



eISSN 2311-2468  
Том 11, № 13. 2023  
Vol. 11, no. 13. 2023

электронное периодическое издание  
для студентов и аспирантов

# Огарёв-онлайн Ogarev-online

<https://journal.mrsu.ru>



**АНАШКИНА Е. В., МАТВЕЕВА Л. В., ПАВЕЛКИНА В. Ф., ТАНСКАЯ А. А.**

## **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА**

**Аннотация.** Инфекционный мононуклеоз регистрируется повсеместно.

Полиморфность симптоматики заболевания представляет трудность его клинической диагностики. Цель исследования – представить основные клинические проявления и случай инфекционного мононуклеоза собственного наблюдения у подростка. Начало заболевания протекало под маской острого бронхита с последующим развитием высокоактивного реактивного гепатита.

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна-Барр, атипичные мононуклеары, острый бронхит, реактивный гепатит.

**ANASHKINA E. V., MATVEEVA L. V., PAVELKINA V. F., TANSKAYA A. A.**

## **A CLINICAL CASE OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS**

**Abstract.** Infectious mononucleosis is registered everywhere. The polymorphism of the symptoms of the disease causes difficulties in its clinical diagnosis. The purpose of the study is to present the main clinical manifestations and a case of infectious mononucleosis of own observation in a teenager. The onset of the disease proceeded under the guise of acute bronchitis followed by the development of highly active reactive hepatitis.

**Keywords:** infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, atypical mononuclear cells, acute bronchitis, reactive hepatitis.

**Введение.** Инфекционный мононуклеоз (ИМ) – острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) семейства герпесвирусов. Согласно статистическим данным, 90% населения встречается с этим инфекционным агентом до возрастного рубежа 30 лет [1; 2]. Распространенность антител к ВЭБ у детей предподросткового возраста ниже и колеблется от 20 до 80%. Возраст, в котором происходит первичное инфицирование ВЭБ, может увеличиваться в развитых странах [3; 4; 5].

К факторам, связанным с ранним развитием первичной инфекции ВЭБ, относят географический регион, расу / этническую принадлежность [3; 6; 7], социально-экономический статус, скученность проживания или общую постель с родителями, посещаемость детских садов и бассейнов [2; 8].

По данным ранее опубликованных исследований [3], приблизительно в 15% случаев ИМ имеет атипичное течение, а в 10% – полностью бессимптомное.

В случаях ИМ с клиническими проявлениями выявляют ряд характерных симптомов: лихорадка, поражение ротовой полости, гиперплазия лимфатических узлов, увеличение печени и

селезенки. Заболевание начинается внезапно с ощущения боли в горле, о которой многие пациенты говорят, как о самой сильной боли в горле, которую они когда-либо испытывали. Ангина может быть катаральной, фолликулярной, язвенно-некротической с образованием гнойного налета или фибринозных пленок. Все это протекает на фоне интоксикационного синдрома: общая слабость, нарастающие недомогание, миалгии («боли в теле») и утомляемость. Лихорадка часто неправильного или ремитирующего типа. Пациенты также могут заметить припухлость шеи в результате увеличения шейных лимфатических узлов. Лимфаденопатия – постоянный симптом заболевания. Наиболее отчетливо увеличиваются лимфатические узлы, находящиеся под углом нижней челюсти, за ухом и сосцевидным отростком (по заднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы), шейные и затылочные. Реже в процесс вовлекаются другие группы лимфатических узлов [2; 7].

Закономерным проявлением болезни является гепато- и спленомегалия. Развитие гепатита разной степени активности подтверждается повышением уровня аминотрансфераз, возникающих у 75% проспективно наблюдаемых пациентов и, в некоторых случаях (5–10%), гепатит развивается с болезненной гепатомегалией и желтухой [2; 3].

У некоторых пациентов на разных сроках инфекционного мононуклеоза может появиться экзантема (в 3–25% случаях) – пятнисто-папулезная, геморрагическая, розеолезная и др. [7; 9].

В качестве лабораторного подтверждения диагноза ИМ используют ряд гематологических параметров из общего анализа крови (ОАК) таких, как умеренный лейкоцитоз, нейтропения, значительный лимфомоноцитоз, наличие атипичных мононуклеаров [10; 11]. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) нормальная или несколько увеличена [12; 13].

Большинство описанных случаев заболевания имеет среднюю продолжительность 10 дней или меньше, но симптомы общей интоксикации и шейная лимфаденопатия сохраняются около 3-х недель. Из редко встречающихся симптомов можно указать жалобы на боль в животе, тошноту, рвоту, выявление при физикальном обследовании больного небных петехий, периорбитальный отек и отек век, сыпь [7; 9].

В большинстве случаев ВЭБ-инфекция имеет легкое течение и редко приводит к опасным осложнениям, серьезные последствия возникают менее, чем в 1% случаев. Наибольшее значение среди них имеют отиты, паратонзиллиты, синуситы, пневмония. В единичных случаях встречаются разрывы селезенки, острые печеночная недостаточность, миокардит и др. [2].

Высокий процент доброкачественного течения заболевания препятствует своевременной диагностике первичных случаев ИМ. В данной статье мы представляем

клинический случай течения ИМ у подростка с полиморфной симптоматикой и развитием высокоактивного реактивного гепатита (с цитолитическим синдромом и нарушением билирубинового обмена).

**Цель работы** – представить основные клинические проявления и случай инфекционного мононуклеоза собственного наблюдения у подростка.

**Клинический случай.** Пациентка Н., 15 лет, обратилась за медицинской помощью к участковому педиатру с жалобами на повышение температуры до 39 °С, заложенность носа, общую слабость, боль в горле и животе, отечность лица, сухой кашель. На приеме выяснилось, что вышеуказанные симптомы беспокоят ее в течение четырех дней. Было дано направление на стационарное лечение в педиатрическое отделение центральной районной больницы с диагнозом: Острый бронхит.

Объективные данные пациентки соответствовали состоянию средней степени тяжести. Физикальный осмотр выявил яркую гиперемию рогоглотки, гиперплазию миндалин и белый налет на них, затруднение носового дыхания. Пальпаторно обнаружено увеличение шейных лимфатических узлов с обеих сторон. Аускультативно в легких дыхание жесткое, проводилось по всем полям, хрипов нет. Частота дыхания 20 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердцебиения 88 ударов в 1 мин. Артериальное давление 110/75 мм рт. ст. Живот обычной формы, мягкий, доступный пальпации во всех отделах. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см. Было назначено лечение и ряд лабораторных и инструментальных исследований.

По результатам лабораторных исследований (5-й день болезни) в ОАК обнаружен лейкоцитоз  $29,4 \times 10^9/\text{л}$ , в лейкоцитарной формуле: лимфоциты – 40%, нейтрофилы – 34%, атипичные мононуклеары – 26% (нормальные значения – отсутствуют или до 6%), ускорение СОЭ до 21 мм/ч.

В биохимическом анализе крови (5-й день болезни) выявлены холестатический и цитолитический синдром: увеличение показателей общего билирубина до 45,5 мкмоль/л (при норме до 20,5 мкмоль/л) за счет прямой фракции – 34 мкмоль/л (нормальные значения – до 3,4 мкмоль/л), многократное повышение значений аланинаминотрансферазы (АлТ) – 432 Ед/л (свыше 10 норм; при норме – до 34 Ед/л) и аспартатаминотрансферазы (АсТ) – 298 Ед/л (10 норм; нормальные значения – до 31 Ед/л).

Учитывая выраженный цитолитический синдром, для исключения вирусных гепатитов В и С пациентке было назначено дополнительное лабораторное обследование. Исследование показало отсутствие HBsAg и антител к вирусу гепатита С.

При иммуноферментном анализе определены положительные титры иммуноглобулинов M к раннему (EA) и капсидному антигенам (VCA) ВЭБ, иммуноглобулины G к EA и VCA не обнаружены, что свидетельствовало об острой фазе заболевания.

Инструментальные обследования подтвердили результаты объективного осмотра, инструментальных и лабораторных показателей: при ультразвуковом исследовании выявлены увеличение шейных лимфатических узлов с обеих сторон, незначительная гепатосplenомегалия. При эхокардиографии сердца изменений показателей не зафиксировали. По данным электрокардиограммы определены нарушения процессов реполяризации в миокарде.

По результатам объективного исследования и проведенных лабораторных и инструментальных исследований пациентке был выставлен диагноз – Инфекционный мононуклеоз, типичная форма, средней степени тяжести. Больная была переведена в инфекционное отделение.

При физикальном осмотре на пятый день заболевания к вышеуказанной клинической симптоматике присоединилась незначительная желтушность склер.

Проведено лечение согласно клиническим рекомендациям [9]. На фоне лечения общее состояние стало удовлетворительным, нормализовалась температура тела, исчезли гиперемия ротоглотки, уменьшились в размерах миндалины и шейные лимфатические узлы.

В контрольных лабораторных анализах отмечено снижение общего количества лейкоцитов и сохранение лимфоменоцитоза. В ОАК от (19-й день болезни) показатель общего числа лейкоцитов соответствовал верхней границе нормы ( $9,5 \times 10^9/\text{л}$ ), в лейкоцитарной формуле: нейтрофилы – 23%, лимфоциты – 72%, моноциты – 5%. Атипичные мононуклеары не обнаружены. СОЭ снизилась с 21 до 18 мм/ч.

В повторном биохимическом анализе крови от (19-й день болезни) выявлены нормализация показателей холестатического синдрома: общий билирубин – 15,4 мкмоль/л (за счет непрямой фракции), снижение показателей цитолитического синдрома гепатоцитов: АлТ до 131 Ед/л и АсТ до 65 Ед/л.

На основании клинических проявлений, объективных данных в динамике заболевания, лабораторных исследований был выставлен окончательный диагноз: Инфекционный мононуклеоз, типичная форма (IgM к EA и VCA), средней степени тяжести.

Пациентка выписана с улучшением, были даны соответствующие рекомендации – наблюдение у участкового педиатра, контроль ОАК и биохимических показателей крови (билирубин, АлТ, АсТ) в динамике. Рекомендации врача были соблюдены, в последующих анализах патологических изменений не наблюдалось.

**Заключение.** Лимфотропный ВЭБ остается одним из важных патогенов для человека, им инфицировано более 90% населения мира. В большинстве случаев ВЭБ-инфекция в виде ИМ характеризуется лихорадкой, поражением ротовой полости, гиперплазией преимущественно шейных лимфатических узлов, увеличением печени и селезенки.

Описанный случай у подростка демонстрирует начало ИМ под маской острого бронхита с последующим развитием высокоактивного реактивного гепатита с холестатическим и цитолитическим синдромами.

