повлиять на количество диагностированных случаев СД.

В типологические группы с высоким и очень высоким значением E_i вошли муниципальные образования НСО с низкой или нулевой долей сельского населения и сравнительно большим

of indicators of socio-economic factors and factors characterizing the state of the healthcare system. The expected growth rate of drug consumption in DM patients in these areas can be interpreted as “high”.

The groups with an average and higher than average value of E_i include municipalities occupying an intermediate position. The expected growth rate of drug consumption in DM patients in these areas can be interpreted as “average”.

CONCLUSION

The results of the pharmacogeographic analysis showed that the volume of drug consumption by DM patients in the NR is in direct linear dependence not only on the prevalence of DM, but also on a complex set of environmental factors, the most important among which are medical and demographic ones.

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

количеством зарегистрированных больных СД (Карасукский район, Куйбышевский район, а также городские округа: г. Обь, г. Бердск). Такие муниципальные образования характеризуются наибольшим объемом потребления ЛП больными СД. Их также отличает большая численность населения (при этом большая доля приходится на городских жителей), высокая территориальная доступность медицинской и фармацевтической помощи, максимальные значения показателей социально-экономических факторов и факторов, характеризующих состояние системы здравоохранения. Ожидаемый темп роста объема потребления ЛП больных СД в данных районах можно интерпретировать как «высокий».

В типологические группы со средним и выше среднего значением E_i вошли муниципальные

образования, занимающие промежуточное положение. Ожидаемый темп роста объема потребления ЛП больными СД в данных районах можно интерпретировать как «средний».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного фармакогеографического анализа показали, что объем потребления ЛП больными СД в НСО находится в прямой линейной зависимости не только от распространенности СД, но и от сложного комплекса показателей факторов среды, важнейшее значение среди которых имеют медико-демографические факторы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эпидемиология неинфекционных заболеваний: учеб. пособие / сост. И.Г. Сидорова, Е.Л. Борщук, Е.Г. Колосова и др. Оренбург: ОНГМУ, 2022. 99 с.
2. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих: Постановление Правительства РФ от 01.12.2004 № 715 (ред. от 31.01.2020) // КонсультантПлюс. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=356130> (дата обращения: 05.03.2024).
3. The European Health Report 2021. Taking stock of the health-related Sustainable Development Goals in the COVID-19 era with a focus on leaving no one behind. URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057547> (дата обращения: 05.03.2024).
4. Саидова М.М., Нигматуллина Л.Р. Сопряженность частоты и особенности течения сахарного диабета с естественно-природными факторами среды обитания // Вестник Башкирского государственного университета. 2015;2:1131-1136.
5. Регистр сахарного диабета. Федеральный регистр больных сахарным диабетом. URL: <https://sd.diaregistry.ru/> (дата обращения: 05.03.2024).
6. О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения: Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 № 890 (ред. от 14.02.2002) // КонсультантПлюс. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4208/ (дата обращения: 05.03.2024).
7. Сбоева С.Г., Ворюхина А.В. Анализ влияния средовых воздействий на распространенность заболеваемости вирусного гепатита А на территории РФ // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2015;4:136-140.

REFERENCES

1. Sidorova I.G., Borshchuk E.L., Kolosova E.G. et al. (2022). *Epidemiology of Non-communicable Diseases: Study Guide*. Orenburg: Orenburg State Medical University. 99 p. (In Russ.)
2. On approval of the list of the main diseases and the list of diseases that are hazardous to human health. Decree of the Government of the Russian Federation No. 715 dated 01.12.2004 (ed. from 31.01.2020) // ConsultantPlus. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=356130> (accessed 05.03.2024).
3. The European Health Report 2021. Taking stock of the health-related Sustainable Development Goals in the COVID-19 era with a focus on leaving no one behind. URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057547> (accessed 05.03.2024).
4. Saidova M.M., Nigmatullina L.R. Conjugacy frequencies and features of diabetes mellitus with natural physical environmental factors. *Bulletin of the Bashkir State Medical University*. 2015;2:1131-1136. (In Russ.)
5. The Register of Diabetes Mellitus. Federal Register of Patients with Diabetes Mellitus. URL: <https://sd.diaregistry.ru/> (accessed 05.03.2024).
6. On state support for the development of the medical industry and improving the provision of the population and health care institutions with medicines and medical products: Resolution of the Government of the Russian Federation of 30.07.1994 No. 890 (ed. of 14.02.2002). // ConsultantPlus. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4208/ (accessed 05.03.2024).
7. Sboeva S.G., Voryukhina A.V. Analysis of the impact of environmental socio-economic risk factors on the prevalence of viral hepatitis A on the territory of the Russian Federation. *Proceedings of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2015;4:136-140. (In Russ.)

8. Рапаков Г.Г. Статистические методы в социально-экономических исследованиях здравоохранения Вологодской области: монография. Вологда: ВоГУ, 2016. 127 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Харина Инна Андреевна – преподаватель кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Джупарова Ирина Алексеевна – д-р фармацевт. наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия.

8. Rapakov G.G. (2016). *Statistical Methods in Socio-economic Health Research in the Vologda Region: Monograph*. Vologda: Vologda State University. 127 p. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Inna A. Kharina – Lecturer, Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Irina A. Dzhuparova – Dr. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Head, Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.



МикроРНК как молекулярный предиктор формирования гематологической токсичности при проведении программной полихимиотерапии у больных лимфомой Ходжкина

Я.Ю. Шебуняева^{1, 2}, Ю.А. Веряскина^{3, 4}, С.Е. Титов³, М.С. Войтко¹, И.Ф. Жимулев³, Т.И. Поспелова¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

³ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

⁴ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Большим успехом современной онкогематологии является достижение ремиссии при своевременно начатой программной полихимиотерапии (ПХТ) у 80–85 % больных лимфомой Ходжкина (ЛХ). Однако не теряет актуальности проблема возникновения тяжелых токсических осложнений специфической терапии у данной категории пациентов. МикроРНК (миРНК) влияют на созревание и дифференцировку мезенхимальных клеток, включая клетки костного мозга, могут играть ключевую роль в активности нормального гемопоэза и опухолевых заболеваний кроветворной системы, а также регулировать активность генов метаболизма используемых противоопухолевых препаратов.

Цель. Определить взаимосвязь между уровнями экспрессии миРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов у больных ЛХ в дебюте заболевания и развитием гематологической токсичности при проведении программной ПХТ.

Материалы и методы. В соответствии с общими критериями шкалы оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0) была оценена гематологическая токсичность у 40 пациентов с ЛХ, получивших ПХТ по программам ABVD ($n = 13$) и BEACOPP ($n = 27$). Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени были определены уровни экспрессии 20 миРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов у всех больных ЛХ до проведения специфической программной ПХТ и в гистологических препаратах больных ($n = 40$) с реактивной лимфаденопатией (РЛ) в качестве контрольной группы.

Результаты. Токсическая миелосупрессия нарастала от 1-го к 6-му курсу ПХТ у пациентов как на программе ABVD, так и BEACOPP ($p < 0.05$). При этом гематологическая токсичность 3–4-й степени у больных ЛХ, получавших ПХТ по программе BEACOPP, встречалась в 3 раза чаще, чем у больных на ABVD ($p < 0.05$), что свидетельствует о большей токсичности программы BEACOPP. Повышенные уровни экспрессии let-7c-5p, miРНК-185-5p и miРНК-128-3p положительно коррелируют с развитием анемии средней и тяжелой степени тяжести ($p < 0.05$) у больных ЛХ после ПХТ, подавляя процессы созревания и дифференцировки клеток костного мозга, а также активируя их апоптоз.

Заключение. Определение уровней экспрессии миРНК, как молекулярно-генетических предикторов развития органной токсичности ПХТ у больных ЛХ, поможет достигать оптимальных результатов терапии, уменьшая риски развития нежелательных последствий и сохраняя высокое качество жизни пациентов после специфической терапии.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, гематологическая токсичность, программная полихимиотерапия, микроРНК.

Образец цитирования: Шебуняева Я.Ю., Веряскина Ю.А., Титов С.Е., Войтко М.С., Жимулев И.Ф., Поспелова Т.И. МикроРНК как молекулярный предиктор формирования гематологической токсичности при проведении программной полихимиотерапии у больных лимфомой Ходжкина // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(2):54-66. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-54-66

Поступила в редакцию 29.02.2024
Прошла рецензирование 29.02.2024
Принята к публикации 23.03.2024

Автор, ответственный за переписку
Шебуняева Яна Юрьевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: jana.shebuniaeva@yandex.ru

Received 29.02.2024
Revised 29.02.2024
Accepted 23.03.2024

Corresponding author
Yana Y. Shebunyaeva: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: jana.shebuniaeva@yandex.ru

MicroRNA as a molecular predictor of hematological toxicity during chemotherapy in patients with Hodgkin lymphoma

Y.Y. Shebunyaeva^{1, 2}, Y.A. Veryaskina^{3, 4}, S.E. Titov³, M.S. Voytko¹, I.F. Zhimulev³, T.I. Pospelova¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

³Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

⁴Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . A great success of modern oncohematology is the achievement of remission with timely initiation of chemotherapy regimen in 80–85% of patients with Hodgkin lymphoma (HL). However, the problem of the occurrence of severe therapy-related toxic complications of specific therapy in this group of patients remains relevant. MicroRNAs (miRs) affect the maturation and differentiation of mesenchymal cells, including bone marrow cells, can play a key role in the activity of normal hematopoiesis and hematopoietic tumors, and also regulate the activity of gene metabolism of anticancer drugs.

A i m . To determine the relationship between the miRNA expression in tumor biopsy samples of lymph nodes in patients with HL at the onset of the disease and the development of hematological toxicity during chemotherapy.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . In accordance with the Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0, hematological toxicity was assessed in 40 patients with HL treated with the ABVD ($n = 13$) and BEACOPP ($n = 27$) chemotherapy regimens. The real-time polymerase chain reaction was used to determine the expression of 20 miRNAs in tumor biopsy samples of lymph nodes in all patients with HL before chemotherapy and in histological preparations of patients ($n = 40$) with reactive lymphadenopathy (RL) as a control group.

R e s u l t s . Toxic myelosuppression increased from the 1st to the 6th cycle of chemotherapy in patients treated with both the ABVD and BEACOPP regimens ($p < 0.05$). At the same time, grade 3–4 hematological toxicity in patients with HL treated with the BEACOPP regimen occurred 3 times more often than in patients with ABVD ($p < 0.05$), which indicates greater toxicity of the BEACOPP regimen. Overexpression of let-7c-5p, miR-185-5p and miR-128-3p positively correlates with the development of moderate and severe anemia ($p < 0.05$) in patients with HL after chemotherapy, suppressing the processes of maturation and differentiation of bone marrow cells, as well as activating their apoptosis.

C o n c l u s i o n . Determining the miRNA expression as molecular genetic predictors of the development of chemotherapy-related organ toxicity in patients with HL will help achieve appropriate treatment results, reducing the risks of adverse effects and maintaining a high quality of life for patients after chemotherapy.

Keywords: Hodgkin lymphoma, hematological toxicity, chemotherapy, microRNA.

Citation example: Shebunyaeva Y.Y., Veryaskina Y.A., Titov S.E., Voytko M.S., Zhimulev I.F., Pospelova T.I. MicroRNA as a molecular predictor of hematological toxicity during chemotherapy in patients with Hodgkin lymphoma. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(2):54-66. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-54-66

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – злокачественная лимфопролиферативная опухоль из В-клеток – является высококурабельным заболеванием при своевременно начатой программной полихимиотерапии (ПХТ). Однако развитие осложнений проводимого специфического лечения остается актуальной проблемой для онкогематологов всего мира [1]. Большое значение имеют как ранние токсические эффекты, включающие токсическую миелосупрессию и лекарственно-индуцированное поражение печени, так и поздние, часто проявляющиеся

INTRODUCTION

Hodgkin lymphoma (HL), a lymphoproliferative malignancy of B cells, is a highly curable disease with timely initiation of combined chemotherapy. However, the development of complications of the specific treatment remains an urgent problem for oncohematologists around the world [1]. Of great importance are both early toxic effects, including toxic myelosuppression and drug-induced liver damage, and late ones, often manifested by hypogonadism, fibrosis of the lungs and heart, and the development of secondary tumor processes [2]. First-line chemotherapy in patients with early-staged HL includes 2–4 cycles of the ABVD (doxorubicin, bleomycin,

гипогонадизмом, фиброзом легких и сердца и развитием вторичных опухолевых процессов [2]. ПХТ I линии у больных ЛХ с ранними стадиями включает 2–4 курса ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующей лучевой терапией (ЛТ) на исходно пораженные зоны в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр. Пациентам с распространенными стадиями ЛХ необходимо проведение 6 курсов BEACOPP-эскалированный или 8 циклов BEACOPP-14 (блеомицин, доксорубин, этопозид, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин) с последующей ЛТ в СОД 30 Гр на остаточный объем опухолевых масс размером 2.5 см и более [3].

На современном этапе развития эпигенетических исследований накоплены данные о том, что микроРНК (миРНК) – одноцепочечные некодирующие молекулы РНК длиной 20–24 нуклеотида – влияют на течение различных биологических процессов путем регулирования сигнальных путей и могут быть специфическими маркерами онкогенеза, воспаления и токсического поражения органов, а также осуществляют посттранскрипционную регуляцию различных генов [4–7]. В то же время известно, что некоторые миРНК, например let-7c-5p, let-7f-5p, miR-128-3p, miR-185-5p, регулируют созревание и дифференцировку мезенхимальных клеток, включая клетки костного мозга, могут активировать их апоптоз и, по-видимому, приводить к развитию синдрома костномозговой недостаточности, особенно на фоне проведения программной ПХТ [8–11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить взаимосвязь между уровнями экспрессии миРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов у больных ЛХ в дебюте заболевания и развитием гематологической токсичности при проведении программной ПХТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования представлен двумя частями: проспективным и одномоментным исследованиями. В проспективной части были обследованы 40 пациентов с диагнозом ЛХ, установленным на основании данных гистологического и иммуногистохимического исследования опухолевого биоптата лимфатических узлов (ЛУ) в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2018) [3].

vinblastine, dacarbazine) chemotherapy regimen followed by radiation therapy (RT) to the initially affected areas in a total dose of 30 Gy. Patients with advanced-stage HL require 6 cycles of BEACOPP-escalated or 8 cycles of BEACOPP-14 (bleomycin, doxorubicin, etoposide, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine) followed by RT in a total dose of 30 Gy for residual tumor masses measuring 2.5 cm or more [3].

At the present stage of epigenetic research development, evidence has been accumulated that microRNAs (miRs) – single-stranded non-coding RNA molecules 20–24 nucleotides long – influence the course of various biological processes by regulating signaling pathways and can be specific markers of oncogenesis, inflammation and toxic damage to organs, and also effects post-transcriptional regulation of various genes [4–7]. At the same time, it is known that some miRs, for example let-7c-5p, let-7f-5p, miR-128-3p, miR-185-5p, regulate the maturation and differentiation of mesenchymal cells, including bone marrow cells, and can activate their apoptosis and, apparently, lead to the development of bone marrow failure syndrome, especially during combined chemotherapy [8–11].

AIM OF THE RESEARCH

To determine the relationship between the miRNA expression in tumor biopsies of lymph nodes in patients with HL at the onset of the disease and the development of hematological toxicity during combined chemotherapy.

MATERIALS AND METHODS

The study design is presented in two parts: prospective and cross-sectional investigations. For the prospective study, 40 patients with a diagnosis of HL confirmed by histological and immunohistochemical evaluation of tumor biopsy of lymph nodes (LNs) in accordance with Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative Diseases (2018) [3] were examined. 13 HL patients treated with the ABVD regimen, and in 27 patients – with the BEACOPP regimen. To assess hematological toxicity, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0) were used, including 5 grades: 0 – absence; 1st grade – mild; 2nd grade – moderate; 3rd grade – severe and medical significant and 4th grade – life-threatening consequences.

Parameters of a complete blood count depending on the number of cells per unit volume of blood are presented in Table 1.

Таблица 1. Критерии оценки степени гематологической токсичности (CTCAE v5.0)
Table 1. Criteria for assessing the grade of hematological toxicity (CTCAE v5.0)

Степень токсичности Grade	Гемоглобин (г/л) Hemoglobin (g/l)	Тромбоциты ($\times 10^9$ /л) Platelets ($\times 10^9$ /l)	Лейкоциты ($\times 10^9$ /л) Leukocytes ($\times 10^9$ /l)	Нейтрофилы ($\times 10^9$ /л) Neutrophils ($\times 10^9$ /l)
0	≥ 120	≥ 150	≥ 4	≥ 2
1	100–119	75–149.9	3.0–3.9	1.5–1.9
2	80–99	50–74.9	2.0–2.9	1.0–1.49
3	65–79	25–49.9	1.0–1.9	0.5–0.9
4	< 65	< 25	< 1.0	< 0.5

У 13 пациентов с ЛХ была использована программная ПХТ ABVD, у 27 больных – BEACOPP. Для оценки гематологической токсичности были использованы общие критерии шкалы оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE v5.0), включающей в себя 5 степеней: 0 – отсутствие; 1-я степень (ст.) – незначительно выраженная токсичность; 2-я ст. – умеренно выраженная; 3-я ст. – тяжелая и 4-я ст. – угрожающая жизни токсичность.

Показатели общего анализа крови в зависимости от числа клеток в единице объема крови представлены в табл. 1.

На основе анализа литературных данных в исследование включены миРНК, участвующие в развитии В-клеточных лимфом [12].

В одномоментной части исследования методом ПЦР в режиме реального времени были определены уровни экспрессии 20 миРНК: let-7c-5p, let-7f-5p, miРНК-9-5p, miРНК-20a-5p, miРНК-23a-3p, miРНК-23b-3p, miРНК-26b-5p, miРНК-34a-5p, miРНК-96-5p, miРНК-141-3p, miРНК-148b-3p, miРНК-150-5p, miРНК-183-5p, miРНК-185-5p, miРНК-200b-3p, miРНК-574-3p, miРНК-205-5p, miРНК-451, miРНК-18a-5p, miРНК-128-3p – в опухолевых биоптатах ЛУ у 40 больных ЛХ до проведения специфической программной ПХТ и в гистологических препаратах больных ($n = 40$) с реактивной лимфаденопатией (РЛ) в качестве контрольной группы.

Статистический анализ данных проведен с использованием программ IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США) и Statistica 13.0 (Dell, США). Межгрупповые различия по количественному признаку оценивали с помощью критериев Манна – Уитни и ANOVA Краскела – Уоллиса. С целью обнаружения связи между исследуемыми показателями проводили корреляционный анализ путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Based on an analysis of literature, the study included miRNAs involved in the development of B-cell lymphomas [12].

In the cross-sectional study, the expression levels of 20 miRNAs were determined using real-time PCR: let-7c-5p, let-7f-5p, miR-9-5p, miR-20a-5p, miR-23a-3p, miR-23b-3p, miR-26b-5p, miR-34a-5p, miR-96-5p, miR-141-3p, miR-148b-3p, miR-150-5p, miR-183-5p, miR-185-5p, miR-200b-3p, miR-574-3p, miR-205-5p, miR-451, miR-18a-5p, miR-128-3p – in tumor biopsy specimens of LNs from 40 HL patients before chemotherapy, and in histological preparations from patients ($n = 40$) with reactive lymphadenopathy (RL) as a control group.

Statistical analysis of the data was carried out using IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, USA) and Statistica 13.0 (Dell, USA) software. Differences in quantitative characteristics between groups were assessed using the Mann-Whitney test and Kruskal-Wallis analysis of variances (ANOVA). In order to detect the relationship between the studied indicators, a correlation analysis was carried out by calculating the Spearman's rank correlation coefficient (r).

RESULTS

Hematological toxicity in patients with HL during combined PCT

In accordance with a chemotherapy regimen, all HL patients were divided into 2 groups: treated with the ABVD regimen – 13 (32.5%) patients and with the BEACOPP regimen – 27 (67.5%) patients. According to CTCAE v5.0, we found that in all HL patients treated with both ABVD and BEACOPP, there was a statistically significant ($p < 0.05$) increase in the grade of myelotoxic suppression from the 1st to the 6th cycles. Anemia of grade 3–4, leukopenia/neutropenia of grade 3–4 and thrombocytopenia of grade 3–4 in HL patients treated with the BEACOPP regimen occurred 3 times more often both after the 1st cycle and after the 4th and 6th cycles of polychemotherapy than in patients treated with the ABVD

Таблица 2. Показатели общего клинического анализа крови у больных ЛХ после проведения 1, 4 и 6 курсов ПХТ по программам ABVD и BEACOPP**Table 2.** Parameters of the f complete blood count in patients with HL after the 1, 4 and 6 cycles of the ABVD and BEACOPP chemotherapy regimens

Показатель Parameter	После ABVD / After ABVD (n = 13)			После BEACOPP / After BEACOPP (n = 27)			Степень достоверности Measure of confidence ($p < 0.05$)
	1	2	3	4	5	6	
	после 1 курса after 1 cycle	после 4 курсов after 4 cycles	после 6 курсов after 6 cycles	после 1 курса after 1 cycle	после 4 курсов after 4 cycles	после 6 курсов after 6 cycles	
Гемоглобин (г/л) Hemoglobin (g/l)	122 (114; 128)	114 (102; 120)	100 (94; 112)	110.5 (96; 118.5)	96 (85; 106)	87.5 (78; 99)	$p_{1-4} = 0.00008$ $p_{2-5} = 0.000002$ $p_{3-6} = 0.001$
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л) Leukocytes ($\times 10^9$ /l)	5.19 (4.1; 6.28)	2.8 (2.03; 3.97)	2.1 (0.87; 3.0)	2.88 (2.05; 5.35)	1.1 (0.8; 2.1)	0.79 (0.43; 1.09)	$p_{1-4} = 0.0003$ $p_{2-5} < 0.000001$ $p_{3-6} = 0.0002$
Нейтрофилы ($\times 10^9$ /л) Neutrophils ($\times 10^9$ /l)	2.61 (1.8; 4.06)	1.65 (0.81; 2.2)	1.13 (0.22; 1.66)	1.16 (0.73; 2.9)	0.3 (0.11; 0.92)	0.1 (0.0; 0.57)	$p_{1-4} = 0.00002$ $p_{2-5} < 0.000001$ $p_{3-6} = 0.0001$
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л) Platelets ($\times 10^9$ /l)	253 (195; 279)	191.5 (147.4; 220)	133.5 (77; 187)	166 (116; 216)	114 (83; 164)	99.5 (60; 133)	$p_{1-4} = 0.0002$ $p_{2-5} = 0.00001$ $p_{3-6} = 0.07$

П р и м е ч а н и е . ЛХ – лимфома Ходжкина; ПХТ – полихимиотерапия; ABVD – доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; BEACOPP – блеомицин, доксорубин, этопозид, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин.

N o t e . HL – Hodgkin lymphoma; ABVD – doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; BEACOPP – bleomycin, doxorubicin, etoposide, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гематологическая токсичность у больных ЛХ при проведении программной ПХТ

В соответствии с проведенной ПХТ все больные ЛХ были разделены на 2 группы: получившие ПХТ по программе ABVD – 13 (32.5 %) пациентов и по программе BEACOPP – 27 (67.5 %) пациентов. Согласно СТСАЕ v5.0, нами было обнаружено, что у всех больных ЛХ, как при ABVD, так и при BEACOPP, отмечалось статистически значимое ($p < 0.05$) нарастание степени миелотоксической супрессии от 1-го к 6-му курсу ПХТ. Анемия 3–4-й ст., лейкопения/нейтропения 3–4-й ст. и тромбоцитопения 3–4-й ст. у больных ЛХ, получавших лечение по программе BEACOPP, встречались в 3 раза чаще как после 1-го курса, так и после 4 и 6-го курсов ПХТ, чем у больных, получавших лечение по программе ABVD ($p < 0.05$), что свидетельствует о большей токсичности программы BEACOPP. Вместе с тем после 6 курсов специфической терапии нежелательные эффекты были обнаружены у 39 % больных при ABVD и у более 91 % пациентов, получивших BEACOPP, что может повышать риск возникновения тяжелых последствий, инвалидизации или летального исхода. Медианные значе-

regimen ($p < 0.05$), which indicates the greater toxicity of the BEACOPP regimen. However, after 6 cycles of therapy, adverse effects were found in 39% of ABVD-treated patients and in more than 91% of patients who received BEACOPP, which may increase the risk of severe consequences, disability or death. Median values with calculation of the 25th; 75th percentiles of complete blood count parameters in HL patients treated with the ABVD and BEACOPP regimens are presented in Table 2.

MiRNA expression in HL patients and its association with the development of hematologic toxicity in HL patients after the first-line polychemotherapy

We determined the expression levels of 20 miRNAs in tumor biopsy specimens of LNs from patients with HL and histological preparations from patients with RL (Table 3).

We found that, in comparison with the level of miRNA expression in preparations of reactively changed LNs, in tumor tissue of patients with HL, there was a statistically significant decrease in the expression of let-7f-5p, miR-20a-5p, miR-26b-5p, miR-96-5p, miR-141-3p, miR-148b-3p, miR-150-5p, miR-183-5p, miR-200b-3p, miR-451, miR-128-3p.

Таблица 3. Сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК между образцами опухолевых биоптатов больных ЛХ и гистологическими препаратами больных с РЛ**Table 3.** The comparative analysis of the miRNA expression between tumor biopsy specimens from patients with HL and histological preparations from patients with RL

миРНК / miRNA	ЛХ vs РЛ / HL vs RL	$p < 0.05$
let-7c-5p	-1.44	0.065971
let-7f-5p	-1.43	0.002328
миРНК-9-5p / miR-9-5p	1.06	0.774461
миРНК-20a-5p / miR-20a-5p	-1.36	0.012259
миРНК-23a-3p / miR-23a-3p	1.53	0.090036
миРНК-23b-3p / miR-23b-3p	-1.22	0.226141
миРНК-26b-5p / miRNA-26b-5p	-1.54	0.000024
миРНК-34a-5p / miR-34a-5p	1.4	0.237225
миРНК-96-5p / miR-96-5p	-2.89	0.000456
миРНК-141-3p / miR-141-3p	-2.07	0.000003
миРНК-148b-3p / miR-148b-3p	-1.26	0.029628
миРНК-150-5p / miR-150-5p	-3.52	<0.000001
миРНК-183-5p / miR-183-5p	-1.82	0.006734
миРНК-185-5p / miR-185-5p	1.09	0.307173
миРНК-200b-3p / miR-200b-3p	-1.84	0.000002
миРНК-574-3p / miR-574-3p	-1.18	0.139926
миРНК-205-5p / miR-205-5p	-1.51	0.109638
миРНК-451 / miR-451	-2.41	0.024303
миРНК-18a-5p / miR-18a-5p	-1.19	0.079684
миРНК-128-3p / miR-128-3p	-1.93	0.000008

П р и м е ч а н и е . миРНК – микроРНК; ЛХ – лимфома Ходжкина; РЛ – реактивная лимфоаденопатия.
 N o t e . miR – microRNA; HL – Hodgkin lymphoma; RL – reactive lymphadenopathy.

ния с определением 25; 75-го перцентилей показателей общего анализа крови у больных ЛХ, получавших лечение по программам ABVD и BEACOPP, представлены в табл. 2.

Экспрессия миРНК у больных ЛХ и ее связь с развитием гематологической токсичности у больных ЛХ после ПХТ I линии

Нами были определены уровни экспрессии 20 миРНК в опухолевых биоптатах ЛУ у больных ЛХ и гистологических препаратах больных с РЛ (табл. 3).

Нами было обнаружено, что, в сравнении с уровнем экспрессии миРНК в препаратах реактивно измененных ЛУ, в опухолевой ткани у больных ЛХ отмечалось статистически значимое снижение уровней экспрессии let-7f-5p, миРНК-20a-5p, миРНК-26b-5p, миРНК-96-5p, миРНК-141-3p, миРНК-148b-3p, миРНК-150-5p, миРНК-183-5p, миРНК-200b-3p, миРНК-451, миРНК-128-3p.

Для определения наличия ассоциаций гематологических показателей и уровней экспрессии миРНК был проведен корреляционный анализ

Spearman's correlation was performed to determine the presence of associations between hematological parameters and miRNA expression. A statistically significant association was identified ($p < 0.05$) between a decrease in the expression levels of miR-96-5p, miR-148b-3p, miR-183-5p (relative to the expression of these miRNAs in patients with RL) and a decrease in the count of leukocytes ($r = 0.60$, $r = 0.43$, $r = 0.46$) and neutrophils ($r = 0.66$, $r = 0.50$, $r = 0.51$), as well as between a decrease in platelet count and a decrease in the expression of miR-96-5p ($r = 0.43$, $p = 0.03$). At the same time, leukopenia and neutropenia of grade 3–4 were more often detected in HL patients with higher levels of miRNA expression than in HL patients with a significant decrease in their expression. Meanwhile, in all HL patients, the expression levels of these miRNAs were lower than in biopsy samples of patients with RL.

According to the Kruskal-Wallis ANOVA, patients with moderate anemia on combined chemotherapy, had significantly higher levels of the miRNA let-7c-5p expression at the onset of the disease compared to subjects with mild or no anemia (Fig. 1).

It was also noted that patients with higher levels of miR-185-5p and miR-128-3p expression were

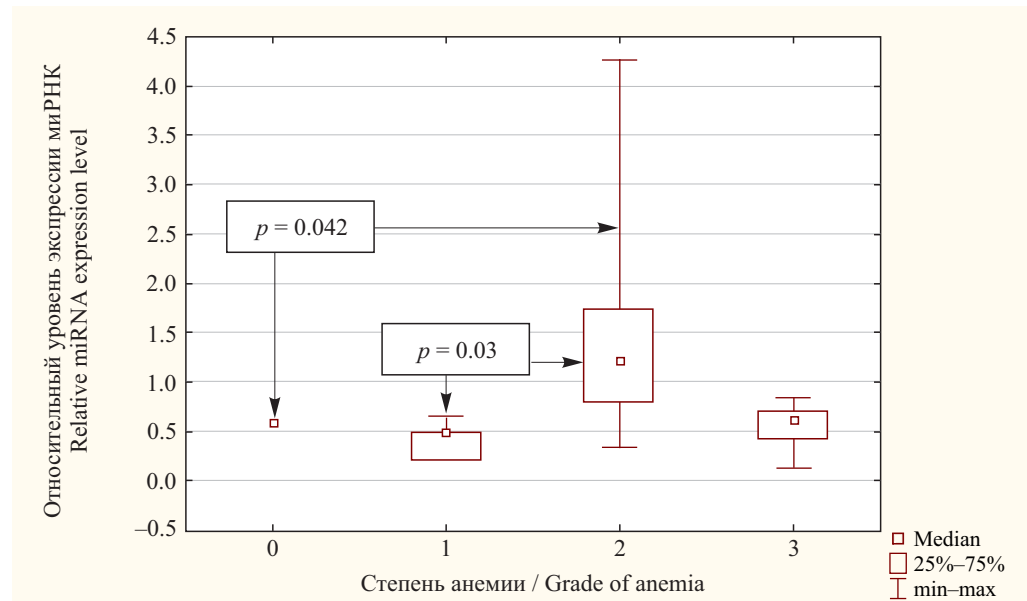


Рис. 1. Изменения уровня экспрессии миРНК let-7c-5p в зависимости от степени тяжести анемии (0 – отсутствие анемии; 1 – анемия легкой степени; 2 – анемия средней степени; 3 – анемия тяжелой степени)
Fig. 1. Changes in the let-7c-5p miRNA expression depending on the severity of anemia (0 – no anemia; 1 – mild anemia; 2 – moderate anemia; 3 – severe anemia)

Спирмена. Была выявлена статистически значимая взаимосвязь ($p < 0.05$) между снижением уровней экспрессии миРНК-96-5p, миРНК-148b-3p, миРНК-183-5p (относительно экспрессии указанных миРНК у больных РЛ) и уменьшением количества лейкоцитов ($r = 0.60$, $r = 0.43$, $r = 0.46$) и нейтрофилов ($r = 0.66$, $r = 0.50$, $r = 0.51$), а также между снижением количества тромбоцитов и уменьшением уровня экспрессии миРНК-96-5p ($r = 0.43$, $p = 0.03$). При этом лейкопения и нейтропения 3–4-й ст. чаще выявлялись у больных ЛХ с более высокими значениями уровней экспрессии миРНК, чем у больных ЛХ с выраженным снижением их экспрессии. Вместе с тем у всех больных ЛХ уровни экспрессии указанных миРНК были ниже, чем в биоптатах больных с РЛ.

Согласно дисперсионному анализу Краскела – Уоллиса, пациенты с анемией средней тяжести на фоне программной ПХТ имели достоверно более высокие значения уровня экспрессии миРНК let-7c-5p в дебюте заболевания по сравнению с обследуемыми, имеющими анемию легкой степени тяжести или при отсутствии таковой (рис. 1).

Также было отмечено, что у пациентов с более высокими уровнями экспрессии миРНК-185-5p и миРНК-128-3p чаще выявлялась анемия средней и тяжелой степени (рис. 2 и 3 соответственно).

Вероятно, данные результаты связаны с нарушением активации созревания и дифференци-

more likely to have moderate and severe anemia (Fig. 2 and 3, respectively).

These results are likely to be associated with the impaired activation of cell maturation and differentiation, as well as the regulation of apoptosis processes which, apparently, leads to a slower restoration of the count of bone marrow progenitor cells and an increase in the severity of anemia in patients with HL.

DISCUSSION

In recent years, a great progress has been achieved in the development and use of effective chemotherapy regimens in the treatment of oncological diseases, including hematologic malignancies. However, myelotoxic immunosuppression remains one of the important side effects of specific antitumor therapy [13]. We found that the grade of hematological toxicity, characterized by a decrease in the hemoglobin level, count of leukocytes, neutrophils and platelets, is getting worse during chemotherapy from the 1st to the 6th cycle. This trend was observed both in HL patients treated with the ABVD regimen and in patients receiving BEACOPP as first-line therapy. At the same time, anemia of grade 3–4 was diagnosed in a third of patients, and leukopenia/neutropenia of grade 3–4 already was in more than 90% of those patients only after receiving BEACOPP treatment, which can increase the risk of severe infectious complications and worsen the quality of life. Our data are

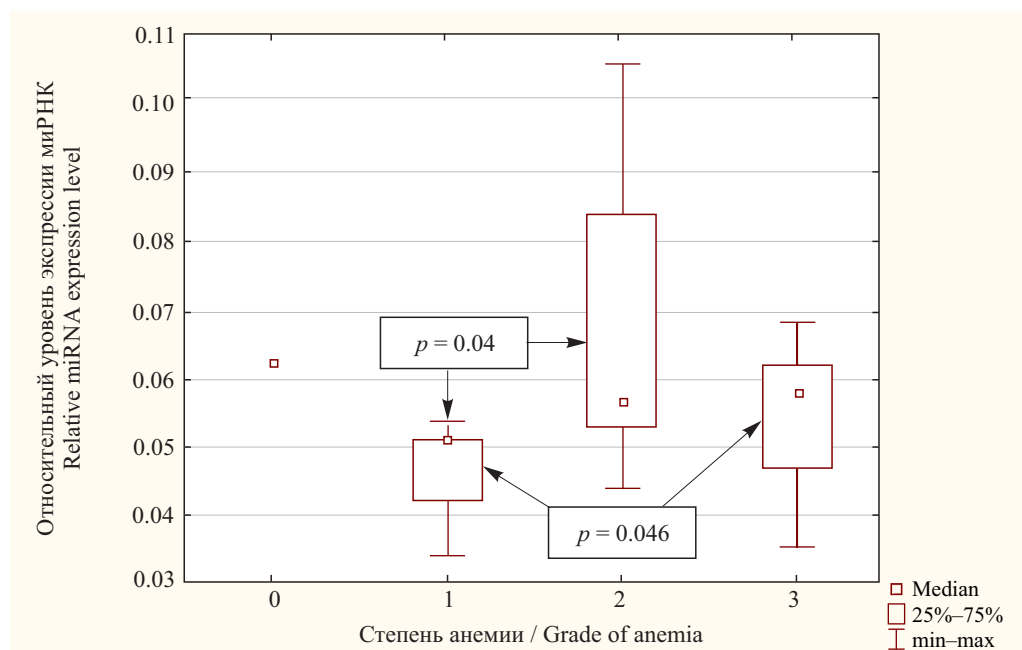


Рис. 2. Изменения уровня экспрессии миРНК-185-5р в зависимости от степени тяжести анемии (0 – отсутствие анемии; 1 – анемия легкой степени; 2 – анемия средней степени; 3 – анемия тяжелой степени)
Fig. 2. Changes in the miR-185-5p expression depending on the severity of anemia (0 – no anemia; 1 – mild anemia; 2 – moderate anemia; 3 – severe anemia)

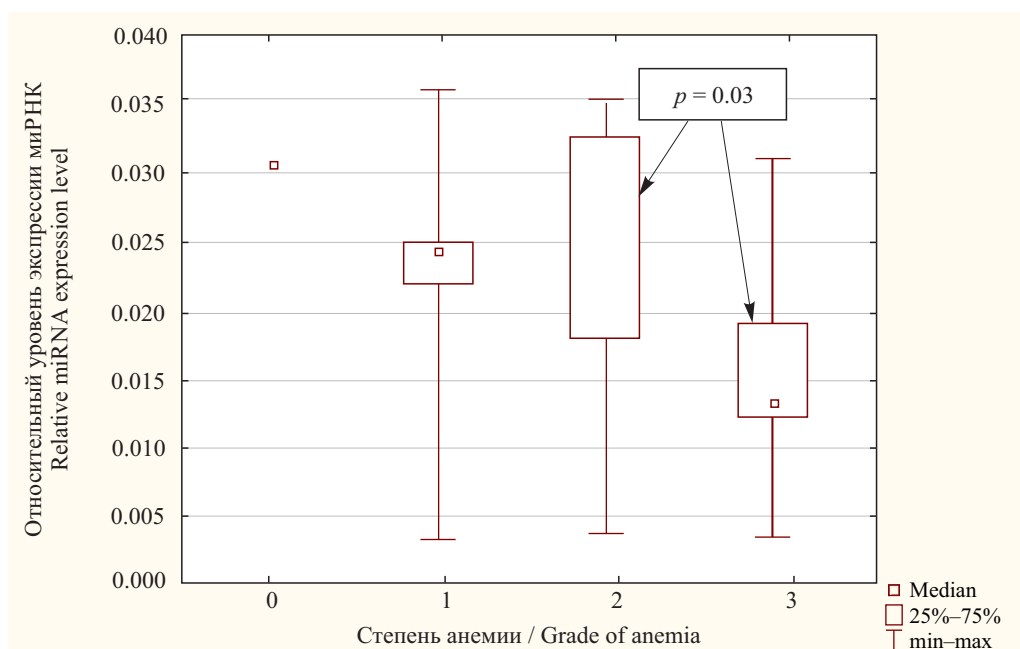


Рис. 3. Изменение уровня экспрессии миРНК-128-3р в зависимости от степени тяжести анемии (0 – отсутствие анемии; 1 – анемия легкой степени; 2 – анемия средней степени; 3 – анемия тяжелой степени)
Fig. 3. Changes in the miRNA-128-3p expression depending on the severity of anemia (0 – no anemia; 1 – mild anemia; 2 – moderate anemia; 3 – severe anemia)

ровки клеток, а также регуляции процессов апоптоза, что, по-видимому, приводит к более медленному восстановлению численности клеток-предшественников костного мозга и углублению степени тяжести анемии у больных ЛХ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы достигнуты большие успехи в разработке и применении эффективных схем ПХТ в лечении онкологических заболеваний, включая гемобласты. Однако одним из важных побочных эффектов проводимой специфической противоопухолевой терапии остается миелотоксическая иммуносупрессия [13]. Нами было выявлено, что степень гематологической токсичности, характеризующейся снижением уровня гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, увеличивается на фоне проведения ПХТ от 1-го к 6-му курсу. Эта тенденция наблюдалась как у больных ЛХ при лечении по программе ABVD, так и у пациентов, получавших BEACOPP, в качестве I линии терапии. При этом анемия 3–4-й ст. была диагностирована у трети больных, а лейкопения/нейтропения 3–4-й ст. уже у более чем 90 % обследованных только после проведения BEACOPP, что может повысить риск развития тяжелых инфекционных осложнений и ухудшить качество жизни. Наши данные согласуются с результатами метаанализа литературы, проведенного N. Skoetz et al. в 2017 г., включающего исследования HD9 и HD14 (Германия), HD2000 и GSM-HD (Италия) и EORTC 20012 (Бельгия), где было показано, что у пациентов с ЛХ, получавших BEACOPP, 3 и 4-я ст. гематологической токсичности встречались чаще в сравнении с больными после ABVD [14]. В России аналогичные результаты отражены в исследовании, проведенном в НИИ онкологии Н.Н. Петрова в 2013 г. [15].

Недавние исследования показали, что миРНК могут быть ассоциированы с внеклеточными везикулами и свободно циркулировать в крови. При этом было обнаружено, что такие миРНК специфичны для опухолевых клеток и могут выступать биомаркерами онкогенеза, воспаления и другого повреждения органов [16]. В большинстве случаев миРНК регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне [17] и все клеточные процессы, включая пролиферацию, дифференцировку и апоптоз [18]. Соответственно, aberrantная экспрессия миРНК может способствовать развитию патологий, включая опухоли различного генеза [19]. В своем исследовании мы обнаружили, что у больных ЛХ в опухолевых биоптатах ЛУ на этапе диагностики заболевания

consistent with the results of literature meta-analysis performed by Skoetz et al. in 2017, including the HD9 and HD14 (Germany), HD2000 and GSM-HD (Italy), and EORTC 20012 (Belgium) trials, which showed that in patients with HL treated with BEACOPP, grade 3 and 4 hematological toxicity was more common compared to patients after ABVD [14]. In Russia, similar results are obtained in a study carried out at the N.N. Petrov National Research Center of oncology in 2013 [15].

Recent studies have shown that miRNAs can be associated with extracellular vesicles and circulate freely in the blood. At the same time, it was found that such miRNAs are specific for tumor cells and can act as biomarkers of oncogenesis, inflammation and other organ damage [16]. In most cases, miRNAs regulate the post-transcriptional gene expression [17] and all cellular processes, including proliferation, differentiation and apoptosis [18]. Accordingly, aberrant expression of miRNAs can contribute to the development of pathologies, including tumors of various origins [19]. In our study, we found that in patients with HL, a statistically significant decrease in the expression of let-7f-5p, miR-20a-5p, miR-26b-5p, miR-96-5p, miR-141-3p, miR-148b-3p, miR-150-5p, miR-183-5p, miR-200b-3p, miR-451, miR-128-3p was recorded in tumor biopsy samples of LNs during diagnosis of the disease compared with RL patients. At the same time, Navarro et al. in 2008 revealed that in Reed-Sternberg (RS) tumor cells, a low level of expression of miR-23b, miR-26b, miR-183, miR-205 was observed, while in miR-9, miR-34a, miR-128, miR-185, miR-200a, the expression was higher than in the cells of reactive lymph nodes [20]. However, in 2016, data were published demonstrating a statistically significant ($p < 0.05$) increase in the expression of miR-34a-5p, miR-146a-5p, miR-93-5p, miR-20a-5p, miR-339-3p, miR-324-3p, miR-372, miR-127-3p, miR-155-5p, miR-320a and miR-370, and decreased expression of miR-582-3p, miR-525-3p, miR-448, miR-512-3p, miR-642a-5p, miR-876-5p, miR-532-3p, miR-654-5p, miR-128, miR-145-5p, miR-15b-5p, miR-328, miR-660-5p in patients with HL [21]. However, there were no differences in the miRNA profile depending on age, gender, stage of the disease, response to treatment, duration of event-free/relapse-free and overall survival in patients with HL. The authors note that further detailed study and evaluation of the miRNA profile is dramatically relevant for predicting clinical outcome in the treatment of HL patients [21]. We believe that in the future the need to search for various

регистрируется статистически значимое снижение экспрессии let-7f-5p, miРНК-20a-5p, miРНК-26b-5p, miРНК-96-5p, miРНК-141-3p, miРНК-148b-3p, miРНК-150-5p, miРНК-183-5p, miРНК-200b-3p, miРНК-451, miРНК-128-3p в сравнении с пациентами с РЛ. При этом исследовательская группа A. Navarro et al. в 2008 г. выявила, что в опухолевых клетках Березовского – Рид – Штернберга (БРШ) наблюдался низкий уровень экспрессии miРНК-23b, miРНК-26b, miРНК-183, miРНК-205, в то время как у miРНК-9, miРНК-34a, miРНК-128, miРНК-185, miРНК-200a уровень экспрессии был выше, чем в клетках реактивно измененных лимфатических узлов [20]. Вместе с тем в 2016 г. были опубликованы данные, продемонстрировавшие статистически значимое ($p < 0.05$) увеличение экспрессии miРНК-34a-5p, miРНК-146a-5p, miРНК-93-5p, miРНК-20a-5p, miРНК-339-3p, miРНК-324-3p, miРНК-372, miРНК-127-3p, miРНК-155-5p, miРНК-320a и miРНК-370 и снижение экспрессии miРНК-582-3p, miРНК-525-3p, miРНК-448, miРНК-512-3p, miРНК-642a-5p, miРНК-876-5p, miРНК-532-3p, miРНК-654-5p, miРНК-128, miРНК-145-5p, miРНК-15b-5p, miРНК-328, miРНК-660-5p у больных ЛХ [21]. При этом не было выявлено различий в профиле miРНК в зависимости от возраста, пола, стадии заболевания, ответа на лечение, длительности бессобытийной/безрецидивной и общей выживаемости у больных ЛХ. Авторы отмечают, что дальнейшее пристальное изучение и оценка профиля miРНК являются чрезвычайно актуальными для прогнозирования клинического исхода при лечении пациентов с ЛХ [21]. Мы считаем, что в будущем необходимость поиска различных miРНК, степень экспрессии которых может быть ассоциирована с клетками БРШ, обусловлена двойственностью и разнородностью имеющих в литературе данных.