Подтверждением диагноза ИМ стали результаты ОАК, где были обнаружены лейкоцитоз, лимфомоноцитоз, нейтропения, атипичные мононуклеары, а также положительные титры иммуноглобулинов M к раннему и капсидному антигенам ВЭБ при отсутствии иммуноглобулинов G.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hjalgrim H., Friberg J., Melbye M. The epidemiology of EBV and its association with malignant disease // Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. – Cambridge, 2007. – P. 53–82.
2. Dunmire S. K., Hogquist K. A., Balfour H. H. Infectious mononucleosis // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2015. – Vol. 390. – P. 211–240.
3. Balfour H. H., Sifakis F., Sliman J. A., Knight J. A., Schmeling D. O., Thomas W. Age-specific prevalence of Epstein-Barr virus infection among individuals aged 6–19 years in the United States and factors affecting its acquisition // J. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 208. – P. 1286–1293.
4. Morris M. C., Edmunds W. J. The changing epidemiology of infectious mononucleosis? // J. Infect. – 2002. – Vol. 45. – P. 107–109.
5. Takeuchi K., Tanaka-Taya K., Kazuyama Y., Ito Y. M., Hashimoto S., Fukayama M., Mori S. Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction // Pathol. Int. – 2006. – Vol. 56. – P. 112–116.
6. Condon L. M., Cederberg L. E., Rabinovitch M. D., Liebo R. V., Go J. C., Delaney A. S., Schmeling D. O., Thomas W., Balfour H. H. Age-Specific Prevalence of Epstein-Barr Virus Infection among Minnesota Children Effects of Race/Ethnicity and Family Environment // Clin. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 59, No. 4. – P. 501–508.
7. Grotto I., Mimouni D., Huerta M., Mimouni M. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults // Epidemiol. Infect. – 2003. – Vol. 131. – P. 683–689.

8. Crowcroft N. S., Vyse A., Brown D. W., Strachan D. P. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection in pre-adolescent children: application of a new salivary method in Edinburgh, Scotland // J. Epidemiol. Community Health. – 1998. – Vol. 52. – P. 101–104.
9. Мартынова Г. П., Кузнецова Н. Ф., Мазанкова Л. Н., Шарипова Е. В. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом [Электронный ресурс] // ФГБУ НИИДИ ФМБА России. – М., 2013. – 70 с. – Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/a6816d03-b0d9-4d37-9b09-540f48e3ed43.pdf> (дата обращения 20.05.2023).
10. Biggs T. C., Hayes S. M., Bird J. H., Harries P. G., Salib R. J. Use of the lymphocyte count as a diagnostic screen in adults with suspected Epstein-Barr virus infectious mononucleosis // Laryngoscope. – 2013. – Vol. 123. – P. 2401–2404.
11. Figueira-Silva C. M., Pereira F. E. Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescents in Vitoria, State of Espírito Santo, Brazil // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2004. – Vol. 37. – P. 409–412.
12. Brigden M. L., Au S., Thompson S., Brigden S., Doyle P., Tsaparas Y. Infectious mononucleosis in an outpatient population: diagnostic utility of 2 automated hematology analyzers and the sensitivity and specificity of Hoagland's criteria in heterophile-positive patients // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2009. – Vol. 123. – P. 875–881.
13. Rice L., Jung M. Neutrophilic leukocytosis, neutropenia, monocytosis, and moncytopenia // Hematology. – Elsevier, 2018. – P. 675–681.

ЛУКИНА С. А., ЛУЖБИНА Р. В.

**ДИЗРЕГУЛЯЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СУРФАКТАНТА И ВОДНОГО БАЛАНСА  
ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА  
И ГИПОКСИЧЕСКОМ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИИ**

**Аннотация.** Представлены результаты исследования сурфактантной системы, водного баланса легких, про- и антиоксидантной активности легочной ткани при экспериментальной однодневной неполной глобальной ишемии головного мозга, вызванной двусторонней окклюзией общих сонных артерий. Даны оценка эффективности раннего и позднего гипоксического прекондиционирования, выполненного посредством циклических гипоксических тренировок, предшествующих эпизоду ишемии. Опыты выполнены на крысах-самцах, в том числе ложнооперированных и контрольных. Установлено, что в условиях ишемии понижается поверхностная активность сурфактанта, что сопряжено с активацией перекисного окисления липидов и высокой активностью фосфолипазного гидролиза, увеличивается кровенаполнение легких. Применение раннего и позднего прекондиционирования не устраниет дизрегуляционных расстройств сурфактанта и водного баланса легких.

**Ключевые слова:** ишемия мозга, гипоксическое прекондиционирование, сурфактант легких, кровенаполнение легких.

LUKINA S. A., LUZHBINA R. V.

**DISREGULATORY CHANGES IN SURFACTANT AND LUNG WATER BALANCE IN  
EXPERIMENTAL BRAIN ISCHEMIA AND HYPOXIC PRECONDITIONING**

**Abstract.** The results of the study of the surfactant system, water balance of the lungs, pro- and antioxidant activity of the lung tissue in experimental one-day incomplete global cerebral ischemia caused by bilateral occlusion of the common carotid arteries are presented. The effectiveness of early and late hypoxic preconditioning performed by means of cyclic hypoxic training prior to an ischemic episode was evaluated. The experiments were performed on male rats, including sham-operated and control ones. It has been established that under conditions of ischemia, the surface activity of the surfactant decreases, which is associated with the activation of lipid peroxidation and high activity of phospholipase hydrolysis, and the blood filling of the lungs increases. The use of early and late preconditioning does not eliminate dysregulatory disorders of surfactant and lung water balance.

**Keywords:** cerebral ischemia, hypoxic preconditioning, lung surfactant, lung blood filling.

**Актуальность.** Проблема разработки терапевтических стратегий для осуществления нейропротекции у пациентов с ишемическим повреждением головного мозга не перестает быть актуальной. Это во многом обусловлено высокой летальностью и инвалидацией больных с острыми расстройствами мозгового кровообращения. Наряду с нарушением когнитивных функций и неврологической симптоматикой у пациентов часто развиваются дисрегуляционные висцеропатии [1; 2]. Расстройства в системе внешнего дыхания в 22% случаев являются причиной летальных исходов пациентов с ишемическим инсультом [2; 3]. Ранее нами было установлено, что фактором патогенеза дыхательной недостаточности при экспериментальной ишемии мозга являются нарушения нереспираторных функций легких с развитием органной гипергидратации и дисфункции сурфактанта [4].

Известно, что тяжелая ишемия/гипоксия приводит к деструктивным изменениям нейронов, значительным нарушениям метаболизма, угнетению нейропластичности мозга. В то же время умеренные гипоксические стимулы обладают нейропротективным действием, индуцируя активацию эндогенных саногенетических программ, повышают устойчивость мозга к тяжелой гипоксии. Феномен метаболической адаптации головного мозга к гипоксии, известный как прекондиционирование, широко обсуждается в современной литературе [5]. Известно о двух фазах ишемической толерантности мозга: ранней, развивающейся через несколько минут после сублетального стимула, и поздней, эффекторные механизмы которой реализуются через 24 часа после гипоксии. Полагают, что раннее прекондиционирование обеспечивается изменениями внутриклеточного метаболизма нейронов, а поздняя фаза реализуется посредством синтеза белков *de novo* [5]. Широко обсуждаются механизмы адаптивного действия прекондиционирования на структуры мозга, однако недостаточно данных о состоянии висцеральных функций организма при использовании различных его протоколов в условиях ишемического повреждения мозга.

**Цель исследования.** Определение роли раннего и позднего гипоксического прекондиционирования в коррекции дисрегуляционных расстройств сурфактантной системы и водного баланса легких, индуцированных экспериментальной ишемией головного мозга.

**Материалы и методы.** Исследования проводились на беспородных крысах-самцах массой 200-250г. в соответствии с Правилами лабораторной практики при работе с экспериментальными животными (приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 г. № 708, Директива 2010/EU Европейского парламента). Животные были распределены по группам: 1 – интактные ( $n=11$ ), 2 – ложнооперированные ( $n=20$ ), 3 – с проведением интервальных гипоксических тренировок ( $n=13$ ), 4 – с моделированием неполной глобальной ишемии головного мозга ( $n=19$ ), 5 – с использованием раннего прекондиционирования ( $n=15$ ), 6 – с использованием позднего прекондиционирования ( $n=15$ ). Поскольку достоверных различий

показателей у интактных и ложнооперированных животных не наблюдалось, за основной контроль принимали данные ложнооперированных крыс. Для моделирования неполной глобальной ишемии головного мозга у крыс осуществляли необратимую билатеральную окклюзию общих сонных артерий [6], отделяя сосуды от элементов сосудисто-нервного пучка с последующим их перевязыванием. Ложнооперированным животным выделяли сосуды без дальнейшей перевязки. Нормобарические гипоксические тренировки осуществляли в течение четырех дней в цикличном режиме по четыре эпизода гипоксии и реоксигенации по 10 минут каждый [7]. Для тренировок использовали гермокамеру с проточной вентиляцией объемом 3,3 л. Для раннего прекондиционирования проводили гипоксические тренировки с последующей (через час после последнего эпизода гипоксии) окклюзией общих сонных артерий. Для позднего прекондиционирования ишемию мозга моделировали через сутки после завершения гипоксических тренировок [7]. У выживших животных определяли наличие признаков неврологического дефицита по шкале Stroke-index Mc. Graw в модификации И.В. Ганнушкиной [8]. Нересpirаторные функции легких исследовали через сутки после моделирования ишемии мозга. У наркотизированных животных извлекали бронхоальвеолярный комплекс, промывали дегазированные легкие изотоническим раствором натрия хлорида. Полученные бронхоальвеолярные смывы помещали в тефлоновую кювету с подвижным барьером для изучения их поверхностно-активных свойств методом Вильгельми-Лэнгмюра. С этой целью определяли статическое поверхностное натяжение (ПН) мономолекулярной пленки методом отрыва от нее вертикальной пластиинки, далее оценивали минимальное и максимальное ПН в динамике сжатия и растяжения монослоя сурфактанта с последующим расчетом индекса стабильности альвеол по J. Clements. Содержание фосфолипидов (ФЛ) в составе бронхоальвеолярных смывов определяли по уровню неорганического фосфора, содержание холестерина (ХЛ) определяли с помощью колориметрического метода (диагностикум Холестерин-11/21/31-Витал, СПб), с последующим расчетом коэффициента ФЛ/ХЛ, фосфолипазную активность оценивали по содержанию жирных кислот, образующихся в результате фосфолипазного гидролиза. Водный баланс легких изучали, рассчитывая гравиметрические коэффициенты методом Gaar K.A. в модификации А.В. Бобрикова. Гемиглобинцианидным методом оценивали содержание гемоглобина в крови и гомогенате легочной ткани (диагностикум НПО «Ренам», Москва). Учитывая вес сердца, влажных и высушенных легких, определяли кровенаполнение легких, содержание в них общей и экстраваскулярной жидкости. Для оценки прооксидантной активности легочной ткани определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА) в гомогенате легочной ткани в реакции с тиобарбитуровой кислотой («Агат-Мед», Москва). Активность каталазы оценивали методом Королюка М.А.

Статистический анализ результатов выполнен с помощью программного обеспечения «Microsoft Excel 2010» и Statistica 6.0, «SPSS 19 for Windows» с использованием непараметрического U-критерий Манна-Уитни, коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически достоверным считали уровень значимости  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ .

**Результаты и обсуждение.** Было установлено, что через сутки после ишемии мозга летальность животных составила 37%, неврологический дефицит  $8,5 \pm 1,0$  баллов. Изменился фракционный состав сурфактанта с увеличением содержания фосфолипидов на 73% [ $Z = -3,97$ ;  $p = 0,0001$ ] (табл. 1). Однако ПН минимальное бронхоальвеолярных смывов возросло [ $Z = -3,29$ ;  $p = 0,001$ ], уменьшился интегральный показатель, характеризующий свойства выстилающего альвеолярного комплекса, индекс стабильности альвеол [ $Z = -3,98$ ;  $p = 0,0001$ ].