Также нами было выявлено, что анемия средней (2-й ст.) и тяжелой (3–4-й ст.) степени статистически значимо ($p < 0.05$) чаще выявлялась у больных ЛХ с более высокой экспрессией let-7c-5p, miРНК-185-5p и miРНК-128-3p, чем у пациентов с низкими значениями экспрессии этих miРНК. В 2021 г. исследовательской группой Z.C. Özdemir et al. было обнаружено, что повышение экспрессии miРНК-210 наблюдалось у детей с диагностированной железодефицитной анемией тяжелой степени [22], а у больных с апластической анемией повышение экспрессии miРНК-144-3p и снижение экспрессии miРНК-214 связано с более тяжелым течением заболевания и низкими значениями уровня

miRNAs, the expression level of which may be associated with RS cells, is due to the duality and heterogeneity of the data available in the literature.

We also revealed that moderate (grade 2) and severe (grade 3–4) anemia was statistically significantly ($p < 0.05$) more often detected in HL patients with higher expression of let-7c-5p, miR-185-5p and miR-128-3p than in patients with low expression values of these miRNAs. In 2021, Özdemir et al. found that an increase in the expression of miR-210 was observed in children diagnosed with severe iron deficiency anemia [22], and in patients with aplastic anemia; an increase in the expression of miR-144-3p and a decrease in the expression of miR-214 is associated with a more severe course of the disease and a low hemoglobin level [23, 24]. It can be assumed that miRNAs are involved in the regulation of not only the processes of maturation and differentiation of bone marrow stem cells, but also systemic and cellular iron homeostasis and T-lymphocyte activity. Therefore, it is likely that an imbalance of expressed miRNAs, associated with the occurrence of malignant processes, hypoxia and intoxication, can cause a disruption in the timely synthesis of erythrocytes and lead to the persistence and increase in the severity of anemia.

CONCLUSION

The search for specific markers of toxicity is relevant for early prediction of the developing severe consequences of chemotherapy as part of personalized medicine.

Determining the levels of let-7c-5p, miR-185-5p and miR-128-3p in tumor biopsy specimens of lymph nodes in patients with HL before polychemotherapy may make it possible to predict the risk of developing severe anemia, as a manifestation of hematologic toxicity of antitumor therapy, and improve algorithms of adjuvant therapy and thereby minimizing the development of side effects.

It is hoped that further research on the problem of chemotherapy-related organ toxicity will help improve the effectiveness of the specific therapy without the development of serious complications.

Research Funding. This work was financially supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 20-14-00074-P).

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

гемоглобина [23, 24]. Можно предположить, что миРНК участвуют в регуляции не только процессов созревания и дифференцировки стволовых клеток костного мозга, а также системного и клеточного гомеостаза железа и активности Т-лимфоцитов. Поэтому, вероятно, дисбаланс экспрессируемых миРНК, связанный с возникновением опухолевых процессов, гипоксии и интоксикации, может стать причиной нарушения своевременного синтеза эритроцитов и приводить к сохранению и нарастанию степени тяжести анемического синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск специфических маркеров токсичности является актуальным для раннего прогнозирования развития тяжелых последствий проводимой ПХТ в рамках персонализированной медицины.

Определение уровней let-7c-5p, miРНК-185-5p и miРНК-128-3p в опухолевых биоптатах лимфа-

тических узлов у больных ЛХ до проведения программной ПХТ может дать возможность прогнозировать риск развития тяжелого анемического синдрома как проявления гематологической токсичности противоопухолевой терапии, скорректировать алгоритмы назначения сопроводительного лечения и тем самым минимизировать развитие побочных эффектов.

Следует надеяться, что дальнейшие исследования по проблеме органной токсичности химиотерапевтического воздействия помогут повысить эффективность специфической терапии без развития серьезных осложнений.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 20-14-00074-П).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. М.: Ремедиум, 2021. 96 с.
2. Даниленко А.А. Отдаленные последствия лучевой и химиолучевой терапии первичных больных лимфомой Ходжкина: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 2017.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко; Российское профессиональное общество онкогематологов; Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ; Национальное гематологическое общество. М.: Буки Веди, 2016. 324 с.
4. Huang Z., Wang M., Liu L. et al. Transcriptional repression of CYP3A4 by increased miR-200a-3p and miR-150-5p promotes steatosis *in vitro* // *Front. Genet.* 2019;10:484. DOI: 10.3389/fgene.2019.00484. PMID: 31191607. PMCID: PMC6546834.
5. Yu D., Green B., Tolleson W.H. et al. MicroRNA hsa-miR-29a-3p modulates CYP2C19 in human liver cells // *Biochem Pharmacol.* 2015;98(1):215-223. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.08.094. PMID: 26296572. PMCID: PMC5673105.
6. Yu D., Green B., Marrone A. et al. Suppression of CYP2C9 by microRNA hsa-miR-128-3p in human liver cells and association with hepatocellular carcinoma // *Sci. Rep.* 2015;5:8534. DOI: 10.1038/srep08534. PMID: 25704921. PMCID: PMC4336941.
7. Singh D., Kashyap A., Pandey R.V., Saini K.S. Novel advances in cytochrome P450 research // *Drug Discov. Today.* 2011;16(17-18):793-799. DOI: 10.1016/j.drudis.2011.08.003. PMID: 21864709.
8. Pang B., Mao H., Wang J., Yang W. MiR-185-5p suppresses acute myeloid leukemia by inhibiting GPX1 // *Microvasc. Res.* 2022;140:104296. DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104296. PMID: 34863990.

REFERENCES

1. Demina E.A. (2021). *Guidelines for Hodgkin Lymphoma Treatment*. Moscow: Remedium, 96 p. (In Russ.)
2. Danilenko A.A. Late side effects of radio- and chemoradiotherapy of primary patients with Hodgkin lymphoma: Cand. Sci. (Med.) thesis. Obninsk, 2017. (In Russ.)
3. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. (eds.) (2016). *Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative diseases* / Russian Oncohematology Society; Russian Medical Academy of Postgraduate Education; National Society of Hematology. Moscow, 324 p. (In Russ.)
4. Huang Z., Wang M., Liu L. et al. Transcriptional repression of CYP3A4 by increased miR-200a-3p and miR-150-5p promotes steatosis *in vitro*. *Front. Genet.* 2019;10:484. DOI: 10.3389/fgene.2019.00484. PMID: 31191607. PMCID: PMC6546834.
5. Yu D., Green B., Tolleson W.H. et al. MicroRNA hsa-miR-29a-3p modulates CYP2C19 in human liver cells. *Biochem. Pharmacol.* 2015;98(1):215-223. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.08.094. PMID: 26296572. PMCID: PMC5673105.
6. Yu D., Green B., Marrone A. et al. Suppression of CYP2C9 by microRNA hsa-miR-128-3p in human liver cells and association with hepatocellular carcinoma. *Sci. Rep.* 2015;5:8534. DOI: 10.1038/srep08534. PMID: 25704921. PMCID: PMC4336941.
7. Singh D., Kashyap A., Pandey R.V., Saini K.S. Novel advances in cytochrome P450 research. *Drug Discov. Today.* 2011;16(17-18):793-799. DOI: 10.1016/j.drudis.2011.08.003. PMID: 21864709.
8. Pang B., Mao H., Wang J., Yang W. MiR-185-5p suppresses acute myeloid leukemia by inhibiting GPX1. *Microvasc. Res.* 2022;140:104296. DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104296. PMID: 34863990.

9. Zhang W., Zhu Y., Chen J. et al. Mechanisms of miR-128-3p in inhibiting osteoblast differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stromal cells // *Mol. Med. Rep.* 2020;22(6):5041-5052. DOI: 10.3892/mmr.2020.11600. PMID: 33174052. PMCID: PMC7646956.
10. Umezu T., Tsuneyama K., Kanekura K. et al. Comprehensive analysis of liver and blood miRNA in precancerous conditions // *Sci. Rep.* 2020;10(1):21766. DOI: 10.1038/s41598-020-78500-1. PMID: 33303811. PMCID: PMC7728755.
11. Yan Z., Guo Y., Wang Y. et al. MicroRNA profiles of BMSCs induced into osteoblasts with osteoinductive medium // *Exp. Ther. Med.* 2018;15(3):2589-2596. DOI: 10.3892/etm.2018.5723. PMID: 29456662. PMCID: PMC5795604.
12. Di Lisio L., Sánchez-Beato M., Gómez-López G. et al. MicroRNA signatures in B-cell lymphomas // *Blood Cancer J.* 2012;2:e57.
13. Кобиллов О.Р. Обоснование и принципы коррекции гематологической токсичности полихимиотерапии злокачественных опухолей (обзор литературы) // *Вестник науки и образования.* 2019;17(71):6872. DOI: 10.24411/2312-8089-2019-11703.
14. Skoetz N., Will A., Monsef I. et al. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;5(5):CD007941. DOI: 10.1002/14651858.CD007941.pub3. PMID: 28541603; PMCID: PMC6481581.
15. Филатова Л.В., Плотникова А.А., Гершанович М.Л., Семиглазова Т.Ю. Эффективность и токсичность программ МОРР, АВВД, BEACOPP-базовый у первичных больных с лимфомой Ходжкина с неблагоприятным прогнозом // *Вопросы онкологии.* 2013;59(2):59-65.
16. Ono R., Yoshioka Y., Furukawa Y. et al. Novel hepatotoxicity biomarkers of extracellular vesicle (EV)-associated miRNAs induced by CCl₄ // *Toxicol. Rep.* 2020;7:685-692. DOI: 10.1016/j.toxrep.2020.05.002. PMID: 32528856; PMCID: PMC7283084.
17. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018;9:402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402. PMID: 30123182. PMCID: PMC6085463.
18. Jang J.H., Lee T.J. The role of microRNAs in cell death pathways // *Yeungnam Univ. J. Med.* 2021;38(2):107-117. DOI: 10.12701/yujm.2020.00836. PMID: 33435638 PMCID: PMC8016624
19. Calin G.A., Sevignani C., Dumitru C.D. et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101(9):2999-3004. DOI: 10.1073/pnas.0307323101. PMID: 14973191. PMCID: PMC365734.
20. Navarro A., Gaya A., Martinez A. et al. MicroRNA expression profiling in classic Hodgkin lymphoma // *Blood.* 2008;111(5):2825-2832. DOI: 10.1182/blood-2007-06-096784. PMID: 18089852.
21. Paydas S., Acikalin A., Ergin M. et al. Micro-RNA (miRNA) profile in Hodgkin lymphoma: association between clinical and pathological variables // *Med.*
9. Zhang W., Zhu Y., Chen J. et al. Mechanisms of miR-128-3p in inhibiting osteoblast differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Mol. Med. Rep.* 2020;22(6):5041-5052. DOI: 10.3892/mmr.2020.11600. PMID: 33174052. PMCID: PMC7646956.
10. Umezu T., Tsuneyama K., Kanekura K. et al. Comprehensive analysis of liver and blood miRNA in precancerous conditions. *Sci. Rep.* 2020;10(1):21766. DOI: 10.1038/s41598-020-78500-1. PMID: 33303811. PMCID: PMC7728755.
11. Yan Z., Guo Y., Wang Y. et al. MicroRNA profiles of BMSCs induced into osteoblasts with osteoinductive medium. *Exp. Ther. Med.* 2018;15(3):2589-2596. DOI: 10.3892/etm.2018.5723. PMID: 29456662. PMCID: PMC5795604.
12. Di Lisio L., Sánchez-Beato M., Gómez-López G. et al. MicroRNA signatures in B-cell lymphomas. *Blood Cancer J.* 2012;2:e57.
13. Kobilov O.R. Substantiation and principles of correction of hematological toxicity of polychemotherapy of malignant tumors (review of literature). *Herald of Science and Education.* 2019;17(71):6872. DOI: 10.24411/2312-8089-2019-11703. (In Russ.)
14. Skoetz N., Will A., Monsef I. et al. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;5(5):CD007941. DOI: 10.1002/14651858.CD007941.pub3. PMID: 28541603; PMCID: PMC6481581.
15. Filatova L.V., Plotnikova A.A., Gershanovich M.L., Semiglazova T.Yu. The efficacy and toxicity of programs MOPP, ABVD, BEACOPP-baseline in primary Hodgkin's lymphoma patients with a poor prognosis. *Problems in Oncology.* 2013;59(2):59-65. (In Russ.)
16. Ono R., Yoshioka Y., Furukawa Y. et al. Novel hepatotoxicity biomarkers of extracellular vesicle (EV)-associated miRNAs induced by CCl₄. *Toxicol. Rep.* 2020;7:685-692. DOI: 10.1016/j.toxrep.2020.05.002. PMID: 32528856; PMCID: PMC7283084.
17. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018;9:402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402. PMID: 30123182. PMCID: PMC6085463.
18. Jang J.H., Lee T.J. The role of microRNAs in cell death pathways. *Yeungnam Univ. J. Med.* 2021;38(2):107-117. DOI: 10.12701/yujm.2020.00836. PMID: 33435638 PMCID: PMC8016624
19. Calin G.A., Sevignani C., Dumitru C.D. et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101(9):2999-3004. DOI: 10.1073/pnas.0307323101. PMID: 14973191. PMCID: PMC365734.
20. Navarro A., Gaya A., Martinez A. et al. MicroRNA expression profiling in classic Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2008;111(5):2825-2832. DOI: 10.1182/blood-2007-06-096784. PMID: 18089852.
21. Paydas S., Acikalin A., Ergin M. et al. Micro-RNA (miRNA) profile in Hodgkin lymphoma: association between clinical and pathological variables. *Med.*

- Oncol. 2016;33(4):34. DOI: 10.1007/s12032-016-0749-5. PMID: 26951445.
22. Özdemir Z.C., Düzenli Kar Y., Bör Ö. Whole blood miR-210, miR-122, miR-223 expression levels and their relationship with iron status parameters and hypercoagulability indices in children with iron deficiency anemia // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2021;43(3):e328-e335. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002127. PMID: 33710119.
 23. Li N., Liu L., Liu Y. et al. miR-144-3p suppresses osteogenic differentiation of BMSCs from patients with aplastic anemia through repression of TET2 // Mol. Ther. Nucleic. Acids. 2020;19:619-626. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.12.017. PMID: 31945725. PMCID: PMC6965517.
 24. Yu Z., Chen C., Xiao Y. et al. Abnormal miR-214/A20 expression might play a role in T cell activation in patients with aplastic anemia // Blood Sci. 2020;2(3):100-105. DOI: 10.1097/BS9.0000000000000053. PMID: 35402824. PMCID: PMC8974947.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шебуняева Яна Юрьевна – аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; врач-гематолог гематологического отделения с блоком асептических палат ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

Веряскина Юлия Андреевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук; научный сотрудник лаборатории геномной инженерии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия.

Титов Сергей Евгеньевич – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Войтко Мария Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Жимулев Игорь Федорович – д-р биол. наук, заведующий лабораторией молекулярной цитогенетики ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Поспелова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Yana Y. Shebunyaeva – Post-graduate student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University; Hematologist, Department of Hematology with Aseptic Wards, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

Yulia A. Veryaskina – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Sergey E. Titov – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Maria S. Voytko – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Igor F. Zhimulev – Dr. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of Molecular Cytogenetics, Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Tatyana I. Pospelova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Особенности течения новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у детей в амбулаторных условиях

Т.В. Карцева¹, Л.М. Панасенко¹, Ж.В. Нефёдова¹, Д.А. Оладеле¹, Е.В. Кармазина¹, И.М. Митрофанов¹, Н.А. Федорова², Д.В. Елисеева¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 4 им. В.С. Гераськова», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Появление новых штаммов вируса SARS-CoV-2 и рост числа заболевших по всему миру требует дальнейшего изучения эпидемиологии, клинических особенностей течения и осложнений данного заболевания.

Ц е л ь . Выявление особенностей распространения, клинической картины и значимости клинических проявлений новой коронавирусной инфекции у амбулаторных пациентов.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведен анализ 387 амбулаторных карт детей с подтвержденной коронавирусной инфекцией (COVID-19) (группа 1), а также карт 9 детей, наблюдавшихся у кардиолога с экссудативным перикардитом, которые переболели ранее коронавирусной инфекцией либо получали положительные результаты экспресс-теста на коронавирусную инфекцию (2-я группа).

Р е з у л ь т а т ы . При выявлении возможных источников заражения было установлено, что от контактов в кругу семьи заразилась половина детей 1-й группы. У 345 детей (89.1 %) 1-й группы отмечался подъем температуры тела, незначительно выраженный общеинтоксикационный синдром – у 316 детей (81.7 %). Клинические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 81 (21 %) пациента, кожный синдром в виде экзантемы на туловище и конечностях – лишь у 20 (5 %) пациентов, геморрагический синдром в виде носовых кровотечений у 5 (1.3 %) пациентов. У пациентов 2-й группы отмечался более выраженный общетоксический синдром с преимущественным нейротоксическим эффектом.

З а к л ю ч е н и е . Чаще всего источником заражения COVID-19 для детей служил внутрисемейный контакт. Дети старшего возраста переносили инфекцию легче. Наиболее частыми проявлениями были лихорадка, непродуктивный кашель, появление признаков интоксикации (миалгии, тошнота, слабость). В общем анализе крови частыми изменениями были нейтропения с лимфоцитозом. Осложненное течение проявлялось у 9 детей с диагностированным экссудативным перикардитом.

Ключевые слова: педиатрия, COVID-19, клиника, осложнения, экссудативный перикардит.

Образец цитирования: Карцева Т.В., Панасенко Л.М., Нефёдова Ж.В., Оладеле Д.А., Кармазина Е.В., Митрофанов И.М., Федорова Н.А., Елисеева Д.В. Особенности течения новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у детей в амбулаторных условиях // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(2):67-79. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-67-79

Peculiarities of the course of a novel coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 in children in the outpatient settings

T.V. Kartseva¹, L.M. Panasenko¹, Zh.V. Nefedova¹, D.A. Oladele¹, E.V. Karmazina¹, I.M. Mitrofanov¹, N.A. Fedorova², D.V. Eliseeva¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Children's City Clinical Hospital No. 4 named after V.S. Geraskov, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . The emergence of new strains of the SARS-CoV-2 virus and an increase in the number of cases around the world requires further study of the epidemiology, clinical peculiarities of the course and complications of this disease.

Поступила в редакцию 31.10.2023
Прошла рецензирование 22.12.2023
Принята к публикации 15.01.2024

Автор, ответственный за переписку
Панасенко Людмила Михайловна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: plm-ngmu@mail.ru

Received 31.10.2023
Revised 22.12.2023
Accepted 15.01.2024

Corresponding author
Lyudmila M. Panasenko: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: plm-ngmu@mail.ru

A i m . Revealing the characteristic of spread, clinical picture and significance of clinical manifestations of a novel coronavirus infection in outpatients.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . An analysis was carried out of 387 outpatient records of children with confirmed coronavirus infection (COVID-19) (group 1), as well as records of 9 children followed-up by a cardiologist for pericarditis with effusion who had previously had coronavirus infection or positive results of a rapid test for coronavirus infection (group 2).

R e s u l t s . When identifying possible sources of infection, we have found that half of the children in group 1 became got infected through contacts with members of their family. In 345 children (89.1%) of group 1, a rise in body temperature was noted, and mild systemic intoxication syndromes were observed in 316 children (81.7%). Gastrointestinal manifestations had 81 (21%) patients, skin syndrome such as exanthema on the trunk and limbs – only 20 (5%) patients, hemorrhagic events such as nosebleeds – 5 (1.3%) patients. Patients of group 2 had more pronounced systemic intoxication with a predominant neurotoxic effect.

C o n c l u s i o n . The most common route of COVID-19 infection for children was intrafamilial transmission. Older children tolerated the infection more easily. The most common manifestations were fever, nonproductive cough, and signs of intoxication (myalgia, nausea, weakness). In complete blood count, neutropenia with lymphomonocytosis was a common finding. A complicated course occurred in 9 children with diagnosed pericarditis with effusion.

Keywords: pediatrics, COVID-19, clinical picture, complications, pericarditis with effusion.

Citation example: Kartseva T.V., Panasenkov L.M., Nefedova Zh.V., Oladele D.A., Karmazina E.V., Mitrofanov I.M., Fedorova N.A., Eliseeva D.V. Peculiarities of the course of a novel coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 in children in the outpatient settings. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(2):67-79. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-67-79

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день пандемия COVID-19 определяет необходимость изучения клинических особенностей, осложнений, внелегочных проявлений и долгосрочных последствий перенесенной инфекции у детей.

Коронавирусная инфекция (COVID-19) – потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2. Она включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих (постановление Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. № 66) [1].

С начала пандемии была отмечена смена различных штаммов SARS-CoV-2. Штамм Альфа выявили в октябре 2020 г. Он распространялся в полтора раза быстрее исходного варианта SARS-CoV-2, обнаруженного в Ухани (заразность штамма Альфа выше примерно на 60 %). Уровень летальности штамма Альфа в среднем на 59 % выше, чем у исходного варианта SARS-CoV-2. Основные клинические проявления характеризовались классическими симптомами: высокая температура, сухой кашель, снижение вкусовых ощущений [2].

Штамм Бета впервые был зафиксирован на территории Южной Африки в декабре 2020 г. Обладает более высокой контагиозностью и опас-

INTRODUCTION

Today, the COVID-19 pandemic determines the need to study the clinical features, complications, extrapulmonary manifestations and long-term consequences of the infection in children.

Coronavirus infection (COVID-19) is a potentially severe acute respiratory infection caused by the SARS-CoV-2 virus. It is included in the list of dangerous diseases (Resolution of the Government of the Russian Federation of January 31, 2020 No. 66) [1].

Since the beginning of the pandemic, a change in different variants of SARS-CoV-2 was registered. The Alpha variant was identified in October 2020. It spread one and a half times faster than the original variant of SARS-CoV-2 discovered in Wuhan (the Alpha variant is about 60% more infectious). The Alpha variant's fatality rate is on average 59% higher than that of the original variant of SARS-CoV-2. The main clinical manifestations were characterized by classic symptoms: high fever, dry cough, decreased taste sensation [2].

The Beta variant was first recorded in South Africa in December 2020. It is more contagious and dangerous compared to the original variant. The disease caused by this variant of the virus followed the pattern of acute respiratory infections and led to a number of severe complications, such as acute respi-

ностью по сравнению с обычным вариантом. Заболевание, вызванное данным штаммом вируса, протекало по типу острых респираторных инфекций и приводило к ряду тяжелых осложнений, таких как острая дыхательная недостаточность, острая сердечная недостаточность, тромбоэмболии [2].

Штамм Гамма был выявлен 6 января 2021 г. в Токио Институтом инфекционных болезней. Вирус также регистрировался на территории Бразилии. Данный штамм в три раза заразнее исходного варианта SARS-CoV-2. Вирус чаще поражал детей разного возраста и беременных женщин, чем исходный вариант SARS-CoV-2. У детей клиника заболевания схожа с клиническими проявлениями гриппа и гриппоподобных заболеваний [2].

Штамм Дельта с октября 2021 г. зарегистрирован на территории Российской Федерации. Минздрав Индии назвал три отличительных признака мутировавшего варианта штамма Дельта – Дельта плюс: повышенная контагиозность, усиленная способность связываться с рецепторами клеток легких и потенциальная устойчивость к терапии моноклональными антителами. Индийский штамм коронавируса легче и быстрее передавался. Среди характерных отличительных признаков течения средней тяжести штамма выделяли следующие: боли в суставах, сильные боли в животе, тошнота, рвота, лихорадка, потеря слуха, спутанность сознания, гангрена [2].

В ноябре 2021 г. штамм Омикрон выявлен в Ботсване и Южно-Африканской Республике. По данным ВОЗ заболевание протекало легче, но этот штамм отличался большей контагиозностью по сравнению со штаммом Дельта. Согласно данным литературы у детей различных возрастных групп появлялись симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): тошнота, рвота, жидкий стул [2, 3]. По данным лабораторных исследований штамм Омикрон реже проникал в легкие и чаще поражал носоглотку, в связи с этим он легче передавался воздушно-капельным путем. При этом количество летальных исходов оставалось на прежнем уровне — смертность от омикрона находилась на уровне 0.1–0.2 % от числа заболевших [4].

По имеющейся статистике клинически COVID-19 у детей протекает легче, с менее выраженной клинической симптоматикой, чем у взрослых, что, однако, не исключает случаев тяжелого течения. Подавляющее большинство всех описанных случаев заболевания у детей свя-

зано с респираторной недостаточностью, острой сердечной недостаточностью и тромбоэмболией [2].

The Gamma variant was identified on January 6, 2021 in Tokyo by the Institute of Infectious Diseases. The virus has also been registered in Brazil. This variant is three times more contagious than the original variant of SARS-CoV-2. The virus more often affected children of different ages and pregnant women than the original variant of SARS-CoV-2. In children, the clinical manifestations of the disease are similar to the clinical manifestations of influenza and influenza-like diseases [2].

The Delta variant has been registered in the Russian Federation since October 2021. The Indian Ministry of Health named three distinctive features of the mutated variant of the Delta variant – Delta Plus: increased contagiousness, enhanced ability to bind to lung cell receptors and potential resistance to monoclonal antibody therapy. The Indian variant of coronavirus was more easily and quickly transmitted. Among the distinctive signs of a moderate Delta Plus infection were the following: joint pain, severe abdominal pain, nausea, vomiting, fever, hearing loss, mental confusion, gangrene [2].

In November 2021, the Omicron variant was identified in Botswana and the Republic of South Africa. According to WHO, the disease was milder, but this variant was more contagious compared to the Delta one. According to the literature, children of various age groups developed gastrointestinal symptoms: nausea, vomiting, loose stools [2, 3]. According to laboratory investigations, the Omicron variant penetrated less often into the lungs and more often affected the nasopharynx, and therefore it was more easily transmitted via airborne droplets. At the same time, the number of deaths remained at the same level – mortality from Omicron was at a level of 0.1–0.2% [4].

According to the statistical data available, the clinical course of COVID-19 in children is milder, with less pronounced clinical symptoms than in adults, which, however, does not exclude cases of severe disease. The vast majority of all described cases of the disease in children are due to the contacts with infected adults. The most common symptoms in children are fever and cough, and some experience loss of smell and taste sensations. In 2021, cases with gastrointestinal tract damage, manifested by diarrhea, vomiting, and abdominal pain, have become frequent [3]. In children under one year of age, COVID-19 often manifests itself as pronounced prostration, refusal to eat, fever, and in some cases lacks catarrhal symptoms [5].

зано с контактами с заболевшими взрослыми. Наиболее распространенные симптомы у детей: лихорадка и кашель, у части встречается утрата обоняния и вкусовых ощущений. В 2021 г. нередкими стали случаи с поражением ЖКТ, проявляющиеся диареей, рвотой, болями в животе [3]. У детей до года COVID-19 чаще проявляется выраженной вялостью, отказом от пищи, лихорадкой, в некоторых случаях без катаральных явлений [5].

По данным метаанализа, в который были включены 9335 детей из 31 страны, средняя доля бессимптомного течения составила 13 % [5]. Среди детей с клиническими проявлениями встречались следующие симптомы: лихорадка (63 %), кашель (34 %), тошнота и рвота (20 %), диарея (20 %), одышка (18 %), насморк (17 %), сыпь (1 %), астения (16 %), боли в животе (15 %), неврологические симптомы (12 %), конъюнктивит (11 %) и фарингит (9 %) [5].

На сегодняшний день важным является изучение постковидных осложнений, одним из которых является экссудативный перикардит. Согласно литературным данным, экссудативный перикардит как осложнение COVID-19 изучен мало, в связи с этим существует необходимость выявления особенностей клинической картины данного состояния и диспансерного наблюдения в отдаленном периоде после инфицирования SARS-CoV-2 в детской популяции.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании результатов практической работы медицинской организации первичного медико-санитарного звена в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции выявить особенности ее распространения и клинической картины у пациентов детского возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 387 амбулаторных карт пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией (COVID-19) (1-я группа), наблюдавшихся в ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 25», ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 4 им. В.С. Гераськова», ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 6» (183 мальчика (47,3 %, 95% доверительный интервал (ДИ) 42,3–52,3), 204 девочки (52,7 %, 95% ДИ 47,7–57,7) в период 2020–2022 гг. Также изучены амбулаторные карты 9 детей (2-я группа), наблюдавшихся у кардиолога с экссудативным перикардитом, которые ранее переболели коронавирусной

инфекцией. Согласно мета-анализу, включившему 9335 детей из 31 страны, средняя пропорция бессимптомных случаев составила 13% [5]. Среди детей с клиническими проявлениями, следующие симптомы возникли: лихорадка (63%), кашель (34%), тошнота и рвота (20%), диарея (20%), одышка (18%), насморк (17%), сыпь (1%), астения (16%), боли в животе (15%), неврологические симптомы (12%), конъюнктивит (11%) и фарингит (9%) [5].

Сегодня, это важно для изучения постковидных осложнений, одним из которых является перикардит с выпотом. Согласно литературе, перикардит с выпотом как осложнение COVID-19 был мало изучен; следовательно, есть необходимость в выявлении особенностей клинической картины этого состояния, а также долгосрочное наблюдение после инфекции SARS-CoV-2 в педиатрической популяции.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основываясь на результатах рутинной работы в первичном звене здравоохранения в период пандемии новой коронавирусной инфекции, целью исследования является выявление особенностей ее распространения и клинической картины у педиатрических пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ 387 амбулаторных карт пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией (COVID-19) (группа 1), наблюдавшихся в Городской клинической больнице № 25, Детской городской клинической больнице № 4 им. В.С. Гераськова, Детской городской клинической больнице № 6 (183 мальчика (47,3%, 95% доверительный интервал (ДИ) 42,3–52,3), 204 девочки (52,7%, 95% ДИ 47,7–57,7) в период 2020–2022 гг. Также изучены амбулаторные карты 9 детей (группа 2), наблюдавшихся у кардиолога с перикардитом с выпотом, ранее переболевших коронавирусной инфекцией.

Возрастная структура группы 1: дети до 1 года – 44 пациента (11,4%, 95% ДИ 8,2–14,5), от 1 до 3 лет – 110 пациентов (28,4%, 95% ДИ 23,9–32,9), от 4 до 7 лет – 90 пациентов (23,3%, 95% ДИ 19,0–27,5), от 8 до 10 лет – 68 пациентов (17,6%, 95% ДИ 13,8–21,4), старше 10 лет – 75 пациентов (19,4%, 95% ДИ 15,4–23,3).

Все дети наблюдались на дому врачами из COVID-команды. Визиты к пациентам с подтвержденной коронавирусной инфекцией (COVID-19), а также к пациентам с респираторными симптомами, осуществлялись в средствах индивидуальной защиты. Семьи пациентов с лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией (COVID-19) находились на карантине. Исследование и лечение детей проводилось

инфекцией либо получали положительные результаты экспресс-теста на коронавирусную инфекцию.

Возрастная структура 1-й группы: дети до года – 44 (11.4 %, 95% ДИ 8.2–14.5) чел., от 1 года до 3 лет – 110 (28.4 %, 95 % ДИ 23.9–32.9) чел., от 4 до 7 лет – 90 (23.3 %, 95% ДИ 19.0–27.5) чел., от 8 до 10 лет – 68 (17.6 %, 95 % ДИ 13.8–21.4) чел., старше 10 лет – 75 (19.4 %, 95% ДИ 15.4–23.3) чел.

Все дети наблюдались на дому врачами ковидной бригады. Выезд к пациентам с подтвержденной коронавирусной инфекцией (COVID-19), а также ко всем больным с катаральными симптомами осуществлялся в средствах индивидуальной защиты. Семьи с лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией (COVID-19) соблюдали режим самоизоляции. Обследование и лечение детей проводилось согласно клиническим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 12, 13.

Всем пациентам осуществлялся забор мазков из ротоглотки и носоглотки на ПНК к SARS-CoV-2, согласно действующим инструкциям, в 1, 11 и 13-й дни болезни в 100 % случаев, проводились общеклинические исследования.

Контроль состояния осуществлялся ежедневно: очно (визит на дом для осмотра и забора биоматериала) либо удаленно (телефонный контакт) с последующей фиксацией в специально разработанном опросном листе. Опрос больных по телефону проводился по опросникам, включающим в себя вопросы об общем самочувствии, результатах самостоятельной термометрии утром и вечером, характере симптомов: заложенности носа, слабости, изменении обоняния и/или вкуса, головной боли, боли в горле, мышцах и суставах, нарушении аппетита, боли в животе, тошноты, рвоты, жидкого стула, высыпаний на коже, светобоязни.

Критерии включения в исследование: подтвержденный методом ПЦР диагноз COVID-19 у детей в возрасте от 0 до 17 лет 11 мес 29 дней.

Статистический анализ результатов проведен на персональном компьютере с использованием пакетов программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США), MS Excel 2010 (Microsoft, США). Частота представлена в процентах и 95% ДИ. При проведении сравнительного анализа использовался двусторонний вариант точного критерия Фишера (p). Уровень статистической значимости в исследовании был принят равным 5 % ($\alpha = 0.05$, $p \leq 0.05$).

accordance with the clinical guidelines “Prevention, Diagnosis and Treatment of a Novel Coronavirus Infection (COVID-19)”, version 12, 13.

Oropharyngeal and nasopharyngeal swabs for RNA of SARS-CoV-2 were taken from all patients, according to current recommendations, on the 1st, 11th and 13th days of illness in 100% of cases, and clinical examination was carried out.

The condition was monitored daily: face-to-face (home visit for examination and collection of biomaterial) or distantly (telephone contact), followed by recording in a specially designed questionnaire. Patients were interviewed by phone using questionnaires that included questions about overall health, the parameters of self-measured body temperature in the morning and evening, the set of signs: nasal congestion, weakness, changes in smell and/or taste sensations, headache, sore throat, muscle and joint pain, appetite disorders, abdominal pain, nausea, vomiting, loose stools, skin rashes, photophobia.

Inclusion criteria are: diagnosis of COVID-19 confirmed by PCR in children aged 0 to 17 years 11 months 29 days.

Statistical analysis of the results was carried out on a personal computer using STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., USA), MS Excel 2010 (Microsoft, USA) software. Rates are presented as percentages and 95% CI. When conducting a comparative analysis, the two-sided Fisher's exact test (p) was used. The level of statistical significance in the study was set at 5% ($\alpha = 0.05$, $p \leq 0.05$).

RESULTS

When identifying possible sources of infection of children with COVID-19, it was found that 203 people became infected in their families (52.4%, 95% CI 47.5–57.4) via intrafamilial contacts – 74 people (19.1%, 95% CI 15.2–23.0), 110 people (28.4%, 95% CI 23.9–32.9) were examined for symptoms of acute respiratory viral infection (ARVI) (no apparent contact). There were 271 children attending kindergarten or school (70.0%, 95% CI 65.5–74.6).

The most common symptoms in children were fever, nonproductive cough, and signs of intoxication (myalgia, nausea, weakness). Some had sore throat, nasal congestion, gastrointestinal symptoms (abdominal pain, diarrhea, vomiting), and COVID toes and fingers.

345 children (89.1%, 95% CI 86.0–92.2) had a rise in body temperature. Of these, in 140 children (36.2%, 95% CI 31.4–41.0) temperature rose to 37.0–37.9°C, in 108 children (27.9%, 95% CI 23.4–32.4) – to 38.0–38.9°C, in 97 children (25.1 %, 95% CI 20.7–29.4) – up to 39.0°C and above. 42 people

РЕЗУЛЬТАТЫ

При выявлении возможных источников заражения детей с COVID-19 было установлено, что от родственников заразились 203 чел. (52.4 %, 95% ДИ 47.5–57.4), от контактов вне семьи – 74 чел. (19.1 %, 95% ДИ 15.2–23.0), 110 человек (28.4 %, 95% ДИ 23.9–32.9) были обследованы по поводу симптомов острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) (отсутствие видимого контакта). Организованных детей было 271 чел. (70.0 %, 95% ДИ 65.5–74.6).

Наиболее частыми симптомами у детей являлись повышение температуры тела, непродуктивный кашель, появление признаков интоксикации (миалгии, тошнота, слабость). У некоторых отмечались боль в горле, заложенность носа, симптомы поражения ЖКТ (боли в животе, диарея, рвота), симптом «отмороженных пальцев».

У 345 детей (89.1 %, 95% ДИ 86.0–92.2) наблюдался подъем температуры тела. Из них у 140 детей (36.2 %, 95% ДИ 31.4–41.0) температура повышалась до 37.0–37.9 °С, у 108 детей (27.9 %, 95% ДИ 23.4–32.4) – до 38.0–38.9 °С, у 97 детей (25.1 %, 95% ДИ 20.7–29.4) – до 39.0 °С и выше. У 42 чел. (10.9 %, 95% ДИ 7.8–14.0) температура оставалась в пределах нормальных значений (рис. 1). Длительность лихорадочного периода варьировала: у 30 детей температура нормализовалась в первые сутки (7.8 %, 95% ДИ 5.1–10.4), у 45 – на вторые сутки (11.6 %, 95% ДИ 8.4–14.8), у 80 – на третьи сутки (20.7 %, 95% ДИ 16.6–24.7), на четвертые сутки – у 110 (28.4 %, 95% ДИ 23.9–32.9), на пятые сутки – у 20 (5.2 %, 95% ДИ 3.0–7.4), на шестые сутки – у 7 (1.8 %, 95% ДИ 0.5–3.1),

(10.9%, 95% CI 7.8–14.0) had normal temperature (Fig. 1). Duration of the febrile period varied: in 30 children temperature normalized on the first day (7.8%, 95% CI 5.1–10.4), in 45 – on the second day (11.6%, 95% CI 8.4–14.8), in 80 – on the third day (20.7%, 95% CI 16.6–24.7), on the fourth day – in 110 (28.4%, 95% CI 23.9–32.9), on the fifth day – in 20 (5.2%, 95% CI 3.0–7.4), on the sixth day – in 7 (1.8%, 95% CI 0.5–3.1), on the seventh day – in 20 (5.1%, 95% CI 2.9–7.3), on the eighth day – in 20 (5.1%, 95% CI 2.9–7.3), on the ninth day – in 6 (1.5%, 95% CI 0.3–2.8), on the tenth day – in 7 children.

In addition to high temperature, the following clinical symptoms were observed that are presented below.

Systemic intoxication was detected in 316 children (81.7%, 95% CI 77.8–85.5), which manifested itself by weakness – in 212 people (54.81%, 95% CI 49.8–59.7, mainly in preschoolers and schoolchildren, $p < 0.0001$); myalgia – in 22 people (5.7%, 95% CI 3.4–8.0, main group – children from 8 to 10 years old, $p < 0.0001$); headache – in 75 people (19.4%, 95% CI 15.4–23.3, mostly children over 10 years old, $p < 0.0001$); stiff neck – in 7 people (1.8%, 95% CI 0.5–3.1).

In Fig. 2 we present the main clinical manifestations in the upper respiratory tract in children with COVID-19.

Patients had such clinical manifestations as rhinitis – in 215 people (55.6%, 95% CI 50.6–60.5, children from 1 year to 3 years, $p < 0.0001$), nasal congestion – in 93 people (24.0%, 95% CI 19.8–28.3, main part – infants and young children, $p < 0.0001$), anosmia – in 34 people (8.8%, 95% CI 6.0–11.6, mainly children over 10 years old, $p < 0.0001$), sneezing – in 180 people (46.5%, 95% CI 41.5–51.5),

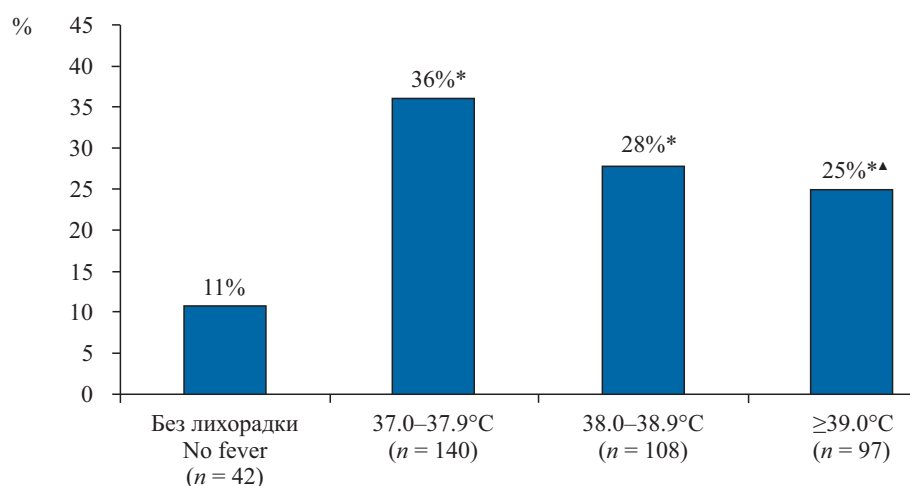


Рис. 1. Распределение пациентов с COVID-19 в зависимости от уровня лихорадки (* $p < 0.0001$ по сравнению с группой без лихорадки; Δ $p = 0.0011$ по сравнению с группой с субфебрильной температурой)

Fig. 1. Distribution of patients with COVID-19 depending on values of fever level

(* $p < 0.0001$ compared with the group without fever; Δ $p = 0.0011$ compared with the group with low-grade fever)

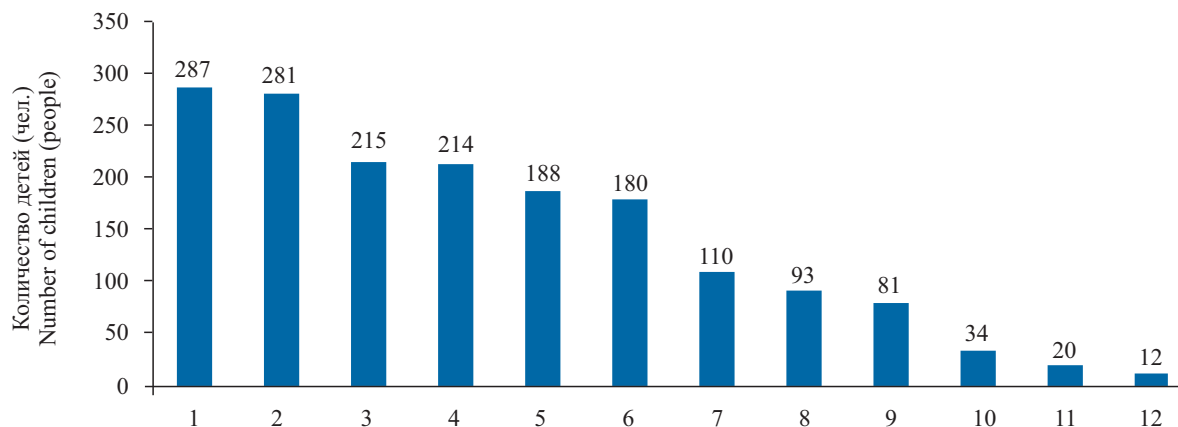


Рис. 2. Клинические проявления у детей с коронавирусной инфекцией (1 – першение в горле; 2 – сухой кашель; 3 – ринит; 4 – бронхообструктивный синдром; 5 – боль в горле; 6 – чихание; 7 – гиперемия задней стенки глотки; 8 – заложенность носа; 9 – поражение желудочно-кишечного тракта; 10 – anosmia; 11 – кожный синдром; 12 – геморрагический синдром)

Fig. 2. Clinical manifestations in children with coronavirus infection (1 – throat irritation; 2 – dry cough; 3 – rhinitis; 4 – wheezing; 5 – sore throat; 6 – sneezing; 7 – hyperemia of the posterior pharyngeal wall; 8 – nasal congestion; 9 – gastrointestinal tract involvement; 10 – anosmia; 11 – skin syndrome; 12 – nosebleeds)

на седьмые сутки – у 20 (5.1 %, 95% ДИ 2.9–7.3), на восьмые сутки – у 20 (5.1 %, 95% ДИ 2.9–7.3), на девятые сутки – у 6 (1.5 %, 95% ДИ 0.3–2.8), на десятые сутки – у 7 детей.