Таблица 1

**Показатели сурфактантной системы и водного баланса легких при ишемии мозга, гипоксических тренировках, раннем и позднем прекондиционировании (Ме [Q1; Q3])**

Показатели	Контроль	Ишемия мозга	Гипоксические тренировки	Раннее ПРК	Позднее ПРК
ФЛ, мкмоль/г	152,39 [146,90;193,26]	318,17** [224,6; 381,80]	105,36**^ [95,37;121,47]	203,83## [161,99;242,18]	154,30 ^## [139,00;197,10]
ХЛ, мкмоль/г	65,50 [59,18;74,83]	61,83 [46,24; 75,40]	71,29 [61,45;75,62]	49,88 [46,65;70,84]	62,90 [57,80;79,80]
ФЛ/ХЛ, усл.ед	2,24 [1,70;2,80]	4,81 ** [4,39; 6,71]	1,49*^ [1,29;1,85]	3,57**^^## [3,15;3,90]	2,40^^## [1,76; 3,20]
Фосфолипаза, Ед.	31,20 [27,40;36,50]	52,00** [40,88; 66,60]	58,52 ** [55,14;63,62]	60,94**^ [50,17;78,69]	75,80**^# [56,10;89,40]
ПН стат., мН/м	30,80 [26,80;32,60]	30,30 [27,65;32,00]	27,40* [26,80;27,60]	29,90 [29,05;30,75]	28,70 ## [27,90;30,05]
ПН мин., мН/м	17,40 [15,00;18,20]	19,60** [19,40;21,45]	18,20 [18,00;18,40]	20,00*# [19,10;21,65]	19,50**# [17,85;20,75]
ПН макс., мН/м	36,00 [35,20;36,50]	32,70** [30,90; 33,15]	32,30 ** [31,65;33,00]	34,60 [33,05;37,35]	33,00** [31,10;33,75]
Индекс стабильности, усл. ед.	0,70 [0,63;0,75]	0,45 ** [0,43; 0,51]	0,56**^ [0,54;0,59]	0,53**^ [0,49;0,58]	0,49**# [0,46;0,54]
Общая жидкость, %	108,18 [96,88;121,10]	115,50 [113,00;128,50]	98,53 ^ [97,12; 103,33]	114,30## [104,25;128,53]	108,30## [105,13;110,53]
Кровенаполнение легких, %	7,40 [6,46;8,02]	9,30 ** [7,96; 11,40]	4,91*^^ [3,42;7,79]	10,43**## [8,54;12,83]	5,06**^^ [4,44;5,31]
Экстраваск. жидкость, %	102,22 [95,36;115,00]	105,60 [103,05;121,50]	93,77*^ [92,35;96,37]	106,23# [93,30;118,25]	103,45## [101,23;105,22]
МДА, мкмоль/г/сух.ост.	0,20 [0,12;0,28]	0,61* [0,47;0,81]	0,27^ [0,26;0,29]	0,40**^ [0,30;0,50]	0,36*^ [0,33;0,37]
Катализа, М/мин/г/сух.ост.	12,66 [10,74;20,69]	16,15 ** [14,75;18,74]	12,69^ [12,07;14,20]	6,76^^## [4,53;8,99]	9,94 *^^## [9,39; 9,99]

Примечание: значимые отличия от контрольной группы – \*, группы с ишемией мозга – ^, группы с гипоксическими тренировками – #,(1 знак –  $P < 0,05$ ; 2 знака –  $P < 0,01$ ).

Выявленные изменения свойств сурфактанта могли быть обусловлены высокой интенсивностью ПОЛ в легочной ткани с увеличением содержания малонового диальдегида в 2,9 раз [Z = -2,96; p = 0,003] и активностью процессов фосфолипазного гидролиза [Z = -3,58; p = 0,0001] с повреждением липидов сурфактанта свободными радикалами и лизосоединениями. Изменения водного баланса проявились увеличением кровенаполнения легких [Z = -2,61; p = 0,009]. При проведении гипоксических тренировок легочное кровенаполнение, напротив, уменьшалось [Z = -3,46; p = 0,001], что могло быть следствием гипоксической вазоконстрикции [9]. В условиях снижения эффективности перфузии в системе малого круга кровообращения изменялся метаболизм поверхностно-активных липидов с уменьшением фосфолипидной фракции [Z = -2,60; p = 0,009], снижением коэффициента ФЛ/ХЛ [Z = -3,05; p = 0,002], на фоне высокой активности фосфолипазы. При этом поверхностно-активные свойства сурфактанта не были оптимальными, о чем свидетельствовало уменьшение индекса стабильности альвеол [Z = -2,39; p = 0,017]. При использовании режима раннего гипоксического прекондиционирования с целью нейропротекции летальность животных в ишемическом периоде оставалась высокой и достигла 39%, неврологический дефицит составил 8,0±1,0 баллов. В водном балансе отличий от параметров при ишемии мозга не отмечалось, сохранялось высокое кровенаполнение легких [Z = -0,71; p<sub>1</sub> = 0,48]. В системе сурфактанта наблюдали значительное повышение активности фосфолипазы А2 [Z = -3,48; p = 0,001], при этом фракционный состав липидов не отличался от контроля. Как и в опыте с ишемией мозга минимальное поверхностное натяжение смывов увеличилось [Z = -3,00; p = 0,003], позитивным фактором явилась оптимизация индекса стабильности альвеол [Z = -2,85; p<sub>1</sub> = 0,004]. Возможно, это обусловлено некоторым уменьшением интенсивности свободно-радикальных реакций в легочной ткани по сравнению с опытной группой [Z = -2,88; p<sub>1</sub> = 0,004], однако уровень МДА оставался существенно выше контрольных величин [Z = -3,05; p = 0,002]. Кроме того, наряду со снижением активности ПОЛ уменьшилась и активность каталазы [Z = -3,16; p<sub>1</sub> = 0,002]. В условиях применения режима позднего гипоксического прекондиционирования летальность животных не снизилась и составила 40%, неврологический дефицит был равен 8,1±1,3 баллам. Анализ параметров системы сурфактанта показал, что его липидный состав, соотношение ключевых фракций – ФЛ/ХЛ не отличались от контроля, активность фосфолипазы А2, как и при ишемии мозга, и в условиях раннего прекондиционирования была высокой [Z = -2,65; p = 0,008], [Z = -2,31; p<sub>1</sub> = 0,021]. Позитивных изменений свойств сурфактанта не отмечалось, ПН минимальное и индекс стабильности альвеол соответствовали параметрам у животных с окклюзией сонных артерий. Однако интенсивность ПОЛ в легочной ткани, как и в условиях раннего прекондиционирования уменьшалась [Z = -2,88; p<sub>1</sub> = 0,004] наряду со снижением активности каталазы [Z = -3,39; p<sub>2</sub> =

0,004]. Особенностью изменения баланса жидкости в легочной ткани явилось уменьшение органного кровенаполнения [ $Z = -2,67$ ;  $p_2 = 0,008$ ], что соответствовало значениям, выявленным в условиях гипоксических тренировок - [ $Z = -0,57$ ;  $p_2 = 0,569$ ]. Содержание общей и экстраваскулярной жидкости не отличались от контрольных величин. Установлено, что в основе протекторного действия прекондиционирования лежит активация транскрипционных факторов (NFkB, JNK, HIF-1), повышение активности систем утилизации кислорода в структурах мозга, синтез ростовых и нейротрофических факторов, снижение эксайтотоксичности глутамата [5]. Вместе с тем, применение гипоксического прекондиционирования, оказывая общее воздействие на организм, усиливает реактивность гипофизарно-адренокортиkalной системы, повышает уровень гормонов стресса [10]. Не исключено, что под их влиянием активируется катаболизм липидов сурфактанта, на что указывают корреляционные связи между содержанием фосфолипидов и активностью фосфолипазы ( $r_s = -0,90$ ;  $p < 0,01$ ). Подобные изменения метаболизма легочного сурфактанта были описаны при хронической физической нагрузке, что, по мнению авторов, было связано с повышенным расходом сурфактанта в условиях гипервентиляции, а также усиленным его катаболизмом [11].

**Заключение.** Гипоксическое прекондиционирование, независимо от режима его применения, не обеспечивает коррекции дизрегуляционных расстройств сурфактанта и водного баланса легких, индуцированных ишемией головного мозга. В условиях прекондиционирования снижается прооксидантная активность легочной ткани на фоне уменьшения активности каталазы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сон А. С., Солодовников Ю. А. Характер вегетативных расстройств в остром периоде ишемического инсульта // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 7 (37). – С. 98–104.
2. Sarkar S., Chakraborty D., Bhowmik A. Ghosh M.K. Cerebral ischemic stroke: cellular fate and therapeutic opportunities // Front Biosci (Landmark Ed). – 2019. – Vol. 1, no. 24. – P. 435–450.
3. Salim A., Martin M., Brown C. The presence of the adult respiratory distress syndrome does not worsen mortality or discharge disability in blunt trauma patients with severe traumatic brain injury // Injury. – 2008. – Vol. 39, no. 1. – P. 30–35.
4. Лукина С. А., Тимофеева М. Р., Волкова Е. В., Трушникова Р. В. Метаболические функции легких при десятидневной неполной глобальной ишемии мозга в

- эксперименте // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Том 13. – № 3 (51). – С. 68–73.
5. Чефранова Ж. Ю., Яценко Е. А., Лысых Е. А., Капустина З. А. Феномен прекондиционирования в аспектах ишемического повреждения головного мозга// Медицина – 2019. – № 1. – С. 109–122.
  6. Щербак Н. С., Галагудза М. М. Экспериментальные модели ишемического инсульта // Экспериментальная медицина. – 2011. – № 1. – С. 39–46.
  7. Вычужанова Е. А. Влияние гипоксического прекондиционирования на показатели стресс-реакции у крыс // Вопросы науки: Естественно-научные исследования и технический прогресс. – 2014. – № 4 (11). – С. 70–74.
  8. Морковин Е. И., Куркин Д. В., Тюренков И. Н. Оценка психоневрологического дефицита у грызунов: основные методы // Обзоры, теоретические и дискуссионные статьи. – 2018. – Т. 68, № 1. – С. 3–15.
  9. Бережанская С. Б., Тодорова А. С., Лукьянова Е. А. Роль оксилипинов в формировании эндотелиальной дисфункции и нарушений гемостаза при перинатальной патологии // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 137–141.
  10. Рыбникова Е. А., Миронова В. И., Пивина С. Г., Ордян Н. Э., Тюлькова Е. И., Самойлов М. О. Гормональные механизмы гипоксического прекондиционирования у крыс // Физиология. Доклады Академии наук. – 2008. – Т. 421, № 5. – С. 713–715.
  11. Султанова Т. С. Характеристика изменений и качества сурфактанта легких после хронической физической нагрузки // Азербайджанский медицинский журнал. – 2023. – № 1. – С. 152–158.

**КИЛОВАТАЯ О. А., МОСИНА Л. М., ТРОХИНА И. Е.**

**КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКИ**

**Аннотация.** Воспалительные заболевания кишечника занимают одно из ведущих положений в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта по тяжести течения, частоте осложнений и летальности во всем мире. Поздняя несвоевременная диагностика приводит к увеличению количества рецидивов, тяжелых и осложненных форм заболевания, что повышает частоту обширных оперативных вмешательств и инвалидизации больных молодого трудоспособного возраста. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о постоянном росте заболеваемости этой патологией в мире, в том числе в России.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, фиброколоноскопия.