Помимо повышения температуры, наблюдались следующие клинические симптомы, которые представлены ниже.

Общетоксикационный синдром выявлен у 316 детей (81.7 %, 95% ДИ 77.8–85.5), который проявлялся: слабостью – у 212 чел. (54.81 %, 95% ДИ 49.8–59.7, в основном у дошкольников и школьников, $p < 0.0001$), миалгиями – у 22 чел. (5.7 %, 95% ДИ 3.4–8.0, основная группа – дети от 8 до 10 лет, $p < 0.0001$), головной болью – у 75 чел. (19.4 %, 95% ДИ 15.4–23.3, в большинстве случаев у детей старше 10 лет, $p < 0.0001$), ригидностью затылочных мышц – у 7 чел. (1.8 %, 95% ДИ 0.5–3.1).

На рис. 2 представлены основные клинические проявления со стороны верхних дыхательных путей у детей с COVID-19.

У пациентов наблюдались такие клинические проявления, как ринит – у 215 чел. (55.6 %, 95% ДИ 50.6–60.5, дети от 1 года до 3 лет, $p < 0.0001$), заложенность носа – у 93 чел. (24.0 %, 95% ДИ 19.8–28.3, основная часть – дети грудного и раннего возраста, $p < 0.0001$), anosmia – у 34 чел. (8.8 %, 95% ДИ 6.0–11.6, в основном дети старше 10 лет, $p < 0.0001$), чихание – у 180 чел. (46.5 %, 95% ДИ 41.5–51.5), першение в горле – у 287 чел. (74.2 %, 95% ДИ 69.8–78.5), боль в горле – у 188 чел. (48.6 %, 95% ДИ 43.6–53.6), гиперемия задней стенки глотки – у 110 чел. (28.4 %, 95% ДИ 23.9–32.9), сухой кашель – у 241 чел. (62.3 %, 95%

throat irritation – in 287 people (74.2%, 95% CI 69.8–78.5), sore throat – in 188 people (48.6%, 95% CI 43.6–53.6), hyperemia of the posterior pharyngeal wall – in 110 people (28.4%, 95% CI 23.9–32.9), dry cough – in 241 people (62.3%, 95% CI 57.4–67.1), wheezing – in 114 people (29%, 95% CI 24.9–34.0).

Such skin manifestations as polymorphic exanthema on the trunk and extremities were observed in 20 children (5.2%, 95% CI 3.0–7.4).

Hemorrhagic manifestations such as nosebleeds were observed in 5 people (1.3%, 95% CI 0.2–2.4), and COVID toes and fingers – in 7 people (1.8%, 95% CI 0.5–3.1).

Based on the analysis of outpatient records, we found that 81 children with coronavirus infection had gastrointestinal symptoms (20.9%, 95% CI 16.9–25.0), among them nausea – in 33 people (8.5%, 95% CI 5.7–11.3, mostly in children from 4 to 7 years old, $p < 0.0001$), abdominal pain – in 7 (1.8%, 95% CI 0.5–3.1), vomiting – in 18 (4.7%, 95% CI 2.6–6.7), diarrhea – in 25 people (6.5%, 95% CI 4.0–8.9, mostly in the 8 to 10 year group, $p < 0.0001$).

Nasal congestion and anosmia mainly appeared at the onset of the disease and persisted for 3.1 ± 1.7 days.

On average, all clinical manifestations persisted for up to 8.2 ± 1.8 days. 38 children were asymptomatic (9.8%, 95% CI 6.9–12.8; older children, $p < 0.0001$). Severe course with pneumonia was observed in two children (0.5%, 95% CI 0–1.2).

Complete blood count was performed in all children (100%) at the onset of the disease. Reference values for the studied parameters: neutrophils $1.85–6.72 \cdot 10^9/l$ and lymphocytes $0.8–4.0 \cdot 10^9/l$ depend-

ДИ 57.4–671), бронхообструктивный синдром – у 114 чел. (29 %, 95% ДИ 24.9–34.0).

Кожный синдром в виде полиморфной экзантемы на туловище и конечностях отмечался у 20 детей (5.2 %, 95 % ДИ 3.0–7.4).

Проявления геморрагического синдрома в виде носовых кровотечений наблюдались у 5 чел. (1.3 %, 95 % ДИ 0.2–2.4) и симптома «отмороженных пальцев» – у 7 чел. (1.8 %, 95% ДИ 0.5–3.1).

На основании анализа данных амбулаторных карт нами выявлено, что у детей с коронавирусной инфекцией симптомы поражения ЖКТ были у 81 чел. (20.9 %, 95% ДИ 16.9–25.0), среди них тошнота – у 33 чел. (8.5 %, 95% ДИ 5.7–11.3, большая часть – дети от 4 до 7 лет, $p < 0.0001$), боли в животе – у 7 чел. (1.8 %, 95. % ДИ 0.5–3.1), рвота – у 18 чел. (4.7 %, 95 % ДИ 2.6–6.7), диарея – у 25 чел. (6.5 %, 95 % ДИ 4.0–8.9, в основном в группе от 8 до 10 лет, $p < 0.0001$).

Заложенность носа, аносмия в основном проявлялась в начале заболевания и сохранялась в течение 3.1 ± 1.7 дня.

В среднем все клинические проявления сохранялись до 8.2 ± 1.8 дня. Бессимптомно перенесли инфекцию 38 детей (9.8 %, 95% ДИ 6.9–12.8; дети старшего возраста, $p < 0.0001$). Тяжелое течение с пневмонией наблюдалось у двух детей (0.5 %, 95% ДИ 0–1.2).

Всем детям (100 %) в начале заболевания был проведен общий анализ крови. Нормативные значения для исследованных показателей: нейтрофилы $1.85\text{--}6.72 \cdot 10^9/\text{л}$ и лимфоциты $0.8\text{--}4.0 \cdot 10^9/\text{л}$ в зависимости от возрастных изменений, моноциты $0.12\text{--}1.2 \cdot 10^9/\text{л}$, эозинофилы $0.04\text{--}0.48 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты $150\text{--}400 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ по Панченкову до 10 мм/ч. Нейтропения с лимфоцитозом выявлена у 170 детей (43.9 %, 95% ДИ 39.0–48.9), тромбоцитоз – у 96 (24.8 %, 95% ДИ 20.5–29.1), эозинофилия – у 36 (9.3 %, 95% ДИ 6.4–12.2), моноцитоз – у 380 (98.2 %, 95% ДИ 96.9–99.5), ускорение СОЭ в 1.5–2 раза – у 150 (38.8 %, 95% ДИ 33.9–43.6). Показатели гемограммы были в пределах возрастной нормы у 27 исследуемых (7.0 %, 95% ДИ 4.4–9.5).

Нами было проанализировано 9 амбулаторных карт детей (5 мальчиков и 4 девочки), наблюдавшихся у детского кардиолога поликлинического отделения ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 6», с подтвержденным диагнозом экссудативного перикардита, в возрасте от 10 мес до 6 лет и 6 мес (1 пациент грудного возраста, 7 пациентов дошкольного и 1 – дошкольного возраста). Шесть пациентов наблюдались ранее у кардиолога с диагнозом

in on age-related changes, monocytes $0.12\text{--}1.2 \cdot 10^9/\text{л}$, eosinophils $0.04\text{--}0.48 \cdot 10^9/\text{л}$, platelets $150\text{--}400 \cdot 10^9/\text{л}$, erythrocyte sedimentation rate (ESR) by the Panchenkov method up to 10 mm/h. Neutropenia with lymphocytosis was detected in 170 children (43.9%, 95% CI 39.0–48.9), thrombocytosis – in 96 (24.8%, 95% CI 20.5–29.1), eosinophilia – in 36 (9.3%, 95% CI 6.4–12.2), monocytosis – in 380 (98.2%, 95% CI 96.9–99.5), acceleration of ESR by 1.5–2 times – in 150 (38.8%, 95% CI 33.9–43.6). Hemogram values were within the age reference range in 27 subjects (7.0%, 95% CI 4.4–9.5).

We analyzed 9 outpatient records of children (5 boys and 4 girls) seen by a pediatric cardiologist of the outpatient department of the Children's City Clinical Hospital No. 6, with a confirmed diagnosis of pericarditis with effusion, aged from 10 months to 6 years and 6 months (1 baby, 7 toddlers and 1 preschooler). Six patients were previously followed-up by a cardiologist with a diagnosis of patent foramen ovale, hemodynamically insignificant, and 1 patient with a patent ductus arteriosus. In 6 patients, the diagnosis of coronavirus infection was confirmed by rapid testing, 3 patients were from the COVID-19 cluster and had viral infection in a history.

Diagnosis of pericarditis was made in the inpatient settings according to the Federal Clinical Recommendations for the Provision of Medical Care to Children with Pericarditis (Moscow, 2015) [6]. Laboratory data were evaluated for all children (complete blood count with extended leukocyte differential count, blood coagulation, blood biochemistry with detection of inflammatory markers – C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH), creatine phosphokinase (CPK), as well as Na, K, Mg, Ca). Clinical examination included chest X-ray in a standing position, electrocardiography (ECG), echocardiography, and Holter ECG monitoring. According to case histories, in pericarditis patients, the complaints appeared 2–4 weeks after COVID-19. The disease began with the temperature rising to low-grade levels in 6 patients (66%); 4 children (44%) complained of fatigue, and 1 patient (11%) – of shortness of breath. In 1 child, pericarditis was detected only after routine ultrasound screening. Our patients had no cardialgia. According to laboratory findings, complete blood count showed leukopenia with lymphomonocytosis and high ESR in 100% of cases. All patients had elevated biochemical markers: CRP – in 100% of cases (9 patients); CPK – in 43% (3 patients), from 307 to 503 U/l (reference values 174–300 U/l); LDH – insignificant in 86% (7 patients), from 207 to 232 U/l (reference values 90–200 U/l); 86% (7 patients) had hyperka-

«открытое овальное окно, гемодинамически незначимое» и 1 пациент – с открытым артериальным протоком. У 6 пациентов диагноз коронавирусной инфекции подтвержден в ходе экспресс-тестирования, 3 пациента были из очага COVID-19 и имели в анамнезе перенесенную вирусную инфекцию.

Диагностика перикардита проходила в условиях стационара на основании Федеральных клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям с перикардитами (Москва, 2015) [6]. Всем детям проводили оценку лабораторных данных (общий анализ крови с развернутой лейкограммой, свертываемость крови, биохимический анализ с показателями маркеров воспаления – С-реактивный белок (СРБ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинфосфокиназа (КФК), а также определение уровней Na, K, Mg, Ca). Инструментальное исследование включало рентгенографию органов грудной клетки в вертикальном положении, электрокардиографию (ЭКГ), ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ. По данным анамнеза заболевания у пациентов с перикардитами жалобы появлялись через 2–4 нед после перенесенного COVID-19. Заболевание начиналось с повышения температуры до субфебрильных цифр у 6 пациентов (66 %), на утомляемость жаловались 4 детей (44 %), на одышку – 1 пациент (11 %). У 1 ребенка перикардит выявлен только по результатам планового УЗИ-скрининга. У наших пациентов отсутствовали кардиалгии. По данным лабораторного исследования в общем анализе крови в 100 % случаях наблюдались лейкопения с лимфоцитозом, увеличение СОЭ. У всех пациентов были повышены биохимические маркеры: СРБ – в 100 % случаев (9 пациентов); КФК – в 43 % (3 пациента), от 307 до 503 ед./л (референсные значения 174–300 ед./л); ЛДГ – незначительно в 86 % (7 пациентов), от 207 до 232 ед./л (при норме 90–200 ед./л); у 86 % (7 пациентов) – гиперкалиемия от 5.3 до 5.9 ммоль/л (референсные значения 3.5–5.1 ммоль/л); фибриноген – в 86 % случаев (7 пациентов). У трех детей по данным рентгенографии и ЭхоКГ выявлена кардиомегалия. У всех пациентов по результатам ЭхоКГ – сепарация листков перикарда с наличием выпота в области верхушки и за полостью предсердия величиной от 5 до 16 мм, у 3 пациентов было впервые выявлено расширение полостей желудочков. У семилетнего ребенка диагностировано нарушение ритма по типу атриовентрикулярной блокады 2-й степени. Важно отметить, что после стационарного лечения у 2 пациентов (5 и 7 лет)

lemia from 5.3 to 5.9 mmol/l (reference values 3.5–5.1 mmol/l); fibrinogen – in 86% of cases (7 patients). In three children, radiography and echocardiography revealed cardiomegaly. According to the results of echocardiography, in all patients, there was separation of the pericardial layers with effusion around the apex and behind the atrium cavity ranging from 5 to 16 mm; in 3 patients, ventricular cavity dilatation was detected for the first time. A seven-year-old child was diagnosed with a rhythm disorder of the 2nd degree atrioventricular block type. It is important to note that after hospital treatment, in 2 patients (5 and 7 years old), the wave-like course of pericarditis took place.

When comparing children who had COVID-19 without complications with children whose course of COVID-19 was complicated by pericarditis with effusion, the following clinical and laboratory peculiarities were identified which had statistically significant differences in the incidence rate. One patient of group 2 had dyspnea (11.1%, 95% CI 0.0–31.6), which was statistically significantly higher ($p = 0.0227$) compared to group 1, where there were no cases (0.0%, 95% CI 0.0–0.0). Headache was reported twice as often ($p = 0.0192$) in patients of group 2 compared with group 1: 5 patients with pericarditis (55.6%, 95% CI 23.1–88.0) vs. 75 patients without pericarditis (19.4%, 95% CI 15.4–23.3). Both shortness of breath and headache incidence was compared in children during COVID-19, before the complications developed in patients of group 2. In general, this may indicate a more pronounced systemic intoxication with a predominant neurotoxic effect in patients with the subsequent development of exudative pericarditis. In patients without pericarditis, the symptoms were more local, associated with the respiratory system.

When analyzing the blood picture, we have found that neutropenia with lymphocytosis was present in almost every second patient (170 people) of the group without complications in the form of pericarditis (43.9%, 95% CI 39.0–48.9), while pericarditis group lacked such laboratory findings ($p = 0.0119$). On the contrary, almost everyone (380 people) in the group 1 had monocytosis (98.2%, 95% CI 96.9–99.5), and in the group with pericarditis it was absent ($p < 0.0001$). But in the COVID-19 group complicated by exudative pericarditis, leukopenia with lymphocytosis was in all patients, while the group without pericarditis had neither ($p < 0.0001$).

DISCUSSION

Based on the results of our study, it was found that the source of SARS-CoV-2 infection for children

наблюдался волнообразный характер течения экссудативного перикардита.

При сравнении детей, перенесших COVID-19 без осложнений, с детьми, у которых течение COVID-19 было осложнено экссудативным перикардитом, были выявлены следующие клинические и лабораторные особенности, имеющие статистически значимые отличия в частоте встречаемости. Одышка была у одного пациента 2-й группы (11.1 %, 95% ДИ 0.0–31.6), что было статистически значимо выше ($p = 0,0227$) по сравнению с 1-й группой, где не было ни одного случая (0.0 %, 95% ДИ 0.0–0.0). Головная боль отмечалась в два раза чаще ($p = 0,0192$) у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й: у 5 пациентов с перикардитом (55.6 %, 95% ДИ 23.1–88.0) по сравнению с 75 пациентами без перикардита (19.4 %, 95% ДИ 15.4–23.3). И одышка, и головная боль сравнивались у детей в течение COVID-19, еще до развития у пациентов 2-й группы осложнения. В целом это может указывать на более выраженный общетоксический синдром с преимущественным нейротоксическим эффектом у больных с последующим развитием экссудативного перикардита. У пациентов без развития перикардита симптоматика была более локальная, с поражением органов дыхательной системы.

При анализе гемограммы было выявлено, что нейтропения с лимфоцитозом зафиксирована почти у каждого второго больного (170 чел.) из группы без осложнения в виде экссудативного перикардита (43.9 %, 95% ДИ 39.0–48.9) при отсутствии этого лабораторного симптома в группе с перикардитом ($p = 0.0119$). Почти у каждого (380 чел.) в первой группе был выявлен моноцитоз (98.2 %, 95% ДИ 96.9–99.5) при отсутствии этого лабораторного симптома в группе с перикардитом ($p < 0.0001$). А в группе COVID-19, осложненного экссудативным перикардитом, у всех больных была обнаружена лейкопения с лимфоцитозом при отсутствии этого лабораторного симптома в группе без перикардита ($p < 0.0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного нами исследования было установлено, что источником заражения SARS-CoV-2 для детей чаще всего служил внутрисемейный контакт: от родственников заразились 203 чел. (52.4 %). Н.И. Брик и соавт. [7] также отмечают, что в большинстве случаев заражение вирусом осуществлялось в семейных кластерах.

Наиболее частыми проявлениями инфекции были лихорадка, непродуктивный кашель, появление признаков интоксикации (миалгии, тош-

most often was intrafamilial contact: 203 people became infected from relatives (52.4%). Brico et al. [7] also note that in most cases, infection with the virus occurred in family clusters.

The most common manifestations of the infection were fever, nonproductive cough, and signs of intoxication (myalgia, nausea, weakness). In 90% of children, the disease began with subfebrile and febrile temperature (mainly young children, $p < 0.0001$); in 2/3 of patients it persisted for up to 4 days. Throat irritation and sore throat, nasal congestion, and gastrointestinal symptoms (abdominal pain, diarrhea, vomiting) were found less often. In addition to the above mentioned clinical manifestations in children, Melekhina et al. [8] describe such common symptoms of the disease as anosmia, loss of taste sensations, and paroxysmal cough. Common manifestations in infants, both in our study and in other authors, were adynamia, refusal to eat when having high body temperature.

Older children recovered the infection more easily. The disease occurred with mild systemic intoxication: children over 10 years of age more often complained of weakness, myalgia, and moderate headaches ($p < 0.0001$). They also had a dry cough or sneezing, anosmia (8.8% in the group of patients over 10 years old) and gastrointestinal symptoms: diarrhea 1–3 times a day and abdominal pain, exanthema. 38 children (9.8%) were asymptomatic. According to Namazova-Baranova et al. [9], children tolerate coronavirus infection more easily and in most cases are asymptomatic; this is explained by the characteristics of their immunity, increased circulation of ACE2 in the plasma, which prevents virus from penetrating the cells, as well as more favorable condition of the mucous membranes of the upper respiratory tract.

In complete blood count, the most common changes were neutropenia with lymphomonocytosis (43.9%, 95% CI 39.0–48.9), almost everyone (380 patients) had monocytosis (98.2%, 95% CI 96.9–99.5). At the same time, in the COVID-19 group complicated by pericarditis, leukopenia with lymphocytosis was found in all patients, while laboratory findings in the group without pericarditis did not show such changes ($p < 0.0001$). According to Kokoreva et al. [10], children with COVID-19 predominantly had normal leukocyte count. In the older age group, leukocytosis was detected in 11.5%, and 6.6% of them – with left shift of band neutrophils. In children under one year of age, leukocytosis was not registered. Leukopenia up to $3.2 \cdot 10^9/l$ was observed in 8.2% of patients under 6 months of life and in 14.8% of children over one year ($p \geq 0.05$). Neutropenia was more often recorded – 18.4% and 11.5%; lymphopenia was

нота, слабость). У 90 % детей заболевание начиналось с повышения температуры до субфебрильных и фебрильных значений (в основном дети раннего возраста, $p < 0.0001$), у 2/3 пациентов она сохранялась до 4 дней. Реже встречались першение и боль в горле, затруднение носового дыхания, симптомы поражения ЖКТ (боли в животе, диарея, рвота). Помимо данных клинических проявлений у детей, Е.В. Мелехина и соавт. [8] описывают такие частые симптомы заболевания, как аносмия, потеря вкусовых ощущений, приступообразный кашель. Общими проявлениями у детей грудного возраста, как в нашем исследовании, так и у других авторов, были вялость, отказ от еды на фоне подъема температуры тела.

Дети старшего возраста переносили инфекцию легче. Заболевание протекало на фоне незначительно выраженного общеинтоксикационного синдрома: на слабость, миалгии, умеренные головные боли чаще жаловались дети старше 10 лет ($p < 0.0001$). У них же наблюдались сухой кашель или чихание, аносмия (в 8.8 % – в группе больных старше 10 лет) и симптомы поражения ЖКТ в виде диареи 1–3 раза в сутки и болей в животе, экзантема. Бессимптомно перенесли заболевание 38 детей (9.8 %). По данным Л.С. Намазовой-Барановой и соавт. [9] дети переносят коронавирусную инфекцию легче и в большинстве случаев бессимптомно, это объясняется особенностями иммунитета, повышенной циркуляцией ACE2 в плазме, что препятствует проникновению вируса в клетку, а также более благополучным состоянием слизистых верхних дыхательных путей.

В общем анализе крови самыми частыми изменениями были нейтропения с лимфоцитозом (43.9 %, 95% ДИ 39.0–48.9), почти у каждого (380 чел.) был выявлен моноцитоз (98.2 %, 95% ДИ 96.9–99.5). В то же время в группе COVID-19, осложненного экссудативным перикардитом, у всех пациентов была обнаружена лейкопения с лимфоцитозом при отсутствии этого лабораторного симптома в группе без перикардита ($p < 0.0001$). Согласно С.П. Кокоревой и соавт. [10], COVID-19 у детей преимущественно протекал с нормальным количеством лейкоцитов. В старшей возрастной группе лейкоцитоз выявлялся у 11.5 %, у 6.6 % из них с палочкоядерным сдвигом влево. У детей до года лейкоцитоза не зарегистрировано. Лейкопения максимально до $3.2 \cdot 10^9/\text{л}$ отмечалась у 8.2 % пациентов первых 6 мес жизни и у 14.8 % детей старше года ($p \geq 0.05$). Чаше регистрировалась нейтропения – 18.4 и 11.5 %, редко лимфопения – 6.1 и

rare – in 6.1% and 18%, respectively ($p \geq 0.05$). Besides, there is a description of a multisystem inflammatory syndrome in the literature, the critical form of which is accompanied by neutrophilic leukocytosis with lymphopenia [11].

A complicated course was observed in 9 children diagnosed with pericarditis with effusion who had coronavirus infection. Many authors also paid attention to the association between COVID-19 and pericarditis [12], in particular Martakova et al. who observed 6 children who had COVID-19 complicated by pericarditis with effusion. The development of symptoms of pericarditis with effusion in our study and in other authors 2–4 weeks after SARS-CoV-2 infection indicates that pericarditis with effusion may be a complication of post-COVID syndrome. Also, in one of the studies in which researchers explored this issue in the adult population, they have pointed that to date, colleagues from all over the world have gained experience in managing COVID-related myocarditis and thrombotic disorders, as well as long-term persistent pericarditis, indicating inflammation continues for several months after virus elimination [13].

CONCLUSION

The most common source of SARS-CoV-2 infection in children was intrafamilial contact. Older children tolerated the infection more easily. The most common manifestations were fever, nonproductive cough, and signs of intoxication (myalgia, nausea, weakness). In complete blood count, neutropenia with lymphomonocytosis were common findings. A complicated course occurred in 9 children with diagnosed pericarditis with effusion.

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

18 % соответственно ($p \geq 0.05$). Также в литературе встречается описание мультисистемного воспалительного синдрома, критическая форма которого сопровождается нейтрофильным лейкоцитозом с лимфопенией [11].

Осложненное течение отмечалось у 9 детей с диагностированным экссудативным перикардитом, переболевших коронавирусной инфекцией. На связь COVID-19 и экссудативного перикардита также обращали внимание многие другие авторы, в частности Н.А. Мартакова и соавт. [12], которые наблюдали 6 детей, перенесших COVID-19, осложненный экссудативным перикардитом. Развитие симптомов экссудативного перикардита в нашем исследовании

и в работах других авторов через 2–4 нед после инфицирования SARS-CoV-2 свидетельствует о том, что экссудативный перикардит может являться осложнением постковидного синдрома. Также в одной из работ, в которой исследователи занимались изучением данного вопроса у взрослого населения, указывается, что к настоящему времени у коллег со всего мира появился опыт ведения ковидного миокардита и тромботических нарушений, а также длительно персистирующего перикардита, свидетельствующего о том, что воспалительный процесс продолжается в течение нескольких месяцев после элиминации вирусной инфекции [13].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). URL: https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf (дата обращения: 24.09.2023).
2. Ионов С.Н., Бибяева М.В., Алексинская А.А. Сравнительный анализ штаммов COVID-19 (альфа, бета, гамма, дельта, омикрон, кракен) // Инновационные научные исследования. 2023;1-2(25):24–38. DOI: 10.5281/zenodo.7607838.
3. Гриневич В.Б., Ратникова А.К., Кашченко В.А., Ратников В.А. Клинические особенности течения COVID-19, гастроэнтерологические проявления заболевания // Медицинский вестник Башкортостана. 2021;16(5):76–86.
4. Campbell F., Archer B., Laurenson-Schafer H. et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021 // Euro Surveill. 2021; 26(24):2100509.
5. Irfan O., Muttalib F., Tang K. et al. Clinical characteristics, treatment and outcomes of pediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Arch. Dis. Child. 2021;106(5):440–448. DOI: 10.1136/archdischild-2020-321385.
6. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с перикардитами. М., 2015. URL: <https://www.vodkb.ru/wp-content/uploads/2017/03/perikar.pdf> (дата обращения: 24.09.2023).
7. Брико Н.И., Каграманян И.Н., Никифоров В.В. и др. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020;19(2):4–12.
8. Мелехина Е.В., Горелов А.В., Музыка А.Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года // Вопросы практической педиатрии. 2020;15(2):7–20.
9. Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020) // Педиатрическая фармакология. 2020;17(2):85–94. DOI: 10.15690/pf.v17i2.2094.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чаще всего источником заражения SARS-CoV-2 для детей служил внутрисемейный контакт. Дети старшего возраста переносили инфекцию легче. Наиболее частыми проявлениями были лихорадка, непродуктивный кашель, появление признаков интоксикации (миалгии, тошнота, слабость). В общем анализе крови частыми изменениями были нейтропения с лимфоцитозом. Осложненное течение проявлялось у 9 детей с диагностированным экссудативным перикардитом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a novel coronavirus infection (COVID-19). Version 15 (22.02.2022). URL: https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf (accessed 24.09.2023).
2. Ionov S.N., Bibyaeva M.V., Aleksinskaya A.A. Comparative analysis of COVID-19 strains (alpha, beta, gamma, delta, omicron, kraken). *Innovative Scientific Research*. 2023;1-2(25):24–38. DOI: 10.5281/zenodo.7607838. (In Russ.)
3. Grinevich V.B., Ratnikova A.K., Kashchenko V.A., Ratnikov V.A. Clinical features of the course of COVID-19, gastroenterological manifestations of the disease. *Bashkortostan Medical Journal*. 2021;16(5):76–86. (In Russ.)
4. Campbell F., Archer B., Laurenson-Schafer H. et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Euro Surveill*. 2021; 26(24):2100509.
5. Irfan O., Muttalib F., Tang K. et al. Clinical characteristics, treatment and outcomes of pediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child*. 2021;106(5):440–448. DOI: 10.1136/archdischild-2020-321385.
6. Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with pericarditis. Moscow, 2015. URL: <https://www.vodkb.ru/wp-content/uploads/2017/03/perikar.pdf> (accessed 24.09.2023).
7. Briko N.I., Kagramanyan I.N., Nikiforov V.V. et al. Pandemic COVID-19. Prevention measures in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(2):4–12. (In Russ.)
8. Melekhina E.V., Gorelov A.V., Muzyka A.D. Clinical characteristics of COVID-19 in children of different ages. Literature review as of April 2020. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(2):7–20. (In Russ.)
9. Namazova-Baranova L.S. Coronaviral infection (COVID-19) in children (situation on April 2020). *Pediatric Pharmacology*. 2020;17(2):85–94. DOI: 10.15690/pf.v17i2.2094. (In Russ.)
10. Kokoreva S.P., Kotlova V.B., Razuvaev O.A. Features of clinical manifestations of COVID-19 in chil-

10. Кокорева С.П., Котлова В.Б., Разуваев О.А. Особенности клинических проявлений COVID-19 у детей первого года жизни // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2023;24(2(92)):60-68. DOI: 10.18499/1990-472x-2023-24-2-60-68.
11. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д. и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2 // Педиатрическая фармакология. 2020;17(3):187-212. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123
12. Мартаков М.А., Русина Д.С., Безымянный А.С. и др. Ведение детей с экссудативным перикардитом после COVID-19 на поликлиническом этапе // Педиатрическая фармакология. 2022; 19(3):263-268. DOI: 10.15690/pf.v19i3.2436
13. Сукмарова З.Н., Саидова М.А., Овчинников Ю.В. Экссудативный перикардит в патогенезе нарушений ритма сердца при COVID-19: серия клинических случаев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(2):3021. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Карцева Татьяна Валерьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7007-1996.

Панасенко Людмила Михайловна – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9403-2892.

Нефедова Жанета Валерьевна – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-3195-5895.

Оладеле Дарья Александровна – ординатор кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Кармазина Екатерина Васильевна – ординатор кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Митрофанов Игорь Михайлович – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2032-9738.

Федорова Наталья Александровна – заведующий поликлиническим отделением, профилактическим отделением, отделением организации медицинской помощи несовершеннолетним в образовательных организациях ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 4 им. В.С. Гераскова», Новосибирск, Россия.

Елисеева Дарья Владиславовна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

dren of the first year of life. *Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye*. 2023;24(2(92)):60-68. DOI: 10.18499/1990-472x-2023-24-2-60-68. (In Russ.)

11. Aleksandrovich Yu.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D. et al. Clinical features and management of the disease caused by new coronaviral infection (COVID-19) in children. Version 2. *Pediatric Pharmacology*. 2020;17(3):187-212. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123. (In Russ.)

12. Martakova M.A., Rusinova D.S., Bezmyanny A.S. et al. Management of children with pericardial effusion after COVID-19 on outpatient level of service. *Pediatric Pharmacology*. 2022;19(3):263-268. DOI: 10.15690/pf.v19i3.2436. (In Russ.)

13. Sukmarova Z.N., Saidova M.A., Ovchinnikov Yu.V. Effusive pericarditis in the pathogenesis of cardiac arrhythmias in COVID-19: a case series. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(2):3021. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3021. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Tatyana V. Kartseva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7007-1996.

Lyudmila M. Panasenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9403-2892.

Zhaneta V. Nefedova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-3195-5895.

Daria A. Aladele – Post-graduate Student, Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Ekaterina V. Karmazina – Post-graduate Student, Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Igor M. Mitrofanov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2032-9738.

Natalia A. Fedorova – Head, Outpatient Department, Preventive Department, Department of Medical Care for Minors in Educational Organizations, Children's City Clinical Hospital No. 4 named after V.S. Geraskov, Novosibirsk, Russia.

Daria V. Eliseeva – Assistant, Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Разработка методики количественного определения субстанции гидрофильного антиоксиданта ТФ-7 методом инверсионной вольтамперометрии

В.Т. Мукундви, Е.А. Ивановская, А.В. Лигостаев

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Гидрофильные антиоксиданты достаточно привлекательны для использования в биологии, ветеринарии и медицине вследствие их высокой биодоступности и скорости транспорта, удобства введения и дозирования, возможности применения в инфузионной терапии острых состояний. Традиционно использование фенольных антиоксидантов не предполагало наличие у них гидрофильных свойств: напротив, липофильность была более предпочтительна. В этой связи не удивительно, что число известных водорастворимых форм фенольных антиоксидантов весьма ограничено.

Цель. Количественное определение субстанции водорастворимого антиоксиданта ТФ-7 методом инверсионной вольтамперометрии.

Материалы и методы. Объект исследования – новая фармацевтическая субстанция водорастворимого антиоксиданта ТФ-7 (3-(4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио) пропионат калия). Использовался метод инверсионной вольтамперометрии.

Результаты. Определены основные параметры методики, в частности скорость развертки, потенциал и время накопления ТФ-7, которые оказывают наибольшее влияние на количественные характеристики аналитического сигнала. Установлена зависимость количества вещества от концентрации и минимально определяемая концентрация. Подобраны оптимальные фоновые электролиты, на которых появляется аналитический сигнал. В ходе оценки линейности установлено значение коэффициента линейности разработанной методики – 0.997.

Заключение. Подобранные параметры (фоновый электролит, рабочий электрод и электрод сравнения, потенциал и время накопления, начало и скорость развертки, время перемешивания) дают возможность количественного определения субстанции водорастворимого антиоксиданта ТФ-7.

Ключевые слова: активная фармацевтическая субстанция водорастворимого антиоксиданта ТФ-7, инверсионная вольтамперометрия, спектрофотометрия.

Образец цитирования: Мукундви В.Т., Ивановская Е.А., Лигостаев А.В. Разработка методики количественного определения субстанции гидрофильного антиоксиданта ТФ-7 методом инверсионной вольтамперометрии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(2):80-89. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-80-89

Development of a method for quantitative determination of the hydrophilic antioxidant TF-7 substance by stripping voltammetry

W.T. Mukundwi, E.A. Ivanovskaya, A.V. Ligostaev

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Hydrophilic antioxidants are quite attractive for use in biology, veterinary practice and medicine because of their high bioavailability and transport rates, convenience of administration and dosing, suitable for use in infu-

Поступила в редакцию 29.02.2024
Прошла рецензирование 06.03.2024
Принята к публикации 26.03.2024

Автор, ответственный за переписку
Мукундви Виллард Танака: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: willardmkundwi@gmail.com

Received 29.02.2024
Revised 06.03.2024
Accepted 26.03.2024

Corresponding author
Willard T. Mukundwi: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: willardmkundwi@gmail.com

sion therapy in acute conditions. Traditional use of phenolic antioxidants did not presuppose their hydrophilic properties; rather, lipophilicity was preferred. In this regard, it is not surprising that the number of known water-soluble forms of phenolic antioxidants is very limited.

A i m . Quantitative determination of the water-soluble antioxidant TF-7 substance by stripping voltammetry.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . An object of the study was a new pharmaceutical substance of the water-soluble antioxidant TF-7 (3-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzylthio) potassium propionate). For quantitative determination, stripping voltammetry was used.

R e s u l t s . The main parameters of the method, in particular sweep rate, time and potential of accumulation, which have the greatest influence on the quantitative characteristics of the analytical signal, were determined. The dependence of amount of the substance on concentration and the minimum detectable concentration are established. Optimal background electrolytes were selected, on which the analytical signal appears. Assessment of linearity showed the coefficient of linearity for the method developed was 0.997.

C o n c l u s i o n . The selected parameters (background electrolyte, working electrode and reference electrode, accumulation potential and time, start and rate of sweep, mixing time) make it possible to quantify the water-soluble antioxidant TF-7 substance.

Keywords: active pharmaceutical substance of the water-soluble antioxidant TF-7, stripping voltammetry, spectrophotometry.

Citation example: Mukundwi W.T., Ivanovskaya E.A., Ligostaev A.V. Development of a method for quantitative determination of the hydrophilic antioxidant TF-7 substance by stripping voltammetry. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(2):80-89. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-80-89

ВВЕДЕНИЕ

Активное применение антиоксидантов в медицинской практике значительно усилило интерес исследователей к изучению различных типов антиоксидантов, которые делятся на липофильные и гидрофильные [1, 2]. Большинство исследований посвящено липофильным веществам, однако гидрофильные вещества также представляют большой интерес. Гидрофильные антиоксиданты достаточно привлекательны для использования в биологии, ветеринарии и медицине вследствие их высокой биодоступности и скорости транспорта, удобства введения и дозирования, возможности применения в инфузионной терапии острых состояний [2].

Традиционно использование фенольных антиоксидантов не предполагало наличие у них гидрофильных свойств: напротив, липофильность была более предпочтительна. В этой связи неудивительно, что число известных водорастворимых форм фенольных антиоксидантов весьма ограничено [3]. В ряду абиогенных ингибиторов свободнорадикального окисления одним из наиболее эффективных являются алкилированные фенолы, содержащие в заместителях функциональные группы с бивалентной серой. Высокая эффективность таких тио- и алкилфенолов обусловлена синергическим сочетанием антирадикальной активности их гидроксиарильных фрагментов с противопероксидной активностью серо-

INTRODUCTION

The active use of antioxidants in medicine has greatly increased the interest of researchers in studying different types of antioxidants, which are divided into lipophilic and hydrophilic [1, 2]. Most studies are devoted to lipophilic substances, but hydrophilic substances are also of great interest. Hydrophilic antioxidants are very attractive for use in biology, veterinary practice and medicine due to their high bioavailability and transport rate, convenience of administration and dosing, and possibility of use in infusion therapy in acute conditions [2].

Traditionally, the use of phenolic antioxidants did not involve their hydrophilic properties; rather lipophilicity was preferred. In this regard, it is not surprising that the number of known water-soluble forms of phenolic antioxidants is very limited [3]. Among abio-genic inhibitors of free radical-mediated oxidation, one of the most effective are alkylated phenols containing functional groups with bivalent sulfur in substituents. The high efficiency of such thio- and alkylphenols is due to the synergistic combination of the antiradical activity of their hydroxyaryl fragments with the antiperoxidative activity of sulfur-containing groups [4]. Such antioxidants are developed according to a single principle and consist of an alkylphenol scaffold and a polar fragment that gives the compound the ability to dissolve in aqueous media [5].

The TF-7 (3-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzylthio) potassium propionate) substance, developed

содержащих групп [4]. Такие антиоксиданты разрабатываются по единому принципу и состоят из алкилфенольного остова и полярного фрагмента, дающего соединению способность растворяться в водных средах [5].

Субстанция ТФ-7 (3-(4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио) пропионат калия), разработанная на кафедре химии Новосибирского государственного педагогического университета совместно с НИИ химии антиоксидантов (Новосибирск), является перспективным гидрофильным действующим веществом с антиоксидантной активностью [2]. Для подтверждения эффективности и безопасности субстанции необходимо разработать параметры стандартизации и методики контроля качества, которые позволят обеспечить необходимый уровень качества при производстве данной субстанции и лекарственных препаратов с ней. В литературе не представлено методик качественного и количественного определения для новой субстанции ТФ-7.

Для простого и воспроизводимого анализа из электрохимических методов для органических соединений широко применяется метод инверсионной вольтамперометрии. Суть метода заключается в предварительном накоплении анализируемого вещества путем электролиза на электроде с последующим его растворением при линейно снижающемся потенциале [6, 7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка методики количественного определения субстанции водорастворимого антиоксиданта ТФ-7 методом инверсионной вольтамперометрии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования: субстанция водорастворимого антиоксиданта ТФ-7 (3-(4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио) пропионат калия), синтезированная и произведенная на кафедре химии Новосибирского государственного педагогического университета совместно с НИИ химии антиоксидантов (Новосибирск). Изучение электрохимических свойств субстанции проводили на полуавтоматическом анализаторе ТА-4 (ООО «НПП «Томьяналит», г. Томск) с программным обеспечением VALabTx. Анализ осуществляли путем регистрации поляризационных кривых с предварительным электрохимическим накоплением ТФ-7 на поверхности электрода в стандартных условиях, в двухэлектродной ячейке. В качестве рабочих электродов использовали ртутно-пленочные (амальгамные), стеклоуглеродные и

at the Department of Chemistry of Novosibirsk State Pedagogical University in cooperation with the Research Institute of Antioxidant Chemistry (Novosibirsk), is a promising hydrophilic active substance with antioxidant activity [2]. To confirm the efficacy and safety of the substance, it is necessary to develop standardization parameters and quality control methods that will ensure the appropriate level of quality in the production of this substance and medicinal products with it. The literature does not provide methods of qualitative and quantitative determination for the new substance TF-7.

For organic compounds, among electrochemical methods, the technique of stripping voltammetry is widely used for simple and reproducible analysis. The essence of the method is the preliminary accumulation of the analyte during electrolysis on the electrode with its subsequent dissolution at linearly decreasing potential [6, 7].

AIM OF THE RESEARCH

Development of a method for quantitative determination of the water-soluble antioxidant TF-7 substance by stripping voltammetry.

MATERIALS AND METHODS

An object of the study was a substance of the water-soluble antioxidant TF-7 (3-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzylthio) potassium propionate), synthesized and produced at the Department of Chemistry of Novosibirsk State Pedagogical University in cooperation with the Research Institute of Antioxidant Chemistry (Novosibirsk). The study of electrochemical properties of the substance was carried out using a TA-4 semi-automatic analyzer (Tomanalyt LLC, Tomsk) with VALabTx software. The analysis was carried out by recording polarization curves with preliminary electrochemical accumulation of TF-7 on the electrode surface under standard conditions, in a two-electrode cell. Mercury film (amalgam), glass-carbon and carbon electrodes were used as working electrodes, and silver chloride electrodes were used as reference electrodes. All reagents used were qualified as "chemically pure" or "pure for analysis". A SF-56 spectrophotometer (OKB Spectr LLC, St. Petersburg) was used to evaluate the spectra of TF-7.

RESULTS

To obtain the analytical signal of the water-soluble antioxidant TF-7 and to develop a method for quantitative determination of pharmaceutical sub-

углеродные электроды, в качестве электрода сравнения – хлорсеребряные. Все применяемые реактивы имели квалификацию «химически чистые» или «чистые для анализа». Для оценки спектров ТФ-7 использовали спектрофотометр СФ-56 (ООО «ОКБ Спектр», Санкт-Петербург).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для получения аналитического сигнала водорастворимого антиоксиданта ТФ-7 и разработки методики количественного определения лекарственного вещества методом инверсионной вольтамперометрии необходимо определить следующие параметры: фоновый электролит для двухэлектродной ячейки, рабочий электрод и электрод сравнения, потенциал и время накопления, начало и скорость развертки, время перемешивания [6].

Фоновый электролит. Были опробованы несколько фоновых растворов: гидроксид натрия, хлорида калия, ацетатный буфер, фосфатный буфер, аммиачный буфер, хлорид аммония, соляная кислота, хлорид цинка, хлорид лития. Предварительно зарегистрирована линия фона без электролитов (рис. 1, А). Из всех фонов наиболее пригодными оказались 0.1 М NaOH в смеси с 1 мл гексана и 20 мкл 3% хлорида цинка. Одновременно с выбором фонового электролита также подбирали электроды, на которых появлялся аналитический сигнал. В качестве электрода сравнения использовали хлорсеребряный электрод, а в качестве рабочих электродов – графитовые, стеклоуглеродные и амальгамные электроды.

На графитовом электроде при использовании гидроксида натрия в качестве фонового электролита для грубых концентраций получили аналитический сигнал стандартного образца ТФ-7, но в малых концентрациях пик отсутствовал. Аналогично проводили эксперимент с применением стеклоуглеродных электродов, в качестве фона использовали 9 мл 0.1 М NaOH в смеси с 1 мл гексана и получили аналитический сигнал (рис. 1, В).

При подборе фона и амальгамных электродов (ртутно-пленочные) использовали 3% хлорид цинка. В ячейку с 10 мл бидистиллированной воды добавляли 20 мкл 3% хлорида цинка и регистрировали вольтамперограмму (рис. 1, С).

Скорость развертки. Была выбрана постоянная токовая форма развертки потенциала, которая является наиболее распространенной в вольтамперометрическом анализе. Начало и конец развертки выбирают таким образом, чтобы область регистрации обязательно включала сигнал ана-

лизы. При использовании вольтамперометрии для stripping voltammetry необходимо определить следующие параметры: background electrolyte for a two-electrode cell, working electrode and reference electrode, potential and accumulation time, start and rate of sweep, mixing time [6].

Background electrolyte. Several background solutions were used: sodium hydroxide, potassium chloride, acetate buffer, phosphate buffer, ammonia buffer, ammonium chloride, hydrochloric acid, zinc chloride, and lithium chloride. The background line without electrolytes was pre-registered (Fig. 1, A). Of all the backgrounds, 0.1 M NaOH mixed with 1 ml of hexane and 20 µl of 3% zinc chloride were the most suitable. Simultaneously with the selection of the background electrolyte, the electrodes on which the analytical signal appeared were also selected. A silver chloride electrode was used as a reference electrode, and graphite, glass-carbon and amalgam electrodes were used as working electrodes.

On the graphite electrode, using sodium hydroxide as a background electrolyte for gross concentrations, the analytical signal of the standard sample of TF-7 was obtained, but at low concentrations the peak was absent. A similar experiment was conducted using glass-carbon electrodes, 9 ml of 0.1 M NaOH mixed with 1 ml of hexane was used as a background electrolyte and an analytical signal was obtained (Fig. 1, B).

For selection of the background and amalgam electrodes (mercury film electrodes), 3% zinc chloride was used. 20 µl of 3% zinc chloride was added to a cell with 10 ml of bidistilled water and the voltammogram was recorded (Fig. 1, C).

Sweep rate. The direct current potential was chosen, which is the most common in the voltammetric analysis. The starting potential and end of the sweep are chosen in such a way that the area of registration necessarily includes the signal of the substance, and also the amalgam of the electrodes is preserved, without transition into solution. Therefore, we chose the start of the sweep –1.3 V and the end of the sweep –0.01 V (Table 1).

To assess the reproducibility of the results, a reverse sweep was used. In the preliminary analysis, the analytical signal was found at a value of the potential of –0.5 V (± 0.2 V). The study showed that a sweep rate of 30 mV/s affected the reproducibility of the signals, and at 60 mV/s and higher, the analytical signal had a more blurred shape, which also influenced the results of the concentrations obtained. The optimal sweep rate was 50 mV/s.

Mixing time. For more complete dissolution of the standard sample of TF-7 added to the elec-

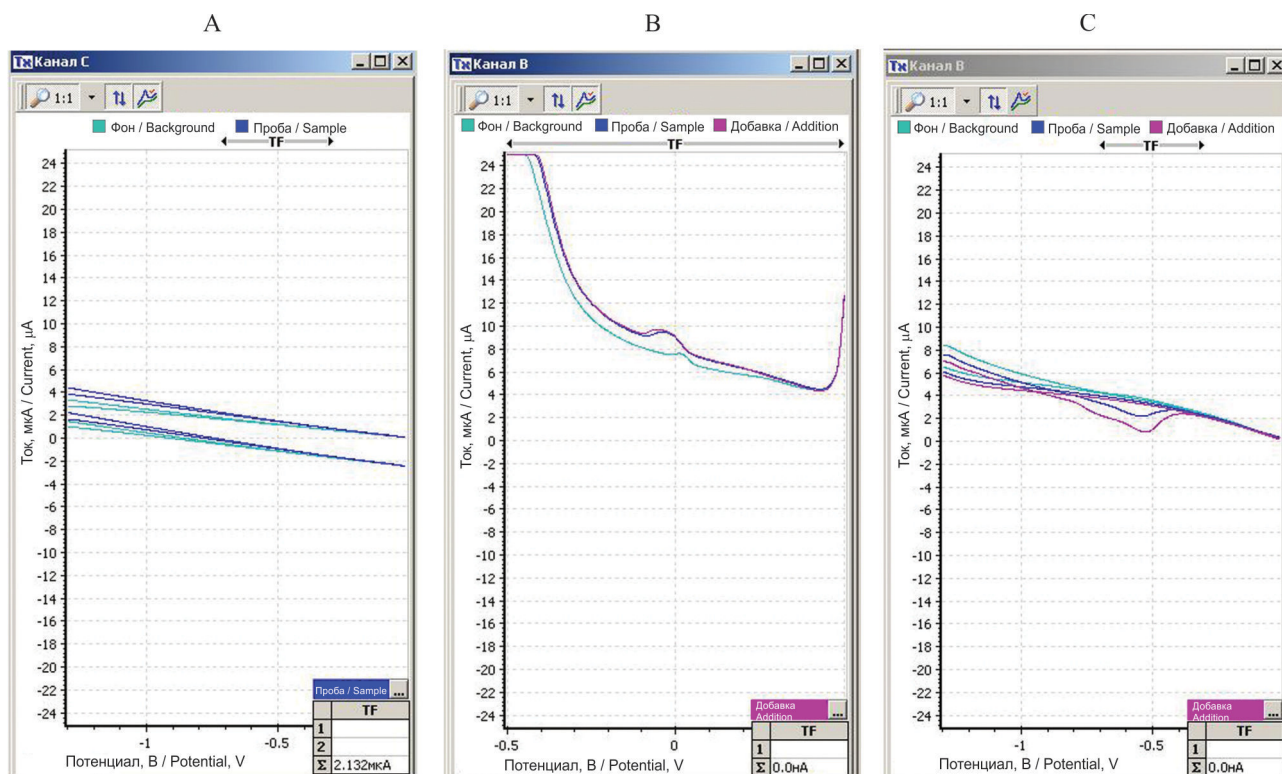


Рис. 1. Вольтамперограммы: А – бидистиллированная вода (потенциал тока накопления $E_{\text{нак}} = -1.3$ В; скорость развертки $w = 50$ мВ/с); В – стеклоуглеродный электрод, фоновый электролит: 9 мл NaOH + 1 мл гексана ($E_{\text{нак}} = 0.5$ В; скорость развертки $w = 50$ мВ/с); С – амальгамный электрод, фоновый электролит: ZnCl_2 ($E_{\text{нак}} = -1.3$ В, $w = 50$ мВ/с, потенциал пика $E_{\text{пик}} = -0.5$ В)

Fig. 1. Voltammograms: А – bidistilled water (accumulation current potential $E_{\text{accum}} = -1.3$ V; sweep rate $w = 50$ mV/s); В – glass-carbon electrode, background electrolyte: 9 ml NaOH + 1 ml hexane ($E_{\text{accum}} = 0.5$ V; $w = 50$ mV/s); С – amalgam electrode, background electrolyte: ZnCl_2 ($E_{\text{accum}} = -1.3$ V; $w = 50$ mV/s; peak potential $E_{\text{peak}} = -0.5$ V)

лизируемого вещества, а также сохранялась амальгама электродов, без перехода в раствор. Поэтому выбрали начало развертки -1.3 В и конец развертки -0.01 В (табл. 1).

Для оценки воспроизводимости результатов использовали обратный ход развертки. При предварительном анализе был установлен аналитический сигнал при значении потенциала -0.5 В (± 0.2 В). Исследование показало, что скорость развертки 30 мВ/с влияла на воспроизво-

tolysis cell and its accumulation on the electrode, it is necessary to determine the optimal mixing time. With an increase of mixing time up to 120 s, the peak height elevated, with further increase of mixing time, the signal, on the contrary, decreased. Thus, the optimal mixing time was 120 s (Fig. 2).

Accumulation time. The dependence of accumulation time on the obtained concentration was evaluated (Fig. 3, Table 2).

Таблица 1. Значения высоты пика, полученного при изменении начала развертки

Table 1. Values of peak height obtained by changing the starting potential of the sweep

Начало развертки (потенциал, В) Start of sweep (potential, V)	Высота пика (ток, мкА) Peak height (current, µA)
-1.5	3.8
-1.4	4.1
-1.3	4.4
-1.2	2.8
-1.1	2.3
-1.0	1.9

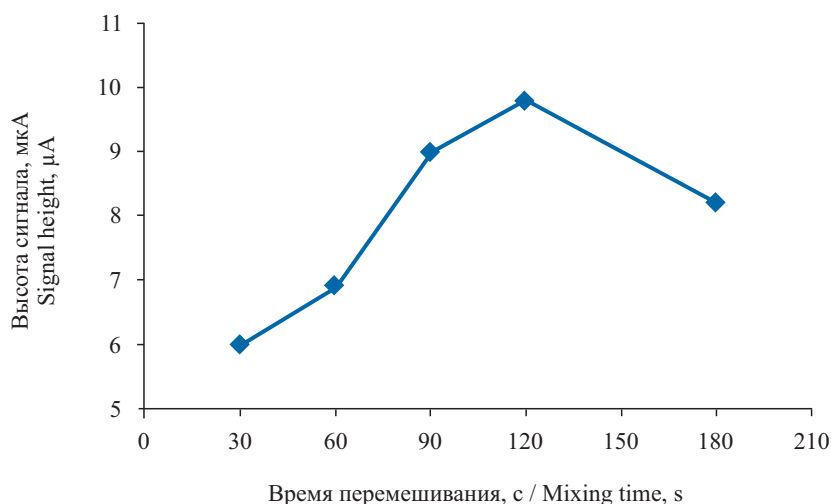


Рис. 2. Влияние времени перемешивания ТФ-7 на высоту аналитического сигнала
($E_{\text{нак}} = -1.3$ В; $w = 50$ мВ/с; $E_{\text{инк}} = -0.5$ В)

Fig. 2. Influence of mixing time of TF-7 on the height of the analytical signal
($E_{\text{accum}} = -1.3$ V; $w = 50$ mV/s; $E_{\text{peak}} = -0.5$ V)

димостъ сигналов, а при скорости 60 мВ/с и выше аналитический сигнал имел более размытую форму, что также отражалось на результатах полученных концентраций. Оптимальной оказалась скорость развертки 50 мВ/с.

Время перемешивания. Для более полного растворения добавляемого в ячейку для электролиза стандартного образца ТФ-7 и его накопления на электроде необходимо определить оптимальное время перемешивания. С увеличением времени перемешивания до 120 с росла высота пика, при дальнейшем увеличении времени перемешивания сигнал, наоборот, уменьшался, поэтому оптимальным было время перемешивания 120 с (рис. 2).

Время накопления. Оценивалась зависимость времени накопления от полученной концентрации (рис. 3, табл. 2).

Оптимальное время накопления составило 60 с: вольтамперограммы были хорошо воспроизводимы, и наиболее точно определялась концентрация вводимого вещества. При времени накопления свыше 120 с результаты были неустойчивы. Зависимость величины сигнала от времени накопления на электроде не может быть линейной во всем диапазоне, поскольку поверхность электрода ограниченно насыщается.

Потенциал накопления. Потенциал рабочего электрода должен обеспечивать наиболее полное накопление антиоксиданта на поверхности электрода и получение воспроизводимого аналитического сигнала тока растворения. Для определения оптимального потенциала накопления проводили анализ в диапазоне от -1.5 до -1.0 В

The optimal accumulation time was 60 s: the voltammograms were reproducible well enough, and the concentration of the substance was most accurately determined. At accumulation time more than 120 s the results were unreliable. The dependence of the signal value on the accumulation time at the electrode cannot be linear over the whole range because the electrode surface has limited saturation capacity.

Accumulation potential. Potential of a working electrode should provide the most complete accumulation of antioxidant on the electrode surface and obtaining a reproducible analytical signal of the dissolution current. To determine the optimal accumulation potential, an analysis was performed in the range from -1.5 to -1.0 V (Table 3). The optimal value of the accumulation potential was -1.3 V.

At potential less than -1.3 V, the peak height decreased sharply, and at potentials of -1.4 and -1.5 V, saturation at the electrodes occurred, but the reproducibility of the signal was deteriorated greatly.

The spike and recovery method. In order to validate the selected parameters for the method for the determination of the antioxidant TF-7, the spike and recovery assay (dependence on concentration) was used. The electrodes and beakers were washed with bidistilled water. The background electrolyte was filled into each cell, and the voltammogram of the background solution was recorded at the parameters selected: sweep from -1.30 to -0.01 V; sweep rate 50 mV/s; mixing time 120 s; accumulation potential -1.30 V; accumulation time 60 s. Then 5 μl of TF-7 (1×10^{-7} mg/l) was added and the sample curve was recorded, then another 5 μl of TF-7 (1×10^{-7} mg/l) was added and the addition curve was recorded calcu-

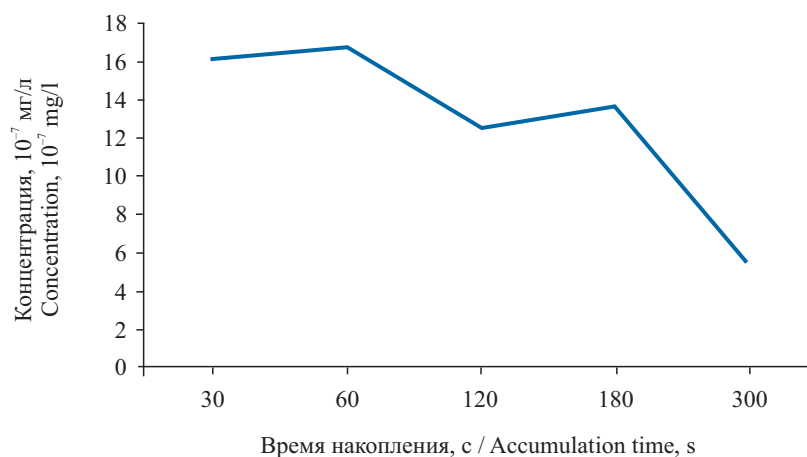


Рис. 3. Время накопления ТФ-7 на поверхности амальгамного электрода, фоновый электролит: ZnCl_2 ($E_{\text{нак}} = -1.3 \text{ В}$; $w = 50 \text{ мВ/с}$; $E_{\text{пик}} = -0.5 \text{ В}$)
Fig. 3. Accumulation time of TF-7 on the surface of the amalgam electrode, background electrolyte: ZnCl_2 ($E_{\text{accum}} = -1.3 \text{ V}$; $w = 50 \text{ mV/s}$; $E_{\text{peak}} = -0.5 \text{ V}$)

Таблица 2. Зависимость высоты пика от времени накопления
Table 2. Dependence of the peak height on accumulation time

Время накопления, с Accumulation time, s	Высота аналитического сигнала, мкА Analytical signal height, μA
30	9.0
60	9.8
120	7.5
180	7.8
300	3.5

(табл. 3). Оптимальное значение потенциала накопления составило -1.3 В .

При потенциале менее -1.3 В высота пика резко уменьшалась, а при потенциалах -1.4 и -1.5 В происходило насыщение на электродах, но воспроизводимость сигнала сильно ухудшалась.

Метод «введено – найдено». Для подтверждения выбранных параметров для методики определения антиоксиданта ТФ-7 использовали метод

lated of the substance concentration. The assay was carried out similarly with other amounts of additions introduced (Table 4).

The results (Table 4) allowed validating the method by the indicator of linearity (Fig. 4). Linearity of the analytical method shows that within a given range of the technique, a directly proportional relationship between the concentrations of the tested substance in the solution and the result were obtained. The coefficient of correlation (r) between

Таблица 3. Зависимость тока (высоты пика) от потенциала накопления
Table 3. Dependence of current (peak height) on accumulation potential

Потенциал тока накопления, В Accumulation potential, V	Высота аналитического сигнала, мкА Analytical signal height, μA
-1.5	12.6
-1.4	12.6
-1.3	12.6
-1.2	8.2
-1.1	2.2
-1.0	1.0

Таблица 4. Результаты оценки по методу «введено – найдено» при добавлении исследуемого раствора ТФ-7 с концентрацией 1×10^{-7} мг/л**Table 4.** Results of spike and recovery assessment when adding the solution of TF-7 at a concentration of 1×10^{-7} mg/l

Введено (мкл) / Added (μ l)		Найдено (мкл) / Found (μ l)
5	0.5	0.5
10	1.0	1.2
20	2.0	1.9
40	4.0	4.5
80	8.0	8.2
160	16.0	16.7

«введено – найдено» (зависимость от концентрации). Электроды и стаканчики промывали бидистиллированной водой. В каждую ячейку наливали фоновый электролит, регистрировали вольтамперограмму чистого фона при выбранных параметрах методики: развертка от -1.30 до -0.01 В; скорость развертки 50 мВ/с; время перемешивания 120 с; потенциал накопления -1.30 В; время накопления 60 с. Затем добавляли 5 мкл ТФ-7 (1×10^{-7} мг/л) и регистрировали кривую пробы, затем добавляли еще 5 мкл ТФ-7 (1×10^{-7} мг/л) и регистрировали кривую добавки с расчетом концентрации вещества. Аналогично проводили анализ с другими введенными объемами добавок (табл. 4).

Полученные результаты (см. табл. 4) позволили валидировать методику по показателю линейности (рис. 4). Линейность аналитической методики показывает, что внутри заданного диапазона методики существует прямо пропорциональное соотношение между концентрациями исследуемого вещества в рас-

the measured concentration and the corresponding concentrations of the analyte solution was 0.997 , which met the acceptance criterion established.

The minimum detectable concentration is one of the important parameters allowing to normalize the measurement error, also at the lower limit. At lower concentrations the error usually starts to increase. The minimum concentration of TF-7, at which the method will be reliable, was 1×10^{-9} mg/l.

Reproducibility. For any analytical methods reproducibility of the results is important, which confirms the quality and reliability of the developed method. The results of reproducibility assessment are presented in Table 5.

Relative standard deviation = 12.8% , $C_{\text{standard TF-7}} = 1 \times 10^{-9}$ mg/l, $E_{\text{accum}} = -1.3$ V, $w = 50$ mV/s, $E_{\text{peak}} = -0.5$ V.

TF-7 spectrum. For comparison, the spectra of the water-soluble antioxidant TF-7 substance were obtained on a SF-56 spectrophotometer using zinc chloride as a background electrolyte. The peak was recorded at a wavelength of 276 nm (Fig. 5).

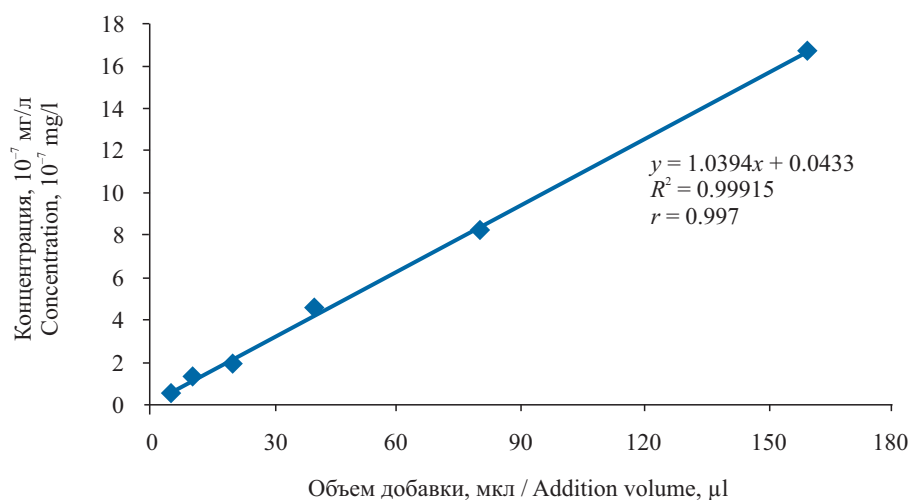


Рис. 4. Введенный объем добавки ТФ-7 в зависимости от полученной концентрации
Fig. 4. Volume of TF-7 added depending on the concentration

Таблица 5. Воспроизводимость аналитического сигнала (тока) в зависимости от количества измерений
Table 5. Reproducibility of the analytical signal (current) depending on the number of measurements

N	Высота пика (ток), мкА Peak height (current), μA	Средняя высота пика, мкА Average peak height, μA	Относительно стандартное отклонение S_r Relative standard deviation S_r
1	2.10	1.89	12.8
2	2.20	1.89	12.8
3	1.90	1.89	12.8
4	2.00	1.89	12.8
5	1.80	1.89	12.8
6	1.80	1.89	12.8
7	1.90	1.89	12.8
8	1.40	1.89	12.8
Σ	15.10		

творе и полученного результата. Коэффициент корреляции (r) между измеренной концентрацией и соответствующими концентрациями раствора исследуемой субстанции составил 0.997, что соответствует установленному критерию приемлемости.

Минимально определяемая концентрация – один из важных параметров, позволяющий нормировать погрешность измерений, в том числе и на нижней границе. При меньших концентрациях погрешность обычно начинает возрастать. Была определена минимальная концентрация ТФ-7, при которой методика будет достоверна – 1×10^{-9} мг/л.

CONCLUSION

The parameters selected (background electrolyte for a two-electrode cell, working electrode and reference electrode, accumulation potential and time, start and rate of sweep, mixing time) made it possible to quantify the water-soluble antioxidant TF-7 substance using the electrochemical method. The parameters of the method are: stripping voltammetry, 60 s accumulation time on an amalgam electrode at accumulation potential -1.30 V. The coefficient of correlation of the method is 0.997.

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

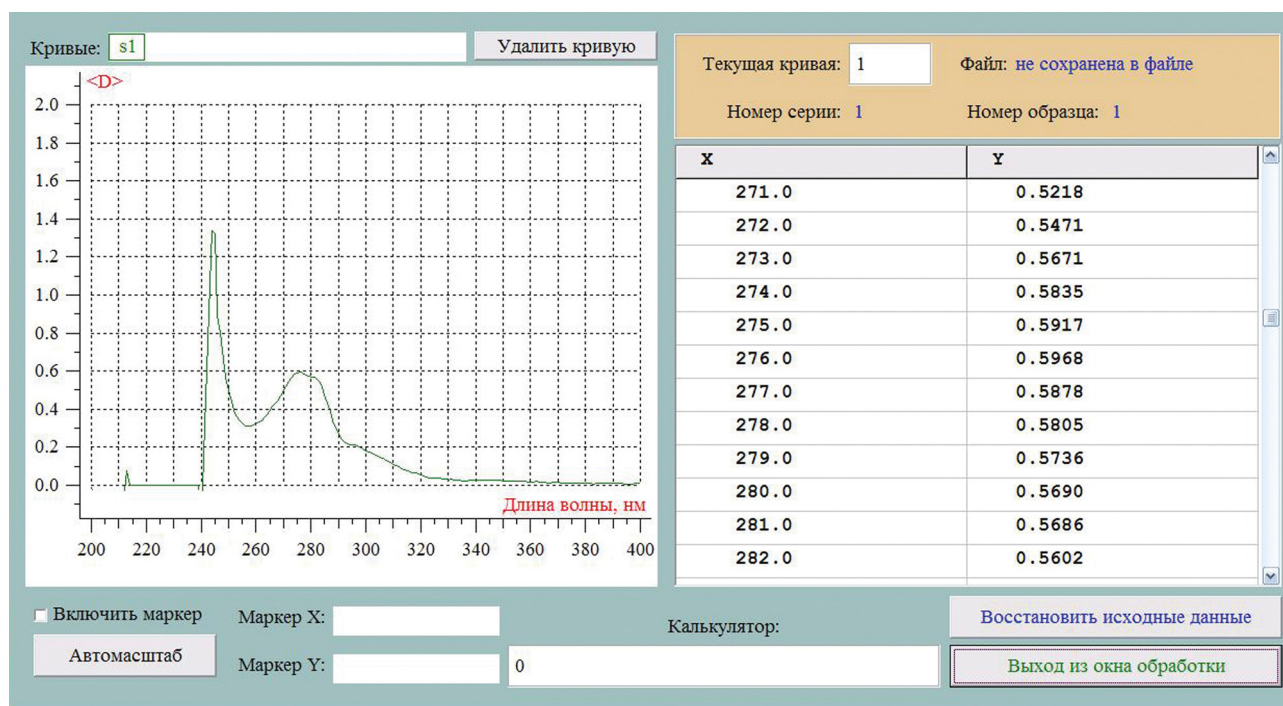


Рис. 5. Спектр 0.001% образца ТФ-7 с 0.004% хлоридом цинка
Fig. 5. The spectrum of 0.001% TF-7 sample with 0.004% zinc chloride

Воспроизводимость. Для любой аналитической методики важна воспроизводимость результатов, которая подтверждает качество и достоверность разработанной методики. Результаты оценки воспроизводимости представлены в табл. 5.

Относительное стандартное отклонение $= 12.8 \%$, $C_{\text{стандарт}} \text{ ТФ-7} = 1 \times 10^{-9} \text{ мг/л}$, $E_{\text{нак}} = -1.3 \text{ В}$, $w = 50 \text{ мВ/с}$, $E_{\text{пик}} = -0.5 \text{ В}$.

Спектр ТФ-7. Для сравнения были получены спектры субстанции водорастворимого антиоксиданта ТФ-7 на спектрофотометре СФ-56 при использовании в качестве фонового электролита хлорида цинка. Пик регистрировали при длине волны 276 нм (рис. 5).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зенков Н.К., Кандалинцева Н.В., Ланкин В.З. и др. Фенольные биоантиоксиданты. Новосибирск: СО РАМН, 2003. 328 с.
2. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Кандалинцева Н.В. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине. Saarbrücken, 2012. 488 с.
3. Рогинский В.А. Фенольные антиоксиданты: Реакционная способность и эффективность. М.: Наука, 1988. 247 с.
4. Кандалинцева Н.В., Олейник А.С., Куприна Т.С. и др. Гидрофильные гибридные антиоксиданты фенольного типа: синтез и биологическая активность // Современные проблемы органической химии: труды Всерос. науч. конференции. Новосибирск, 2007. С. 141.
5. Кандалинцева Н.В. Полифункциональные водорастворимые антиоксиданты фенольного типа // Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты: доклады и тезисы Всерос. конференции молодых ученых и VII школы им. акад. Н.М. Эмануэля. М.: РУДН, 2015. С. 81–101.
6. Будников Г.К., Майстренко В.Н., Вяселев М.Р. Основы современного электрохимического анализа. М.: Мир: Бином, 2003. 592 с.
7. Слепченко Г.Б., Мартынюк О.А., Постников П.С. и др. Новые возможности вольтамперометрического определения фармацевтических препаратов на органоимодифицированных электродах // Сибирский медицинский журнал. 2009;2(2):21–24.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мукундви Виллард Танака – аспирант кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0005-6654-7185.

Ивановская Елена Алексеевна – д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9338-5792.

Лигостаев Александр Валерьевич – канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0002-0317-6944.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подобранные параметры: фоновый электролит для двухэлектродной ячейки, рабочий электрод и электрод сравнения, потенциал и время накопления, начало и скорость развертки, время перемешивания – дают возможность проведения количественного определения субстанции водорастворимого антиоксиданта ТФ-7 с помощью электрохимического метода. Полученные параметры методики: метод вольтамперометрии, время накопления на амальгамном электроде 60 с при потенциале накопления -1.30 В . Коэффициент корреляции разработанной методики составил 0.997.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Zenkov N.K., Kandalintseva N.V., Lankin V.Z. et al. (2003). *Phenolic Bioantioxidants*. Novosibirsk: SO RAMN. 328 p. (In Russ.)
2. Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Kandalintseva N.V. (2012). *Phenolic Antioxidants in Biology and Medicine*. Saarbrücken. 488 p. (In Russ.)
3. Roginsky V.A. (1988). *Phenolic Antioxidants: Reactivity and Efficacy*. Moscow: Nauka. 247 p. (In Russ.)
4. Kandalintseva N.V., Oleynik A.S., Kuprina T.S. et al. (2007). Hydrophilic phenolic-type hybrid antioxidants: synthesis and biological activity. *Modern Problems of Organic Chemistry: Proceedings of All-Russian Scientific Conference*. Novosibirsk. 141 p. (In Russ.)
5. Kandalintseva N.V. (2015). Polyfunctional water-soluble antioxidants of phenolic type. *Oxidation, Oxidative Stress, Antioxidants: Reports and Abstracts of the All-Russian Conference of Young Scientists and VII School named N.M. Emanuel*. Moscow: RUDN University. P. 81–101. (In Russ.)
6. Budnikov G.K., Maistrenko V.N., Vyaselev M.R. (2003). *Fundamentals of Modern Electrochemical Analysis*. Moscow: Mir: Binom. 592 p. (In Russ.)
7. Slepchenko G.B., Martynyuk O.A., Postnikov P.S. et al. New possibilities of voltamperometric definition of pharmaceuticals on organ-modified electrodes. *Siberian Medical Journal*. 2009;2(2):21–24. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Willard T. Mukundwi – Post-graduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0005-6654-7185.

Elena A. Ivanovskaya – Dr. Sci. (Pharmaceut.), Professor, Head, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9338-5792.

Alexander V. Ligostaev – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0002-0317-6944.

Пути снижения частоты операций кесарева сечения с применением классификации Робсона в условиях акушерского стационара III уровня

О.Д. Лузан¹, Л.А. Пивень¹, С.М. Хачатрян², Н.В. Стариков¹, Г.А. Авдюк¹, Ю.В. Козак¹, А.А. Ахмудинова¹, В.К. Бабичев¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Областной перинатальный центр, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . За последние десятилетия акушерство во всем мире столкнулось с актуальной проблемой – значительным ростом частоты операций кесарева сечения (КС). В России доля этой операции в структуре родоразрешений неуклонно увеличивается. На сегодняшний день снижение доли КС считается одной из приоритетных задач Министерства здравоохранения РФ, организаторов здравоохранения родовспомогательных учреждений РФ, акушеров-гинекологов родовых отделений акушерских учреждений всех уровней.

Ц е л ь . Ретроспективный анализ историй беременности и родов пациенток родового отделения Областного перинатального центра ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ГНОКБ) за июль 2022 г. с использованием 10-групповой классификации Робсона для поиска возможных путей снижения частоты операций КС в условиях стационара III уровня.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Ретроспективный анализ 387 историй беременности и родов пациенток родового отделения Областного перинатального центра ГНОКБ в 2022 г. по 10-групповой классификации Робсона.

Р е з у л ь т а т ы . Определены группы с наибольшим и наименьшим влиянием на общую частоту КС в стационаре III уровня. В структуре показаний для операции КС самой многочисленной оказалась группа 5a, т.е. каждая пятая операция – родоразрешение пациенток с одним рубцом на матке. При соблюдении ряда условий, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и профессиональным подходе к ведению родов с рубцом на матке, обеспечивающем безопасное родоразрешение, возможно расширение показаний для родов через естественные родовые пути у пациенток с некоторыми относительными противопоказаниями. Существенное влияние на общую частоту КС оказывают группы 2b и 4b – женщины с плановым КС, что связано с изменением тактики ведения беременных высокой группы риска. Снижение количества операций КС в этих группах возможно только путем более тщательного отбора беременных на программные роды, применения методов индукции родов и рациональном междисциплинарном ведении патологических родов. Значимой оказалась группа 10 – пациентки с преждевременными родами. Согласно современным протоколам ведения преждевременных родов для этой группы необходимо проведение консилиума для уточнения срока и метода родоразрешения с учетом срока гестации, акушерской ситуации, а также действующих клинических протоколов.

З а к л ю ч е н и е . Основные резервы снижения абдоминального родоразрешения – это группы 5a, 2b, 4b и 10 по классификации Робсона. Расширение показаний для самопроизвольных родов у пациенток с одним рубцом на матке – основной резерв для снижения доли оперативных родоразрешений. Преждевременные роды в настоящее время не всегда предполагают абдоминальное родоразрешение. Классификация показаний для операции кесарева сечения Робсона является надежным инструментом для анализа частоты и структуры абдоминальных родоразрешений и определения возможных путей ее снижения.

Ключевые слова: классификация Робсона, кесарево сечение, стационар III уровня.

Образец цитирования: Лузан О.Д., Пивень Л.А., Хачатрян С.М., Стариков Н.В., Авдюк Г.А., Козак Ю.В., Ахмудинова А.А., Бабичев В.К. Пути снижения частоты операций кесарева сечения с применением классификации Робсона в условиях акушерского стационара III уровня // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(2):90-101. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-90-101

Поступила в редакцию 19.01.2024
Прошла рецензирование 23.04.2024
Принята к публикации 07.05.2024

Автор, ответственный за переписку
Лузан Оксана Дмитриевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: luzan.oksana@mail.ru

Received 19.01.2024
Revised 23.04.2024
Accepted 07.05.2024

Corresponding author
Oksana D. Luzan: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: luzan.oksana@mail.ru

Ways to reduce the frequency of cesarean sections using the Robson's ten group classification system in a tertiary obstetric hospital

O.D. Luzan¹, L.A. Piven¹, S.M. Khachatryan², N.V. Starikov¹, G.A. Avdiyuk¹, Yu.V. Kozak¹, A.A. Akhmudinova¹, V.K. Babichev¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Regional Perinatal Center, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Over the past decades, obstetrics around the world has faced an urgent problem – a significant increase in the prevalence of cesarean sections (CS). In Russia, the proportion of this surgical procedure in the structure of childbirths is steadily increasing. Today, reducing the proportion of CS is considered one of the priorities of the Ministry of Health of the Russian Federation, healthcare officials of obstetric facilities of the Russian Federation, obstetricians-gynecologists of maternity departments at all levels.

A i m . A retrospective analysis of maternal records of patients in the Maternity Department of the Regional Perinatal Center (State Novosibirsk Regional Clinical Hospital) for July 2022 using the Robson's ten group classification system to find possible ways to reduce the frequency of CS in a tertiary obstetric hospital.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The retrospective analysis of 387 maternal records of patients at the Maternity Department of the Regional Perinatal Center (State Novosibirsk Regional Clinical Hospital) in 2022 using the Robson's ten group classification system.

R e s u l t s . The groups with the maximal and minimal impact on the overall frequency of CS in the tertiary obstetric hospital were identified. In the structure of indications for CS, the most numerous was the group 5a, i.e. every fifth delivery occurred in patients with at least one previous CS. Subject to a number of conditions, in accordance with current clinical guidelines and a professional approach to the management of labor with one previous CS, ensuring safe delivery, it is possible to expand the indications for vaginal delivery in patients with some relative contraindications. Groups 2b and 4b – women previously delivered by CS – have a significant impact on the overall frequency of CS, which is associated with changes in the management tactics of high-risk pregnant women. Reducing the number of CS in these groups is possible only through more careful selection of pregnant women for programmed labor, the use of labor induction methods and rational interdisciplinary management of pathological labor. Group 10 (<37 weeks gestation patients) turned out to be significant. According to current protocols for the management of preterm birth for this group, it is necessary to hold a case conference to clarify the term and mode of delivery, taking into account the gestational age, obstetric state, as well as current clinical protocols.

C o n c l u s i o n . The main reserves for reducing abdominal delivery are groups 5a, 2b, 4b and 10 according to the Robson's ten group classification system. Expanding the indications for spontaneous labor in patients with previous CS is the main reserve for reducing the proportion of CS. Preterm birth currently does not always involve abdominal delivery. The Robson's ten group classification system is a robust tool for analyzing the frequency and structure of abdominal deliveries and identifying possible ways to reduce it.

Keywords: Robson's ten group classification system, cesarean section, tertiary obstetric hospital.

Citation example: Luzan O.D., Piven L.A., Khachatryan S.M., Starikov N.V., Avdiyuk G.A., Kozak Yu.V., Akhmudinova A.A., Babichev V.K. Ways to reduce the frequency of cesarean sections using the Robson's ten group classification system in a tertiary obstetric hospital. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(2):90-101. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-90-101

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия акушерство во всем мире столкнулось с актуальной проблемой – значительным ростом частоты операций кесарева сечения (КС). В России доля этой операции в структуре родоразрешений неуклонно увеличивается. На сегодняшний день снижение доли КС

INTRODUCTION

Over the past decades, around the world, obstetrics has faced an urgent problem – a significant increase in the frequency of cesarean sections (CS). In Russia, the proportion of this surgical procedure in the structure of childbirths is steadily increasing. Today, reducing the rate of CS is considered one of

считается одной из приоритетных задач Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ), организаторов здравоохранения родовспомогательных учреждений РФ, акушеров-гинекологов родовых отделений всех акушерских учреждений.

В РФ в последние годы наблюдается снижение материнской и перинатальной смертности (МС и ПС), однако одновременно прослеживается устойчивая тенденция к росту частоты абдоминального родоразрешения, которая, по данным ведомственной статистики, в 2021 г. достигла 30.9 % [1]. В свою очередь, росту частоты операций КС в современном акушерстве способствует увеличение количества беременных с оперированной маткой, ежегодное повышение среднего возраста первородящих, наличие у них сопутствующей экстрагенитальной патологии, а также увеличение количества индуцированных беременностей, благодаря развитию вспомогательных репродуктивных технологий.

КС, проводимое по медицинским показаниям, является эффективным методом снижения МС и ПС [2]. Однако в последние десятилетия отмечается стабильный рост частоты КС как в экономически развитых, так и в развивающихся странах, что вызывает озабоченность мирового сообщества. Стремление решить все акушерские проблемы с помощью операций КС оказалось несостоятельным. В связи с тем, что КС нередко приводит к отдаленным грозным акушерским осложнениям при последующих беременностях, таким как аномалии плацентации, вращение плаценты, патологические кровопотери, разрывы матки и, как следствие, удаление репродуктивного органа по жизненным показаниям, требуется обязательное соблюдение действующих клинических рекомендаций МЗ РФ, в которых имеются четкие показания для использования данного метода родоразрешения.

Операция КС, которая используется врачами акушерами-гинекологами исключительно в рамках клинических рекомендаций и протоколов, является надежным инструментом, который позволяет уменьшить возникновение материнских и перинатальных потерь [3].

С 2019 г. МЗ РФ рекомендовало классификацию Робсона, состоящую из 10 групп показаний, для рутинного использования в акушерских стационарах с целью проведения анализа показаний в этих группах, сравнения оперативной активности различных родовспомогательных учреждений и поиска возможных путей

the priority tasks of the Ministry of Health of the Russian Federation (MH RF), health officials of obstetric facilities of the Russian Federation, obstetricians-gynecologists of maternity departments at all levels.

In the Russian Federation, in recent years, there has been a decrease in maternal and perinatal mortality (MM and PM), but at the same time, there is a steady trend towards an increase in the frequency of abdominal delivery, which, according to statistics, reached 30.9% in 2021 [1]. In turn, the increase in the frequency of CS in modern obstetrics is facilitated by an increase in the number of pregnant women who have undergone uterine surgery, an annual increase in the average age of primiparous women, the presence of concomitant extragenital pathology, as well as an increase in the number of pregnancies conceived by assisted reproductive techniques due to the development of these technologies.

CS performed by medical reasons is an effective method for reducing MM and PM [2]. However, in recent decades there has been a steady increase in the frequency of CS in both developed and developing countries, which is of concern to the international community. The desire to solve all obstetric problems with the help of CS turned out to be untenable. Due to the fact that CS often leads to long-term serious obstetric complications during subsequent pregnancies, such as abnormal placentation, morbidly adherent placenta, abnormal blood loss, uterine rupture and, as a consequence, hysterectomy for medical reasons, mandatory compliance with the current clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation is required, which gives clear indications for the use of this mode of delivery.

CS, which is used by obstetricians-gynecologists only within the frame of clinical recommendations and protocols, is a robust tool that can reduce the occurrence of maternal and perinatal losses [3].

Since 2019, the Ministry of Health of the Russian Federation has recommended the Robson's ten group classification system for routine use in obstetric hospitals in order to analyze the indications in these groups, compare the surgery rate of various obstetric facilities and find possible ways to reduce the frequency of CS. The division into groups in this classification is based on five main parameters (gestational age, parity, onset of labor (spontaneous or induced), fetal presentation, number of fetuses) and prevent the same patient from falling into different groups. In obstetric facilities of the Novosibirsk region, the Robson's ten group classification system

снижения частоты КС. Разделение на группы в данной классификации основано на пяти основных параметрах (срок беременности, паритет родов (КС в анамнезе), начало родов (спонтанное или индуцированное), предлежание плода, количество плодов) и не допускает попадания одной и той же пациентки в разные группы. В учреждениях родовспоможения Новосибирской области классификация Робсона используется с 2019 г., что позволяет проводить объективный анализ структуры показаний для операции КС в группе абдоминальных родоразрешений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ историй беременности и родов пациенток родового отделения Областного перинатального центра ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» за июль 2022 г. с использованием 10-групповой классификации Робсона (табл. 1) для поиска возможных путей снижения частоты операций КС в условиях стационара III уровня.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 387 историй родов пациенток операционно-родового отделения Новосибирского областного перинатального центра в 2021 г. по 10-групповой классификации Робсона (см. табл. 1). Из 387 пациенток родоразрешение путем операции КС было у 196 пациенток (50.6 %) (группа 1), а роды через естественные родовые пути – у 191 (49.4 %) пациентки (группа 2) (рис. 1).

Как видно из рис. 1, частота методов родоразрешения (КС и самопроизвольные роды) практически одинакова. Эти данные соответствуют мировым трендам. В 2021 г. были опубликованы результаты анализа частоты КС в 27 государствах – членах Европейского Союза, которая варьировала от 16.1 до 56.9 %. В странах, использующих классификацию Робсона, частота КС была ниже, чем в странах, где эта классификация не используется (25.8 против 32.9 %). На основании проведенного исследования авторы сделали выводы об эффективности рутинного использования данной классификации [4].

Статистический анализ данных проводился с помощью программы MS Excel 2010. Для сравнения частот между группами использовали критерий χ^2 . Различия считались значимыми при 0.05 ($p < 0.05$).

has been used since 2019 which allows for an objective analysis of the structure of indications for CS in the group of abdominal deliveries.

AIM OF THE RESEARCH

A retrospective analysis of maternal records of patients in the Maternity Department of the Regional Perinatal Center (State Novosibirsk Regional Clinical Hospital) for July 2022 using the Robson's ten group classification system (Table 1) to find possible ways to reduce frequency of CS in a tertiary obstetric hospital.

MATERIALS AND METHODS

The retrospective analysis of 387 maternal records of patients in the Maternal Department of the Novosibirsk Regional Perinatal Center in 2021 was carried using the Robson's ten group classification system (Table 1). Of the 387 patients, cesarean delivery was in 196 patients (50.6%) (group 1), and vaginal delivery in 191 (49.4%) patients (group 2) (Fig. 1).

Fig. 1 indicates the frequency of delivery modes (CS and spontaneous delivery) is almost the same. These data correspond to global trends. In 2021, the results of an analysis of the frequency of CS in 27 member states of the European Union were published, which ranged from 16.1 to 56.9%. In countries using the Robson's ten group classification system, the frequency of CS was lower than in countries where this classification is not used (25.8 vs. 32.9%). Based on the study, the authors drew conclusions about the effectiveness of the routine use of this classification [4].

Statistical analysis of the data was carried out using MS Excel 2010. To compare frequencies between groups, the χ^2 test was used. Differences were considered significant at 0.05 ($p < 0.05$).

RESULTS

The distribution of puerperal women according to the Robson's ten group classification system is presented in Table 2.

As Fig. 2 indicates, the largest group among the group of women with CS, 5a (19.9%) includes patients with one previous CS.

Group 5a, without doubt, has the main reserves for reducing the frequency of CS, subject to the basic conditions for managing labor with a uterine scar. An important condition is correct routing: the elective delivery must be carried out in a tertiary obstetric hospital, which, in turn, have necessary infrastructure and a sufficient number of experienced staff determining the safety of vaginal delivery in

Таблица 1. 10-групповая классификация Робсона [5]
Table 1. The Robson's ten group classification system [5]

Группа Group	Описание / Description
1	Роды первые, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание плода. Спонтанная родовая деятельность Nulliparous women with a single cephalic pregnancy, ≥ 37 weeks gestation in spontaneous labor
2	Роды первые, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание плода. Плановая индукция родов или плановое КС Nulliparous women with a single cephalic pregnancy, ≥ 37 weeks gestation who had labor induced or were delivered by CS before labor
2a	Индукция родов / Labor induced
2b	КС до начала родов / Pre-labor CS
3	Роды повторные, доношенная одноплодная беременность, без рубца на матке, головное предлежание плода. Спонтанная родовая деятельность Multiparous women without a previous CS, with a single cephalic pregnancy, ≥ 37 weeks gestation in spontaneous labor
4	Роды повторные, доношенная одноплодная беременность без рубца на матке, головное предлежание плода. Плановая индукция родов или плановое КС Multiparous women without a previous CS, with a single cephalic pregnancy, ≥ 37 weeks gestation who had labor induced or were delivered by CS before labor
4a	Индукция родов / Labor induced
4b	КС / Pre-labor CS
5	Роды повторные, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание плода, рубец на матке 1 и более All multiparous women with at least one previous CS, with a single cephalic pregnancy, ≥ 37 weeks gestation
5a	Один рубец / With one previous CS
5b	Два рубца и более / With two or more previous CSs
6	Роды первые, одноплодная беременность, тазовое предлежание плода All nulliparous women with a single breech pregnancy
7	Роды повторные, одноплодная беременность, тазовое предлежание плода, в том числе рубец на матке All multiparous women with a single breech pregnancy including women with previous CS(s)
8	Многоплодная беременность, в том числе рубец на матке All women with multiple pregnancies including women with previous CS(s)
9	Одноплодная беременность, поперечное или косое предлежание плода, в том числе рубец на матке All women with a single pregnancy with a transverse or oblique lie, including women with previous CS(s)
10	Одноплодная беременность, преждевременные роды, головное предлежание плода, в том числе рубец на матке All women with a single cephalic pregnancy < 37 weeks gestation, including women with previous CS(s)

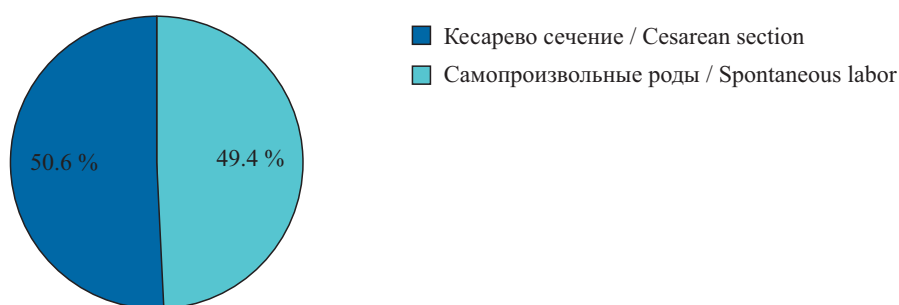


Рис. 1. Соотношение методов родоразрешения
Fig. 1. Ratio of delivery modes

Таблица 2. Распределение родоразрешенных женщин по группам классификации Робсона, абс. (%)
Table 2. Distribution of puerperal women by the Robson's classification groups, abs. (%)

Группа Group	Операция кесарева сечения Cesarean section	Роды через естественные пути Vaginal delivery	p
1	6 (3.06)	50 (23.04)	<0.001
2a	1 (0.51)	6 (3.14)	>0.05
2b	34 (17.35)	–	–
3	8 (4.08)	109 (56)	<0.001
4a	–	15 (7.8)	–
4b	35 (17.86)	–	–
5a	39 (19.90)	8 (4.19)	<0.001
5b	24 (12.24)	–	–
6	5 (2.55)	–	–
7	6 (3.06)	–	–
8	8 (4.08)	1 (0.52)	0.024
9	2 (1.02)	–	–
10	28 (14.29)	10 (5.24)	0.007

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение родоразрешенных женщин по группам классификации Робсона представлено в табл. 2.