**KILOVATAYA O. A., MOSINA L. M., TROKHINA I. E.**

**CLINICAL AND ENDOSCOPIC CHARACTERISTICS OF INFLAMMATORY DISEASES  
OF THE INTESTINE IN OUTPATIENT PRACTICE**

**Abstract.** Inflammatory bowel disease occupies one of the leading positions in the structure of diseases of the gastrointestinal tract in terms of the severity of the course, the frequency of complications and mortality throughout the world. Late untimely diagnosis leads to an increase in the number of relapses, severe and complicated forms of the disease, which increases the frequency of major surgical interventions and disability in young patients of working age. The results of epidemiological studies indicate a constant increase in the incidence of this pathology in the world, including Russia.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, fibrocolonoscopy.

**Введение.** На протяжении последних десятилетий в нашей стране так же, как и во всем мире, отмечается неуклонный рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Заболеваемость составляет от 0,6 до 24,3 на 100 тысяч населения для язвенного колита (ЯК) и от 0,3 до 20,2 на 100 000 человек для болезни Крона (БК). Прирост заболеваемости составляет от 5 до 20 случаев на 100 тысяч населения ежегодно, и этот показатель продолжает расти (приблизительно в 6 раз за последние 40 лет) [1–3]. Важная эпидемиологическая особенность заключается в том, что частота ЯК всегда превышает частоту БК. Это отчетливо прослеживалось в ранних исследованиях, где соотношение ЯК : БК

составляло 8–10 : 1. За последние 20 лет заболеваемость ЯК несколько стабилизировалась, хотя продолжает увеличиваться, тем не менее, рост заболеваемости БК опережает рост ЯК [4].

**Цель работы:** провести ретроспективный анализ заболеваемости и клинико-эндоскопической картины у амбулаторных пациентов с ВЗК.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ 60 амбулаторных карт пациентов с диагнозом ВЗК, обратившихся за амбулаторной помощью к врачам-гастроэнтерологам города Саранск в период с ноября 2022 г. по апрель 2023 г. Исследовали следующие данные: пол, возраст на момент появления первых признаков заболевания, характер предъявляемых жалоб. Так же учитывались особенности клинической картины, наличие или отсутствие осложнений. Оценены данные фиброколоноскопии, эзофагогастродуоденоскопии, гистологического исследования биоптата.

**Результаты.** Обращает на себя внимание равное число зарегистрированных случаев ВЗК у мужчин и женщин – по 30 пациентов соответственно.

В ходе нашей работы было выявлено, что в структуре ВЗК превалирует язвенный колит (71,7%), удельный вес болезни Крона составил – 28,3% (рис. 1).

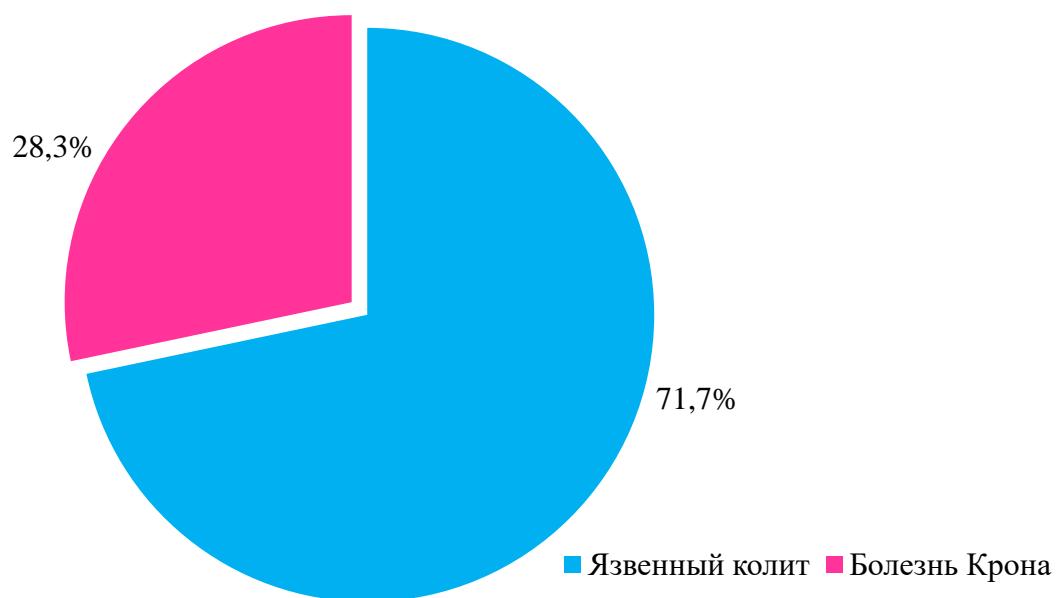


Рис. 1. Структура воспалительных заболеваний кишечника.

Дебют язвенного колита и болезни Крона состоялся в разные возрастные периоды (рис. 2) и зависел от пола. Так, ЯК манифестирувал в возрасте 38,4 года, БК – в 35,4 года. Возрастные группы были представлены следующим образом: в возрасте 10–30 лет – 19 (31,7%), 31–50 – 28 (46,6%), 51–70 – 13 (21,7%). Женщины заболевали язвенным колитом – на 1 год позднее мужчин (в 38,1 лет), а болезнью Крона на 7 лет раньше (в 30 лет).

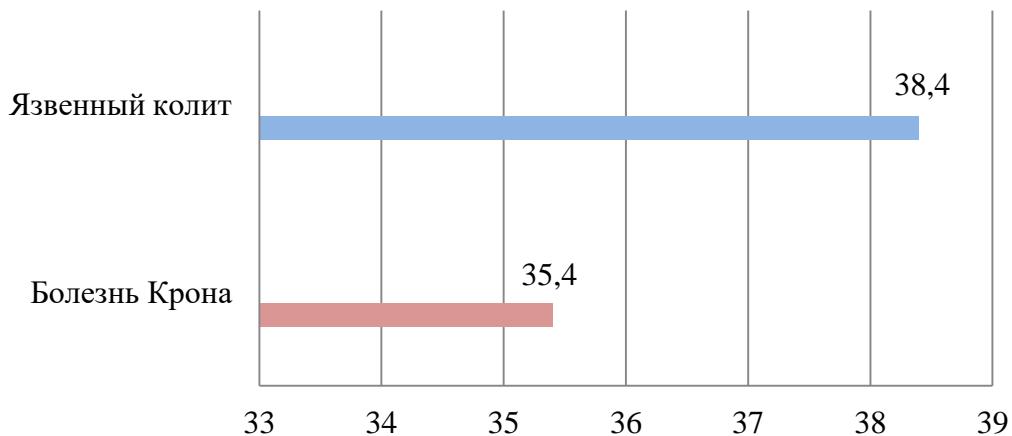


Рис. 2. Средний возраст дебюта воспалительных заболеваний кишечника, годы.

В клинической картине язвенного колита преобладали: жидкий стул – 28 (65,1%) случаев, боли в животе – 18 (41,8%) случаев, патологические примеси в виде слизи и крови – 15 (34,9%) случаев, вздутие – 5 (11,6%) случаев. Следующие клинические проявления ЯК встречались в дебюте заболевания значительно реже: слабость – 3 (6,9%) случая, ложные позывы на дефекацию – 2 (4,6%) случая, недостаток массы тела – 2 (4,6%) случая, боли в суставах – 2 (4,6%) случая, повышение температуры тела – 2 (4,6%) случая (рис. 3). Частота стула при обращении за амбулаторной помощью у данных больных составила: до 5 раз в сутки – 15 (53,6%) случаев, 6–10 раз в сутки – 10 (35,7%) случаев, более 11 раз в сутки – 3 случая (10,7%).

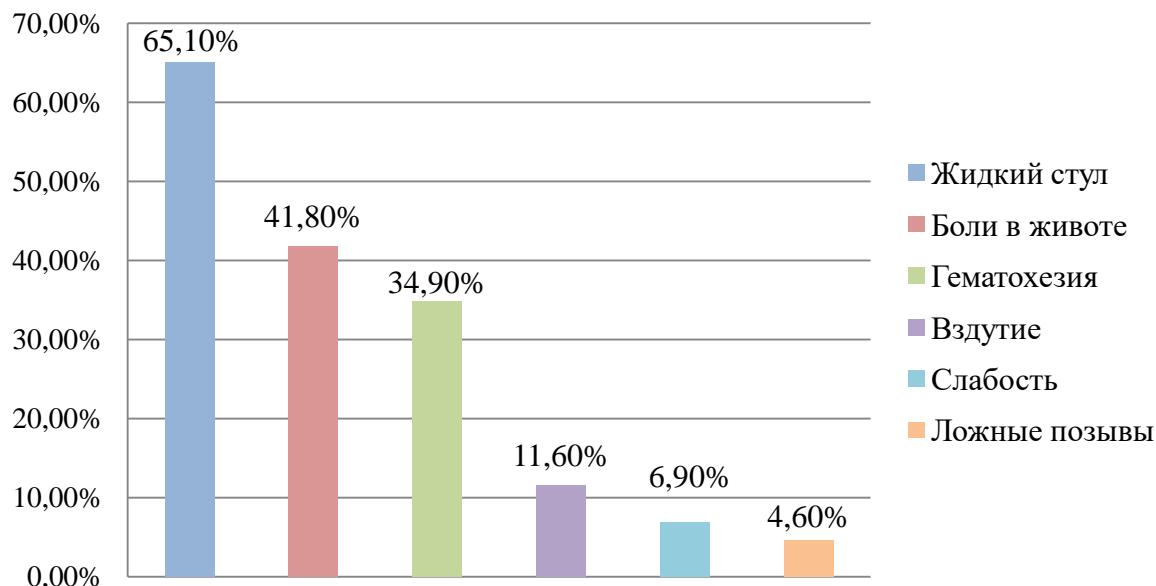


Рис. 3. Клинические проявления в дебюте язвенного колита.

В клинической картине болезни Крона преобладали: боли в животе – 11 (64,7%) случаев, слабость – 7 (47,1%) случаев, жидкий стул – 6 (35,3%) случаев, сухость во рту – 5

(29,4%) случаев. Следующие проявления БК встречались в дебюте заболевания значительно реже: повышение температуры тела – 4 (23,5%) случая, недостаток массы тела – 2 (11,8%) случая (рис. 4).

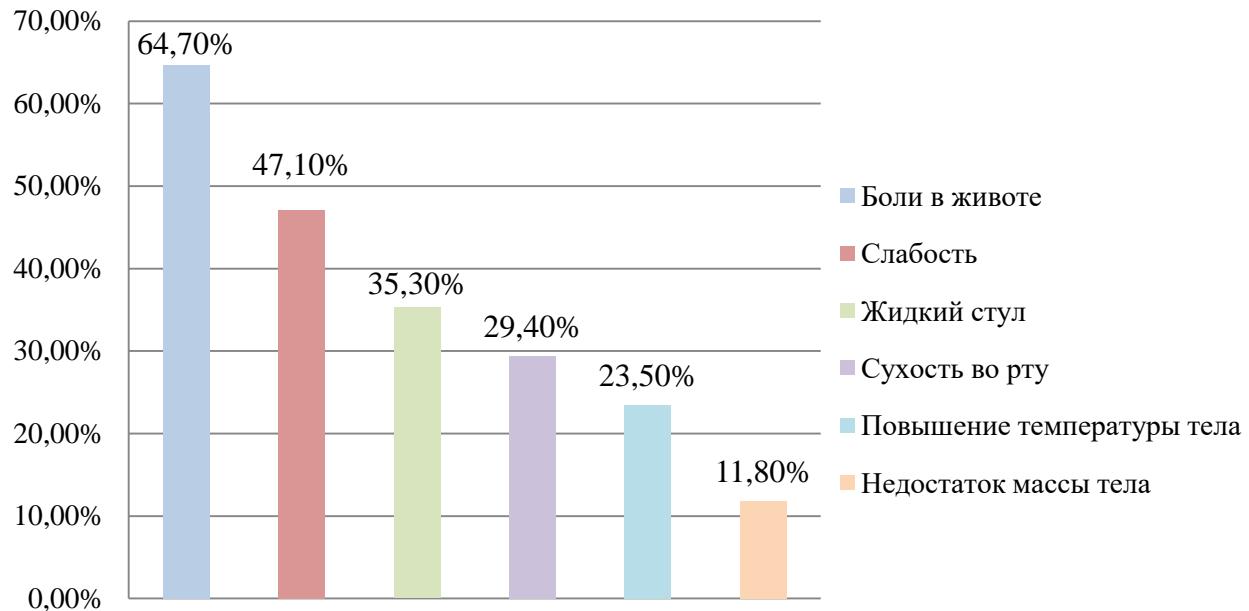


Рис. 4. Клинические проявления в дебюте болезни Крона.

Фиброколоноскопия при первом обращении к врачу была проведена только 16 больным язвенным колитом (37%) и 9 пациентам с болезнью Крона (53%). Во всех случаях она позволила заподозрить, а затем подтвердить наличие ВЗК после гистологического исследования биоптатов. На момент исследования за амбулаторной помощью колоноскопия проведена всем 60 пациентам.

При эндоскопическом обследовании пациентов с болезнью Крона наиболее часто выявлялся илеоколит – 8 (47%) случаев, реже илеит – 6 (35%) случаев, колит – 3 (18%) случаев. При эндоскопическом исследовании пациентов с язвенным колитом наиболее часто выявлялась тотальная форма заболевания – 19 (44,2%) случаев, реже – левосторонний колит – 16 (37,2%) случаев, субтотальное поражение – 4 (9,3%) случая, тотальное – 4 (9,3%) случая.

Точный диагноз в дебюте заболевания после дополнительного обследования был выставлен 24 пациентам (40%). В остальных случаях ВЗК развивались под маской других патологий, что привело к увеличению времени диагностики.

В процессе дальнейшего наблюдения за данными пациентами мы проанализировали варианты проведения терапии. При язвенном колите монотерапию салофальком/сульфасалазином получали 29 (67,5%) пациентов. Комбинацию препаратов (сульфасалазин + глюкокортикоид (ГКС)) использовали 3 (6,9%) человека. Пациенты с язвенным колитом среднетяжелой и тяжелой степеней получали терапию комбинацией из трех базисных препаратов: сульфасалазин, азатиоприн (АЗА) и ГКС. Данных больных выявлено

3(6,9%) человека. Биологическую терапию по жизненным показаниям получали 8 (18,7%) пациентов (рис. 5).

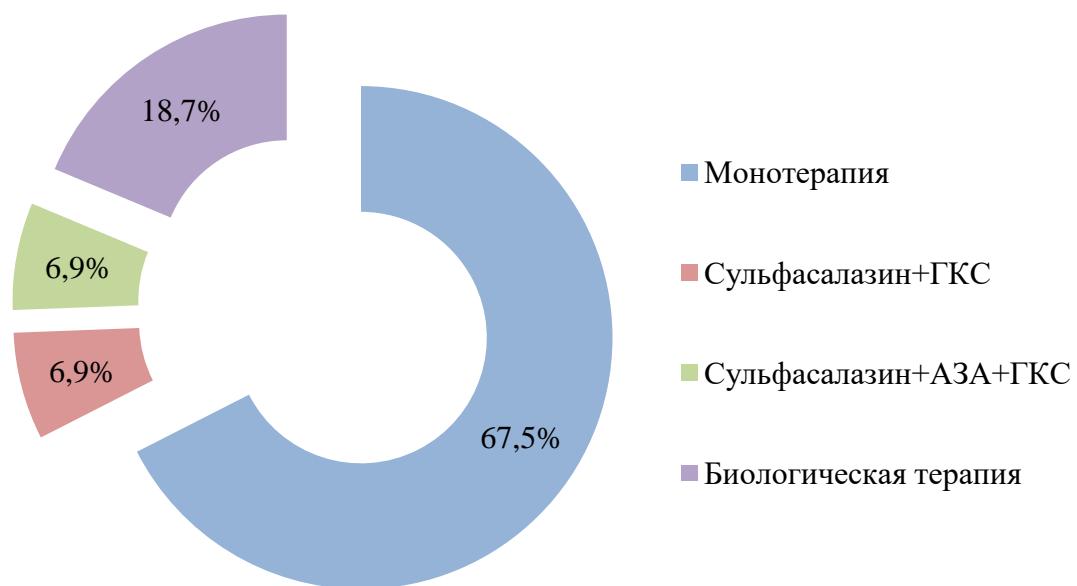


Рис. 5. Варианты лечения язвенного колита.

При болезни Крона монотерапию агатиоприном/преднизолоном получали 5 (29,4%) пациентов. Комбинацию препаратов (АЗА + ГКС) получал 1 (5,9%) человек. Биологическую терапию по жизненным показаниям получали 11 (64,7%) пациентов (рис. 6).

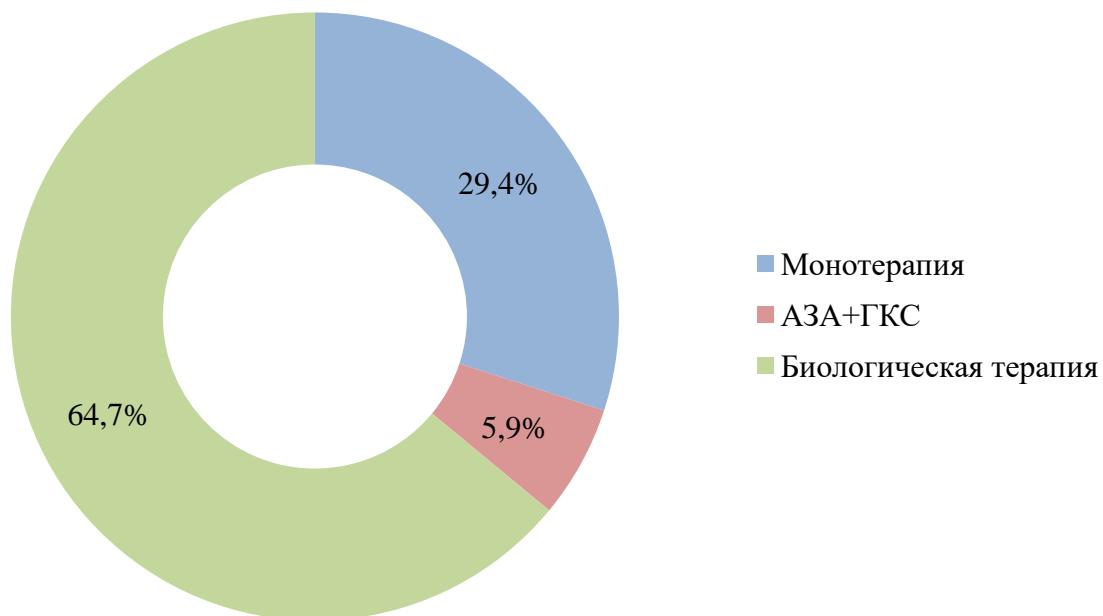


Рис.6. Варианты лечения болезни Крона.

**Заключение.** Согласно нашим исследованиям, в структуре ВЗК преобладает язвенный колит над болезнью Крона и прослеживается четкая связь с возрастом. Следует отметить, что БК дебютирует в более раннем возрасте (до 30 лет), а ЯК развивается чаще у лиц средней

возрастной группы. При анализе клинической картины ВЗК преобладали такие симптомы как жидкий стул при ЯК и боли в животе при БК. При эндоскопическом исследовании пациентов с БК наиболее часто выявлялся илеоколит, при ЯК – тотальная форма заболевания. Точный диагноз в дебюте заболевания после дополнительного обследования был выставлен 24 пациентам (40%). В остальных случаях ВЗК развивались под маской других патологий, что привело к увеличению времени диагностики. При лечении ЯК в большинстве случаев применяется монотерапия, при болезни Крона основным методом лечения является биологическая терапия. Таким образом, клинико-эндоскопическая картина ВЗК является основным диагностическим критерием для постановки диагноза и учитывается при выборе лекарственной терапии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болезнь Крона. Клинические рекомендации Минздрава РФ. – М., 2020. – 66 с.
2. Язвенный колит. Клинические рекомендации Минздрава РФ. – М., 2020. – 55 с.
3. Князев О. В., Шкурко Т. В., Фадеева Н. А., Бакулин И. Г., Бордин Д. С. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 139 (3). – С. 4–12.
4. Ng S. C., Shi H. Y., Hamidi N., Underwood F. E., Tang W., Benchimol E. I., Panaccione R., Ghosh S., Yu J. C., Chan F., Sung J. J., Kaplan G. G. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies // Lancet. – 2018. – Vol. 390 (10114). – P. 2769–2778.

ДОНИК Д. А., МАТВЕЕВА Л. В.

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОЗБУДИТЕЛЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ  
ГОНОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

**Аннотация.** В статье представлен анализ данных о биологических свойствах *Neisseria gonorrhoeae* как возбудителя гонореи и бленкореи. Приведены статистические данные заболеваемости, эпидемиологические особенности, клинические проявления гонококковых инфекций. Описаны методы диагностики и направления терапии гонореи.

**Ключевые слова:** нейссерия, биологические свойства, диагностика, лечение гонореи.

DONIK D. A., MATVEEEVA L. V.

**BIOLOGICAL PROPERTIES OF THE PATHOGENS, DIAGNOSIS AND TREATMENT  
OF GONOCOCCA INFECTIONS AT THE PRESENT STAGE**

**Abstract.** The article provides an analysis of data on the biological properties of *Neisseria gonorrhoeae* as the causative agent of gonorrhea and blennorrhea. Statistical data on morbidity, epidemiological features, and clinical manifestations of gonococcal infections are given. Methods of diagnostics and directions of treatment of gonorrhea are described.

**Key words:** neisseria, biological properties, diagnostics, treatment of gonorrhea.

**Введение.** В XXI веке, несмотря на то, что наблюдается тенденция к уменьшению количества случаев заражения гонококковой инфекцией, их количество в мире в целом и, в частности, в республике Мордовия остается на высоком уровне [1]. Обнаруживается развитие резистентности гонококка к лекарственным препаратам, как следствие бесконтрольного приема антибиотиков в прошлых десятилетиях, и невозможности до нынешнего времени преодолеть эту устойчивость. На сегодняшний день инфекционные заболевания, вызванные *Neisseria (N.) gonorrhoeae*, лечатся различными антимикробными препаратами, однако уже в 70-е годы прошлого столетия были выделены штаммы гонококка, устойчивые к тетрациклину, пенициллину, а в начале 90-х годов XX века – к фторхинолонам [2; 3]. Кроме того, за последние десятилетия последствия перенесенной инфекции не становятся легче, сохраняясь на среднетяжелом уровне [3], наблюдается частое присоединение вторичных инфекций, появляются микст-инфекции [4]. Эти факты определяют актуальность исследований гонококковых инфекций.