Как видно из рис. 2, самая многочисленная группа среди группы женщин с КС – 5а (19.9 %) включает пациенток с одним рубцом на матке.

Группа 5а, несомненно, имеет основные резервы для снижения частоты оперативных родоразрешений при соблюдении основных условий ведения родов с рубцом на матке. Важное условие – это правильная маршрутизация: плановое родоразрешение необходимо прово-

patients with one previous CS. The main factor for the successful delivery in patients of this category is adequate pre-induction or induction of labor, which can only be carried out after a full assessment of the obstetric state, in the absence of absolute contraindications to childbirth on the part of both mother and fetus, signs of cesarean scar failure, with an assessment of risk factors and presence of psychologically positive patient's attitude towards spontaneous labor. A decision on the possibility of induction of labor in patients with one previous CS is made by a case conference of doctors. During childbirth, additional ultrasound examinations are necessary to

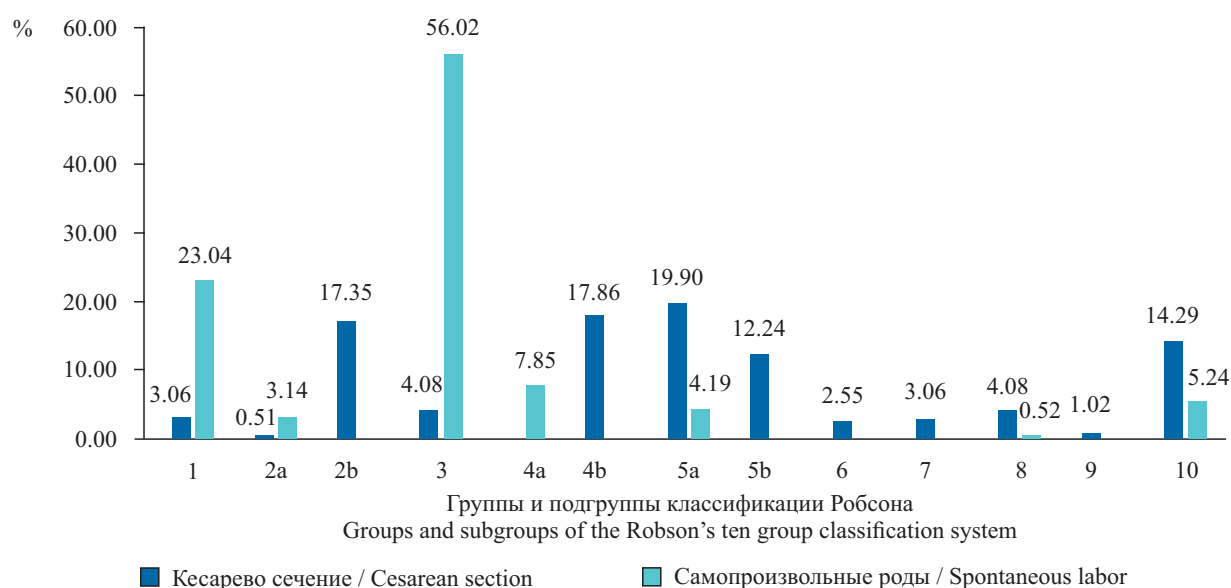


Рис. 2. Распределение родоразрешенных женщин по классификации Робсона
Fig. 2. Distribution of puerperal women according to the Robson's ten group classification system

доть в акушерских стационарах III уровня, которые, в свою очередь, имеют необходимую инфраструктуру и достаточное количество опытного персонала, что определяет безопасность консервативного родоразрешения у пациенток с рубцом на матке. Определяющим фактором успешного течения родового акта у пациенток данной категории является адекватная преиндукция или индукция родовой деятельности, которая может проводиться только после полной оценки акушерской ситуации, при отсутствии абсолютных противопоказаний к родам со стороны матери и плода, признаков неполноценности рубца, с оценкой факторов риска и обязательным наличием психологически положительного настроя пациентки на самопроизвольные роды. Решение о возможности проведения индукции родов у пациенток с рубцом на матке принимается консилиумом врачей. В родах необходимы проведение дополнительных ультразвуковых исследований для оценки состояния нижнего маточного сегмента, оценка клинических проявлений несостоятельности рубца на матке, своевременное выявление признаков клинического несоответствия таза с помощью дополнительных методов исследования. При профессиональном мультидисциплинарном подходе к ведению родов у пациенток с рубцом на матке, обеспечивающем безопасное родоразрешение, возможно расширение показаний для родов через естественные родовые пути у пациенток с некоторыми относительными противопоказаниями, такими как наличие тазового предлежания плода, многоплодной беременности, при преждевременных родах, предшествующей операцией КС менее 2 лет назад.

Основное влияние на общую частоту операций КС оказывают группы 2b и 4b (17.35 и 17.86 % соответственно) – плановые оперативные родоразрешения у перво- или повторнородящих с доношенной одноплодной беременностью в головном предлежании плода без рубца на матке при плановом КС. Близкие значения по операциям у перво- и повторнородящих указывают на истинные высокие цифры плановых операций КС у беременных высокой группы перинатального риска, пациенток с экстрагенитальными заболеваниями и акушерскими осложнениями, требующими планового родоразрешения путем КС при доношенном сроке гестации. Данные операции рекомендованы профильными специалистами, а также проводятся по показаниям с учетом действующих клинических протоколов МЗ РФ. С учетом вышесказанного изменить частоту

understand the true state the condition of the lower uterine segment; the assessment of clinical signs of uterine scar failure, and timely identification of signs of clinical cephalopelvic disproportion using additional clinical methods are needed. Based on a professional multidisciplinary approach to the management of labor in patients with a uterine scar, ensuring safe delivery, it is possible to expand the indications for vaginal delivery in patients with some relative contraindications, such as breech presentation, multiple gestation, preterm birth, previous CS less than 2 years ago.

The main impact on the overall frequency of CS have groups 2b and 4b (17.35 and 17.86%, respectively) – nulliparous or multiparous women with a single cephalic pregnancy, ≥ 37 weeks gestation without previous CS. Similar values for CS in nulliparous and multiparous women indicate the true high numbers of elective CS in high-risk pregnant women, patients with extragenital diseases and obstetric complications requiring planned cesarian delivery at full-term pregnancy. These surgical procedures are recommended by specialized physician, and are also carried out according to indications taking into account the current clinical protocols of the Ministry of Health of the Russian Federation. Considering the above, it is not possible to change the frequency of cesarean deliveries in this groups of patients of a tertiary obstetric hospital.

In recent years, there has been a steady increase in the number of pregnant women with a uterine scar after numerous CS: in our study, this is a fairly large group 5b (12.24%), patients with 2 or more previous CS (Fig. 2). Taking into account the current protocols [6] and indications for CS [7], there is no possibility of reducing the frequency of CS for patients in this group.

Unexpectedly, significant in the overall structure of CS was group 10 (14.29%), < 37 weeks gestation patients. According to current protocols for the management of preterm birth [8], the same incidence of birth trauma, birth asphyxia and perinatal mortality is observed in CS and vaginal delivery, but maternal morbidity is higher in CS compared with vaginal delivery. In this group, it is possible to reduce the frequency of CS. It is important to remember that outcomes for infants from group 10 can have a significant impact on perinatal mortality, so women with preterm birth have a high proportion of fetal indications for CS, although preterm birth itself does not necessarily mean abdominal delivery [8].

Groups 6–9 (Fig. 2) – breech pregnancy, multiple pregnancies are small in number, therefore they do not have a significant impact on the overall CS. How-

оперативных родоразрешений в группе пациентов медицинских организаций акушерского профиля III уровня не представляется возможным.

В последние годы отмечается неуклонное увеличение числа беременных с рубцом на матке после многочисленных операций КС – в нашем исследовании это достаточно многочисленная группа 5b (12.24 %) – пациентки, имеющие 2 и более рубца на матке (см. рис. 2). С учетом действующих протоколов [6] и показаний к операции КС [7] отсутствует возможность снижения частоты операции КС для пациенток данной группы.

Неожиданно значимой в общей структуре оказалась группа 10 (14.29 %) – пациентки с недоношенными беременностями. Согласно современным протоколам по ведению преждевременных родов [8], одинаковая частота родового травматизма, асфиксии при рождении и перинатальной смертности отмечается при КС и влагалищных родах, но более высокой является материнская заболеваемость при КС по сравнению с родами через естественные родовые пути. В данной группе имеется возможность сокращения количества операций КС. Важно помнить, что исходы для новорожденных из группы 10 могут оказать существенное влияние на перинатальную смертность, поэтому у женщин с преждевременными родами высока доля показаний со стороны плода к КС, хотя сами по себе преждевременные роды не означают обязательное абдоминальное родоразрешение [8].

Группы 6–9 (см. рис. 2) – неправильные положения плода, многоплодная беременность – малочисленны, поэтому значимого влияния на общую частоту родоразрешения путем операции КС они не оказывают. Однако, согласно современным клиническим рекомендациям, при неосложненном течении беременности вагинальные роды двойней при головном предлежании первого плода при сроке 32–38 нед не увеличивают риски перинатальных осложнений, поэтому следует помнить об альтернативных способах родоразрешения при многоплодной беременности и неправильных положениях плода, таких как акушерские повороты [9].

Анализируя данные по самопроизвольным родам (см. рис. 2), следует сказать, что основная часть таких родов (56.02 %) приходится на группу 3 – это повторнородящие, с головным предлежанием плода, на доношенных сроках; группа 1 (см. рис. 2) – это первородящие, с головным предлежанием плода, доношенные сроки, спонтанные роды – 23.04 %. На группы

ever, according to current clinical recommendations, in an uncomplicated pregnancy, vaginal delivery of twins with a cephalic first fetus at 32–38 weeks does not increase the risks of perinatal complications, so you should remember about alternative methods of delivery in multiple pregnancies and abnormal positions, such as versions [9].

Analyzing the data on spontaneous labors (Fig. 2), it should be said that the main part of such labors (56.02%) fall into group 3 – multiparous women with a cephalic pregnancy, ≥ 37 weeks gestation, group 1 (Fig. 2) – nulliparous women with a cephalic pregnancy, ≥ 37 weeks gestation, 23.04%. Groups 1, 3 and 8 (nulliparous women – 23.04%, multiparous women – 56.02% and multiple pregnancy – 0.52%) account for about 80% of all spontaneous labors at full term without induction. For the perinatal center, whose patients are, as a rule, pregnant women with obstetric complications, placental disorders, extra-genital pathology, requiring delivery at certain gestational age, taking into account the current clinical protocols, an unexpectedly high percentage of full term spontaneous labors without induction was obtained.

Induced labors in groups 2a, 4a, 5a were 3.14, 7.85% and 4.19%, respectively, for a total of 15%, which is not enough for a tertiary obstetric hospital. Group 5a (Fig. 2) (4.19%) – induced labor with one previous CS, as noted above, constitutes the main reserve for increasing the frequency of vaginal delivery.

Group 10 (Fig. 2) – preterm birth accounts for only 5.24% of the total number of vaginal delivery. Considering current protocols for the management of preterm birth [8] and keeping in mind gestational age and parity, it is possible to increase the number of vaginal deliveries and reduce CS in this group by individual approach, to the choice of delivery mode.

Fig. 3 shows data on the number of CS during spontaneous labor. As we can see, the true numbers of CS are low. Thus, among primiparous women in group 1, indications for surgery were only in 6 cases, and among multiparous women in group 3 – only in 8. These data are comparable to world-class indicators.

DISCUSSION

In the course of the study, the groups were identified according to the Robson's ten group classification system with the maximal and minimal influence on the overall frequency of CS. The most representative group, 5a (19.9%) includes patients with one previous CS. Subject to a number of conditions, in accordance with current clinical guidelines [6] and a

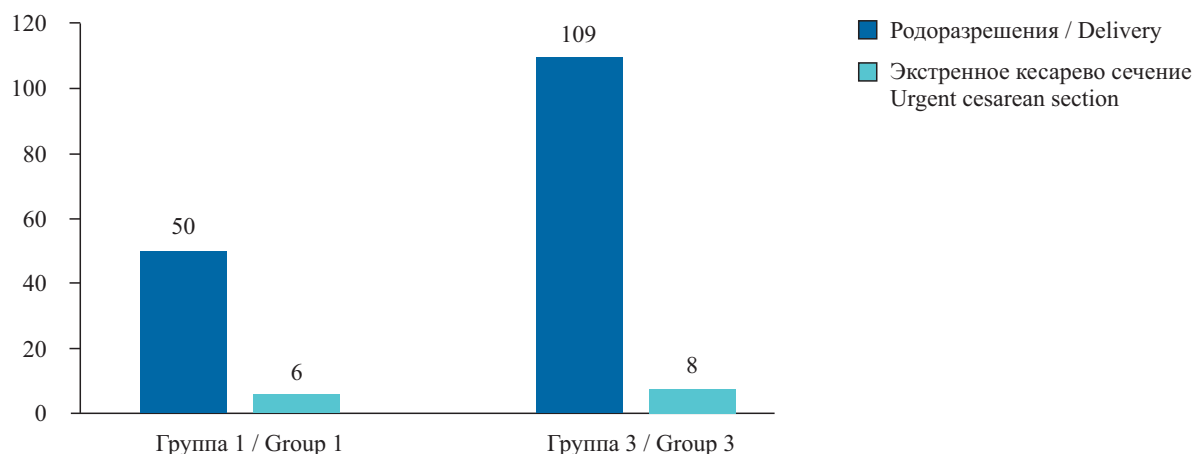


Рис. 3. Количество операций кесарева сечения в группах 1 и 3 по классификации Робсона
Fig. 3. Number of cesarean sections in groups 1 and 3 according to the Robson's ten group classification system

1, 3 и 8 (первородящие – 23.04 %, повторнородящие – 56.02 % и многоплодная беременность – 0.52 %) приходится около 80 % всех спонтанных родов на доношенном сроке без индукции. Для перинатального центра, пациентки которого – это, как правило, беременные с акушерскими осложнениями, плацентарными нарушениями, экстрагенитальной патологией, требующими родоразрешения по достижению определенного срока гестации, с учетом действующих клинических протоколов, получен неожиданно высокий процент срочных родов без индукции.

Индукцированных родов в группах 2а, 4а, 5а было 3.14, 7.85 и 4.19 % соответственно, в сумме – 15 %, что недостаточно для акушерского стационара III уровня. Группа 5а (см. рис. 2) (4.19 %) – индуцированные роды с рубцом на матке, как уже отмечалось выше, составляет основной резерв для увеличения частоты родоразрешения через естественные родовые пути.

Группа 10 (см. рис. 2) – преждевременные роды – составляет всего 5.24 % от общего числа родов через естественные родовые пути. С учетом современных протоколов ведения преждевременных родов [8] имеется возможность увеличения количества родов через естественные родовые пути и сокращения операций в данной группе путем использования индивидуального подхода, учитывая срок гестации и паритет родов, к выбору метода родоразрешения.

На рис. 3 представлены данные о количестве операций КС при самопроизвольных родах. Как мы видим, истинные цифры оперативной активности невысоки. Так, у первородящих в группе 1 лишь в 6 случаях возникли показания для прове-

highly professional approach to the management of labor with one previous CS, ensuring safe delivery, it is possible to expand the indications for vaginal delivery in patients with some relative contraindications. Thus, expanding the indications for spontaneous labor in patients with one previous CS is the main reserve for reducing the proportion of operative delivery.

The main impact on the frequency of CS have groups 2b and 4b (17.35% and 17.86%, respectively) – nulliparous or multiparous women, ≥ 37 weeks gestation, with a single cephalic pregnancy, without previous CS. Operations for this group are recommended by specialized physicians or are performed according to indications, taking into account following the current clinical protocols of the Ministry of Health of the Russian Federation. Obviously, is not possible to change the frequency of operative delivery in this group of patients of a tertiary obstetric hospital. At the same time, reducing the number of operative deliveries in these groups is possible using careful selection of pregnant women for elective labor by a multidisciplinary team, methods of induction and rational interdisciplinary management of complicated labor.

Unexpectedly, group 10 (14.29%) turned out to be representative – patients with preterm birth. According to current protocols for the management of preterm birth [8], there is potential for reducing the number of operations in this group. However, it should be taken into account that perinatal outcomes in the extremely early and early preterm birth groups usually have a direct impact on the perinatal mortality rate in a healthcare facility. Preterm birth currently does not require abdominal delivery only, but a case conference to clarify the mode of delivery, tak-

дения операции, а у повторнородящих в группе 3 – только в 8 случаях. Эти данные сравнимы с показателями мирового уровня.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования были определены группы по классификации Робсона с наибольшим и наименьшим влиянием на общую частоту КС. Самая представительная группа 5a (19.9 %) включает пациенток с одним рубцом на матке. При соблюдении ряда условий, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [6] и высокопрофессиональном подходе к ведению родов с рубцом на матке, обеспечивающем безопасное родоразрешение, возможно расширение показаний для родов через естественные родовые пути у пациенток с некоторыми относительными противопоказаниями. Таким образом, расширение показаний для самопроизвольных родов у пациенток с рубцом на матке – основной резерв для снижения доли оперативных родоразрешений.

Основное влияние на частоту операций КС оказывают группы 2b и 4b (17.35 и 17.86 % соответственно) – женщины с доношенной одноплодной беременностью, с головным предлежанием плода, без рубца на матке, с показаниями к операции КС. Операции для этой группы рекомендованы профильными специалистами или проводятся по показаниям с учетом действующих клинических протоколов МЗ РФ. Очевидно, что изменить частоту оперативных родоразрешений в этой группе пациентов медицинских организаций акушерского профиля III группы не представляется возможным. Вместе с тем снижение количества оперативных вмешательств в этих группах возможно при использовании тщательного отбора беременных на программированные роды мультидисциплинарной командой, методов индукции родов и рационального междисциплинарном ведении патологических родов.

Неожиданно представительной оказалась группа 10 (14.29 %) – пациентки с преждевремен-

ing into account the gestational age, obstetric state, and current clinical protocols.

CONCLUSION

The main groups according to the Robson's ten group classification system were identified – 5a, 2b, 4b and 10 as a reserve for a possible reduction in the surgical delivery number. The Robson's ten group classification system is a robust tool for analyzing the frequency and structure of abdominal delivery and identifying possible ways to reduce it.

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

ными родами. Согласно современным протоколам ведения преждевременных родов [8], потенциал для сокращения количества операций в данной группе есть. Однако следует учитывать, что перинатальные исходы в группах экстремально ранних и ранних преждевременных родов обычно оказывают прямое влияние на показатель перинатальной смертности в медицинском учреждении. Преждевременные роды в настоящее время не требуют обязательного абдоминального родоразрешения, но необходим консилиум для уточнения метода родоразрешения с учетом срока гестации, акушерской ситуации, а также действующих клинических протоколов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определены основные группы по классификации Робсона – 5a, 2b, 4b и 10 как резерв для возможного снижения частоты оперативного родоразрешения. Классификация показаний для операции КС Робсона является надежным инструментом для анализа частоты и структуры абдоминальных родоразрешений и определения возможных путей ее снижения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Филиппов О.С., Павлов К.Д. Результаты анализа частоты и причин кесарева сечения, основанного на классификации Робсона, в акушерских стационарах Федерального медико-биологического агентства России // Российский вестник акушера-гинеколога. 2023;23(5):7-12. DOI: 10.17116/rosakush2023230517.

REFERENCES

1. Filippov O.S., Pavlov K.D. Results of the analysis of the frequency and causes of caesarean section based on Robson's classification in obstetric hospitals of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2023;23(5):7-12. DOI: 10.17116/rosakush2023230517. (In Russ.)

2. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Чечнева М.А. и др. Современные методы диагностики несостоятельности швов или рубца на матке после кесарева сечения // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;13(1):73-77.
3. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. V. 2.0. М., 2017. 871 с. URL: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2018/11/Akusherskaya-agressiya-v.-2.0.pdf?ysclid=l8wfwsuab1560156980> (дата обращения: 19.03.2024).
4. Лебеденко Е.Ю., Беспалая А.В., Феоктистова Т.Е., Рымашевский М.А. Анализ мировых трендов уровня кесарева сечения с использованием классификации Робсона // Медицинский вестник Юга России. 2021;12(2):16-21. DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-2-16-21.
5. Robson M.S. Classification of caesarean sections // Fetal and Maternal Medicine Review. 2001;12(1):23-39. DOI: 10.1017/S0965539501000122.
6. Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Клинические рекомендации. 2021 / Российское общество акушеров-гинекологов. URL: <https://mz.mosreg.ru/download/document/10106571> (дата обращения: 19.03.2024).
7. Роды одноплодные, родоразрешение путем операции кесарева сечения. Клинические рекомендации. 2021 / Российское общество акушеров-гинекологов; Ассоциация анестезиологов-реаниматологов; Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. URL: <https://mz.mosreg.ru/download/document/10106574> (дата обращения: 19.03.2024).
8. Преждевременные роды. Клинические рекомендации. 2020 / Российское общество акушеров-гинекологов; Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. URL: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekolog/2020/prehd_rody.pdf (дата обращения: 19.03.2024).
9. Многоплодная беременность. Клинические рекомендации. 2021 / Российское общество акушеров-гинекологов. URL: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekolog/2021/KR_mnogoplodnBer.pdf?ysclid=l8wiotgwqb584495163 (дата обращения: 19.03.2024).
2. Buyanova S.N., Shchukina N.A., Chechneva M.A. et al. Current diagnostic techniques for inconsistent uterine sutures or scar after cesarean section. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(1):73-77. (In Russ.)
3. Radzinskiy V.E. (2017). *Obstetric Aggression*. V. 2.0. Moscow. 871 p. URL: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2018/11/Akusherskaya-agressiya-v.-2.0.pdf?ysclid=l8wfwsuab1560156980> (accessed 19.03.2024).
4. Lebedenko E.Yu., Bepalaya A.V., Feoktistova T.E., Rymashevskiy M.A. Analysis of global trends in caesarean section rates using the Robson classification. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):16-21. DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-2-16-21. (In Russ.)
5. Robson M.S. Classification of caesarean sections. *Fetal and Maternal Medicine Review*. 2001;12(1):23-39. DOI: 10.1017/S0965539501000122.
6. Postoperative uterine scar, requiring medical care for the mother during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Clinical recommendations. 2021 / Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. URL: <https://mz.mosreg.ru/download/document/10106571> (accessed 19.03.2024).
7. Singleton birth, cesarean delivery. Clinical recommendations. 2021 / Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; Association of Anesthesiologists and Resuscitators; Association of Obstetric Anesthesiologists and Resuscitators. URL: <https://mz.mosreg.ru/download/document/10106574> (accessed 19.03.2024).
8. Preterm birth. Clinical recommendations. 2020 / Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; Association of Obstetric Anesthesiologists and Resuscitators. URL: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekolog/2020/prehd_rody.pdf (accessed 19.03.2024).
9. Multiple gestation. Clinical recommendations. 2021 / Russian Society of Obstetricians and Gynecologists URL: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekolog/2021/KR_mnogoplodnBer.pdf?ysclid=l8wiotgwqb584495163 (accessed 19.03.2024).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лузан Оксана Дмитриевна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Пивень Людмила Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Хачатрян Саргис Мхитарович – врач – акушер-гинеколог, заведующий родовым отделением Областного перинатального центра ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Oksana D. Luzan – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Lyudmila A. Piven – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Sargis M. Khachatryan – Obstetrician-Gynecologist, Head, Maternity Department, Regional Perinatal Center, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

Nikolay V. Starikov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Стариков Николай Валерьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Авдиюк Галина Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Козак Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Ахмудинова Анастасия Андреевна – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Бабичев Валентин Константинович – очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Galina A. Avdiyuk – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Julia V. Kozak – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Anastasia A. Akhmudinova – Clinical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Valentin K. Babichev – Post-graduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Морфологическая оценка экспрессии Е-кадгерина в кардиомиоцитах донорского сердца при различных сроках холодовой ишемии миокарда

В.Е. Кливер^{1, 2}, А.П. Надеев¹, А.В. Фомичев², Д.А. Сирота^{1, 2}, Е.Э. Кливер^{1, 2}, А.М. Волков², М.О. Жульков²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Трансплантация сердца на сегодняшний день является основным методом лечения пациентов, находящихся в конечной стадии хронической сердечной недостаточности. На текущий момент отмечается отсутствие единой точки зрения на временные критерии холодовой ишемии донорского сердца. Несмотря на большое количество исследований, до сих пор остается неразрешенным вопрос об уровне повреждения белков цитоскелета кардиомиоцитов при различных сроках холодовой ишемии, нет четкой границы допустимого времени консервации и соответствующих патоморфологических данных о состоянии их структуры при ишемическом и реперфузионном повреждении.

Ц е л ь . Анализ особенностей патоморфологии кардиомиоцитов и экспрессии белка семейства молекул клеточной адгезии Е-кадгерина в миокарде донорского сердца при различных сроках холодовой ишемии.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Для исследования использовали интраоперационные биоптаты миокарда ушка левого предсердия доноров возрастом до 60 лет после холодовой ишемии раствором «Кустодиол» длительностью до 240 мин (1-я группа, $n = 10$) и более 240 мин (2-я группа, $n = 7$). Гистологические срезы миокарда окрашивались по стандартной методике гематоксилином и эозином. Дальнейшее их изучение проводили посредством световой микроскопии, для анализа экспрессии Е-кадгерина применяли иммуногистохимический метод.

Р е з у л ь т а т ы . При оценке патоморфологии кардиомиоцитов в условиях различной продолжительности холодовой ишемии миокарда выявлена однородность и обратимость изменений клеточных структур, стабильная экспрессия белка клеточной адгезии Е-кадгерина в местах вставочных дисков у пациентов обеих групп.

З а к л ю ч е н и е . Полученные в ходе исследования результаты показали, что активность Е-кадгерина в условиях холодовой ишемии миокарда раствором «Кустодиол» в течение 240 мин и более 240 мин остается стабильной, что свидетельствует о сохранности его макромолекулярной структуры и функциональной полярности мышечных клеток миокарда.

Ключевые слова: трансплантация сердца, консервация донорского сердца, время холодовой ишемии, Е-кадгерин, морфологическая диагностика.

Образец цитирования: Кливер В.Е., Надеев А.П., Фомичев А.В., Сирота Д.А., Кливер Е.Э., Волков А.М., Жульков М.О. Морфологическая оценка экспрессии Е-кадгерина в кардиомиоцитах донорского сердца при различных сроках холодовой ишемии миокарда // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(2):102-113. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-102-113

Поступила в редакцию 15.02.2024
Прошла рецензирование 11.05.2024
Принята к публикации 11.06.2024

Автор, ответственный за переписку
Надеев Александр Петрович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

Received 15.02.2024
Revised 11.05.2024
Accepted 11.06.2024

Corresponding author
Alexandr P. Nadeev: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

Morphological evaluation of the E-cadherin expression in cardiomyocytes of the donor heart at different terms of cold myocardial ischemia

V.E. Kliver^{1,2}, A.P. Nadeev¹, A.V. Fomichev², D.A. Sirota^{1,2}, E.E. Kliver^{1,2}, A.M. Volkov², M.O. Zhulkov²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Heart transplantation is currently the mainstay of treatment for the end-stage chronic heart failure patients. To date, there is no consensus on the time criteria for cold ischemia of the donor heart. Despite a large number of studies, the question about the level of damage of cardiomyocyte cytoskeleton proteins at different terms of cold ischemia remains unresolved; there is no clear time limit of acceptable preservation time and corresponding pathomorphological data on the state of their structure at ischemic and reperfusion damage.

A i m . An analysis of pathomorphological characteristics of cardiomyocytes and the expression of E-cadherin, protein from the family of cell adhesion molecules in the myocardium of the donor heart at different terms of cold ischemia.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . Intraoperative biopsies of the myocardium of the left atrial appendage of donors aged up to 60 years after cold ischemia with Custodiol solution duration up to 240 min (group 1, $n = 10$) and over 240 min (group 2, $n = 7$) were used. Histological sections of the myocardium were stained according to the standard procedure with hematoxylin and eosin. Their further study was carried out by light microscopy, and to assess the E-cadherin expression immunohistochemistry was used.

R e s u l t s . The assessment of cardiomyocyte pathomorphology under conditions of different duration of myocardial cold ischemia revealed homogeneity and reversibility of changes in cellular structures, steady-state expression of the cell adhesion protein, E-cadherin at the sites of intercalated discs in patients of both groups.

C o n c l u s i o n . The results showed that the activity of E-cadherin under cold myocardial ischemia with Custodiol solution for 240 min and over 240 min remains in steady-state, indicating the preservation its macromolecular structure and functional polarity of myocardial muscle cells.

Keywords: heart transplantation, donor heart preservation, cold ischemia time, E-cadherin, morphological diagnosis.

Citation example: Kliver V.E., Nadeev A.P., Fomichev A.V., Sirota D.A., Kliver E.E., Volkov A.M., Zhulkov M.O. Morphological evaluation of the E-cadherin expression in cardiomyocytes of the donor heart at different terms of cold myocardial ischemia. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(2):102-113. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-102-113

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости и смертности населения большинства стран мира ведущее место занимают заболевания органов системы кровообращения, часть из которых в исходе своего течения приводят к возникновению терминальной сердечной недостаточности [1, 2]. Трансплантация сердца является ключевым методом лечения данного осложнения, но только около 50 % пациентов из листа ожидания получают хирургическое лечение, что приводит к высокой летальности среди кандидатов на трансплантацию сердца. Проблема критического дефицита донорских органов и растущая потребность в трансплантации сердца требуют расширения критериев отбора доноров, включая оценку пред-

INTRODUCTION

The leading place in the structure of morbidity and mortality of the population of most countries of the world is occupied by cardiovascular diseases, some of which, on the advanced stages, lead to the end-stage heart failure [1, 2]. Heart transplantation is the key treatment for this complication, but only approximately 50% of patients from the waiting list receive this treatment, which results in a high mortality rate among heart transplant candidates. The problem of critical shortage of donor organs and the growing need for heart transplantation require expansion of donor selection criteria, including an assessment of ischemia time of the donor heart. Despite many studies to date, the safe duration of cold ischemia remains an open question. No clear

полагаемого времени ишемии донорского сердца. Несмотря на проведение множества исследований, на сегодняшний день остается открытым вопрос о безопасной продолжительности холодовой ишемии. Не установлены четкие границы допустимого времени консервации, а также соответствующих патоморфологических данных о состоянии миокарда донорского сердца при различных временных параметрах [2].

При микроскопическом изучении патоморфологических изменений, возникающих в сердечной мышце, могут возникать определенные трудности в случаях оценки степени тяжести при ишемическом и реперфузионном повреждении кардиомиоцитов [3–5]. В патологоанатомической практике для обнаружения ишемических повреждений миокарда применяют гистохимические методы окраски или микроскопию в поляризованном свете [6, 7]. В последние годы, в дополнение к исследованиям, посвященным особенностям реакции молекулярных структур клетки на повреждающее воздействие, которые обеспечивают связь клеточной мембраны с внутренней структурой клетки и входят в состав цитоскелета [8, 9], появились публикации, предлагающие определение экспрессии некоторых белков, отражающих состояние кардиомиоцитов. Наиболее перспективным в этом направлении является изучение семейства молекул клеточной адгезии. Имеющиеся на сегодняшний день данные о белках цитоскелета кардиомиоцитов открывают новые возможности для понимания механизмов повреждения их структуры при ишемическом и реперфузионном повреждении. Так, некоторые исследователи предлагают оценивать уровень экспрессии кадгеринов – особых белков, обеспечивающих межклеточные контакты, в частности, между кардиомиоцитами и эндотелиальными клетками [8–10].

Среди представителей суперсемейства кадгеринов, которые играют важную роль в поддержании цитоскелета, следует отметить Е-кадгерин, который относится к группе кадгеринов I типа, активно участвует в поддержании стабильной клеточной адгезии в эпителиальных тканях и обнаруживается в месте промежуточного контакта. Экспрессия Е-кадгерина строго регулируется как в физиологических, так и в патологических процессах, таких как онкогенез и эмбриональный морфогенез. Главная функция Е-кадгерина заключается в формировании адгезивного соединения клеток, которое необходимо для создания высокоорганизованных тканей. Адгезивные контакты между клетками способ-

time limits of acceptable preservation time have been established, and no corresponding pathomorphological data on the state of the donor heart myocardium at different time intervals have been established [2].

Microscopic examination of the pathomorphological changes occurring in the myocardium may present some difficulties in the assessment of severity of ischemic and reperfusion injury of cardiomyocytes [3–5]. In pathoanatomical practice, methods of histochemical staining or polarised light microscopy are used to detect myocardial ischemic lesions [6, 7]. In recent years, besides the studies focused on the peculiarities of the response of molecular cell structures to injury, which provide the link of the cell membrane with the internal structure of the cell and are part of the cytoskeleton [8, 9], the publications proposing determination of the expression of some proteins reflecting the state of cardiomyocytes have appeared. The most promising in this direction is the study of the family of cell adhesion molecules. Available current data on proteins of the cardiomyocyte cytoskeleton open up new opportunities for understanding the mechanisms of damage to their structure during ischemic and reperfusion injury. Thus, some researchers propose to assess the expression level of cadherins – special proteins providing intercellular contacts, in particular, between cardiomyocytes and endothelial cells [8–10].

Among the members of the cadherin superfamily that play an important role in the maintenance of the cytoskeleton, E-cadherin, which belongs to the group of type I cadherins, is actively involved in maintaining steady-state cell adhesion in epithelial tissues and is found at the site of zonulae adherentes, should be mentioned. The E-cadherin expression is highly regulated in both physiological and pathological processes, such as oncogenesis and embryonic morphogenesis. The main function of E-cadherin is to form cell-cell adhesive junctions, which are essential for complex tissue formation. Adhesive junctions between cells promote efficient intracellular communication, which greatly facilitates the interaction of cell membrane molecules with intracellular pathways. Also, E-cadherin plays an important role in maintaining tissue compaction throughout their development by regulating the epithelial-mesenchymal transition [11], supports homeostasis and integrity of mature epithelial tissue. There is some evidence that cadherins are not only targets for signaling pathways controlling adhesion, but may themselves act as a signaling center, regulating cellular processes such as proliferation, apoptosis and differentiation [12].

ствуют эффективной внутриклеточной коммуникации, что значительно упрощает взаимодействие молекул клеточной мембраны с внутриклеточными путями. Также E-кадгерин играет важную роль в поддержании компактности тканей на протяжении их развития, регулируя эпителиально-мезенхимальный переход [11], осуществляет поддержку гомеостаза и целостности взрослой эпителиальной ткани. Есть несколько свидетельств того, что кадгерины не только являются целью для сигнальных путей, контролирующей адгезию, но и сами могут действовать как сигнальный центр, регулирующий клеточные процессы, такие как пролиферация, апоптоз и дифференцировка клеток [12].

Таким образом, E-кадгерин активно участвует во множестве процессов, связанных с морфогенезом сердечной ткани. Он играет ключевую роль в межклеточной адгезии, обеспечивает поддержание структурной и функциональной полярности клеток и тканей, а также важен для поддержания пластичности и упругости миокарда.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ особенностей патоморфологии кардиомиоцитов и экспрессии белка семейства молекул клеточной адгезии E-кадгерина в миокарде донорского сердца при различных сроках холодовой ишемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Во время проведения основного этапа операции забирались образцы миокарда ушка левого предсердия (УЛП) донорского сердца после холодовой ишемии раствором «Кустодиол» (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Германия): первая группа – 10 случаев с холодовой ишемией трансплантата до 240 мин – 140 [140; 150] мин, и вторая группа – 7 случаев с холодовой ишемией трансплантата более 240 мин – 375 [245; 375] мин, $p \leq 0.05$. Пациенты, включенные в первую и вторую группы, были сопоставимы по среднему возрасту и антропометрическим показателям. Возраст 1-й группы составлял 50 [44; 59] лет, 2-й группы – также 50 [49; 50] лет, $p = 0.193$. Индекс массы тела (ИМТ) в 1-й группе – 25 [22; 27], во 2-й группе – 25 [21; 31], $p = 0.288$. В обеих группах отмечено преобладание пациентов мужского пола: 1-я группа – 8 (80 %) и 2-я группа – 6 (85.7 %) чел., $p = 0.256$.

Взятый из операционного блока материал был помещен в забуференный 10% формалин («Биовитрум», Россия) на 24 ч. Затем производилась стандартная обработка материала в гисто-

Thus, E-cadherin is actively involved in a variety of processes related to cardiac tissue morphogenesis. It plays a key role in intercellular adhesion, ensures maintenance of structural and functional polarity of cells and tissues, and is important for maintenance of myocardial plasticity and elasticity.

AIM OF THE RESEARCH

An analysis of pathomorphological features of cardiomyocytes and the expression of E-cadherin, protein from the family of cell adhesion molecules in the myocardium of the donor heart at different terms of cold ischemia.

MATERIALS AND METHODS

During the main stage of surgery, samples of the myocardium of the left atrial appendage (LAA) of the donor heart were collected after cold ischemia with Custodiol solution (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Germany): the first group – 10 cases with cold ischemia of the donor heart up to 240 min – 140 [140; 150] min, and the second group – 7 cases with cold ischemia of the donor heart more than 240 min – 375 [245; 375] min, $p \leq 0.05$. Patients included in groups 1 and 2 were comparable regarding mean age and anthropometric parameters. The age of group 1 was 50 [44; 59] years, while group 2 was also 50 [49; 50] years, $p = 0.193$. Body mass index (BMI) in group 1 was 25 [22; 27] and in group 2 was 25 [21; 31], $p = 0.288$. Both groups showed predominance of male patients: group 1 – 8 (80%) and group 2 – 6 (85.7%) patients, $p = 0.256$.

The biopsy samples taken from the operating room was placed in 10% buffered formalin (BioVitrinum, Russia) for 24 hours. Then standard processing of the samples was performed on a Leica TP 1020 tissue processor (Germany). Using a rotary microtome, approximately 5 μ m thick sections were made from paraffin specimens, which were further stained with hematoxylin and eosin. For light microscopy of the myocardium, a Zeiss Axio Scope. A1 microscope with an analyzer, an AxioCam MRC5 camera with Zen Blue software (Zeiss) was used. Immunohistochemical staining of myocardial sections of LAA was used to assess the expression of E-cadherin, cell adhesion protein. Immunohistochemical staining was performed under the recommendations of the antibody manufacturer and the guidelines [13].

Before immunohistochemical study, the deparaffinized sections were subjected to demasking of tissue antigens in a PT module (Thermo Scientific, USA) using citrate buffer pH 6.0 at 95°C for 60 min. 3% H₂O₂ solution was used to block endogenous per-

процессоре Leica TP 1020 (Германия). С помощью ротационного микротомы из парафиновых образцов изготавливали срезы толщиной примерно 5 мкм, которые далее окрашивали гематоксилином и эозином. Для проведения световой микроскопии миокарда использовался универсальный микроскоп Zeiss Axio Scope.A1, оснащенный анализатором и фотокамерой AxioCam MRC5 с программным обеспечением Zen Blue (Zeiss). Применялось иммуногистохимическое окрашивание срезов миокарда УЛП для оценки экспрессии белка клеточной адгезии — E-кадгерина. Процедура иммуногистохимического окрашивания выполнялась в соответствии с рекомендациями производителя антител и представленными в [13] указаниями.

Перед проведением иммуногистохимического исследования депарафинизированные срезы были подвергнуты демаскировке антигенов тканей в РТ модуле (Thermo Scientific, США) с использованием цитратного буфера pH 6.0 при 95 °C в течение 60 мин. Для блокировки эндогенной пероксидазы применялся 3% раствор H_2O_2 , с последующим проведением протеинового блока сывороткой. Далее полученные срезы инкубировались с антителами к E-cadherin (clone EP700Y) (Dako, Дания). Иммуное окрашивание осуществлялось с использованием полимерной системы детекции с пероксидазной меткой (Envision Flex, Dako, Дания).

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1 – Q3], качественные переменные – в виде частоты встречаемости и/или процентного отношения. Межгрупповое сравнение показателей производили по критерию Манна – Уитни или с помощью точного критерия Фишера. Значение $p < 0.05$ считали статистически значимым для всех видов анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате анализа образцов ткани, взятых от пациентов первой группы, в исследуемых участках миокарда УЛП, окрашенных гематоксилином-эозином, были выявлены характерные признаки фрагментации отдельных мышечных волокон и неравномерного полнокровия сосудов, сопровождающиеся умеренным межмышечным отеком и наличием эритроцитарных сладжей в микроциркуляторных сосудах. Кроме того, отмечался спазм мелких артерий, в то время

oxidase, followed by protein block with serum. Then, sections obtained were incubated with antibodies to E-cadherin (clone EP700Y) (Dako, Denmark). Immune staining was performed using a peroxidase-labeled polymer detection system (Envision Flex, Dako, Denmark).

A statistical analysis of the results was performed using Statistica 10.0 software (StatSoft, Inc., USA). Quantitative variables are presented as median and interquartile range Me [Q1–Q3], qualitative variables – as frequency of occurrence and/or percentage. Intergroup comparison was performed using the Mann-Whitney test or Fisher's exact test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant for all types of analyses.

RESULTS

As a result of the analysis of tissue samples taken from patients of the first group, in the studied sites of the LAA myocardium stained with hematoxylin-eosin, characteristic signs of fragmentation of individual muscle fibers and venous congestion were revealed, accompanied by moderate intermuscular edema and erythrocyte aggregation (sludge) in microcirculatory vessels. In addition, there was a spasm of small arteries, while the venous lumens were dilated and congested. Elongation of rod-shaped endothelial cells was observed in the wall of several vessels. In general, the vast majority of cardiomyocytes kept their normal structure, having weak signs of heterogeneous oxyphilic staining, which are characteristic of cells with myofibril contraction (Fig. 1).

During the immunohistochemical study, it was found that most of the muscle cells are separated by intercalated discs with clear boundaries. The strong activity of E-cadherin around discs was revealed in the form of a dark brown color during an immunohistochemical reaction. There is a homogeneous intensity of the E-cadherin expression both at the level of intercalated discs characterizing the sarcomeric cytoskeleton and outside the sarcomeric cytoskeleton linked with the sarcolemma (Fig. 2). This shows that the myocardium was protected sufficiently during cold ischemia. In the absence of such protection, long-term ischemia leads to dissociation of the actin cytoskeleton from the cardiomyocyte membrane, which causes cell degeneration and apoptosis. However, such processes were not detected in our study.

When analyzing the samples from patients of the 2nd group with long-term cold myocardial ischemia (over 240 min), a certain expansion of the perivascular spaces was observed, accompanied by edema of

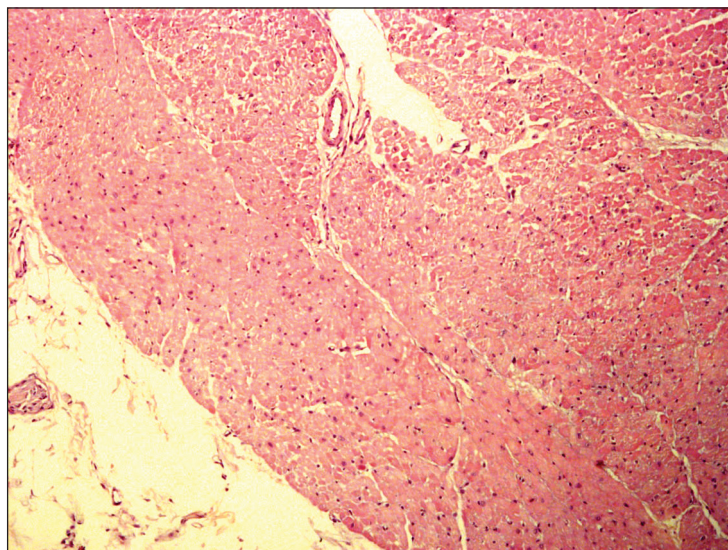


Рис. 1. Неравномерность оксифильной окраски миокарда левого предсердия у пациентов 1-й группы.
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Fig. 1. Heterogeneous oxyphilic staining of the left atrial myocardium in patients of group 1.
Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 200$

как просвет вен был расширен и полнокровен. В стенке ряда сосудов наблюдалось удлинение эндотелиоцитов палочковидной формы. В целом подавляющее большинство кардиомиоцитов сохраняло нормальную структуру, имея слабые признаки неравномерного оксифильного окрашивания, которые характерны для клеток с контрактурой миофибрилл (рис. 1).