**Цель работы:** скомпоновать научные данные о биологических свойствах *N. gonorrhoeae*, заболеваемости, эпидемиологических данных, клинических проявлениях, диагностической тактике и терапии гонореи.

**Материалы и методы исследования:** в литературном обзоре осуществлен анализ

современных российских и зарубежных тематических научных работ, представленных в научной электронной библиотеке eLibrary и в базах данных PubMed, Scopus.

### **Биологические свойства *N. gonorrhoeae*.**

Микроорганизмы имеют кокковидную, бобовидную форму. В мазках располагаются попарно, вогнутой поверхностью обращены друг к другу. Слизистоподобная микрокапсула не позволяет диплококкам соприкасаться между собой. Не образуют споры. Имеют тонкую двухслойную клеточную стенку с липополисахаридом в наружном слое, малым количеством пептидогликана во внутреннем. Под действием пенициллина могут переходить в L-формы – округлые образования [5].

Аэробы – по типу дыхания, гетерохемоорганотрофы – по типу питания. Для культивирования оптимальные pH 7,2–7,4, температура – 37 °C. Растут на средах с нативным сывороточным белком, любят свежеприготовленные влажные среды, капнофилы (добавление CO<sub>2</sub> стимулирует их рост). На плотных средах образуют колонии в виде капелек росы, на жидких – пленку, оседающую на дно пробирки. Не вызывают гемолиз на кровяном агаре. Биохимическая активность низкая. Продуцируют цитохромоксидазу и каталазу. Протеолитической активностью не обладают. Из углеводов разлагают только глюкозу до кислоты [5; 6].

Факторами патогенности служат микрокапсула, пили, поверхностные белки наружной мембранны клеточной стенки, протеазы, эндотоксин [6].

Гонококки не устойчивы во внешней среде, что важно помнить во время забора материала для исследования и при его транспортировке. Чувствительны к действию антисептиков и дезинфектантов, а также к пенициллинам (не все), стрептомицину и тетрациклину [2].

**Возрастные и гендерные особенности заболеваемости гонореей.** Люди в возрасте 21–30 лет чаще заражаются гонококковой инфекцией – 59% от числа заболевших. При этом около 41% заболевших имеют возраст 31–40 лет [3; 7]. Возрастная динамика заболевания обусловлена механизмом и путями инфицирования гонококками.

За помощью в медицинские организации чаще обращаются лица мужского пола, чем женского. Этот факт в большей степени связан с гендерными различиями клинической картины заболевания. Больных мужчин беспокоят более яркие проявления гонококковой инфекции, нежели лиц женского пола, представительницы которого в большинстве случаев не чувствуют симптомы гонореи [3]. По данным Польского В.С. и соавт., доля больных гонореей мужчин составляет 87,8%, женщин – 12,2 % [7].

По другим статистическим данным [8], соотношение больных гонореей мужчин и женщин в США, Канаде, Дании, Великобритании составляет 1 : 1, тогда как в подавляющем

большинстве стран мира, то есть в экономически менее развитых странах, редко становится менее 3 : 1.

### **Факторы, способствующие распространению инфекции.**

Значимыми причинами распространения гонококковой инфекции являются социальная и экономическая [9].

В последние десятилетия наблюдается уход в забытье моральных устоев и традиций общества. Наблюдаются повышение количества разводов супружеских пар [10], вследствие чего увеличивается количество одиноких людей, многие из которых склонны к ведению активной беспорядочной половой жизни. Отмечается «расцвет» алкоголизма и наркомании [11], следствием которых является «не традиционный» образ жизни с частой сменой половых партнеров, среди которых большинство не проходят ежегодную диспансеризацию в лечебно-профилактических учреждениях.

К экономическим факторам относятся недоступность лекарственных средств для малоимущих слоев населения, вследствие неприемлемо высоких цен. Наблюдается возрастание количества нетрудоустроенных и незанятых граждан с уменьшением их покупательной способности [9].

Отдельно следует выделить нежелание части людей проходить профилактические осмотры с целью выявления гонококковой инфекции, а также проходить курс лечения, вследствие нехватки времени на посещение врача или безответственности граждан [9].

**Группы риска заражения гонококковой инфекцией.** К основным группам риска заражения гонореей относятся женщины-потребительницы наркотических препаратов и психостимуляторов (ПИН) и не употребляющие указанных веществ женщины, представляющие коммерческие интимные услуги (КИУ) [12].

Предложено [3; 12] выделять несколько возрастных диапазонов групп риска заражения гонореей: употребляющие наркотические вещества и ведущие активную половую жизнь девочки-подростки 13–17 лет, женщины 15–25 лет, занятые в сфере КИУ, мужчины 20–30 лет, пользующиеся КИУ.

Гонококковой инфекции также подвержены новорожденные вследствие вертикального пути передачи инфекции; младенцы заражаются бленнореей, проходя через родовые пути матери, зараженной гонококковой инфекцией [3].

**Клиническая картина гонококковой инфекции.** Инкубационный период составляет от 12 часов до 7 суток, в среднем – 3 суток.

В зависимости от локализации воспалительного процесса, у женщин различают гонорею нижнего отдела половых органов и верхних отделов половых органов, или восходящую гонорею. Восходящая гонорея, для которой характерно многоочаговое

распространение, является следствием поражения нижнего отдела половых органов. Чаще поражается цервикальный канал. Возбудитель проникает в полость малого таза. Способствующими факторами являются: введение внутриматочных контрацептивов, частые половые акты, аборты, операции, роды, интеркуррентные заболевания (особенно инфекционные), общее ослабление организма (иммуносупрессия) и другие [13].

Восходящая гонорея может протекать как в виде острой, так и хронической инфекции. Воспалительный процесс при гонорее развивается в слизистых оболочках. Вследствие того, что слизистая оболочка тела матки неблагоприятна для гонококка, он переходит на слизистую маточных труб, где развиваются отек и нагноение [14]. Как результат застоя гноя, в трубе происходит образование пио- или гидросальпинкса, достигающих крупных размеров. Гонококки попадают в яичники и вызывают оофорит, абсцесс желтого тела яичника. Продуцируемый гнойный экссудат приводит к слипанию с образованием конгломерата из органов малого таза. Гнойный выпот может проникать в прямую кишку, мочевой пузырь, влагалище [15].

Еще одним осложнением является гонорейный эндометрит – воспаление слизистой оболочки тела матки, который может быть острым или хроническим. Сальпингит или поражение маточных труб так же является последствием перенесенной гонококковой инфекции [15].

Возможно нарушение менструального цикла. Через большой промежуток времени от начала заболевания может возникнуть пельвиоперитонит, следствием которого является первичное и вторичное бесплодие [16].

У мужчин наиболее часто встречается гонококковый уретрит – воспаление слизистой мочеиспускательного канала. При этом отмечается острое начало с обильными гноиними выделениями из уретры, болью и резью при мочеиспускании. Нередко отмечаются случаи гонококкового проктита, при котором наблюдаются зуд и жжение в заднем проходе, малое количество гноиных выделений, болезненные позывы к дефекации [16].

Иногда наблюдаются случаи гонококкового фарингита вследствие орогенитальных половых актов с зараженным партнером. Чаще заболевание протекает бессимптомно, иногда появляются сухость и першение в глотке, боль, которая усиливается при глотании [15].

Гонококковый конъюнктивит / бленкорея развивается в основном среди младенцев, новорожденных, которые инфицировались во время естественных родов. У больных развиваются резкая болезненность в глазах, слезотечение, опухлость век, обильного гноеотделение, «боязнь» света [15].

**Заболевания, сопутствующие гонококковой инфекции.** У мужчин совместно с гонореей часто возникают вялотекущий простатит и простатовезикулит (>80% случаев),

вялотекущий орхоэпидидимит и фуникулит (>18% случаев) [17].

Часто у больных гонореей в связи с наличием воспалительных проявлений и снижением барьерных свойств слизистых оболочек выявляются другие инфекции, передающиеся половым путем: хламидиоз, микоплазмоз, кандидоз, герпесвирусная инфекция, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека [13].

Существует мнение, что при сочетании гонореи с трихомониазом трихомонады могут переносить гонококки в верхние отделы мочеполового канала, но самостоятельно проникать и вызывать заболевания органов малого таза они не могут [13].

**Диагностика гонококковой инфекции.** При сборе анамнеза уточняют время, прошедшее с момента последнего полового акта с человеком, потенциально зараженным, до появления первых симптомов. При физикальном обследовании проводят осмотр кожного покрова и слизистых оболочек, волосистой части головы, шеи, туловища, конечностей, гениталий, перианальной области, пальпацию поверхностных лимфатических узлов. У женщин пальпируют живот, большие вестибулярные и парауретральные железы, уретру, а также осуществляют бимануальное гинекологическое обследование [13; 15].

С помощью лабораторной диагностики подтверждают диагноз, контролируют эффективность терапевтических действий и излеченность. Проводят микроскопию мазков-препарата, окрашенных метиленовым синим и по Граму, бактериологический анализ («золотой стандарт»), молекулярно-биологический анализ (полимеразная цепная реакция) [5; 15].

Если врач ведет мужчину, больного острой формой гонореи, то для обнаружения гонококков достаточно использования бактериоскопии. При хроническом инфекционном процессе, при обследовании женщин и детей необходимо получение бактериологических данных. Для этого используют метод посева соскоба мочеполовых органов на питательные среды [5; 6].

Если невозможно однозначно установить диагноз врачи применяют метод биологической провокации со стандартной гоновакциной. Однако процедура провокации болезненна, имеет трудности с организацией и низкую степень соответствия между поведением пациента и рекомендациями, полученными от врача, связанную с необходимостью 3-кратного посещения кожно-венерологического диспансера или женской консультации. Наиболее целесообразным является одновременное взятие материала для исследования мазков и посевов во время первого визита пациента. Это дает возможность почти всегда установить наличие гонококка и полностью отвечает критерию «цена-качество» [18].

ДНК-диагностика при гонококковой инфекции применяется крайне редко, однако начаты исследования для определения чувствительности гонококков к антибиотикам методом ДНК-диагностики [6].

**Лечение.** Для лечения острой формы гонококковой инфекции применяются антибиотики группы пенициллина. При хронической гонорее применяют специфическую или неспецифическую иммунотерапию – применение гоновакцины или пирогенала соответственно [13].

Для контроля излеченности могут проводить провокацию химическим, механическим, термическим или алиментарным методами. После чего проводят микроскопические исследования выделений (через 24, 48 и 72 ч). Спустя месяц повторяют провокацию и проводят уретроскопию [15].

**Заключение.** Гонококки являются одними из самых быстро распространяющихся, контагиозных и быстро приобретающих устойчивость ко многим антибиотикам микроорганизмов. В настоящее время их резистентность – настоящая проблема для врачей и ученых. Люди должны помнить о том, что пренебрежение моральными нормами, безответственное отношение к своему здоровью и несвоевременное посещение врача могут спровоцировать не только нарушение здоровья человека, но и увеличить заболеваемость населения гонококковой инфекцией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Байтяков В. В., Боков К. В., Сайгина О. А. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в Республике Мордовия в 2009-2019 годах // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 185–194.
2. Кубанова А. А., Васильев М. М., Припутневич Т. В., Вахнина Т. Е., Зубков М. М. Антибиотикорезистентность *in vitro* штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, выделенных от больных с неосложненной гонококковой инфекцией // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 2. – С. 40–44.
3. Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Эпидемический процесс гонококковой инфекции – анализ и современные тенденции // Эпидемология и вакцинопрофилактика. – 2012. – № 1 (62). – С. 40–48.
4. Владимирова Е. В., Ковалык В. П., Мураков С. В., Владимиров А. А., Маркова Ю. А. Анализ распространенности инфекций, передаваемых половым путем, в России, по данным федеральной лабораторной сети // Клиническая практика. – 2019. – Т. 10, № 3. – С. 35–41.
5. Сюч Н. И. Лабораторная диагностика гонореи: проблемы и пути их решения //

- Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 10–17.
6. Кубанова А. А., Фриго Н. В., Савичева А. М., Соколовский Е. А., Брилене Т., Дэак Д., Баллард Р., Исон К., Халлен А., Домейка М., Унемо М. Протоколы лабораторной диагностики гонорейной инфекции // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – № 1. – С. 83–97.
  7. Польской В. С., Кулабухова Т. К., Мишин В. Н. Анализ эпидемиологической ситуации заболеваемости гонореей населения // Сборник статей Международного научно-исследовательского конкурса. – Петрозаводск, 2021. – С. 257–266.
  8. Уфимцева М. А., Ворошилина Е. С., Комаров А. А., Гурковская Е. П., Бочкарев Ю. М., Вишневская И. Ф. Современные мировые тенденции в эпидемиологии гонококковой инфекции // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. – Т. 29, № 3. – С. 451–455.
  9. Румянцева М. А., Исаева Н. В. Влияние некоторых общественно-поведенческих и медицинских факторов на вероятность развития гонококковой инфекции // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 36, № 6. – С. 64-71.
  - 10.Шерифова А. Ф., Ибрагимова А. Ш., Дадаева Б. Ш. Брачность и разводимость в России и ее регионах в динамике // Региональные проблемы преобразования экономики. – 2021. – № 1 (123). – С. 98–104.
  - 11.Костылев Д. А., Подсеваткин В. Г., Кирюхина С. В. Эпидемиология алкоголизма и алкогольных психозов в республике Мордовия [Электронный ресурс] // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 6. – Режим доступа: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19440> (дата обращения 18.05.2023).
  - 12.Баринова А. Н., Плавинский С. Л., Ерошина К. М., Кубасова К. А. Группы риска как основной источник заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), в Российской Федерации // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 97–102.
  - 13.Лазарев Ю. Д. Восходящая гонорея. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика, критерии излеченности // Московский хирургический журнал. – 2018. – № 4 (62). – С. 75–79.
  - 14.Рищук С. В. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: этиология, принципиальные подходы к диагностике и лечению // Охрана материнства и детства. – 2016. – № 1. – С. 69–79.
  - 15.Ведение больных гонококковой инфекцией. Клинические рекомендации Минздрава РФ [Электронный ресурс]. – М., 2021. – Режим доступа: [http://disuria.ru/\\_ld/11/1180\\_kr21A54MZ.pdf](http://disuria.ru/_ld/11/1180_kr21A54MZ.pdf) (дата обращения 20.05.2023).

16. Tsevat D. G., Wiesenfeld H. C., Parks C., Peipert J. F. Sexually transmitted diseases and infertility // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. 216, no. 1. – P. 1–9.
17. Корнелишин Н. Ф. Способ лечения вялотекущих осложнений гонореи: патент СССР на изобретение № 1586712 [Электронный ресурс] // Бюл. № 31. – 1990. – Режим доступа: [https://yandex.ru/patents/doc/SU1586712A1\\_19900823](https://yandex.ru/patents/doc/SU1586712A1_19900823) (дата обращения 25.05.2023).
18. Дмитриев Г. А. Современные методы диагностики наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4, № 5. – С. 256–260.

**КЕЧЕМАЙКИНА М. И., СИПРОВ А. В., ШУБИН Д. Ю.**  
**ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ В ПОКАЗАТЕЛЯХ СПЕРМОГРАММЫ КРЫС**  
**ПРИ СОВМЕСТНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ЦИТОСТАТИКОВ**  
**И КСИМЕДОНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**Аннотация.** Применение антиоксидантов является одним из главных патогенетически обоснованных способов снижения гонадотоксичности при химиотерапии цитостатиками. В данной работе представлены динамические изменения показателей подвижности и жизнеспособности сперматозоидов крыс с карциномой Уокер-256 при использовании липосомальной комбинации доксорубицина и циклофосфамида в сочетании с ксимедоном в свободной и липосомальной формах.

**Ключевые слова:** ксимедон, липосомы, цитостатик, доксорубицин, циклофосфамид.

**KECHEMAYKINA M. I., SIPROV A. V., SHUBIN D. YU.**  
**EVALUATION OF CHANGES IN RATS SPERMOGRAM INDICATORS**  
**WITH THE COMBINED USE OF LIPOSOMAL CYTOSTATS AND XYMEDON**  
**IN THE EXPERIMENT**

**Abstract.** Using of antioxidants is one of the main pathogenetically substantiated ways to reduce gonadotoxicity during chemotherapy with cytostatics. This article presents dynamic changes in the parameters of motility and viability of spermatozoa of rats with Walker-256 carcinoma with using a liposomal combination of doxorubicin and cyclophosphamide in combination with xymedon in free and liposomal forms.

**Keywords:** xymedon, liposomes, cytostatic, doxorubicin, cyclophosphamide.

**Актуальность.** В сложившейся в настоящее время демографической ситуации, когда имеются тенденции к снижению уровня рождаемости и естественного прироста населения, репродуктивное здоровье является фактором национальной безопасности. Проблема репродуктивного здоровья является актуальной и в онкологии ввиду негативного влияния противоопухолевой терапии на организм и репродуктивную систему, в частности [1]. В связи с этим остается открытым вопрос поиска эффективных методов гонадопротекции при использовании антиblastных препаратов.

В литературе описывается метод заключения цитостатиков в липосомы с целью удлинения времени их циркуляции в кровотоке, снижения скорости их высвобождения, отсутствия времени пикового роста концентрации свободного препарата в крови, снижения их токсичности [2]. В связи с особенностями механизма кровоснабжения опухоли, называемого «enhanced permeability and retention», обеспечивается целевая доставка цитостатиков в

опухолевую ткань. В то же время заключенные в липосомы цитостатики поглощаются клетками ретикулоэндотелиальной системы (купферовские клетки печени, альвеолярные макрофаги, ретикулярные клетки селезенки и красного костного мозга и т.д.), где цитостатики оказывают токсический эффект на здоровые ткани [2].

Вместе с тем имеются сведения о повышении концентрации липосомального цитостатика в семенниках по сравнению со свободной формой препарата, что делает его более гонадотоксичным в связи с активацией здесь окислительного стресса [3; 4].

Главным патогенетически обоснованным способом решения данной проблемы является применение антиоксидантов. Одним из них является ксимедон – препарат пириимидинового ряда, активный участник системы антиоксидантной защиты, а также иммуномодулятор, стимулятор эндогенного дыхания, обменных процессов [5; 6]. При этом нет единого мнения об эффективности использования антиоксидантов, в частности – ксимедона, в качестве коррекции основного лечения.

**Цель работы:** оценить изменения параметров спермограммы крыс с карциномой Уокер-256 при использовании липосомальной комбинации доксорубицина и циклофосфамида в сочетании с ксимедоном в свободной и липосомальной формах.

**Материал и методы исследования.** Эксперимент проводился на 64 крысах-самцах «Wistar» с массой тела 120–230 г. Животные наблюдались в виварии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва». Клетки опухоли Уокер-256 (W-256) вводили в среднюю треть хвоста подкожно (1 млн клеток, разведенных в растворе Хэнкса). Комбинацию свободных и липосомальных доксорубицина в дозе 4 мг/кг и циклофосфамида в дозе 45 мг/кг вводили однократно внутривенно на 11-е сутки после введения опухолевых клеток (группы W+ДР+ЦФ и W+ДР+ЦФ л).

Для создания липосом использовали роторный испаритель Heidolph (Германия) и экструдер LIPEX (Канада). Очистку липосом от свободных фракций осуществляли с помощью диализа в атмосфере инертного газа.

Свободный и липосомальный ксимедон в дозах 50 и 100 мг/кг вводили внутривенно 5 суток, начиная со дня использования цитостатиков (группы W+ДР+ЦФ л + ксим 50, W+ДР+ЦФ л + ксим 50 л, W+ДР+ЦФ л + ксим 100, W+ДР+ЦФ л + ксим 100 л).

К исходу 3-х и 7-х суток после химиотерапии у 5–7 крыс из каждой группы, выведенных из эксперимента под общей анестезией тиопенталом натрия, изучали суспензию, получаемую после продольного разреза эпидидимиса в 2 мл изотонического хлорида натрия и последующего дозированного его перемешивания в течение 2 минут резиновой трубкой при комнатной температуре.

Количество сперматозоидов с оценкой их подвижности считали в камере Горяева. Подсчитывали прогрессивно-подвижные, непрогрессивно-подвижные и неподвижные сперматозоиды. Для оценки жизнеспособности сперматозоидов на предметное стекло наносили каплю суспензии, прибавляли 1%-й раствор эозина, перемешивали, накрывали покровным стеклом и через 30 сек оценивали результаты в микроскопе.

Статистическую обработку результатов проводили, используя Т-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными, если  $p < 0,05$ .

**Результаты.** На 3-и сутки после проведенной химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом их липосомальная форма показала больший гонадотоксический эффект по сравнению со свободной. Показатель прогрессивно-подвижных сперматозоидов здесь был в 3,4 раза меньше относительно группы с применением цитостатиков в свободной форме. Количество неподвижных спермиев в группе W+ДР+ЦФ л, наоборот, увеличивалось в 1,5 раза по отношению к группе W+ДР+ЦФ (рис. 1).