В ходе проведения иммуногистохимического исследования обнаружено, что большая часть мышечных клеток разделена вставочными дисками с четкими границами. Интенсивная околодисковая активность E-кадгерина была выявлена в виде темно-коричневой окраски в ходе иммуногистохимической реакции. Отмечается равномерная интенсивность экспрессии E-кадгерина как в области вставочных дисков, характеризующих цитоскелет саркомера, так и вне саркомерного цитоскелета, связанного с сарколеммой (рис. 2). Это свидетельствует о том, что миокард был достаточно защищен при холодовой ишемии. В случае отсутствия такой защиты длительная ишемия приводит к диссоциации актинового цитоскелета от мембраны кардиомиоцита, что вызывает дегенерацию и апоптоз клеток. Однако в нашем исследовании такие процессы не были обнаружены.

При анализе материала, полученного от пациентов 2-й группы с длительной холодовой ишемией миокарда (более 240 мин), отмечалось определенное расширение околососудистых пространств, сопровождаемое отеком стенок интра-

the walls of the intramural arteries, with the preservation of paretic changes in some of them with congestion and dilation of the venous lumen. Spastic changes were noted in part of the arteries, accompanied by narrowing of the lumen with preserved endothelial lining.

In microcirculatory vessels, we have observed erythrocyte aggregation in individual fields of vision. Most of the muscle fibers had a uniform diameter and slight heterogeneous oxyphilic staining of cardiomyocytes; in certain places, single thinned and wavy myocardial fibers were found. Edema of the cytoplasm was also observed in cardiomyocytes, manifested by color heterogeneity (Fig. 3).

The immunohistochemical study revealed a decrease in the expression of E-cadherin in some fields of vision because of a decrease in the number of intercalated discs. Deformities resembling a broken line were found in some of them. In addition, some blurriness of cross striation and moderate changes in the cytoplasm structure of cardiomyocytes were observed (Fig. 4).

DISCUSSION

The histological analysis showed that in both groups, LAA cardiomyocytes, in sections stained immunohistochemically to detect the expression of E-cadherin, have a homogeneous light brown staining with contrasting dark brown sites in the areas of intercalated discs of cardiomyocytes and in the Z-lines throughout the entire muscle fiber.

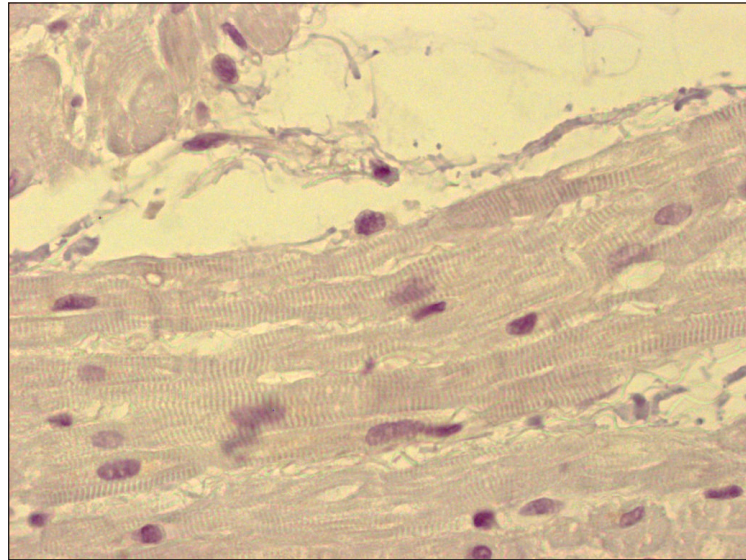


Рис. 2. Позитивная равномерная экспрессия Е-кадгерина в донорском сердце у пациентов 1-й группы. Иммуногистохимическое исследование. Доокраска гематоксилином. Увеличение $\times 630$
Fig. 2. Positive homogeneous expression of E-cadherin in the donor heart in group 1 patients. Immunohistochemical study. Additional hematoxylin staining. Magnification $\times 630$

муральных артерий, с сохранением в части из них паретических изменений с полнокровием и расширением просвета вен. В части артерий отмечены спастические изменения, сопровождающиеся сужением просвета при сохраненной эндотелиальной выстилке.

В микроциркуляторных сосудах мы наблюдали сдвиги эритроцитов в отдельных полях зрения. Большинство мышечных волокон имели однородный диаметр и слабо выраженное нерав-

The supporting apparatus of cardiomyocytes comprises cytoskeletal elements that provide an ordered arrangement of myofilaments and myofibrils inside the fiber, as well as the basement membrane and sarcolemma. The structural and biochemical organization of the supporting apparatus is like that of skeletal muscle tissue fibers. However, a distinctive characteristic of cardiomyocytes is that the cytoskeletal elements are associated with intercalated discs, which are special intercellular junc-

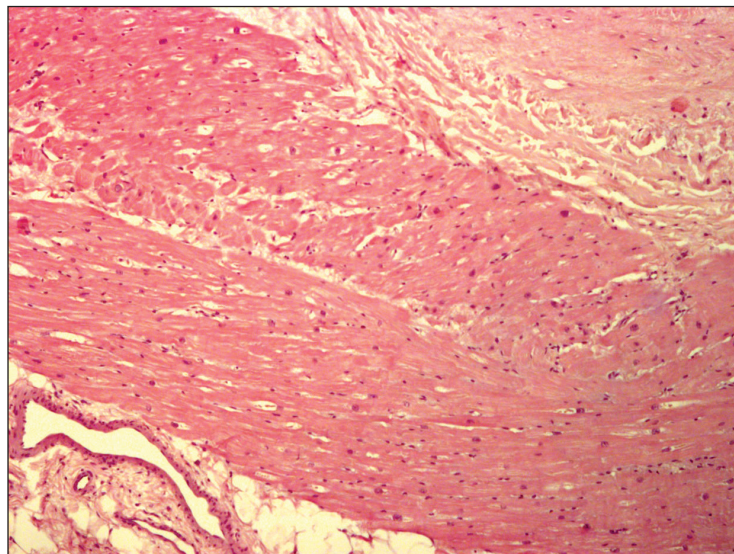


Рис. 3. Неравномерность оксифильной окраски, цитоплазматический отек миокарда левого предсердия у пациентов 2-й группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$
Fig. 3. Heterogeneous oxyphilic staining, edema of the cytoplasm of the left atrial myocardium in group 2 patients. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 200$

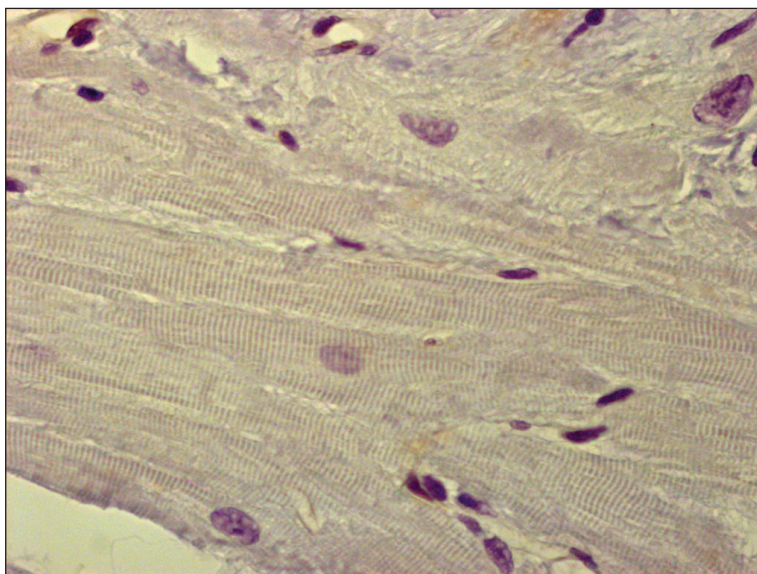


Рис. 4. Позитивная неравномерная экспрессия Е-кадгерина, размытость поперечной исчерченности кардиомиоцитов у пациентов 2-й группы. Иммуногистохимическое исследование. Доокраска гематоксилином. Увеличение $\times 630$

Fig. 4. Positive heterogeneous expression of E-cadherin, blurriness of cross striation of cardiomyocytes in group 2 patients. Immunohistochemical study. Additional hematoxylin staining. Magnification $\times 630$

номерное оксифильное окрашивание кардиомиоцитов, местами, в единичных волокнах отмечалось истончение и волнистость границ. В кардиомиоцитах также наблюдался цитоплазматический отек, проявляющийся неоднородностью окраски (рис. 3).

В результате иммуногистохимического исследования было обнаружено снижение экспрессии Е-кадгерина в некоторых полях зрения, обусловленное уменьшением количества вставочных дисков. В некоторых из них обнаружены деформации, напоминающие ломаную полосу. Кроме того, наблюдалась некоторая размытость поперечной исчерченности и умеренные изменения в структуре цитоплазмы кардиомиоцитов (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный гистологический анализ показал, что в обеих исследуемых группах кардиомиоциты УЛП, в срезах, окрашенных иммуногистохимически с целью выявления экспрессии Е-кадгерина, имеют равномерное светло-коричневое окрашивание с контрастирующими темно-коричневыми участками в местах вставочных дисков кардиомиоцитов и в области Z полос на протяжении всего мышечного волокна.

Опорный аппарат кардиомиоцитов состоит из элементов цитоскелета, которые обеспечивают упорядоченное расположение миофиламентов и миофибрилл внутри волокна, а также базальной

тионов. The sarcolemma contains integrins – transmembrane glycoproteins that connect cytoskeleton elements of cardiomyocytes with components of extracellular matrix, such as collagen, laminin and fibronectin. Externally, the cardiomyocyte sarcolemma is surrounded by a basement membrane, into which reticular and thin collagen fibers are intertwined [14].

Intercalated discs play an important role in the cell-to-cell junction of cardiomyocytes. When studied with a light microscope, they appear as transverse straight or zigzag stripes crossing the functional fibers of the myocardium. In the area of the transverse sites of the intercalated disc, which are perpendicular to myofibrils, surrounding cardiomyocytes form many interdigitations. These interdigitations are connected by junctions such as desmosomes and adhesive stripes. Actin filaments are attached to the transverse sites of the sarcolemma of the intercalated disc at the level of the Z-line. In the area of the intercalated disc, such glycoproteins as cadherin are also found, which provide calcium-dependent adhesion between cardiomyocytes. There are many gap junctions on the sarcolemma of the longitudinal sites of the intercalated disc, which provide ionic bond continuity between adjacent cardiomyocytes and transmit of impulses that drive contractions [15].

It should be noted that a decrease in the expression of cadherin may indicate a disconnection of car-

мембраны и сарколеммы. Структурная и биохимическая организация опорного аппарата подобна опорному аппарату волокон скелетной мышечной ткани. Однако отличительной особенностью кардиомиоцитов является то, что элементы цитоскелета связаны с вставочными дисками, которые являются особыми межклеточными соединениями. Сарколемма содержит интегрины — трансмембранные гликопротеины, которые обеспечивают связь элементов цитоскелета кардиомиоцитов с компонентами межклеточного вещества, такими как коллаген, ламинин и фибронектин. Внешне сарколемма кардиомиоцитов окружена базальной мембраной, в которую вплетаются ретикулярные и тонкие коллагеновые волокна [14].

Вставочные диски играют важную роль в связи между кардиомиоцитами. При исследовании с помощью светового микроскопа они выглядят как поперечные прямые или зигзагообразные полосы, пересекающие функциональные волокна сердечной мышцы. В области поперечных участков вставочного диска, которые расположены перпендикулярно миофибриллам, соседние кардиомиоциты формируют множество интердигитаций. Эти интердигитации связаны контактами типа десмосом и полосок слияния. Актиновые филаменты присоединяются к поперечным участкам сарколеммы вставочного диска на уровне Z-полоски. В области вставочного диска также обнаруживаются гликопротеины кадгерина, которые обеспечивают адгезию между кардиомиоцитами, зависимость от кальция. На сарколемме продольных участков вставочного диска имеются многочисленные щелевые соединения, которые обеспечивают ионную связь между кардиомиоцитами и передачу импульсов сокращения [15].

Необходимо отметить, что снижение экспрессии кадгерина может свидетельствовать о разобщении мышечных клеток сердца, что, в свою очередь, может привести к нарушениям ритма сердца. Также сокращение экспрессии кадгерина в эндотелиальных клетках может служить косвенным признаком эндотелиальной дисфункции [16].

Поэтому изучение промежуточных контактов, таких как вставочные диски в миокарде, играет особую роль в этой связи. Формирование промежуточного контакта включает трансмембранные белки адгезии из семейства кадгерина, которые соединяют не только мембраны соседних клеток, но и стабилизируют их цитоскелет, объединяя клетки с их содержимым в одну прочную систему.

diac muscle cells, which, in turn, can lead to cardiac arrhythmias. Also, a decrease in the cadherin expression in endothelial cells can serve as an indirect sign of endothelial dysfunction [16].

Therefore, the study of zonulae adherentes, such as intercalated discs in the myocardium, plays a special role in this junction. The formation of a zonula adherens includes transmembrane adhesive proteins from the cadherin family, which bind not only the membranes of surrounding cells, but also stabilize their cytoskeleton, uniting cells with their contents into one solid system.

The results of our study aimed at evaluating the expression of E-cadherin at different durations of cold myocardial ischemia showed its steady presence in the places of intercalated discs in patients of both groups.

CONCLUSION

The study showed that the activity of E-cadherin under cold myocardial ischemia using Custodiol solution remained steady-state for 240 min and over 240 min. Lytic lesions of individual cardiomyocytes were detected only in patients of the second group, while immunohistochemical reactions of cardiomyocytes to E-cadherin were in both groups at almost the same level, which shows the preservation of this protein macromolecular structure, the structural and functional polarity of cardiac muscle cells and, accordingly, its physical properties — plasticity and compaction.

Author contributions: V.E. Kliver, A.M. Volkov, A.P. Nadeev, A.V. Fomichev, D.A. Sirota, E.E. Kliver, M.O., Zhulkov — development of the concept and design of the study; D.A. Sirota, A.V. Fomichev, M.O. Zhulkov, E.E. Kliver — data collection; V.E. Kliver, A.M. Volkov, A.V. Fomichev — analysis and interpretation of the results; E.E. Kliver, M.O. Zhulkov — literature review, statistical analysis; V.E. Kliver, A.M. Volkov — drafting the manuscript and its final version; A.P. Nadeev, D.A. Sirota — critical revision of the draft of the manuscript with the valuable intellectual comments on the content. All authors approved the final version of the article before publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, implying appropriate study and resolution of issues related to the accuracy and scrupulousness of any part of the work.

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

Результаты нашего исследования, направленного на оценку экспрессии Е-кадгерина при различной продолжительности холодовой ишемии миокарда, показали его стабильное присутствие в местах вставочных дисков у пациентов обеих групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что активность Е-кадгерина в условиях холодовой ишемии миокарда с использованием раствора «Кустодиол» в течение 240 мин и более 240 мин остается стабильной. Лизисные изменения отдельных кардиомиоцитов были обнаружены только у пациентов второй группы, в то время как иммуногистохимические реакции кардиомиоцитов на Е-кадгерин были сохранены в обеих группах практически на одном уровне, что свидетельствует о сохранности макромолекулярной структуры данного белка, структурной и функциональной полярности мышечных клеток миокарда и соответственно его физических свойств – пластичности и компактности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В. Инновации в трансплантологии: развитие программы трансплантации сердца в Российской Федерации // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017;21(3S):61-68. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-3S-61-68.
2. Тенчурина Э.А., Минина М.Г. Современные представления о критериях селекции доноров сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020;22(3):174-181. DOI: 10.15825/1995-1191-2020-3-174-181.
3. Савченко С.В., Новоселов В.П., Скребов Р.В. и др. Оценка изменений белков миокарда при острой ишемии по данным иммуногистохимического исследования // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019;3:95-104. DOI: 10.31549/2542-1174-2019-3-95-104.
4. Смирнов В.П., Панышева И.А. Патоморфология кардиомиоцитов при внезапной кардиальной смерти // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы III Междунар. науч. конф. (Москва, январь 2016 г.). М.: Буки-Веди, 2016. С. 43–46.
5. Кливер В.Е., Волков А.М., Надеев А.П. и др. Морфологическая оценка экспрессии актина и десмина при различных сроках холодовой ишемии миокарда: наблюдательное исследование // Кубанский научный медицинский вестник. 2024;31(1):15-26. DOI: 10.25207/1608-6228-2024-31-1-15-26.
6. Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Толстикова Т.Г. Патоморфология мышечных клеток сердца при действии циклофосамида и тритерпеноидов. Новосибирск, 2009. 271 с.
7. Кливер В.Е., Надеев А.П., Фомичев А.В. и др. Влияние продолжительности холодовой ишемии транс-

Вклад авторов: В.Е. Кливер, А.М. Волков, А.П. Надеев, А.В. Фомичев, Д.А. Сирота, Е.Э. Кливер, М.О. Жульков – разработка концепции и дизайна исследования; Д.А. Сирота, А.В. Фомичев, М.О. Жульков, Е.Э. Кливер – сбор данных; В.Е. Кливер, А.М. Волков, А.В. Фомичев – анализ и интерпретация результатов; Е.Э. Кливер, М.О. Жульков – обзор литературы, проведение статистического анализа; В.Е. Кливер, А.М. Волков – составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; А.П. Надеев, Д.А. Сирота – критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Gautier S.V. Innovations in transplantology: heart transplantation program development in Russian Federation. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(3S):61-68. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-3S-61-68. (In Russ.)
2. Tenchurina E.A., Minina M.G. Modern ideas in heart donor selection criteria. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020;22(3):174-181. DOI: 10.15825/1995-1191-2020-3-174-181. (In Russ.)
3. Savchenko S.V., Novoselov V.P., Skrebov R.V. et al. Evaluation of protein changes of the myocardium in acute ischemia according to the immunohistochemical study. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019;3:95-104. DOI: 10.31549/2542-1174-2019-3-95-104.
4. Smirnov V.P., Panysheva I.A. (2016). Pathomorphology of cardiomyocytes in sudden cardiac death. In *Medicine: Challenges of the Present Day: Proceedings of the III International Scientific Conf. (Moscow, January, 2016)*. Moscow: Buki-Vedi. P. 43–46. (In Russ.)
5. Kliver V.E., Volkov A.M., Nadeev A.P. et al. Morphological assessment of actin and desmin expression at different cold myocardial ischemia times: observational study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(1):15-26. DOI: 10.25207/1608-6228-2024-31-1-15-26. (In Russ.)
6. Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M., Tolstikova T.G. (2009). *Pathomorphology of Cardiac Muscle Cells during the Action of Cyclophosphamide and Triterpenoids*. Novosibirsk. 271 p. (In Russ.)
7. Kliver V.E., Nadeev A.P., Fomichev A.V. et al. Impact of the graft cold ischemia time on severity of cellu-

- плантата на степень клеточного отторжения и исход операции трансплантации сердца // Дальневосточный медицинский журнал. 2023;1:31-36. DOI: 10.35177/1994-5191-2023-1-5.
8. Weber G. F., Bjerke M. A., DeSimone D. W. Integrins and cadherins join forces to form adhesive networks // *J. Cell Sci.* 2011;124(8):1183-1193. DOI: 10.1242/jcs.064618.
 9. Геннис Р. Биомембраны. Молекулярная структура и функции: пер. с англ. М.: Мир, 1997. 624 с.
 10. Stromer M.H. The cytoskeleton in skeletal, cardiac and smooth muscle cells // *Histol. Histopathol.* 1998;13(1):283-291. DOI: 10.14670/HH-13.283.
 11. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression // *Nature Rev. Cancer.* 2002;2(6):442-454. DOI: 10.1038/nrc822.
 12. van Roy F., Berx G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin // *Cell. Mol. Life Sci.* 2008;65(23):3756-3788. DOI: 10.1007/s00018-008-8281-1.
 13. Петров С.В., Т.Н. Райхлин С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4-е изд-е, перераб. и доп. Казань, 2012. 624 с.
 14. Brigidi G.S., Bamji S.X. Cadherin-catenin adhesion complexes at the synapse // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2011;21(2): 208-214. DOI: 10.1016/j.conb.2010.12.004.
 15. Kierszenbaum A.L., Tres L. *Histology and Cell Biology. An Introduction to Pathology. Third edition.* Philadelphia: Elsevier, 2012. 701 p.
 16. Grabowska M.M., Day M.L. Soluble E-cadherin: more than a symptom of disease // *Front. Biosci.* 2012;17(5):1948-1764. DOI: 10.2741/4031.
 - lar rejection and the outcome of heart transplantation. *Far East Medical Journal.* 2023;1:31-36. DOI: 10.35177/1994-5191-2023-1-5. (In Russ.)
 8. Weber G.F., Bjerke M.A., DeSimone D.W. Integrins and cadherins join forces to form adhesive networks. *J. Cell Sci.* 2011;124(8):1183-1193. DOI: 10.1242/jcs.064618.
 9. Gennis R. (1997). *Biomembranes. Molecular Structure and Functions: Trans. from Engl.* Moscow: Mir. 624 p. (In Russ.)
 10. Stromer M.H. The cytoskeleton in skeletal, cardiac and smooth muscle cells. *Histol. Histopathol.* 1998;13(1):283-291. DOI: 10.14670/HH-13.283.
 11. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nature Rev. Cancer.* 2002;2(6):442-454. DOI: 10.1038/nrc822.
 12. Van Roy F., Berx G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cell. Mol. Life Sci.* 2008;65(23):3756-3788. DOI: 10.1007/s00018-008-8281-1.
 13. Petrov S.V., Raichlin N.T. (2012). *Manual of Immunohistochemical Diagnosis of Human Tumours. 4th ed., revised.* Kazan. 624 p. (In Russ)
 14. Brigidi G.S., Bamji S.X. Cadherin-catenin adhesion complexes at the synapse. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2011;21(2):208-214. DOI: 10.1016/j.conb.2010.12.004.
 15. Kierszenbaum A.L., Tres L. *Histology and Cell Biology. An Introduction to Pathology. Third edition.* Philadelphia: Elsevier, 2012. 701 p.
 16. Grabowska M.M., Day M.L. Soluble E-cadherin: more than a symptom of disease. *Front. Biosci.* 2012;17(5):1948-1764. DOI: 10.2741/4031.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кливер Владислав Евгеньевич – аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий Института патологии кровообращения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2245-1251.

Надеев Александр Петрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0400-1011.

Фомичев Алексей Вячеславович – канд. мед. наук, врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-9113-4204.

Сирота Дмитрий Андреевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделом хирургии аорты, коронарных

Vladislav E. Kliver – Post-graduate Student, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University; Junior Researcher, Research Department of Aorta, Coronary and Peripheral Artery Surgery, Institute of Circulatory Disorders, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2245-1251.

Alexander P. Nadeev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0400-1011.

Alexei V. Fomichev – Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Department No 2, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-9113-4204.

Dmitry A. Sirota – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Cardiovascular Surgery, Novosibirsk State Medical University; Head, Department of Aorta, Coronary and Peripheral Artery Surgery, Institute of Circulatory Disorders, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9940-3541.

Evgeniy E. Kliver – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University; Head, Pathoanatomical Department, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-3915-3616.

и периферических артерий Института патологии кровообращения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9940-3541.

Кливер Евгений Эдуардович – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий патолого-анатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-3915-3616.

Волков Александр Михайлович – д-р мед. наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 000-0001-9697-7091.

Жульков Максим Олегович – канд. мед. наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий Института патологии кровообращения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7976-596X.

Alexander M. Volkov – Dr. Sci. (Med.), Pathologist, Pathoanatomical Department, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia. ORCID: 000-0001-9697-7091.

Maksim O. Zhulkov – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Research Department of Aorta, Coronary and Peripheral Artery Surgery, Institute of Circulatory Pathology, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7976-596X.



Ассоциация новой коронавирусной инфекции COVID-19 и патологии эндометрия (обзор литературы)

А.В. Затворницкая, Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия

АННОТАЦИЯ

В настоящем обзоре литературы представлены имеющиеся сведения о возможных путях воздействия вируса SARS-CoV-2 и новой коронавирусной инфекции COVID-19 на женскую репродуктивную систему. Описаны вероятные механизмы влияния SARS-CoV-2 на слизистую оболочку матки и возможный вклад вируса в развитие гиперплазии эндометрия.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, эндометрий, гиперплазия эндометрия.

Образец цитирования: Затворницкая А.В., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е. Ассоциация новой коронавирусной инфекции COVID-19 и патологии эндометрия (обзор литературы) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(2):114-126. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-114-126

Association of the novel coronavirus infection (COVID-19) and endometrial pathology (literature review)

A.V. Zatvornitskaya, E.L. Kazachkov, E.A. Kazachkova, E.E. Voropaeva

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

ABSTRACT

This literature review presents available information on the possible ways in which the SARS-CoV-2 virus and the novel coronavirus infection (COVID-19) affect the female reproductive system. The putative mechanisms of the impact of SARS-CoV-2 on the uterine mucosa and the possible contribution of the virus to the development of endometrial hyperplasia are described.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, endometrium, endometrial hyperplasia.

Citation example: Zatvornitskaya A.V., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A., Voropaeva E.E. Association of the novel coronavirus infection (COVID-19) and endometrial pathology (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(2):114-126. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-114-126

Пятого мая 2023 г. глава Всемирной организации здравоохранения доктор Тедрос Адханом Гебрейесус сделал заявление о том, что статус пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 отменен, но при этом отметил,

On May 5, 2023, the head of the World Health Organization, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, made a statement that the pandemic status of the novel coronavirus infection (COVID-19) was canceled, but noted that the SARS-CoV-2 virus is still

Поступила в редакцию 17.11.2023
Прошла рецензирование 13.05.2024
Принята к публикации 31.05.2024

Автор, ответственный за переписку
Затворницкая Александра Вадимовна: ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
E-mail: monostyle@list.ru

Received 17.11.2023
Revised 13.05.2024
Accepted 31.05.2024

Corresponding author
Aleksandra V. Zatvornitskaya: South Ural State Medical University, 64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russia.
E-mail: monostyle@list.ru

что вирус SARS-CoV-2 по-прежнему представляет опасность ввиду риска новых вспышек, а потому всем странам и системам здравоохранения необходимо сохранять бдительность и следовать рекомендациям по долгосрочному ведению пациентов с НКИ COVID-19 с учетом «Стратегического плана обеспечения готовности и реагирования на COVID-19 на 2023–2025 годы». 10 марта 2023 года университет Джона Хопкинса прекратил сбор информации о НКИ COVID-19 после трех лет работы в режиме 24/7. По данным на 10 марта 2023 г., общее число инфицированных по всему миру составляет 676 609 955 чел., летальных исходов от НКИ – 6 881 955, введено 13 338 833 198 доз антиковидных вакцин различных производителей.

Существуют данные о воздействии инфекции на различные органы и системы, что характеризуется клиническим полиморфизмом и мультисистемными проявлениями. Основное поражающее действие вируса SARS-CoV-2 направлено на дыхательную систему. Вместе с тем регистрируются как прямое повреждение вирусом сосудистого эндотелия, печени, почек, желудочно-кишечного тракта, селезенки, лимфатических узлов, костного и головного мозга, так и косвенное иммуноопосредованное поражение [1, 2]. Последнее определяет вирус-опосредованное нарушение регуляции врожденного и приобретенного иммунитета, лежащее в основе «цитокинового шторма» [3]. При НКИ COVID-19 регистрируется спектр про- и противовоспалительных, иммунорегуляторных цитокинов [4]. Генерализованный эндотелиоз лежит в основе эндотелиальной дисфункции, приводящей к спазму сосудов, увеличению проницаемости сосудистой стенки, изменению микроциркуляции, включая возникновение тромбоза, отеку, кровоизлияниям, некрозу [5]. У беременных развиваются плацента-ассоциированные осложнения беременности [6, 7].

В то же время данных о влиянии вируса SARS-CoV-2 на репродуктивную систему женщин, а именно на слизистую оболочку матки, в литературе крайне мало.

ПРОНИКНОВЕНИЕ В КЛЕТКУ И РЕПЛИКАЦИЯ ВИРУСА SARS-CoV-2

Ученые тщательно исследуют патофизиологические механизмы НКИ COVID-19. Проникновение коронавируса SARS-CoV-2 в клетку-мишень обусловлено связыванием шиповидного S-белка (spike protein) вируса SARS-CoV-2 с клеточным рецептором к ангиотензинпревращаю-

dangerous due to risk of new outbreaks, and therefore all countries and healthcare systems need to remain vigilant and follow recommendations for the long-term management of patients with COVID-19, taking into account the 2023–2025 COVID-19 Strategic Preparedness and Response Plan. On March 10, 2023, Johns Hopkins University stopped collecting data on COVID-19 following three years of 24/7 operation. As of March 10, 2023, the total number of SARS-CoV-2 infected people worldwide is 676 609 955, deaths from NCI are 6 881 955, and 13 338 833 198 doses of anti-COVID vaccines from various manufacturers have been administered.

There is evidence of the impact of infection on various organs and systems, which is characterized by clinical polymorphism and multisystem manifestations. The main damaging effect of the SARS-CoV-2 virus is aimed at the respiratory system. At the same time, both direct damage by the virus to the vascular endothelium, liver, kidneys, gastrointestinal tract, spleen, lymph nodes, bone marrow and brain, as well as indirect immune-mediated damage are in evidence [1, 2]. The latter determines the virus-mediated dysregulation of innate and acquired immunity, which underlies the “cytokine storm” [3]. In COVID-19, expression of a spectrum of pro- and anti-inflammatory, immunoregulatory cytokines is recorded [4]. Generalized endotheliosis underlies endothelial dysfunction leading to vascular spasm, increased permeability of the vascular wall, changes in microcirculation, including thrombosis, edema, hemorrhage, and necrosis [5]. Pregnant women develop placenta-associated gestational complications [6, 7].

At the same time, there is very little data in the literature on the effect of the SARS-CoV-2 virus on the reproductive system of women, namely on the uterine mucosa.

CELL ENTRY AND REPLICATION OF THE SARS-CoV-2 VIRUS

Scientists are comprehensively studying the pathophysiological mechanisms of COVID-19. The entry of the SARS-CoV-2 virus into the target cell is due to the binding of the spike protein of the SARS-CoV-2 to the angiotensin-converting enzyme type 2 (ACE2) cellular receptor. Human ACE2 protein is a zinc metallopeptidase, an ectoenzyme that contains 805 amino acids. This protein is a type I transmembrane glycoprotein that is expressed in 72 tissue types, which may explain the large number of target organs for SARS-CoV-2 [8–10]. The SARS-CoV-2

щему ферменту типа 2 (ACE2). Человеческий белок ACE2 представляет собой цинкметаллопептидазу, эктоэнзим, который содержит 805 аминокислот. Этот белок является трансмембранным гликопротеином I типа, и он экспрессируется в 72 типах тканей, что, возможно, объясняет большое количество органов-мишеней для SARS-CoV-2 [8–10]. S-гликопротеин вируса SARS-CoV-2 распознает ACE-2 рецепторы клеток-мишеней, связывается с ними, трансформируется. Это обеспечивает условия для слияния E-гликопротеина вируса SARS-CoV-2 с клеточной мембраной клетки-мишени и инвазии вируса в нее, после чего вирусная РНК высвобождается, реплицируется, взаимодействует с белками в эндоплазматической сети и комплексе Гольджи клетки-мишени. Таким образом, завершается сборка вириона, после чего он покидает клетку-мишень [11–13].

Трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2) ответственна за соединение S-гликопротеина вируса SARS-CoV-2 и рецепторов к ACE2 на клеточной мембране клетки-мишени. Доказано, что инвазию вируса SARS-CoV-2 в клетки легких ограничивает подавление TMPRSS2. По мнению ряда исследователей [14, 15], одновременная экспрессия ACE2 и TMPRSS2 способствует проникновению в клетку вируса SARS-CoV-2.

Еще одним рецептором для проникновения SARS-CoV-2 в клетки человека является белок басыгин (CD147) – внеклеточная матриксная металлопротеиназа, которая входит в суперсемейство иммуноглобулинов и экспрессируется иммунными клетками: ее высокая экспрессия регистрируется в легких, пневмоцитах II типа и макрофагах [16]. Считается, что клетки с повышенной экспрессией рецепторов к ACE2, TMPRSS2, CD147 на клеточной мембране более восприимчивы к воздействию SARS-CoV-2 [17].

ВЛИЯНИЕ КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2 НА ЖЕНСКУЮ РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ

В настоящее время литературные данные о повреждающем воздействии вируса SARS-CoV-2 на женские репродуктивные органы крайне малочисленны, причем они неоднозначны и зачастую противоречивы. По результатам ПЦР-анализа рецепторы ACE2 функционируют на всех этапах овофолликулогенеза, вследствие чего они являются потенциальными структурами-мишенями для вируса

S-glycoprotein identifies ACE-2 receptors of target cells, binds to them, and transforms. This provides conditions for the fusion of the SARS-CoV-2 E-glycoprotein with the cell membrane of the target cell and the invasion of the virus into it, after which, the viral RNA is released, replicates, and interacts with proteins in the endoplasmic reticulum and Golgi complex of the target cell. Thus, the assembly of the virion is completed after which it leaves the target cell [11–13].

Transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) is responsible for binding the SARS-CoV-2 S-glycoprotein to the ACE2 receptors on the cell membrane of the target cell. It has been proven that the invasion of the SARS-CoV-2 virus into lung cells is limited by the suppression of TMPRSS2. According to a number of researchers [14, 15], the simultaneous expression of ACE2 and TMPRSS2 promotes the entry of the SARS-CoV-2 virus into the cell.

Another receptor for the entry of SARS-CoV-2 into human cells is basigin (CD147), an extracellular matrix metalloproteinase that is a member of the immunoglobulin superfamily and is expressed by immune cells: its high expression is revealed in the lungs, type II pneumocytes and macrophages [16]. It is believed that cells with increased expression of ACE2 receptors, TMPRSS2, CD147 on the cell membrane are more susceptible to SARS-CoV-2 [17].

THE IMPACT OF SARS-CoV-2 ON THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Currently, literature data on the damaging effects of the SARS-CoV-2 virus on the female reproductive organs is extremely limited, and they are ambiguous and often contradictory. According to the results of PCR data analysis, ACE2 receptors express during all stages of genesis of follicles and oocytes, as a result, they are potential target for the SARS-CoV-2 virus [18]. However, we did not find reliable data on the influence of the SARS-CoV-2 virus on origination, maturation and development of germ cells, oocytes, and embryos in the available literature. According to the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), the zona pellucida provides protection to tertiary oocytes, preovulatory follicles and morula, and there are no receptors for the SARS-CoV-2 virus on the surface of oocytes and embryos [19–22].

In the endometrium, messenger RNA (mRNA) of ACE2 was firstly discovered back in 2009 (Vaz-Silva et al.). According to Vaz-Silva et al. [23], ACE2 mRNA is more wide-spread in epithelial cells than in stromal ones; in addition, it is more often revealed in the secretory phase of the menstrual cycle compared

SARS-CoV- [18]. Однако достоверных данных о том, в чем заключается влияние вируса SARS-CoV-2 на процесс образования, созревания, развития половых клеток, ооцитов, эмбрионов, в доступной литературе мы не обнаружили. По мнению Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), блестящая оболочка гарантирует защиту третичным ооцитам, преовуляторным фолликулам и моруле, а на поверхности ооцитов и эмбрионов рецепторы для вируса SARS-CoV-2 отсутствуют [19–22].

В эндометрии матричная РНК (мРНК) *ACE2* была впервые идентифицирована еще в 2009 г. (J. Vaz-Silva et al.). Согласно J. Vaz-Silva et al. [23], мРНК *ACE2* более распространена в эпителиальных клетках, чем в стромальных, кроме того, она чаще регистрируется в секреторной фазе менструального цикла по сравнению с пролиферативной. Позднее, в 2020 г., группа китайских ученых подтвердила наличие *ACE2* в эндометрии [24].

Что касается изучения экспрессии *ACE2* при патологии матки, в том числе при гиперплазии эндометрия (ГЭ), то стоит отметить давность литературных источников – более 10 лет, которые затем не обновлялись. ГЭ – это патологический процесс слизистой оболочки матки, для которого характерны пролиферация желез и увеличение железисто-стромального соотношения [25]. В патогенезе ГЭ, помимо абсолютного и относительного гиперэстрогенизма, ключевую роль играют молекулярно-генетические механизмы, которые имеют значение в процессах трансформации нормальных клеток слизистой оболочки матки. Таковым механизмом является работа ренин-ангиотензиновой системы (РАС). *ACE2* – наиболее важный фермент, ответственный за метаболизм ангиотензина II (Ang II) и ангиотензина (1-7) (Ang-(1-7)), которые играют важную роль в регулировании функции женских репродуктивных органов. Баланс между Ang II и Ang-(1-7) может регулировать регенерацию эндометрия и активность миометрия [17, 26–28]. Ang II повышает пролиферацию эпителиальных и стромальных клеток эндометрия, активирует фибробласты, способствует образованию стероидных гормонов, росту и обратному развитию фолликулов, созреванию ооцитов, десквамации и регенерации слизистой оболочки матки путем вазоконстрикции спиральных артерий. В свою очередь, Ang-(1-7) ингибирует эффект Ang II, обладает антифибротическими,

to the proliferative phase. Later, in 2020, a group of Chinese scientists confirmed the presence of *ACE2* in the endometrium [24].

As for the study of *ACE2* expression in uterine pathology, including endometrial hyperplasia (EH), it is worth noting that the literature is more than 10 years old and has not been updated since then. EH is a pathological process in the uterine mucosa which is characterized by proliferation of glands and an increase in the gland/stroma ratio [25]. In the pathogenesis of EH, in addition to absolute and relative hyperestrogenism, a key role is played by molecular genetic mechanisms which are important in transformation of normal cells of the uterine mucosa. This mechanism is of functioning renin-angiotensin system (RAS). *ACE2* is the most important enzyme responsible for the metabolism of angiotensin II (Ang II) and angiotensin (1-7) (Ang-(1-7)) which play a prominent role in regulating the function of female reproductive organs. The balance between Ang II and Ang-(1-7) may regulate endometrial regeneration and myometrial activity [17, 26–28]. Ang II increases the proliferation of endometrial epithelial and stromal cells, activates fibroblasts, promotes steroid hormone production, follicular growth and involution, oocyte maturation, shedding and regeneration of the uterine mucosa by vasoconstriction of the spiral arteries. In turn, Ang-(1-7) inhibits the effect of Ang II, has antifibrotic, vasodilating and antiproliferative properties and promotes ovulation [27]. Thus, damage to *ACE2*, apparently, can lead to an imbalance between Ang II and Ang-(1-7) and thereby contribute to alternations in the growth and maturation of follicles, damage to the corpus luteum, and lead to the development of endometrial hyperplasia [26, 27].

Thus, the SARS-CoV-2 virus can probably damage the epithelial cells of the uterine mucosa, have an impact on the process of its cyclic remodeling, proliferation and apoptosis and, as a consequence, on the development of EH.

EH is a precancerous condition [28, 29]. Every year, 320 000 new cases of endometrial cancer are diagnosed, and this figure is increasing from year to year [30]. Today, endometrial cancer takes 2nd place in the structure of cancer in women [31], while in recent years the greatest increase in the endometrial cancer incidence has been observed in people under 29 years of age [32]. A number of authors [33–35] indicate that high expression of *ACE2* and Ang II in endometrial carcinoma tissue correlates with metastasis and poor prognosis of endometrial cancer. However, a comparative analysis of the expression of *ACE2* and Ang II in EH and endome-

вазодилатирующими и антипролиферативными свойствами, способствует овуляции [27]. Таким образом, повреждение ACE2, по-видимому, может приводить к нарушению баланса между Ang II и Ang-(1-7) и тем самым содействовать нарушениям процессов роста и созревания фолликулов, повреждению желтого тела, приводить к развитию гиперплазии слизистой оболочки матки [26, 27].

Таким образом, коронавирус SARS-CoV-2, вероятно, может повреждать эпителиальные клетки слизистой оболочки матки, иметь влияние на процесс ее циклического ремоделирования, пролиферацию и апоптоз и, как следствие, на развитие ГЭ.

ГЭ является предраковым состоянием [28, 29]. Ежегодно выявляется 320 000 новых случаев рака эндометрия, и эта цифра увеличивается из года в год [30]. Сегодня рак эндометрия занимает 2-е место в рейтинге онкологических заболеваний у женщин [31], при этом в последние годы наибольший рост заболеваемости раком эндометрия отмечается в возрасте до 29 лет [32]. Ряд авторов [33–35] указывает, что интенсивная экспрессия ACE2 и Ang II в ткани эндометриальной карциномы коррелирует с метастазированием и неблагоприятным прогнозом рака эндометрия. Однако сравнительный анализ экспрессии ACE2 и Ang II при ГЭ и раке эндометрия в литературе отсутствует, хотя он был бы целесообразен для разработки модели прогнозирования онкотрансформации при ГЭ в условиях НКИ COVID-19.

ВОЗМОЖНОСТЬ РАЗВИТИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ

Первоначально считалось, что НКИ COVID-19 – остroteкущая инфекция с полным выздоровлением в течение 2–3 нед при формах легкой и средней степеней тяжести. Однако оказалось, что клинические проявления могут сохраняться более 6 мес [36]. Даже в случае благоприятного исхода НКИ COVID-19 и полной элиминации вируса SARS-CoV-2 тотальная дезорганизация высокодифференцированных клеток и соединительнотканного компонента, вызванная вирусом SARS-CoV-2, не может пройти без последствий. По завершению болезни ожидаемы дегенеративное и дистрофическое повреждение, нарушение функции органов и систем, а также изменение психоэмоционального состоя-

ния. Cancer is missing in the literature, although it would be appropriate for developing a model for predicting neoplastic transformation in EH in COVID-19 patients.

POSSIBILITY OF DEVELOPING ENDOMETRIAL HYPERPLASIA DURING POST-COVID SYNDROME

Initially, it was believed that COVID-19 was an acute infection with complete recovery within 2–3 weeks in mild to moderate forms. However, it turned out that clinical manifestations can persist for more than 6 months [36]. Even in the case of a favorable outcome of COVID-19 and complete SARS-CoV-2 elimination, the total disarrangement of well-differentiated cells and connective tissue components caused by the SARS-CoV-2 virus cannot pass without consequences. After recovery from COVID-19, degenerative and dystrophic lesions, dysfunction of organs and systems, as well as changes in the psycho-emotional state are expected [37]. The term of “post-COVID syndrome” was firstly proposed by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE). This term includes complaints and symptoms that develop during COVID-19 or after the novel coronavirus infection COVID-19, last more than 12 weeks and are not explained by an alternative diagnosis [38]. For post-COVID syndrome, a separate code was added to the International Classification of Diseases, 10th Revision: U09.9: post-COVID-19 condition, unspecified [39].

Today, it is a fact that COVID-19 has an impact on the female menstrual cycle parameters: the volume of menstrual blood loss increases, including up to the point of abnormal uterine bleeding, the menstrual cycle lengthens or oligo/amenorrhea occurs, and the severity of premenstrual syndrome increases [18, 40–42]. Psychoemotional disturbance that accompanies COVID-19 is a key cause of functional disorders of the menstrual cycle: to date, there has been a proven association between anxiety caused by the COVID-19 pandemic, stress, depressive symptoms and an increased prevalence of menstrual disorders [43, 44].

Currently, there is an ongoing research on the relationship between post-COVID syndrome and gynecological pathology. Thus, a group of American scientists (2023) proved the association of laparoscopically-confirmed endometriosis with post-COVID syndrome [45]. The results of this study suggested that women with a history of endometriosis may be at increased risk of post-COVID syn-

ния [37]. Понятие «постковидный синдром» было впервые предложено Национальным институтом здравоохранения и передового опыта (NICE). Данный термин включает в себя жалобы и симптомы, которые развиваются во время или после НКИ COVID-19, продолжают более 12 нед и не объясняются альтернативным диагнозом [38]. Для характеристики постковидного синдрома в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра был внесен отдельный код: «U09.9 – состояние после COVID-19 неуточненное» [39].

Сегодня достоверно известно, что НКИ COVID-19 оказывает влияние на параметры менструального цикла женщин: увеличивается объем менструальной кровопотери вплоть до аномальных маточных кровотечений, удлиняется менструальный цикл или возникает олиго/аменорея, нарастает тяжесть предменструального синдрома [18, 40–42]. Нарушение психоэмоционального состояния, которое сопровождает НКИ COVID-19, является определяющей причиной функциональных нарушений менструального цикла: на сегодняшний день доказана связь между тревожностью, вызванной пандемией НКИ COVID-19, стрессом, депрессивными симптомами и повышенной распространенностью нарушений менструального цикла [43, 44].

В настоящее время ведутся исследования взаимосвязи постковидного синдрома и гинекологической патологии. Так, группой американских ученых (2023 г.) доказана ассоциация лапароскопически подтвержденного эндометриоза с постковидным синдромом [45]. Результаты этого исследования показали, что женщины с эндометриозом в анамнезе могут быть подвержены повышенному риску постковидного синдрома. Группа британских ученых также отнесла эндометриоз к факторам риска постковидного синдрома (2022 г.) [46]. В то же время данных о взаимосвязи постковидного синдрома и ГЭ ни в отечественной, ни в зарубежной литературе мы не встретили.

Развитие ГЭ связано с воспалением, что сегодня уже не требует дополнительных доказательств [47–49]. У пациенток репродуктивного возраста с длительно текущим хроническим воспалением в эндометрии морфологические и функциональные изменения в слизистой оболочке матки являются причиной патологического потока нервных импульсов в структуры центральной нервной системы, ответственных за работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой

системы. A group of British scientists also classified endometriosis as a risk factor for post-COVID syndrome (2022) [46]. At the same time, we have not found data on the relationships between post-COVID syndrome and EH either in domestic or foreign literature.

The development of EH is associated with inflammation which no longer requires additional evidence today [47–49]. In patients of reproductive age with long-term chronic inflammation in the endometrium, morphological and functional changes in the uterine mucosa cause a pathological afferent input to the structures of the central nervous system which are responsible for the functioning the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. These processes determine ovarian hypofunction, ovulatory dysfunction, and, therefore, hyperestrogenism, which contributes to the EH development. Some researchers consider hyperplasia of the uterine mucosa as a result of proliferative inflammation in the endometrium [50–52]. The abovementioned explains the feasibility of studying the development of EH in the context of post-COVID syndrome.

A characteristic morphological manifestation of post-COVID syndrome is systemic angiopathy as an endothelial dysfunction with severe generalized damage to the microvasculature, including endometriitis [53]. The presence of ACE2 on the vascular endothelium makes the vasculature one of the most important targets of SARS-CoV-2 [53]. The main manifestation of endothelial dysfunction is oxidative stress due to an impaired bioavailability of nitric oxide (NO) via suppression of endothelial NO synthase and a resulting decrease in NO synthesis [34]. At the same time, it should be noted that oxidative stress also occurs in EH, as evidenced by hypoxic damage to the endometrium. Thus, endometrial samples with hyperplasia of the uterine mucosa and chronic endometritis are characterized by increased expression of HIF-1 α (heterodimeric redox-sensitive protein involved in the response to reduced oxygen levels and increased concentrations of reactive oxygen species) [50, 54]. Under conditions of hypoxic damage, naturally increased neovascularization of the endometrium was found, as evidenced by an increase in CD34 expression, a marker of early differentiation of hematopoietic progenitor cells and endothelial cells, which determines vascular density and vasculogenesis [50, 55]. The abovementioned suggests the influence of post-COVID syndrome with its systemic inflammation and endothelial dysfunction on the development of hyperplasia of the uterine mucosa which requires further study.

системы. Эти процессы обуславливают гипofункцию яичников, формирование овуляторной дисфункции, а значит, гиперэстрогении, способствующей развитию ГЭ. Некоторые исследователи рассматривают гиперплазию слизистой оболочки матки как результат продуктивного воспаления в эндометрии [50–52]. Вышесказанное объясняет целесообразность изучения развития ГЭ в условиях постковидного синдрома.

Характерным морфологическим проявлением постковидного синдрома является системная ангиопатия в виде эндотелиальной дисфункции с выраженным генерализованным поражением микроциркуляторного русла, включая эндотелиит [53]. Присутствие на эндотелии сосудов ACE2 делает сосудистое русло одной из важнейших мишеней для SARS-CoV-2 [53]. Основным проявлением эндотелиальной дисфункции является оксидативный стресс за счет нарушения биодоступности оксида азота (NO) через подавление эндотелиальной NO-синтазы и снижения вследствие этого синтеза NO [34]. В то же время следует отметить, что при ГЭ также имеет место оксидативный стресс, о чем свидетельствует гипоксическое повреждение эндометрия. Так, образцы эндометрия с гиперплазией слизистой оболочки матки, сочетающейся с хроническим эндометритом, отличаются увеличенной экспрессией HIF-1 α (гетеродимерный редокс-чувствительный протеин, принимающий участие в ответной реакции на сниженный уровень кислорода и увеличение концентрации активных форм кислорода) [50, 54]. На фоне гипоксического повреждения зарегистрирована закономерно усиленная неоваскуляризация эндометрия, о чем свидетельствует увеличение экспрессии CD34 – маркера ранней дифференцировки клеток-предшественников гемопоэза и эндотелиальных клеток, определяющего сосудистую плотность и процессы васкулогенеза [50, 55]. Вышеизложенное позволяет предположить влияние постковидного синдрома с его системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией на развитие гиперплазии слизистой оболочки матки, что требует дальнейшего изучения.

В условиях длительного хронического воспаления при постковидном синдроме меняется микробиом желудочно-кишечного тракта [56]. У госпитализированных пациентов с НКИ COVID-19 зарегистрировано увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов и снижение популяций лакто- и бифидобактерий

Under long-term chronic inflammation in post-COVID syndrome, the gut microbiome changes [56]. In hospitalized COVID-19 patients, an increase in the number of opportunistic microorganisms and a decrease in the populations of lactobacilli and bifidobacteria were revealed [56]. According to a number of authors [57–59], intestinal dysbiosis persists for 10–30 days after recovery. It correlates with the severity of the disease: an inverse correlation between the *Faecalibacterium prausnitzii* presence and the severity of COVID-19 was recorded. In addition, the presence of bacteria of the *Bacteroidaceae* family, which inhibit ACE2 expression in the gastrointestinal tract of mice, negatively correlates with viral load in patient stool samples. At the same time, there are no data in the literature about changes in the microbiome of the uterine mucosa, including EH, in COVID-19.

However, it is worth noting that obligate anaerobes prevail in the microbial landscape of the uterine mucosa in patients with EH associated with chronic endometritis. In addition, opportunistic facultative anaerobic microflora and viruses are detected under conditions of a decreased lactobacilli population [50].

The problem of carbohydrate metabolism disorders during the COVID-19 pandemic is relevant. Therapy with glucocorticosteroids for COVID-19 is considered reasonable in the terms of pathophysiology and is included in current clinical recommendations [60]. However, the occurrence of hyperglycemia in COVID-19 cannot be explained solely by the use of glucocorticosteroids. The damaging effects of SARS-CoV-2 on pancreatic β -cells are widely discussed in the literature. Not only the direct cytotoxic effect of the SARS-CoV-2 virus is widely discussed, but also the indirect damage to β -cells of the islets of Langerhans in the case of the downregulated ACE2 expression on their surface during COVID-19. The protective effect of ACE2 is due to increased Ang-(1-7) activity and decreased Ang II activity. The latter provides apoptosis of pancreatic β -cells, a decrease in their differentiation, and free radical production. Based on the abovementioned, it can be argued that low ACE2 activity causes a decrease in the functional activity of pancreatic β -cells and leads to insulin deficiency [13, 61, 62]. Besides, damage to β -cells of the pancreatic islets may be due to the development of systemic inflammation with activation of innate immunity system during COVID-19. Activation of cytokine production (“cytokine storm”) leads to massive apoptosis of body cells, including pancreatic β -cells. In addition to apoptosis, pyroptosis, a type of cell death associated with the activation

[56]. По данным ряда авторов [57–59], дисбиоз кишечника после выздоровления сохраняется на протяжении 10–30 дней. Он коррелирует с тяжестью заболевания: зарегистрирована обратная корреляционная связь между наличием *Faecalibacterium prausnitzii* и степенью тяжести НКИ COVID-19. Кроме того, наличие бактерий семейства *Bacteroidaceae*, которые ингибируют экспрессию ACE2 в желудочно-кишечном тракте мышей, обратно коррелирует с вирусной нагрузкой в образцах кала пациентов. В то же время информация об изменении микробиома слизистой оболочки матки, в том числе при ГЭ, в условиях НКИ COVID-19 в литературных источниках отсутствует.

Вместе с тем стоит отметить, что микробный пейзаж слизистой оболочки матки у пациенток с ГЭ, ассоциированной с хроническим эндометритом, отличается превалированием облигатных анаэробных микроорганизмов. Кроме того, обнаруживаются условно-патогенная факультативно-анаэробная микрофлора, вирусы на фоне уменьшения популяции лактобактерий [50].

Проблема нарушений углеводного обмена во время пандемии НКИ COVID-19 является актуальной. Терапия глюкокортикостероидами при НКИ COVID-19 считается патогенетически обоснованной и включена в актуальные клинические рекомендации [60]. Однако возникновение гипергликемии при НКИ COVID-19 нельзя объяснить лишь приемом глюкокортикостероидов. В литературе широко обсуждается повреждающее действие SARS-CoV-2 на β -клетки поджелудочной железы. Широко обсуждается не только прямое цитотоксическое действие вируса SARS-CoV-2, но и косвенное повреждение β -клеток островков Лангерганса в случае уменьшения экспрессии ACE2 на их поверхности при НКИ COVID-19. Протективное действие ACE2 обусловлено повышением активности Ang-(1-7) и уменьшением активности Ang II. Последний обеспечивает апоптоз β -клеток поджелудочной железы, снижение их дифференцировки, выработку свободных радикалов. На основании вышеизложенного можно утверждать, что уменьшение активности ACE2 является причиной снижения функциональной активности β -клеток поджелудочной железы и приводит к недостаточности инсулина [13, 61, 62]. Кроме того, повреждение β -клеток островков поджелудочной железы может быть обусловлено развитием генерализованного воспаления с активацией системы врожденного иммунитета при НКИ COVID-19. Активация синтеза цитокинов

of innate immunity, is involved in damage to the pancreas [13]. In this case, in EH cells in the uterine mucosa may use availability of the overabundant glucose to supply anabolic pathways and disease progression. However, the relationship between hyperglycemia and EH in post-COVID syndrome remains unexplored.

CONCLUSION

Based on the review, we can conclude that the data on damage to the uterine mucosa by the SARS-CoV-2 virus are insufficient, as well as data on the impact of the novel coronavirus infection COVID-19 and post-COVID syndrome on the female reproductive function, in particular on the EH development which determines the relevance of research on this issue, especially in the context of the modern demographic situation.

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

(«цитокиновый шторм») приводит к массовому апоптозу клеток организма, включая β -клетки поджелудочной железы. Помимо апоптоза в повреждении поджелудочной железы принимает участие пироптоз – тип клеточной гибели, связанный с активацией врожденной иммунной системы [13]. В этом случае при ГЭ клетки слизистой оболочки матки могут использовать избыточную доступность глюкозы для подпитки анаболических путей и прогрессирования заболевания. Однако взаимосвязь гипергликемии и ГЭ в условиях постковидного синдрома остается неизученной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного обзора можно сделать заключение о том, что сведения по повреждению слизистой оболочки матки вирусом SARS-CoV-2 недостаточны, так же как и сведения о влиянии НКИ COVID-19 и постковидного синдрома на репродуктивную функцию женщины, в частности, на развитие ГЭ, что обуславливает актуальность исследований по данной проблеме, особенно в условиях современной демографической ситуации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J. Pathol.* 2004;203(2):631-637. DOI: 10.1002/path.1570.
2. Hernández A., Papadakis P.J., Torres A. et al. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19 // *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. (Engl. Ed.)*. 2020;67(5):245-252. DOI: 10.1016/j.redar.2020.03.004.
3. Vora S.M., Lieberman J., Wu H. Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19 // *Nat. Rev. Immunol.* 2021;21(11):694-703. DOI: 10.1038/s41577-021-00588-x.
4. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет // Научно-практическая ревматология. 2021;59(1):5-30. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-5-30.
5. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
6. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией // *Акушерство и гинекология.* 2020;12:44-52. DOI: 10.18565/aig.2020.12.44-52
7. Казачкова Э.А., Хелашвили И.Г., Воропаева Е.Е. и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 с мультисистемными проявлениями при беременности: трудности дифференциальной диагностики и лечения, перинатальный исход (клиническое наблюдение) // Актуальные вопросы патологоанатомической практики: Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Челябинск, 07–08 апреля 2023 года. Челябинск: ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. С. 45–50.
8. Lambert D.W., Yarski M., Warner F.J. et al. Tumor necrosis factor- α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) // *J. Biol. Chem.* 2005;280(34):30113-30119. DOI: 10.1074/jbc.M505111200.
9. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues // *Infect. Dis. Poverty.* 2020;9(1):45. DOI: 10.1186/s40249-020-00662-x.
10. Medina-Enríquez M.M., Lopez-León S., Carlos-Escalante J.A. et al. ACE2: the molecular doorway to SARS-CoV-2 // *Cell Biosci.* 2020;10(1):148. DOI:10.1186/s13578-020-00519-8.
11. Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China // *Nature.* 2020;579(7798):265-269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
12. Chan J.F.W., Kok K.H., Zhu Z. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan // *Emerg.*

REFERENCES

1. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004;203(2):631-637. DOI: 10.1002/path.1570.
2. Hernández A., Papadakis P.J., Torres A. et al. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. (Engl. Ed.)*. 2020;67(5):245-252. DOI: 10.1016/j.redar.2020.03.004.
3. Vora S.M., Lieberman J., Wu H. Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2021;21(11):694-703. DOI: 10.1038/s41577-021-00588-x.
4. Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):5-30. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-5-30. (In Russ.)
5. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
6. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N. Placental lesions in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;12:44-52. DOI: 10.18565/aig.2020.12.44-52. (In Russ.)
7. Kazachkova E.A., Khelashvili I.G., Voropaeva E.E. et al. (2023). Novel coronavirus infection COVID-19 with multisystem manifestations during pregnancy: difficulties in differential diagnosis and treatment, perinatal outcome (case report). In *Current Issues in Patho-anatomical Practice: Materials of the VII All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation, Chelyabinsk, April 07–08, 2023.* Chelyabinsk, South Ural State Medical University. P. 45–50. (In Russ.)
8. Lambert D.W., Yarski M., Warner F.J. et al. Tumor necrosis factor- α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J. Biol. Chem.* 2005;280(34):30113-30119. DOI: 10.1074/jbc.M505111200.
9. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect. Dis. Poverty.* 2020;9(1):45. DOI: 10.1186/s40249-020-00662-x.
10. Medina-Enríquez M.M., Lopez-León S., Carlos-Escalante J.A. et al. ACE2: the molecular doorway to SARS-CoV-2. *Cell Biosci.* 2020;10(1):148. DOI: 10.1186/s13578-020-00519-8.
11. Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265-269. DOI:10.1038/s41586-020-2008-3.
12. Chan J.F.W., Kok K.H., Zhu Z. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9(1):221-236. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902
13. Kogan E.A., Berezovsky Yu.S., Protsenko D.D. et al. Pathological anatomy of infection caused by SARS-

- Microbes Infect. 2020;9(1):221-236. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902
13. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Судебная медицина. 2020;6(2):8-30. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30.
14. Yan R., Zhang Y., Li Y. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 // Science. 2020;367(6485):1444-1448. DOI: 10.1126/science.abb2762.
15. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // Cell. 2020; 181(2): 271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
16. Долгушин Г.О., Романов А.Ю. Влияние SARS-CoV-2 на репродукцию человека // Акушерство и гинекология. 2020;11:6-12. DOI: 10.18565/aig.2020.11.6-12.
17. Vaz-Silva J., Tavares R., Ferreira M. et al. Tissue specific localization of angiotensin-(1-7) and its receptor Mas in the uterus of ovariectomized rats // J. Mol. Histol. 2012;43(5):597-602.
18. Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А. и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и репродуктивное здоровье женщин. Факты и предположения // Якутский медицинский журнал. 2022;2(78):96-101. DOI: 10.25789/YMJ.2022.77.25.
19. Li R., Yin T., Fang F. et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health // Reprod. Biomed. Online. 2020;41(1):89-95. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.018.
20. di Mascio D., Khalil A., Saccone G. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Obstetr. Gynecol. MFM. 2020;2(2):100107. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
21. Schwartz D.A., Graham A.L. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections // Viruses. 2020;12(2):194. DOI: 10.3390/v12020194.
22. Ferrazzi E.M., Frigerio L., Cetin I. et al. COVID-19 Obstetrics Task Force, Lombardy, Italy: Executive management summary and short report of outcome // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2020;149(3):377-378. DOI: 10.1002/ijgo.13162.
23. Vaz-Silva J., Carneiro M.M., Ferreira M.C. et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium // Reprod. Sci. 2009;16(3):247-256. DOI: 10.1177/1933719108327593.
24. Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W. et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system // Mol. Hum. Reprod. 2020;26(6):367-373. DOI: 10.1093/molehr/gaaa030.
25. Cree I.A., White V.A., Indave B.I., Lokuhetti D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours // Histopathology. 2020;76(1):151-156. DOI: 10.1111/his.13977.
26. Ahmed A., Li X., Shams M. et al. Localization of the angiotensin II and its receptor subtype expression in human endometrium and identification of a novel CoV-2. Russian Journal of Forensic Medicine. 2020;6(2):8-30. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30. (In Russ.)
14. Yan R., Zhang Y., Li Y. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science. 2020;367(6485):1444-1448. DOI: 10.1126/science.abb2762.
15. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020; 181(2): 271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
16. Dolgushin G.O., Romanov A.Yu. Effects of SARS-CoV-2 on human reproduction. Obstetrics and Gynecology. 2020;11:6-12. DOI: 10.18565/aig.2020.11.6-12. (In Russ.)
17. Vaz-Silva J., Tavares R., Ferreira M. et al. Tissue specific localization of angiotensin-(1-7) and its receptor Mas in the uterus of ovariectomized rats. J. Mol. Histol. 2012;43(5):597-602.
18. Ishchenko L.S., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A. et al. New coronavirus infection COVID-19 and women's reproductive health. Facts and assumptions. Yakut Medical Journal. 2022;2(78):96-101. DOI: 10.25789/YMJ.2022.77.25. (In Russ.)
19. Li R., Yin T., Fang F. et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. Reprod. Biomed. Online. 2020;41(1):89-95. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.018.
20. di Mascio D., Khalil A., Saccone G. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Obstetr. Gynecol. MFM. 2020;2(2):100107. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
21. Schwartz D.A., Graham A.L. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. Viruses. 2020;12(2):194. DOI: 10.3390/v12020194.
22. Ferrazzi E.M., Frigerio L., Cetin I. et al. COVID-19 Obstetrics Task Force, Lombardy, Italy: Executive management summary and short report of outcome. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2020;149(3):377-378. DOI:10.1002/ijgo.13162.
23. Vaz-Silva J., Carneiro M.M., Ferreira M.C. et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. Reprod. Sci. 2009;16(3):247-256. DOI: 10.1177/1933719108327593.
24. Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W. et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. Mol. Hum. Reprod. 2020;26(6):367-373. DOI: 10.1093/molehr/gaaa030.
25. Cree I.A., White V.A., Indave B.I., Lokuhetti D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. Histopathology. 2020;76(1):151-156. DOI: 10.1111/his.13977.
26. Ahmed A., Li X., Shams M. et al. Localization of the angiotensin II and its receptor subtype expression in human endometrium and identification of a novel high-affinity angiotensin II binding site. J. Clin. Invest. 1995;96(2):848-857. DOI: 10.1172/JCI118131.
27. Li X., Ahmed A. Expression of angiotensin II and its receptor subtypes in endometrial hyperplasia: a pos-

- high-affinity angiotensin II binding site // J. Clin. Invest. 1995;96(2):848-857. DOI: 10.1172/JCI118131.
27. Li X., Ahmed A. Expression of angiotensin II and its receptor subtypes in endometrial hyperplasia: a possible role in dysfunctional menstruation // Lab. Invest. 1996;75:137-145.
 28. Elenson L.H., Matias-Guiu X., Mutter G.L. Endometrial hyperplasia without atypia // WHO Classification of Tumours. 5th ed. Female Genital Tumours / I.A. Cree, J. Ferlay, R. Jakob et al. (eds). Lyon: IARC Publications, 2020. P. 248-249.
 29. Lax S.F., Mutter G.L. Endometrial atypical hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia // WHO Classification of Tumours. 5th ed. Female Genital Tumours / I.A. Cree, J. Ferlay, R. Jakob et al. (eds). Lyon: IARC Publications, 2020. P. 250-251.
 30. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2012.
 31. Пшукова Е.М., Гамаева Ф.Б., Мусукаева А.Б., Пшукова А.А. Рак эндометрия у разных возрастных групп пациентов: морфологические особенности // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2021;5:4-7.
 32. Солопова А., Идрисова Л., Чуканова Е. Рак эндометрия: возможности и перспективы реабилитации // Врач. 2018;29(10):12-14. DOI: 10.29296/25877305-2018-10-03.
 33. Delforce S., Lumbers E., Corbisier de Meaultsart C. et al. Expression of renin-angiotensin system (RAS) components in endometrial cancer // Endocr. Connect. 2017;6(1):9-19. DOI: 10.1530/EC-16-0082.
 34. Shibata K., Kikkawa F., Mizokami Y. et al. Possible involvement of adipocyte-derived leucine aminopeptidase via angiotensin II in endometrial carcinoma // Tumour Biol. 2005;26(1):9-16. DOI: 10.1159/000084181.
 35. Watanabe Y., Shibata K., Kikkawa F. et al. Adipocyte-derived leucine aminopeptidase suppresses angiogenesis in human endometrial carcinoma via renin-angiotensin system // Clin. Cancer Res. 2003;9(17):6497-6503.
 36. Vehar S., Boushra M., Ntiamaah P., Biehl M. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: Caring for the 'long-haulers' // Cleve. Clin. J. Med. 2021;88(5):267-272. DOI:10.3949/ccjm.88a.21010
 37. Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л. и др. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль // Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):255-262. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-255-262.
 38. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 Rapid Guideline: managing the long-term effects of COVID-19. URL: www.nice.org.uk/guidance/ng188 (дата обращения 06.12.2023).
 39. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Состояние после COVID-19 (U09). U09.9. Состояние после COVID-19 неуточненное. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014> (дата обращения 06.12.2023).
 40. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе. Итоги реализации связанных со здоровьем Целей в области устойчивого развития в период пандемии в функциональной менструации. Lab. Invest. 1996;75:137-145.
 41. Elenson L.H., Matias-Guiu X., Mutter G.L. (2020). Endometrial hyperplasia without atypia. In I.A. Cree, J. Ferlay, R. Jakob et al. (eds). WHO Classification of Tumours. 5th ed. Female Genital Tumours. Lyon: IARC Publications. P. 248-249.
 42. Lax S.F., Mutter G.L. (2020). Endometrial atypical hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia. In I.A. Cree, J. Ferlay, R. Jakob et al. (eds). WHO Classification of Tumours. 5th ed. Female Genital Tumours. Lyon: IARC Publications. P. 250-251.
 43. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. (2012). GLOBOCAN. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
 44. Pshukova E.M., Gamaeva F.B., Musukaeva A.B., Pshukova A.A. Endometrium cancer in different age groups of patients: morphological features. Medicine. Sociology. Philosophy. Applied Research. 2021;5:4-7. (In Russ.)
 45. Solopova A., Idrisova L., Chukanova E. Endometrial cancer: opportunities and prospects of rehabilitation. Vrach. 2018;29(10):12-14. DOI: 10.29296/25877305-2018-10-03.
 46. Delforce S., Lumbers E., Corbisier de Meaultsart C. et al. Expression of renin-angiotensin system (RAS) components in endometrial cancer. Endocr. Connect. 2017;6(1):9-19. DOI: 10.1530/EC-16-0082.
 47. Shibata K., Kikkawa F., Mizokami Y. et al. Possible involvement of adipocyte-derived leucine aminopeptidase via angiotensin II in endometrial carcinoma. Tumour Biol. 2005;26(1):9-16. DOI: 10.1159/000084181.
 48. Watanabe Y., Shibata K., Kikkawa F. et al. Adipocyte-derived leucine aminopeptidase suppresses angiogenesis in human endometrial carcinoma via renin-angiotensin system. Clin. Cancer Res. 2003;9(17):6497-6503.
 49. Vehar S., Boushra M., Ntiamaah P., Biehl M. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: Caring for the 'long-haulers'. Cleve. Clin. J. Med. 2021;88(5):267-272. DOI: 10.3949/ccjm.88a.21010
 50. Karateev A.E., Amirdzhanova V.N., Nasonov E.L. et al. "Post-COVID syndrome: The focus is on musculoskeletal pain. Rheumatology Science and Practice. 2021;59(3):255-262. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-255-262.
 51. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 Rapid Guideline: managing the long-term effects of COVID-19. URL: www.nice.org.uk/guidance/ng188 (accessed 06.12.2023).
 52. ICD-10, 10th revision. Condition after COVID-19 (U09). U09.9. Post-COVID-19 condition, unspecified. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014> (accessed 06.12.2023).
 53. The European Health Report 2021: highlights. Taking stock of the health-related Sustainable Development Goals during the COVID-19 pandemic with a focus on leaving no one behind / World Health Organization. Europe. URL: <https://www.who.int/europe/ru/data/9789289057608> (accessed: 06.12.2023).
 54. Li K., Chen G., Hou H. et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age.

- демии COVID-19 с учетом принципа «никого не оставить без внимания» / Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро. URL: <https://www.who.int/europe/ru/data/9789289057608> (дата обращения: 06.12.2023).
41. Li K., Chen G., Hou H. et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age // *Reprod. Biomed. Online*. 2021;42(1):260-267. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.020
42. Phelan N., Behan L.A., Owens L. The impact of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:642755. DOI: 10.3389/fendo.2021.642755.
43. Takmaz T., Gundogmus I., Okten S.B., Gunduz A. The impact of COVID-19-related mental health issues on menstrual cycle characteristics of female healthcare providers // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2021;47(9):3241-3249. DOI: 10.1111/jog.14900.
44. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Мудров В.А. и др. Постковидный синдром у женщин раннего репродуктивного возраста // *Акушерство и гинекология*. 2023;7:47-54 DOI: 10.18565/aig.2023.67
45. Wang S., Farland L.V., Gaskins A.J. et al. Association of laparoscopically-confirmed endometriosis with long COVID-19: a prospective cohort study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023;228(6):714.e1-714.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.03.030.
46. Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S. et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults // *Nat. Med.* 2022;28(8):1706-1714. DOI: 10.1038/s41591-022-01909-w.
47. Казачков Е.Л., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е. и др. Особенности пролиферативной и антипролиферативной активности клеток эндометрия при его гиперплазии в сочетании с хроническим эндометритом // *Акушерство и гинекология*. 2019;8:100-106. DOI: 10.18565/aig.2019.8.100-106.
48. Толибова Г.Х. Патогенетические детерминанты эндометриальной дисфункции у пациенток с миомой матки // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(1):65-72. DOI: 10.17816/JOWD67165-72.
49. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А. и др. Хронический эндометрит и контраверсии антибактериальной терапии // *Трудный пациент*. 2020;18(10):41-46. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10072.
50. Гиперплазия эндометрия / Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева, А.В. Затворницкая, Е.Л. Казачков. Челябинск: Титул, 2022. 224 с.
51. Кузнецова И.В. Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия // *Трудный пациент*. 2010;8(1-2):18-22.
52. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. Review // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45(5):951-960.
53. Kuchler T., Günthner R., Ribeiro A. et al. Persistent endothelial dysfunction in post-COVID-19 syndrome and its associations with symptom severity and chronic inflammation // *Angiogenesis*. 2023;26(4):547-563. DOI: 10.1007/s10456-023-09885-6.
54. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1α) как мишень фармакологического воздействия // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013;11(2):8-16.
- ing age. *Reprod. Biomed. Online*. 2021;42(1):260-267. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.020
42. Phelan N., Behan L.A., Owens L. The impact of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:642755. DOI: 10.3389/fendo.2021.642755.
43. Takmaz T., Gundogmus I., Okten S.B., Gunduz A. The impact of COVID-19-related mental health issues on menstrual cycle characteristics of female healthcare providers. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2021;47(9):3241-3249. DOI: 10.1111/jog.14900.
44. Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Mudrov V.A. et al. Post-COVID-19 syndrome in early reproductive age women. *Obstetrics and Gynecology*. 2023;7:47-54 DOI: 10.18565/aig.2023.67. (In Russ.)
45. Wang S., Farland L.V., Gaskins A.J. et al. Association of laparoscopically-confirmed endometriosis with long COVID-19: a prospective cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023;228(6):714.e1-714.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.03.030.
46. Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S. et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat. Med.* 2022;28(8):1706-1714. DOI: 10.1038/s41591-022-01909-w.
47. Kazachkov E.L., Zatvornitskaya A.V., Voropaeva E.E. et al. Characteristics of the proliferative and antiproliferative activities of the cells of the endometrium in its hyperplasia concurrent with chronic endometritis. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;8:100-106. DOI: 10.18565/aig.2019.8.100-106. (In Russ.)
48. Tolibova G.Kh. Pathogenetic determinants of endometrial dysfunction in patients with myoma. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(1):65-72. DOI: 10.17816/JOWD67165-72. (In Russ.)
49. Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Semenov P.A. et al. Chronic endometritis and controversies of antibiotic therapy. *Difficult Patient*. 2020;18(10):41-46. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10072. (In Russ.)
50. Kazachkova E.A., Voropaeva E.E., Zatvornitskaya A.V., Kazachkov E.L. (2022). *Endometrial Hyperplasia*. Chelyabinsk: Titul. 224 p. (In Russ.)
51. Kuznetsova I.V. Possibilities for treating endometrial hyperplastic processes. *Difficult Patient*. 2010;8(1-2):18-22. (In Russ.)
52. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. Review. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45(5):951-960.
53. Kuchler T., Günthner R., Ribeiro A. et al. Persistent endothelial dysfunction in post-COVID-19 syndrome and its associations with symptom severity and chronic inflammation. *Angiogenesis*. 2023;26(4):547-563. DOI: 10.1007/s10456-023-09885-6.
54. Novikov V.Ye., Levchenkova O.S. Hypoxia-inducible factor as a pharmacological target. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2013;11(2):8-16. (In Russ.)
55. Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V., Chulkova O.V. Methods of treatment for atypical endometrial hyperplasia. *Journal of General Medicine*. 2011;1:71-75. (In Russ.)
56. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect. Dis. (Lond)*. 2021;53(10):737-754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.

55. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В., Чулкова О.В. Методы лечения атипической гиперплазии эндометрия // Лечебное дело. 2011;1:71-75.
56. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments // Infect. Dis. (Lond). 2021;53(10):737-754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
57. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C.Y. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 // Gut. 2021;70(4):698-706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
58. Zuo T., Zhan H., Zhang F. et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with COVID-19 during time of hospitalization until discharge // Gastroenterology. 2020;159(4):1302-1310e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.048.
59. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization // Gastroenterology. 2020;159(3):944-955e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
60. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Версия 17 от 14.12.2022 / С.Н. Авдеев, Л. В. Адамян, Е.И. Алексеева и др. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. 260 с.
61. Simões e Silva A.C., Silveira K.D., Ferreira A.J., Teixeira M.M. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis // Br. J. Pharmacol. 2013;169(3):477-492. DOI: 10.1111/bph.12159.
62. Batlle D., Soler M.J., Ye M. ACE2 and diabetes: ACE of ACEs? // Diabetes. 2010;59(12):2994-2996. DOI: 10.2337/db10-1205.
57. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C.Y. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698-706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
58. Zuo T., Zhan H., Zhang F. et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with COVID-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1302-1310e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.048.
59. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944-955e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
60. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I. et al. (2022). *Prevention, Diagnosis and Treatment of the Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Interim Guidelines. Version 17, 14.12.2022*. Moscow: Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 260 p. (In Russ.)
61. Simões e Silva A.C., Silveira K.D., Ferreira A.J., Teixeira M.M. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. *Br. J. Pharmacol*. 2013;169(3):477-492. DOI: 10.1111/bph.12159.
62. Batlle D., Jose Soler M., Ye M. ACE2 and diabetes: ACE of ACEs? *Diabetes*. 2010;59(12):2994-2996. DOI: 10.2337/db10-1205.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Затворницкая Александра Вадимовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины им. профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-9245-3749.

Казачков Евгений Леонидович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины им. профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-2008-7671.

Казачкова Элла Алексеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-1175-4479.

Воропаева Екатерина Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины им. профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0003-0800-3380.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksandra V. Zatvornitskaya – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after Professor V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9245-3749.

Evgeniy L. Kazachkov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after Professor V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-2008-7671.

Ella A. Kazachkova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1175-4479.

Ekaterina E. Voropaeva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after Professor V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0800-3380.

Невропатия полового нерва. Клинический случай

Т.Ю. Батенькова

ГАОУ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия

АННОТАЦИЯ

Невропатия полового нерва, или пудендоневропатия, – редкое заболевание, которое характеризуется ущемлением или сжатием полового нерва в различных анатомических структурах. Невропатия полового нерва значительно ухудшает качество жизни пациентов, серьезно ограничивает выполнение обычных повседневных действий. Диагноз пудендоневропатии часто ставится достаточно поздно или ошибочно из-за того, что клинические проявления могут имитировать другие патологии. В настоящее время существует довольно мало медицинской литературы и научных данных по диагностике и лечению данного заболевания. В этой статье представлен случай пудендоневропатии у мужчины с жалобами на тазовую боль на протяжении 6 мес.

Ключевые слова: половой нерв, невропатия, лечение, пудендоневропатия.

Образец цитирования: Батенькова Т.Ю. Невропатия полового нерва. Клинический случай // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(2):127-139. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-127-139

Pudendal neuropathia. A case report

T.Yu. Batenkova

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

Pudendal neuropathia is a rare disease caused by entrapment or compression of the pudendal nerve in various anatomical structures. Pudendal neuropathia impacts the quality of patients' life significantly, and restricts the activities of daily living dramatically. The diagnosis of pudendal neuropathia is often made lately or wrongly because clinical manifestations can mimic other pathologies. Currently, there is a paucity of medical literature and scientific data on the diagnosis and treatment of this condition. This article presents a case of pudendal neuropathia in a man with pelvic pain complaints over a period of 6 months.

Keywords: pudendal nerve, neuralgia, treatment, pudendal neuropathia.

Citation example: Batenkova T.Yu. Pudendal neuropathia. A case report. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(2):127-139. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-127-139

ВВЕДЕНИЕ

Невропатия полового нерва, или пудендоневропатия, – это редкое и малоизвестное заболевание, которое характеризуется ущемлением или сжатием полового нерва, проявляющимся ней-

INTRODUCTION

Pudendal neuropathia is a rare and little-known condition caused by entrapment or compression of the pudendal nerve, manifested by neuropathic pain (burning, tingling, shooting pain) in the sensitive

Поступила в редакцию 31.08.2023
Прошла рецензирование 26.09.2023
Принята к публикации 15.10.2023

Автор, ответственный за переписку
Батенькова Татьяна Юрьевна: ГАОУ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1». 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская 189.
E-mail: tuska-9494@yandex.ru

Received 31.08.2023
Revised 26.09.2023
Accepted 15.10.2023

Corresponding author
Tatyana Yu. Batenkova: Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, 189, Volgogradskaya str., Yekaterinburg, 620102, Russia.
E-mail: tuska-9494@yandex.ru

ропатической болью (жжение, покалывание, электрические разряды) в чувствительной области данного нерва (т.е. от ануса до дистальных отделов полового члена или клитора) с механическим фактором (усугубляется или провоцируется в положении сидя и облегчается в положении стоя или лежа) [1, 2].

Невропатия полового нерва – редкий синдром, и его истинная распространенность неизвестна. Пудендоневропатия впервые была описана в 1987 г. доктором Жераром Амаренко у велосипедиста. Он определил состояние спортсмена как «синдром велосипедиста», или «синдром канала Алькока». В 1991 г. доктор Ахмед Шафик впервые описал метод декомпрессии полового нерва.

Считается, что частота невропатии полового нерва составляет 1 на 100 000 чел., но фактическая распространенность, как полагают, значительно выше. Пудендоневропатией женщины страдают в два раза чаще, чем мужчины. Среднее время постановки диагноза составляет 4 года с диапазоном от 1 до 15 лет [1, 3–5].

Причина невропатии полового нерва не всегда ясна. По данным литературы выделяют механические и немеханические факторы. Механическая травма является основной причиной развития данного заболевания.

Половой нерв повреждается при хирургических операциях на органах малого таза (например, при гистерэктомии) и бедре, при спазме мышц тазового дна (особенно внутренняя запирательная мышца, мышца, поднимающая задний проход), давлении окружающих связок (крестцово-остистой, крестцово-бугорной), при прямых травмах ягодиц или спины, при остеоартрите и остеопоротических переломах, вагинальных родах, хронических запорах, частой езде на велосипеде.

Фитнес-упражнения, поднятие тяжестей с приседаниями, выпадами и жимом ногами, карате с кикбоксингом, катание на роликах, езда на кроссовых мотоциклах – все это может стать причиной невропатии полового нерва. Предполагается, что длительное сидение на прямой поверхности также может способствовать развитию пудендоневропатии.

К немеханическим причинам невропатии полового нерва относятся вирусные инфекции (опоясывающий герпес, ВИЧ), лучевая терапия и сахарный диабет [3, 4, 6–9].

Половой нерв является смешанным нервом, несущим двигательные (20 %), вегетативные (30 %) и чувствительные (50 %) волокна [5]. Он

area of this nerve (i.e. from the anus to the distal parts of the penis or clitoris) with a mechanical component (aggravated or triggered in a sitting position and relieved in a standing or prone position) [1, 2].

Pudendal neuropathia is a rare condition, and its true prevalence is unknown. Pudendal neuropathia was first described in 1987 by Dr. Gerard Amarenco for a cyclist. He defined this condition as cyclist's syndrome (Alcock canal syndrome). In 1991, Dr. Shafik described for the first time the method of pudendal nerve decompression.

The incidence of pudendal neuropathia is thought to be 1 per 100 000, but the true incidence is believed to be significantly higher. Women suffer from pudendal neuropathia twice as often as men. The average time of diagnosis is 4 years (range: from 1 to 15 years) [1, 3–5].

The cause of pudendal neuropathia is not always clear. According to the literature, mechanical and non-mechanical factors are distinguished. Mechanical trauma is the main cause of this condition.

The pudendal nerve is damaged during surgical interventions for the pelvic organs (for example, during hysterectomy) and thigh, in pelvic floor spasm (especially the internal obturator muscle, the levator ani muscle), pressure of the surrounding ligaments (sacrospinous, sacrotuberous), in direct buttock or back injuries, osteoarthritis and osteoporotic fractures, vaginal delivery, chronic constipation, intense cycling.

Physical exercises, weight lifting with squats, lunges and leg presses, karate and kickboxing, roller skating, riding cross-country motorcycles can cause pudendal neuropathia. It is assumed that prolonged sitting on an even surface can also contribute to the development of pudendal neuropathia.

Non-mechanical causes of pudendal neuropathia include viral infections (herpes zoster, HIV), radiation therapy and diabetes mellitus [3, 4, 6–9].

The pudendal nerve is carrying both motor (20%), autonomic (30%) and sensory (50%) fibers [5]. It originates from the ventral branches of the sacral plexus S2–S4, enters the deep gluteal space through the lower part of the greater sciatic foramen, passes below and anteriorly the piriformis muscle. Then, it passes medially to the ischial tuberosity between the sacrospinous and sacrotuberous ligaments, along with the internal pudendal artery. Then the nerve turns sharply and anteriorly, returning to the pelvis through the lesser sciatic foramen, crossing the pudendal canal (Alcock canal), where it divides into its terminal branches: the inferior rectal nerve, the perineal nerve and the dorsal nerve of the penis (or clitoris) [1, 8, 10, 11].

берет свое начало из вентральных ветвей крестцового сплетения S2–S4, входит в глубокое ягодичное пространство через нижнюю часть большого седалищного отверстия, проходит ниже и кпереди грушевидной мышцы. После проходит медиально к седалищному отростку между крестцово-остистой и крестцово-бугристой связками, вместе с внутренней половой артерией. Затем нерв резко поворачивает кпереди, возвращаясь в таз через малое седалищное отверстие, пересекая половой канал (также называемый каналом Алькока), где он разделяется на свои конечные ответвления: нижний прямокишечный нерв, промежностный нерв и дорсальный нерв полового члена (или клитора) [1, 8, 10, 11].

Анатомический ход полового нерва сложен, и поэтому вероятность его сдавления остается высокой. В зависимости от локализации компрессии пудендоневропатию подразделяют на четыре типа: тип I – защемление под грушевидной мышцей, когда срамной нерв выходит из большой седалищной выемки; тип II – защемление между крестцово-остистыми и крестцово-бугристыми связками, является наиболее распространенным местом ущемления срамного нерва; тип III – защемление в канале Алькока; тип IV – защемление терминальных ветвей [3, 4].

Нижний прямокишечный нерв иннервирует наружный анальный сфинктер, слизистую оболочку нижней половины анального канала и перианальную кожу. Промежностный нерв отдает глубокую двигательную часть к мышцам уrogenитального треугольника и двум поверхностным чувствительным ветвям – медиальному и латеральному заднему губному (мошонному) нервам. Дорсальный нерв клитора/полового члена проходит вдоль тыльной поверхности этих органов, иннервирует покровную кожу. В табл. 1 представлена иннервация ветвей полового нерва [5, 12].

The anatomical distribution of the pudendal nerve is complex, and therefore, the probability of its compression remains high. Depending on the site of compression, pudendal neuropathia is divided into four types: type I – entrapment below the piriformis muscle as the pudendal nerve exits the greater sciatic notch; type II – entrapment between the sacrospinous and sacrotuberous ligaments is the most common site of the pudendal nerve entrapment; type III – entrapment in the Alcock canal; type IV – entrapment of terminal branches [3, 4].

The inferior rectal nerve innervates the external anal sphincter, the mucous membrane of the lower half of the anal canal and the perianal skin. The perineal nerve gives the deep motor part to the muscles of the urogenital triangle and two superficial sensitive branches – the medial and lateral posterior labial (scrotal) nerves. The dorsal nerve of the clitoris/penis runs along the back surface of these organs and innervates the integumentary skin. Table 1 shows the innervation of the pudendal nerve branches [5, 12].

The lesion occurs mainly in the interligamentous space. This space is formed by the sacrospinous and sacrotuberous ligaments near the ischial spine. The secondary site of lesion or compression of the nerve is in the Alcock canal because of the falciform process of the sacrotuberous ligament and/or fascia of the internal obturator muscle. Nerve lesion may affect one or more branches, or only a part of the branches. This leads to a large number of diverse complaints [13, 14].

Three main factors influencing the development of pudendal neuropathia can be distinguished: vascular, ionic and mechanical. There are controversies as to which factor is more important, especially in the early stages of compression. However, it is currently believed that the vascular factor prevails.

For the normal functioning of the nerve, a permanent blood supply is necessary. When the pudendal

Таблица 1. Иннервация ветвей полового нерва
Table 1. The innervation of the pudendal nerve branches

Ветвь Branch	Иннервируемые анатомические структуры Innervated anatomical structures
Чувствительная Sensory	Кожа в области промежности и половых органов Skin in the perineum and genitals
Двигательная Motor	Наружный анальный сфинктер, мышца, поднимающая задний проход, луковично-губчатая и седалищно-пещеристая мышцы, поперечно-полосатый сфинктер уретры, а также глубокие и поверхностные мышцы промежности External anal sphincter, the levator ani muscle, the bulbospongiosus and ischiocavernosus muscles, the urethral striated sphincter, as well as the deep and superficial muscles of the perineum
Вегетативная Autonomous	Эрекция и ощущение позыва к мочеиспусканию Erection and urge to urinate

Повреждение происходит в основном в межсвязочном пространстве. Это пространство образовано крестцово-остистой и крестцово-бугорной связками вблизи седалищной ости. Вторичное место повреждения или компрессии нерва находится в канале Алькока из-за серповидного выступа крестцово-бугорной связки и/или фасции внутренней запирающей мышцы. Повреждение нерва может затронуть одну или несколько ветвей или только часть ветвей. Это приводит к большому количеству смешанных жалоб [13, 14].

Можно выделить три основных фактора, влияющих на развитие невропатии полового нерва: сосудистый, ионный и механический. Существуют разногласия относительно того, какой фактор важнее, особенно на ранних стадиях компрессии. Однако в настоящее время считается, что преобладает сосудистый фактор.

Для нормального функционирования нерва необходимо постоянное кровоснабжение. При ущемлении полового нерва развивается одновременно гипоксия, отек, ишемия и фиброз нерва. Снижение кровотока всего на 30–50 % приводит к окислительному фосфорилированию и выработке антител, что снижает эффективность натриевой помпы, аксоплазматической транспортной системы и целостность клеточной мембраны, что приводит к нарушению или потере передачи по нервному волокну.

Помимо вышеописанных патофизиологических факторов, одновременно развивается венозная обструкция, вызывающая венозный застой, что приводит к отеку в эндоневральной ткани с повышением давления во внутрипучковом пространстве, что усиливает эффекты исходной компрессии. Если компрессия увеличивается или отек сохраняется в течение длительного периода, происходит пролиферация фибробластов внутри нерва с предшествующим процессом демиелинизации. Если причина сохраняется, фиброз может вызвать вторичную гипоксию в сегментах нерва, поскольку нарушается кровообращение и обмен между сосудистым сплетением и нервом [5].

При пудендоневропатии боль обнаруживается в зоне/зонах иннервации полового нерва. Боль может возникать в области вульвы, влагалища, клитора, промежности и прямой кишки у женщин, а также в головке полового члена, мошонке, за исключением яичек, промежности и прямой кишки у мужчин. Боль может быть вызвана мочеиспусканием, дефекацией, эякуляцией, вагинальным проникновением, оргазмом или просто позывами на мочеиспускание или

nerve is entrapped, hypoxia, edema, ischemia and fibrosis develop simultaneously. A decrease in blood flow by only 30–50% leads to oxidative phosphorylation and the production of antibodies, which reduces the effectiveness of the sodium pump, axoplasmic transport and cell membrane integrity, thus leading to disruption or loss of neurotransmission.

Besides the abovementioned pathophysiological factors, venous obstruction develops simultaneously, causing venous stasis, which leads to endoneural tissue edema with increased pressure in the intrafascicular space, adding to the effects of initial compression. If compression increases or edema persists for a long time, fibroblast proliferation occurs inside the nerve with a preceding process of demyelination. If the cause persists, fibrosis can cause secondary hypoxia in nerve segments, as the circulation and nutrient exchange between the vascular plexus and the nerve are disrupted [5].

Pudendal neuropathia is manifested by burning neuropathic pain in the innervation area of the pudendal nerve. Pain can occur in the vulva, vagina, clitoris, perineum and rectum in women, as well as in the glans penis, scrotum, except for the testicles, perineum and rectum in men. Pain can be caused by urination, defecation, ejaculation, vaginal penetration, orgasm, or urge to urinate or defecate. Stress and menstrual cycle disorders increase pelvic pain.

Pudendal neuropathia can be unilateral or bilateral. If the neuropathia is rather distal, affecting only a certain branch of the pudendal nerve, then the pain may be limited to the clitoris, or vulva, or vagina, or only the rectum.

A small proportion of patients may experience pain outside the pudendal nerve innervation region, besides the classic symptoms of pudendal neuropathia. In these cases, it may manifest as an unspecified neuropathic pain in the lower abdomen, posterior aspect of the thigh, or even in the lower back, and may be associated with muscle spasm. Pain syndrome can extend to the suprapubic, inguinal, femoral, anal, coccygeal regions and the superior medial aspects of the thighs.

Patients with pudendal neuropathia often have concomitant symptoms, such as frequent urination and urinary urgency, symptoms mimicking interstitial cystitis, dyspareunia and persistent genital arousal.

Neuropathic pain is burning, tingling, pressing, and dull. Patients have severe hyperalgesia (hypersensitivity and severe pain in response to a mild noxious stimulus), allodynia (pain in response to an innocuous stimulus) and paresthesia (tingling or numbness) commonly known as creeping sensation.

дефекацию. Стресс и изменения менструального цикла усиливают тазовую боль.

Пудендоневропатия может быть односторонней или двусторонней. Если невропатия более дистальная, затрагивающая лишь определенную ветвь полового нерва, тогда боль может быть ограничена только клитором, или вульвой, или влагалищем, или только прямой кишкой.

Небольшой процент пациентов может иметь боль вне зоны иннервации полового нерва в дополнение к классическим симптомам пудендоневропатии. В этих случаях она может проявляться в виде неопределенной невропатической боли в нижней части живота, задней части бедра или даже в нижней части спины и может быть связана с мышечным спазмом. Болевой синдром может распространиться в надлобковую, паховую, бедренную, анальную, копчиковую области и верхнюю медиальную часть бедер.

Пациенты с невропатией полового нерва часто имеют сопутствующие симптомы, такие как учащенное мочеиспускание и императивные позывы, симптомы, имитирующие интерстициальный цистит, диспареунию и стойкое сексуальное возбуждение.

Невропатическая боль носит жгучий, покалывающий, давящий и тупой характер. У пациентов наблюдается выраженная гипералгезия (повышенная чувствительность и выраженная боль в ответ на слабый болевой раздражитель), аллодиния (боль в ответ на неболевой раздражитель) и парестезии (ощущение покалывания или онемения, широко известные как «мурашки по коже»). Как правило, симптомы присутствуют, когда пациенты сидят, и менее выражены или могут даже отсутствовать в положении лежа или стоя. При сидении на унитазе боль значительно меньше, чем на стуле. Считается, что это явление связано с давлением на седалищные бугры, а не на мышцы тазового дна.

Пациенты обычно просыпаются утром с минимальными симптомами или без них; однако боль будет усиливаться в течение дня. Часто пациенты сообщают об ощущении присутствия инородного тела во влагалище или о том, что они сидят на каком-либо предмете, например на теннисном мяче, мяче для гольфа. Одной из наиболее частых жалоб является ощущение «раскаленной кочерги» во влагалище или в прямой кишке [1, 7, 13].

Диагностика невропатии полового нерва затруднена, и пациенты часто страдают несколько лет от боли, прежде чем будет поставлен правильный диагноз [15].

Generally, symptoms are in a sitting position, and are less pronounced or may even be absent in a lying or prone position. When sitting on a toilet, the pain is much less than on a chair. It is believed that this phenomenon is associated with pressure on the ischial tuberosity, and not on the pelvic floor muscles.

Patients usually wake up in the morning with or without minimal symptoms; however, the pain will worsen throughout the day. Females often report foreign body sensation in the vagina, or that they are sitting on an object, such as a tennis ball, a golf ball. One of the most common complaints is sensation of a “hot poker” in the vagina or rectum [1, 7, 13].

Diagnosis of pudendal neuropathia is difficult, and patients often suffer from pain for several years before a correct diagnosis is made [15].

Diagnosis of pudendal neuropathia is often based on the exclusion of other conditions that cause pain in the pelvic floor muscles. The differential diagnosis of pudendal neuropathia includes vulvodynia, pelvic floor tension myalgia, interstitial cystitis and neuralgias of other pelvic nerves – obturators, genitofemoral, or ilioinguinal [1].

The most important element of the diagnosis is medical history taking, clinical examination and a pudendal nerve block. In 2008, the Nantes criteria for the diagnosis of pudendal neuropathia was published. These criteria are currently widely used in the diagnosis of patients with pudendal neuropathia.

The Nantes criteria are grouped into 4 categories: inclusion criteria – basic, complementary and exclusion criteria, as well as associated signs.

Inclusion criteria:

1. Pain is associated with the anatomical distribution of the pudendal nerve.
2. Pain is mainly in a sitting position.
3. The patient does not get up at night because of pain, although many patients may experience difficulty falling asleep due to pain.
4. There is no identifiable sensory loss.
5. Relief of pain occurs with a pudendal nerve block.

Complementary criteria:

1. Pain is described as burning, shooting or stabbing in nature and is associated with numbness.
2. Allodynia or hyperpathia.
3. Foreign body sensation or heaviness in the rectum or vagina.
4. Pain progressively increases and peaks in the evening, but stops when the patient lies down and falls asleep.
5. Pain is more on one side.
6. Pain is more prominent posteriorly and occurs a few minutes or hours after defecation.

Диагностика пудендоневропатии часто основывается на исключении других состояний, вызывающих боль, возникающую в мышцах тазового дна. Дифференциальный диагноз невропатии полового нерва включает: вульводинию, миалгию напряжения тазового дна, интерстициальный цистит и невропатии других тазовых нервов – запирательных, бедренно-полового или подвздошно-пахового [1].

Наиболее важным элементом диагностического процесса является сбор анамнеза, клинический осмотр и блокада полового нерва. В 2008 г. были опубликовали Нантские критерии диагностики невропатии полового нерва. Эти критерии в настоящее время широко используются в постановке диагноза у пациентов с пудендоневропатией.

Нантские критерии сгруппированы в 4 категории: критерии включения – основные, дополнительные и критерии исключения, а также сопутствующие признаки.

Критерии включения:

1. Боль связана с анатомическим расположением срамного нерва.
2. Боль преимущественно в положении сидя.
3. Пациент не встает ночью из-за боли, хотя многие пациенты могут испытывать трудности с засыпанием из-за боли.
4. Идентифицируемой потери чувствительности нет.
5. Облегчение боли происходит при блокаде срамного нерва.

Дополнительные критерии:

1. Боль описывается как жгучая, стреляющая или колющая по своей природе и связана с онемением.
2. Аллодиния или гиперпатия.
3. Ощущение инородного тела или тяжести в прямой кишке или влагалище.
4. Боль постепенно усиливается и достигает максимума вечером, но прекращается, когда пациент ложится и засыпает.
5. Боль сильнее с одной стороны.
6. Боль более выражена сзади и возникает через несколько минут или часов после дефекации.
7. Болезненность, ощущаемая вокруг седалищного отростка во время пальцевого вагинального или ректального исследования.
8. Аномальный результат нейрофизиологических тестов.

Критерии исключения:

1. Боль исключительно в области, не иннервируемой срамным нервом: копчиковая, ягодичная или гипогастральная.
2. Боль, связанная с зудом.

7. Tenderness felt around the ischial spine during a digital vaginal or rectal examination.

8. Abnormal result of neurophysiological tests.

Exclusion criteria:

1. Pain exclusively in the area not innervated by the pudendal nerve, such as the coccyx, pubis or hypogastrium.
2. Pain associated with pruritus.
3. Pain that is completely paroxysmal in nature.
4. Imaging abnormality that determines the cause of the pain.

Associated signs:

1. Pain in the buttock.
2. Sciatic pain.
3. Pain in the medial aspect of the thigh (indicates obturator nerve involvement).
4. Pain in the suprapubic region.
5. Increase frequency of urination or pain with a full bladder.
6. Pain after ejaculation.
7. Pain worsens hours after sexual intercourse.
8. Erectile dysfunction.
9. Normal results of electrophysiological tests.

To make a diagnosis of pudendal neuropathia, a patient must have all 5 inclusion criteria without any exclusion criteria [1, 3, 4, 8–10, 14, 16, 17]. No additional examination can confirm or exclude the diagnosis of pudendal neuropathia. Blood tests do not help in making a diagnosis [7].

Although reproduction of the pain and paresthesia on palpation via digital rectal examination may indicate pudendal neuropathia, a physical examination is usually nonspecific. Conventional x-rays, musculoskeletal ultrasound and MRI have no evidence confirming their diagnostic value [10].

Nevertheless, pelvic MRI and any other additional examinations necessary in a clinical context help to rule out other diseases.

Electroneuromyography with bulbocavernosus reflex assessment, pudendal nerve terminal motor latency testing, assessment of somatosensory evoked potentials, distal motor latency of the pudendal nerve, sympathetic skin response, Doppler ultrasound, pudendal nerve ultrasound are recommended, but not specific enough to diagnose pudendal neuropathia [1, 3–5, 7, 13, 17, 18].

Since there is no confirmatory diagnostic test, pudendal neuropathia is a diagnosis of exclusion. The following are the conditions and syndromes between which a differential diagnosis of pudendal neuropathia is made [3, 4]:

1. Compression by an external object, including a benign tumor or metastases.
2. Superficial skin infections in dermatomes covered with the pudendal nerve.

3. Боль, которая носит полностью приступообразный или пароксизмальный характер.

4. Аномалия визуализации, которая определяет причину боли.

Сопутствующие признаки:

1. Боль в ягодице.

2. Седалищная боль.

3. Боль в медиальной части бедра (указывает на поражение запирательного нерва).

4. Боль в надлобковой области.

5. Учащенное мочеиспускание или боль при полном мочевом пузыре.

6. Боль после эякуляции.

7. Боль усиливается через несколько часов после полового акта.

8. Эректильная дисфункция.

9. Нормальный результат электрофизиологических тестов.

Для постановки диагноза невропатии полового нерва пациент должен иметь все 5 критериев включения без каких-либо критериев исключения [1, 3, 4, 8–10, 14, 16, 17]. Никакое дополнительное обследование не может подтвердить или исключить диагноз невропатии полового нерва. Анализы крови не помогают в постановке диагноза [7].

Хотя воспроизведение боли и парестезий при внутренней пальпации – посредством пальцевого ректального исследования – может указывать на пудендоневропатию, физикальное обследование обычно неспецифично. Обычные рентгенограммы, ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата и МРТ не имеют доказательств, подтверждающих их диагностическую ценность [10].

Тем не менее проведение МРТ таза и любых других дополнительных исследований, необходимых в клиническом контексте, помогают исключить другие заболевания.

Электронейромиография с оценкой бульбокавернозного рефлекса, тестирование латентности моторных окончаний полового нерва, оценка соматосенсорных вызванных потенциалов, дистальной моторной латентности полового нерва, симпатической кожной реакции, ультразвуковая доплерография, ультразвуковое исследование полового нерва рекомендованы, но недостаточно специфичны для постановки диагноза пудендоневропатии [1, 3–5, 7, 13, 17, 18].

Поскольку подтверждающего диагностического теста не существует, невропатия полового нерва является диагнозом исключения. Ниже представлены заболевания, состояния и синдромы, с кото-

3. Neuropathy of the sacral region caused by damage to the sacral plexus.

4. Birth trauma that causes perineal stretching.

5. Complex regional pain syndrome is a chronic pain condition that causes pain in one of the limbs and usually occurs after an injury.

6. Chronic prostatitis.

7. Prostatodynia.

8. Vulvodynia.

9. Vulvar vestibulitis.

10. Chronic pelvic pain.

11. Coccygodynia.

12. Sacroiliac joint dysfunction.

13. Piriformis syndrome.

14. Ischiatic bursitis.

15. Interstitial cystitis.

There are three types of treatment: surgical, non-pharmacological and pharmacological. According to the literature, patients with signs of pudendal neuropathia for over 10 years have less chance of recovery because of the long duration of nerve damage [1].

Non-drug treatment is one of the most important components of treatment. It includes the use of a doughnut-shaped seat cushion; avoiding painful stimuli (cycling, motorcycling or horse riding), adapting, in collaboration with an occupational therapist, the workplace; cognitive behavioral therapy. Other activities to avoid are: hip flexion exercises, jogging, rowing, gymnastics, skiing and snowboarding. Approximately 20 to 30% of patients report pain reduction exclusively as a result of nonpharmacological treatments [3, 4, 17].

As for pharmacological treatment, tricyclic antidepressant (amitriptyline) monotherapy, at a low and progressive dose, or a selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (duloxetine), or an antiepileptic agent (gabapentin, pregabalin), an alpha-adrenergic (clonidine) is recommended as first-line therapy. A combination of several class of drugs is often used. In pudendal neuropathia, opiates as the main treatment option are not recommended [3, 4, 17].

Currently, physiotherapy, including transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), cryotherapy, and lipofilling are poorly studied. These modalities are recommended as additional in the treatment of pudendal neuropathia [3, 4, 17, 18].

Pudendal nerve block is effective in the short term and serves the main diagnostic tool. This procedure can be performed with the aid of ultrasound, X-ray or computed tomography and can be unguided. Approximately 25% of patients report pain relief that lasts for more than one month after pudendal nerve block.

рыми проводится дифференциальная диагностика невропатии полового нерва [3, 4]:

1. Сдавление внешним источником, включая доброкачественную опухоль или метастазирование.
2. Поверхностные инфекции кожи в дерматомах, покрытых срамным нервом.
3. Невропатия крестцовой области, вызванная повреждением крестцового нервного сплетения.
4. Травма при родах, которая вызывает растяжение промежности.
5. Комплексный регионарный болевой синдром – хроническое болевое состояние, которое вызывает боль в одной из конечностей и обычно возникает после травмы.
6. Хронический простатит.
7. Простатодиния.
8. Вульводиния.
9. Вестибулит вульвы.
10. Синдром хронической тазовой боли.
11. Кокцигодия.
12. Дисфункция крестцово-подвздошного сустава.
13. Синдром грушевидной мышцы.
14. Бурсит седалищной кости.
15. Интерстициальный цистит.

Выделяют три вида лечения: хирургическое, немедикаментозное и медикаментозное. Согласно данным литературы пациенты с симптомами пудендоневропатии в течение более 10 лет имеют меньше шансов на выздоровление из-за большой продолжительности повреждения нерва [1].

Немедикаментозное лечение является одним из наиболее важных компонентов лечения. Оно включает в себя использование подушки для сиденья в форме пончика; избегание вызывающего боль давления в промежности (езда на велосипеде, мотоцикле или верховая езда), адаптация, в сотрудничестве с эрготерапевтом, рабочего места; когнитивно-поведенческую терапию. Другие виды деятельности, которые следует избегать: упражнения на сгибание бедра, бег трусцой, гребля, гимнастика, катание на лыжах и сноуборде. Примерно от 20 до 30 % пациентов отмечают снижение боли только от немедикаментозного лечения [3, 4, 17].

Что касается медикаментозного лечения, в качестве лекарственной терапии первой линии рекомендована монотерапия трициклическим антидепрессантом (амитриптилин), в низкой и прогрессивной дозе, или селективным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин), или противосудорожным средством (габапентин, прегабалин), альфа-

If all the described treatments are ineffective, surgery may be offered. Surgical decompression directly free the pudendal nerve in the Alcock canal, is considered the most effective long-term treatment and a potential cure for pudendal nerve entrapment. Surgical decompression is recommended to patients who have all five Nantes criteria. Overall success with surgical decompression is about 70% (60 to 80%) [3, 4, 15, 18].

Sacral neuromodulation and pulsed radiofrequency ablation are not widespread compared with surgical decompression. These treatment modalities are used when the main surgery is ineffective [3, 4].

AIM OF THE RESEARCH

To present a rare case report of pudendal neuropathia.

MATERIALS AND METHODS

The diagnosis of pudendal neuropathia was made according to the Nantes criteria. The clinical examination included medical history taking, registering patient's complaints, and a neurological examination. Clinical investigations and lab tests: pelvic MRI, electroneuromyography of the pudendal nerve with bulbocavernosus reflex assessment, complete blood count and biochemistry. T1, T2, DWI mapping pelvic MRI was performed in anteroposterior and lateral projections, without contrast enhancement.

CASE REPORT

A 65 old man K., was referred to an urologist at Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 with pelvic pain. Previously examined by a surgeon at the place of residence. The surgeon has ruled out surgical pathology as the cause of pelvic pain.

The patient associated his pain with prostate disease. After the urologist's examination and investigation, that ruled out prostate disease as the cause of these pelvic pains, the patient was referred to a neurologist.

During the initial examination, the patient complained of dull pains in the sacral region on both sides, in the testicles (Visual Analogue Scale score: 5 in the morning, 10 in the evening), which increased in a sitting position and by the end of a business day, burning in the anus. The pain never occurred at night. The patient also denied urination or defecation disorders, as well as foreign body sensation in the rectum. To relieve the pain syndrome, nimesulide 200–400 mg at bedtime was used – without a long-lasting positive effect.

адреномиметиком (клонидин). Часто используется комбинация нескольких препаратов разных классов. В рамках лечения пудендоневропатии не рекомендуется использовать опиаты в качестве фонового лечения [3, 4, 17].

Физиотерапия, в том числе чрескожная электрическая стимуляция нервов (TENS), криотерапия, липофилинг в настоящее время недостаточно изучены. Данные методы рекомендованы как дополнительные при лечении пудендоневропатии [3, 4, 17, 18].

Блокада полового нерва эффективна в краткосрочной перспективе и служит в основном в качестве диагностического инструмента. Данная процедура может проводиться под контролем и без контроля ультразвукового исследования, рентгеноскопии или компьютерной томографии. Около 25 % пациентов сообщают об облегчении боли, длящемся более одного месяца после блокады полового нерва.

Если все описанные методы лечения не помогают, может быть предложена операция. Хирургическая декомпрессия, операция по непосредственному освобождению срамного нерва в канале Алькока, считается наиболее эффективным долгосрочным методом лечения и потенциальным средством излечения от ущемления полового нерва. Хирургическая декомпрессия показана пациентам, имеющим все пять Нантских критериев. Общий успех хирургической декомпрессии составляет около 70 % (от 60 до 80 %) [3, 4, 15, 18].

Такие методы, как сакральная нейромодуляция, импульсная радиочастотная абляция, применяются не так часто, как хирургическая декомпрессия. Данные методы используются при неэффективности ведущего хирургического метода лечения [3, 4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить редкий клинический случай невропатии полового нерва.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диагноз невропатии полового нерва поставлен в соответствии с Нантскими критериями. Клиническое обследование включало сбор анамнеза, жалоб больного и неврологический осмотр. Инструментальные и лабораторные исследования: МРТ органов малого таза, электронейромиография полового нерва с оценкой бульбокавернозного рефлекса, общий и биохимические анализы крови. МРТ органов малого таза выполнено в прямой и боковой проекциях, в T1, T2, DWI режимах без контрастного усиления.

From a history: pelvic pain worries for approximately 6 months. The patient denies having any injury, surgery, or cycling. He repeatedly used non-steroidal anti-inflammatory drugs to relieve pain, which were effective for a short time. Diabetes mellitus, HIV infection, multiple sclerosis, and radiation therapy were excluded.

No significant abnormalities were found during the neurological examination. Tests for sacrospinous ligament tension, the Bonnet test, and piriformis muscle palpation were negative. The patient also denied pain any low back pain. There were no movement limitation in this region of the spine.

The patient underwent pelvic MRI – no abnormalities. Electroneuromyography of the pudendal nerve with bulbocavernosus reflex assessment revealed pudendal neuropathy on the left side. A shortening of latency on the left was noted. Sensory nerve conduction is normal (Fig. 1). At the time of diagnosis, diagnostic pudendal nerve block in the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 and in the territory of the Sverdlovsk region was not performed.

Considering the presence of four of the five inclusion Nantes criteria: pain is associated with the anatomical distribution of the pudendal nerve: pain appears mainly in a sitting position; the patient does not get up at night due to pain; the absence of sensory loss, as well as positive results of electroneuromyography with bulbocavernosus reflex assessment – a diagnosis of bilateral pudendal neuropathia was made.

Initially, the patient was prescribed gabapentin 300 mg twice a day. A decrease in pain syndrome was recorded (Visual Analogue Scale score: up to 3–4 points). After correction of therapy (gabapentin 300 mg was increased to three times a day), the pain syndrome completely regressed. The patient refused physiotherapy and other treatment modalities.

CONCLUSION

Pudendal neuropathia is a more common condition than is believed, and it should be considered more often to avoid delays in diagnosis and treatment.

The diagnosis of pudendal neuropathia should be based on the Nantes criteria and the results of clinical and additional tests.

The diagnosis of pudendal neuropathia is mainly clinical. In the presence of 4 main clinical and diagnostic criteria (pain in the pudendal nerve region; pain is mainly in a sitting position; absence of night pains and identifiable sensory loss), a diagnostic pudendal nerve block should be performed. Benefit

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина К., 65 лет, был направлен на прием к урологу в Свердловскую областную клиническую больницу № 1 с болями в тазу. Ранее осмотрен хирургом по месту жительства. Данным специалистом была исключена хирургическая патология, как причина тазовой боли.

Свою боль пациент связывал с заболеванием предстательной железы. После осмотра и обследования у уролога, исключившего заболевание предстательной железы, как причину данных тазовых болей, пациент был направлен к неврологу.

Пациент предъявлял жалобы на момент первичного осмотра на ноющие боли в крестцовом отделе позвоночника с двух сторон, в яичках (5 баллов утром, 10 баллов вечером по ВАШ), которая усиливалась в положении сидя и к концу рабочего дня, на жжение в области ануса. Боль никогда не беспокоила ночью. Также пациент отрицал нарушение мочеиспускания или дефекации, чувство инородного тела в прямой кишке. Для купирования болевого синдрома использовал нимесулид 200–400 мг на ночь – без продолжительного положительного эффекта.

Анамнез заболевания: боль в тазу беспокоила около 6 мес. Отрицает травмы, оперативные вмешательства или езду на велосипеде. Использовал неоднократно нестероидные противовоспалительные препараты для купирования болевого синдрома, которые были эффективны непродолжительное время. Сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, рассеянный склероз, лучевая терапия были исключены.

В ходе неврологического осмотра не было выявлено существенных отклонений. Тесты на натяжение крестцово-остистой связки, тест Бонне, пальпация грушевидной мышцы дали отрицательный результаты. Пациент также отрицает болевой синдром в поясничном отделе позвоночника. Ограничения движений в данном отделе позвоночника не было выявлено.

Пациенту была проведена МРТ органов малого таза – патологии не выявлено. Электронейромиография полового нерва с оценкой бульбокавернозного рефлекса выявила пудендальную невропатию с левой стороны. Отмечено укорочение латентного периода слева. Сенсорная проводимость в норме (рис. 1). На момент диагностики диагностическая блокада срамного нерва в условиях Свердловской областной клинической больницы № 1 и на территории Свердловской области не выполнялась.

from neural block strongly confirms the accuracy of the diagnosis of pudendal neuropathia (5th criterion). If performing a pudendal nerve block is impossible, pudendal neuropathia cannot be excluded.

Pudendal neuropathia can be treated with modifications of behavioral patterns; antidepressants and antiepileptic drugs; physiotherapy; pudendal nerve block; surgical routes such as pudendal nerve decompression, sacral neuromodulation and pulsed radiofrequency ablation.

С учетом наличия четырех из пяти Нантских критериев: болевой синдром связан с анатомическим расположением срамного нерва, боль преимущественно в положении сидя и не беспокоит в ночное время, отсутствие чувствительных нарушений и положительные результаты электронейромиографии с оценкой бульбокавернозного рефлекса – был поставлен диагноз «двусторонняя невропатия полового нерва».

Первоначально пациенту было назначен габапентин 300 мг 2 раза в сутки. На фоне лечения было отмечено снижение болевого синдрома (до 3–4 баллов по ВАШ). После коррекции терапии (увеличена доза габапентина 300 мг до 3 раз в сутки) болевой синдром полностью регрессировал. От физиотерапии и других методов лечения пациент отказался.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Невропатия полового нерва является более распространенным заболеванием, чем обычно считается, и его следует чаще принимать во внимание, чтобы избежать задержки в диагностике и лечении.

Диагноз пудендоневропатии должен основываться на Нантских критериях и результатах клинического и дополнительного исследований.

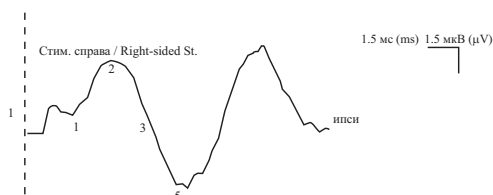
Диагноз невропатии полового нерва в основном клинический. При наличии 4 основных клинко-диагностических критериев (боль в области полового нерва, боль преимущественно при сидении, отсутствие ночных болей и объективной потери чувствительности) следует провести диагностическую анестезиологическую блокаду полового нерва. Положительный эффект блокады убедительно подтверждает правильность клинического подозрения на пудендоневропатию (5-й критерий). При невозможности проведения данного вида диагностики, нельзя исключать невропатию полового нерва.

Общие данные ЭМГ-исследования / EMG data**СРВ сенсорная / NCV (sensory)**

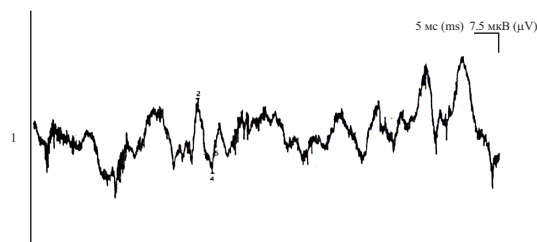
Проба N	Точка стимуляции (отведения) Point of stimulation (lead)	Лат., мс Lat., ms	Ампл., мкВ Ampl., μ V	Длит., мс Dur., ms	Площ., нВ $\times$ с Area, nV $\times$ s	Стим., мА St., mA	Стим., мс St., ms	Расст., мм Length, mm	Время, мс Time, ms	Скор., м/с Vel., m/s
Дорсальный нерв полового члена, справа, S3–S4 / Dorsal penile nerve, at the right, S3–S4										
1	1	4.3	6.7	3.6	6.7	7	0.1	100	2.42	41.3

Исследование проведения по нерву / Nerve conduction assessment**СРВ сенсорная / NCV (sensory)**

Дорсальный нерв полового члена, справа, S3–S4 / Dorsal penile nerve, at the right, S3–S4

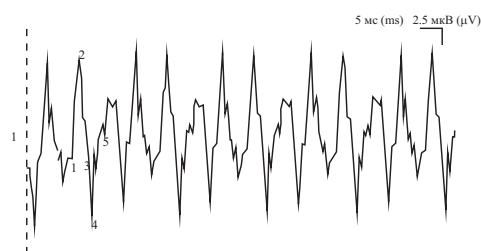
**Дополнительные методики (оценка бульбокавернозного рефлекса)****Additional methods (bulbocavernosus reflex assessment)**

Дорсальный нерв полового члена, справа, S3–S4 / Dorsal penile nerve, at the right, S3–S4



N	Лат., мс Lat., ms	Ампл., мкВ Ampl., μ V	Длит., мс Dur., ms	Площ., мВ $\times$ мс Area, mV $\times$ ms	Стим., мА St., mA	Стим., мс St., ms
1	33.5	0.031	6.04	0.04	24	0.2

Дорсальный нерв полового члена, слева, S3–S4 / Dorsal penile nerve, at the left, S3–S4



N	Лат., мс Lat., ms	Ампл., мкВ Ampl., μ V	Длит., мс Dur., ms	Площ., мВ $\times$ мс Area, mV $\times$ ms	Стим., мА St., mA	Стим., мс St., ms
1	10.2	0.234	6.24	0.34	24	0.1

Рис. 1. Электронейромиография (ЭМГ) полового нерва с оценкой бульбокавернозного рефлекса (СРВ – скорость распространения возбуждения; Лат. – латентный период; Ампл. – амплитуда; Длит. – длительность; Площ. – площадь; Стим. – стимуляция; Расст. – расстояние; Скор. – скорость)

Fig. 1. Electroneuromyography (EMG) of the pudendal nerve with bulbocavernosus reflex assessment (NCV – nerve conduction velocity; Lat. – latency; Ampl. – amplitude; Dur. – duration; St. – stimulation; Vel. – velocity)

Пудендоневропатию можно лечить с помощью модификации паттернов поведения, антидепрессантов и противоэпилептических препаратов, физиотерапии, блокады полового нерва,

хирургическими методами, такими как декомпрессия полового нерва, сакральная нейромодуляция и импульсная радиочастотная абляция.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hibner M., Desai N., Robertson L.J., Nour M. Pudendal neuralgia // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2010;17(2):148-153. DOI: 10.1016/j.jmig.2009.11.003.
2. Origo D., Tarantino A.G. Osteopathic manipulative treatment in pudendal neuralgia: A case report // *J. Bodyw. Mov. Ther.* 2019;23(2):247-250. DOI: 10.1016/j.jbmt.2018.02.016.
3. Kaur J., Leslie S.W., Singh P. Pudendal nerve entrapment syndrome // *StatPearls [Internet]*. 2023. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544272/> (дата обращения: 27.12.2023).
4. Leslie S.W., Antolak S., Feloney M.P., Soon-Sutton T.L. Pudendal neuralgia // *StatPearls [Internet]*. 2022. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562246/> (дата обращения: 27.12.2023).
5. Itza Santos F., Salinas J., Zarza D. et al. Update in pudendal nerve entrapment syndrome: an approach anatomic-surgical, diagnostic and therapeutic // *Actas. Urol. Esp.* 2010;34(6):500-509.
6. Aoun F., Alkassis M., Tayeh G.A. et al. Sexual dysfunction due to pudendal neuralgia: a systematic review // *Transl. Androl. Urol.* 2021;10(6):2500-2511. DOI: 10.21037/tau-21-13.
7. Beco J. Pudendal neuropathy: current views / International Continence Society. 41st Annual Meeting Glasgow, 2011. URL: <https://www.ics.org/Workshops/HandoutFiles/000217.pdf> (дата обращения: 27.12.2023).
8. Pérez-López F.R., Hita-Contreras F. Management of pudendal neuralgia // *Climacteric.* 2014;17(6):654-656. DOI: 10.3109/13697137.2014.912263.
9. Kim Y.J., Kim D.H. Pudendal nerve entrapment syndrome caused by ganglion cysts along the pudendal nerve // *Yeungnam. Univ. J. Med.* 2021;38(2):148-151. DOI: 10.12701/yujm.2020.00437.
10. Hu Y.W.E., Ho G.W.K., Tortland P.D. Deep gluteal syndrome: a pain in the buttock // *Curr. Sports Med. Rep.* 2021;20(6):279-285. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000848.
11. Ford J.M., Owen D.J., Coughlin L.B., Byrd L.M. A critique of current practice of transvaginal pudendal nerve blocks: A prospective audit of understanding and clinical practice // *J. Obstet. Gynaecol.* 2013;33(5):463-465. DOI: 10.3109/01443615.2013.771155.
12. Dobrek L. Lower urinary tract disorders as adverse drug reactions – a literature review // *Pharmaceuticals.* 2023;16(7):1031. DOI: 10.3390/ph16071031.
13. Antolak S. jr, Antolak C., Lendway L. Measuring the quality of pudendal nerve perineural injections // *Pain Physician.* 2016;19(4):299-306.
14. Roger R., Labatb J.J., Bensignorc M. et al. Decompression and transposition of the pudendal nerve in pudendal neuralgia: a randomized controlled trial and long-term evaluation // *Eur. Urol.* 2005;47(3):403-408. DOI: 101016/j.euroro.2004.09.003.

REFERENCES

1. Hibner M., Desai N., Robertson L.J., Nour M. Pudendal neuralgia. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2010;17(2):148-153. DOI: 10.1016/j.jmig.2009.11.003.
2. Origo D., Tarantino A.G. Osteopathic manipulative treatment in pudendal neuralgia: A case report. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 2019;23(2):247-250. DOI: 10.1016/j.jbmt.2018.02.016.
3. Kaur J., Leslie S.W., Singh P. Pudendal nerve entrapment syndrome. *StatPearls [Internet]*. 2023. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544272/> (accessed 27.12.2023).
4. Leslie S.W., Antolak S., Feloney M.P., Soon-Sutton T.L. Pudendal neuralgia. *StatPearls [Internet]*. 2022. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562246/> (accessed 27.12.2023).
5. Itza Santos F., Salinas J., Zarza D. et al. Update in pudendal nerve entrapment syndrome: an approach anatomic-surgical, diagnostic and therapeutic. *Actas. Urol. Esp.* 2010;34(6):500-509.
6. Aoun F., Alkassis M., Tayeh G.A. et al. Sexual dysfunction due to pudendal neuralgia: a systematic review. *Transl. Androl. Urol.* 2021;10(6):2500-2511. DOI: 10.21037/tau-21-13.
7. Beco J. Pudendal neuropathy: current views / International Continence Society. 41st Annual Meeting Glasgow, 2011. URL: <https://www.ics.org/Workshops/HandoutFiles/000217.pdf> (accessed 27.12.2023).
8. Pérez-López F.R., Hita-Contreras F. Management of pudendal neuralgia. *Climacteric.* 2014;17(6):654-656. DOI: 10.3109/13697137.2014.912263.
9. Kim Y.J., Kim D.H. Pudendal nerve entrapment syndrome caused by ganglion cysts along the pudendal nerve. *Yeungnam. Univ. J. Med.* 2021;38(2):148-151. DOI: 10.12701/yujm.2020.00437.
10. Hu Y.W.E., Ho G.W.K., Tortland P.D. Deep gluteal syndrome: a pain in the buttock. *Curr. Sports Med. Rep.* 2021;20(6):279-285. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000848.
11. Ford J.M., Owen D.J., Coughlin L.B., Byrd L.M. A critique of current practice of transvaginal pudendal nerve blocks: A prospective audit of understanding and clinical practice. *J. Obstet. Gynaecol.* 2013;33(5):463-465. DOI: 10.3109/01443615.2013.771155.
12. Dobrek L. Lower urinary tract disorders as adverse drug reactions – a literature review. *Pharmaceuticals.* 2023;16(7):1031. DOI: 10.3390/ph16071031.
13. Antolak S. jr, Antolak C., Lendway L. Measuring the quality of pudendal nerve perineural injections. *Pain Physician.* 2016;19(4):299-306.
14. Roger R., Labatb J.J., Bensignorc M. et al. Decompression and transposition of the pudendal nerve in pudendal neuralgia: a randomized controlled trial and long-term evaluation. *Eur. Urol.* 2005;47(3):403-408. DOI: 101016/j.euroro.2004.09.003.
15. Jottard K., Bonnet P., Thill V. et al. Diagnosis and treatment of pudendal and inferior cluneal

15. Jottard K., Bonnet P., Thill V. et al. Diagnosis and treatment of pudendal and inferior cluneal nerve entrapment syndrome: a narrative review // *Acta Chir. Belg.* 2022;122(6):379-389. DOI: 10.1080/00015458.2022.2123138.
16. Labat J.J., Riant T., Robert R. et al. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria) // *Neurol. Urolog. Urodyn.* 2008;27(4):306-310. DOI: 10.1002/nau.20505.
17. Levesque A., Bautrant E., Quistrebert V. et al. Recommendations on the management of pudendal nerve entrapment syndrome: A formalised expert consensus // *Eur. J. Pain.* 2022;26(1):7-17. DOI: 10.1002/ejp.1861.
18. Pereira A., Pérez-Medina T., Rodríguez-Tapia A. et al. Correlation between anatomical segments of the pudendal nerve and clinical findings of the patient with pudendal neuralgia // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2018;83(6):593-599. DOI: 10.1159/000489497.
- nerve entrapment syndrome: a narrative review. *Acta Chir. Belg.* 2022;122(6):379-389. DOI: 10.1080/00015458.2022.2123138.
16. Labat J.J., Riant T., Robert R. et al. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *Neurol. Urolog. Urodyn.* 2008;27(4):306-310. DOI: 10.1002/nau.20505.
17. Levesque A., Bautrant E., Quistrebert V. et al. Recommendations on the management of pudendal nerve entrapment syndrome: A formalised expert consensus. *Eur. J. Pain.* 2022;26(1):7-17. DOI: 10.1002/ejp.1861.
18. Pereira A., Pérez-Medina T., Rodríguez-Tapia A. et al. Correlation between anatomical segments of the pudendal nerve and clinical findings of the patient with pudendal neuralgia. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2018;83(6):593-599. DOI: 10.1159/000489497.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Батенькова Татьяна Юрьевна – невролог, ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия. ORCID: 0009-0003-5058-063X.

ABOUT THE AUTHORS

Tatyana Yu. Batenkova – Neurologist, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russia. ORCID: 0009-0003-5058-063X.



ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В JOURNAL OF SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

В Journal of Siberian Medical Sciences (далее — JSMS) публикуются научные обзоры и статьи по медицинским наукам, подготовленные по материалам оригинальных научных исследований. JSMS выходит 4 раза в год.

Требования, предъявляемые к публикациям в JSMS, сформулированы с учетом требований, предъявляемых к рецензируемым научным изданиям, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Статьи, отправленные авторами в другие издания и/или напечатанные ранее в них, к опубликованию не принимаются.

При описании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования авторы должны указать, соответствовали ли они международным и российским законодательным актам о юридических и этических принципах медико-биологических исследований такого рода. Не допускается использование фамилий, инициалов больных и номеров историй болезни. При описании экспериментов на животных необходимо указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Авторские права соблюдаются в соответствии с Гражданским кодексом Российской Федерации (ч. 4) и другими действующими нормативными документами. Авторы несут полную ответственность за содержание статей.

В редакцию JSMS авторы должны предоставить:

1) *электронную версию статьи*, подготовленную в соответствии с требованиями к оформлению статей, изложенными ниже;

2) *оригинал статьи* в печатном виде с указанием города, даты, фамилии с подписью каждого автора (на последней странице), визой «В печать» и подписью (на первой странице) заведующего кафедрой или иного должностного лица организации, на базе которой выполнено исследование. Авторы предоставляют статьи в редакцию лично или по почте;

3) *согласие* на публикацию статьи в JSMS и обработку персональных данных авторов (заполняется каждым автором) (см. на сайте НГМУ: https://jsms.ngmu.ru/zayavlenie_jsms.doc);

4) для сотрудников ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (далее — НГМУ) — *экспертное заключение* отдела координации федеральных программ, конкурсных проектов и инновационного развития управления по науке, инновациям и информатизации НГМУ (см. www.ngmu.ru); для сторонних авторов — *направление на опубликование* на фирменном бланке организации, на базе которой выполнено оригинальное научное исследование, за подписью ответственного должностного лица.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1. Текст статьи набирается в текстовом редакторе Microsoft Word, Open Office и др., все поля 2 см, шрифт Times New Roman, кегль 12, межстрочный интервал 1,5. Текст статьи необходимо направить в редакцию JSMS в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. текст.doc. Допускается отправка файлов в форматах doc, docx.

2. ФИО авторов набирается строчными буквами курсивом на русском языке. Инициалы помещаются перед фамилией автора. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

3. Город и название мест работы авторов оформляются строчными буквами курсивом на русском языке.

4. Статья должна содержать аннотацию на русском языке. В аннотации должны быть изложены цели исследования, основные процедуры, результаты оригинальных исследований и выводы. Под аннотацией помещается подзаголовок «Ключевые слова», после него до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному индексированию статьи в поисковых системах и системах цитирования. Аннотацию необходимо направить в редакцию JSMS вместе с текстом статьи в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. аннотация.doc. Также предо-

ставляются сведения о каждом из авторов: фамилия, имя, отчество (полностью на русском языке и в транслитерации), ученые звания и ученая степень, должность, место работы, рабочий телефон и адрес электронной почты (e-mail). Сведения необходимы для обработки публикаций в базе данных Российского индекса научного цитирования и других системах цитирования. Аннотация, ключевые слова, информация об авторах и название учреждений должны быть также предоставлены на английском языке.

5. Таблицы помещаются в текст статьи. Таблицы должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они упоминаются в тексте (например, табл. 1, табл. 2 и т. д.).

6. Рисунки вставляются в текст статьи, а также предоставляются в виде отдельных пронумерованных файлов формата .jpg или .gif с разрешением не менее 300 dpi. Рисунки должны быть контрастными и четкими, буквы, цифры и символы на них должны быть различимы. Рисунками считаются графики, рентгенограммы, фотографии или любые другие графические объекты. Фотографии людей не должны быть узнаваемыми, либо к ним должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте — рис. 1, рис. 2 и т. д. Подписи размещаются в тексте под рисунками. В подписях к микрофотографиям указывается степень увеличения и способ окраски.

7. В тексте статьи используются следующие заголовки: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, список литературы.

8. Используются только стандартные общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не применяются сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому использованию этого сокращения в тексте.

9. Обязательно наличие списка литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи даются арабскими цифрами в квадратных скобках, в полном соответствии с нумерацией списка литературы. Ссылки в тексте статьи должны даваться последовательно по возрастанию: [1]...[2]...[3]... и т.д. Развернутое описание источника в списке литературы предоставляются по ГОСТ 7.0.5-2008. Список литературы должен содержать публикации за последние 5 лет. В списке литературы все информационные источники перечисляются в порядке их цитирования.

10. Редакция JSMS берет на себя присвоение каждой публикуемой статье номера УДК и осуществление полного перевода статьи на английский язык.

11. Статьи, не соответствующие указанным редакцией требованиям, к опубликованию не принимаются.

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРИНИМАЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ

1. Рукописи статей, поступивших в редакцию, направляются для рецензирования членам редакционного совета с целью их экспертной оценки на предмет соответствия требованиям JSMS и Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

Рецензенты уведомляются о том, что в целях обеспечения авторских и других неимущественных прав присланные рукописи не подлежат разглашению, копированию, распространению. Рецензирование проводится анонимно.

При отказе в направлении на рецензирование представленной автором рукописи редакция направляет автору мотивированный ответ в электронном виде.

Редакция журнала по письменному запросу направляет авторам рецензии на поступившие материалы в электронном виде. Авторы обязаны учесть замечания рецензентов и внести в статью соответствующие исправления или предоставить мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

Редакционная коллегия принимает решение о возможности публикации статьи или отклоняет ее по результатам рецензирования.

Рецензии хранятся в редакции журнала в течение 5 лет с момента публикации.

2. Редакцией не допускаются к публикации:

— статьи, тематика которых не соответствует научному направлению журнала;

— статьи, авторы которых отказываются от технической доработки статей;

— статьи, авторы которых не внесли конструктивные замечания рецензента в текст статьи и не предоставили мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

В случае отклонения статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. Редакция JSMS не хранит рукописи, не принятые к печати. Рукописи, принятые к публикации, не возвращаются.