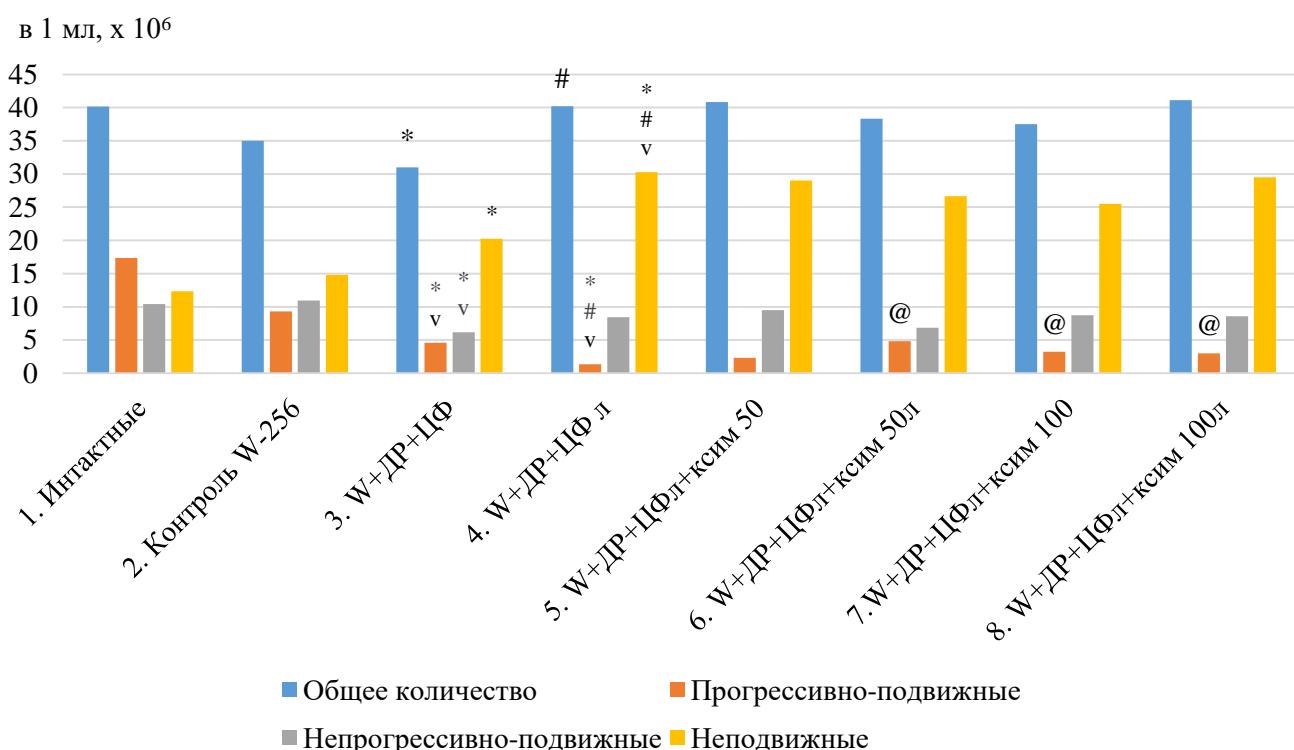


Рис. 1. Влияние свободной и липосомальной форм ксимедона на подвижность сперматозоидов крыс с карциномой Уокер-256 при применении липосомальных доксорубицина и циклофосфамида (3-и сутки после химиотерапии).

Относительно прогрессивно-подвижных сперматозоидов группы с использованием липосомального ксимедона имели достоверные различия с группой с применением липосомальных цитостатиков без коррекции. На фоне липосомального ксимедона в дозе 50 мг/кг содержание прогрессивно-подвижных сперматозоидов оказалось выше в 3,6 раза, а в

дозе 100 мг/кг – в 2,2 раза ( $p <0,05$ ). Также различия были зафиксированы в группах W+ДР+ЦФл+ксим 100 и W+ДР+ЦФл+ксим 100 л. Здесь количество прогрессивно-подвижных сперматозоидов было в 2,4 раза больше, чем у крыс с введением цитостатиков без коррекции. Число прогрессивно-подвижных клеток в группе с использованием свободного ксимедона в дозе 50 мг/кг не отличалось от такового в группе W+ДР+ЦФ л. Таким образом, липосомальная форма ксимедона в дозе 50 мг/кг, в отличие от его свободной формы, способствует увеличению числа прогрессивно-подвижных сперматозоидов и является более эффективной. Ксимедон в дозе 100 мг/кг в обеих формах одинаково эффективно способствует росту числа прогрессивно-подвижных спермиев.

Со стороны непрогрессивно-подвижных и неподвижных клеток достоверных различий у групп с применением ксимедона по отношению к группе с химиотерапией липосомальными цитостатиками без коррекции зафиксировано не было.

На 7-е сутки после химиотерапии, аналогично 3 суткам, больший гонадотоксический эффект показала группа с применением липосомальных форм цитостатиков. Показатели непрогрессивно-подвижных и неподвижных сперматозоидов здесь увеличивались в 1,7 и 1,4 раза соответственно по сравнению с группой W+ДР+ЦФ ( $p <0,05$ , рис. 2).

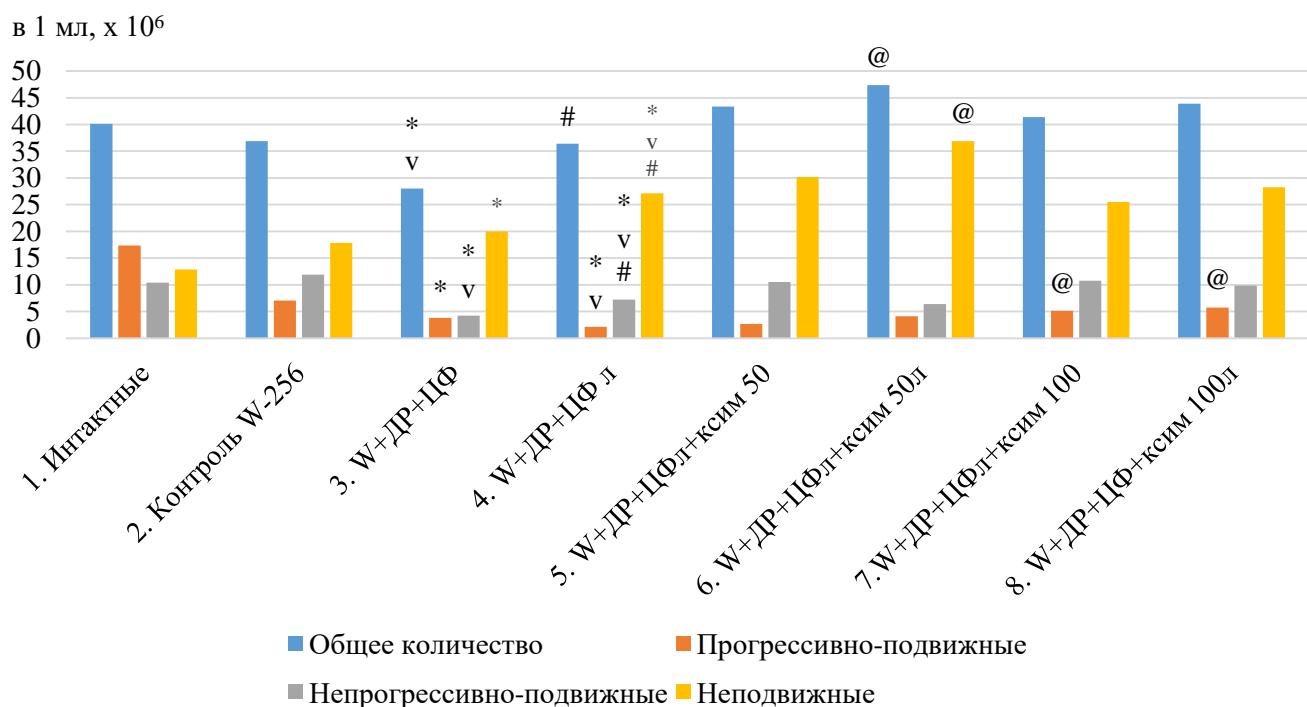


Рис. 2. Влияние свободной и липосомальной форм ксимедона на подвижность сперматозоидов крыс с карциномой Уокер-256 при применении липосомальных доксорубицина и циклофосфамида (7-е сутки после химиотерапии).

Положительный результат в виде нарастания численности прогрессивно-подвижных сперматозоидов отмечался на фоне введения ксимедона в дозе 100 мг/кг в свободной и липосомальной форме. Эти изменения в обеих группах оказались сопоставимы. У крыс с коррекцией ксимедоном в липосомах количество прогрессивно-подвижных спермиев было в 2,7, а в свободной форме – в 2,5 раза больше, чем в группе без коррекции ( $p < 0,05$ ). Коррекция ксимедоном в дозе 50 мг/кг в обеих формах оказалась неэффективной.

Коррекция липосомальным и свободным ксимедоном в дозах 50 и 100 мг/кг не приводила к достоверным различиям в числе непрогрессивно-подвижных сперматозоидов относительно группы W+ДР+ЦФ л.

Коррекция лечения ксимедоном положительно влияла на жизнеспособность сперматозоидов во всех группах (рис. 3).

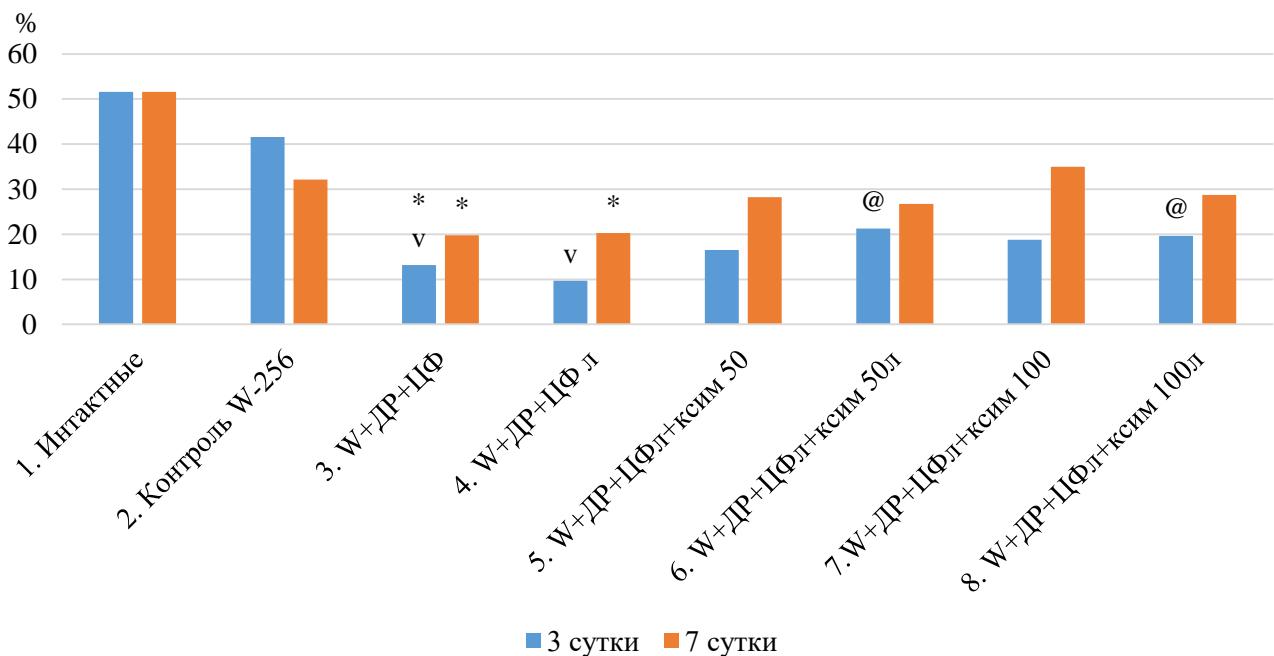


Рис. 3. Влияние свободной и липосомальной форм ксимедона на жизнеспособность сперматозоидов крыс с карциномой Уокер-256 при применении липосомальных доксорубицина и циклофосфамида на 3-и и 7-е сутки после химиотерапии.

Примечания к рисункам: \* – достоверные различия с интактными крысами; v – достоверные различия с W-256; # – достоверные различия с W+ДР+ЦФ; @ – достоверные различия с W+ДР+ЦФ л

На 3-и сутки жизнеспособность спермиев у крыс, получавших ксимедон в липосомах в дозе 50 мг/кг, была больше в 2,2 раза по сравнению с группой без коррекции, а в дозе 100 мг/кг – в 2 раза ( $p < 0,05$ ).

На 7-е сутки достоверных различий касательно жизнеспособности сперматозоидов

между группами не было выявлено, однако, отмечалась тенденция к ее повышению, особенно в группе с коррекцией свободным ксимедоном в дозе 100 мг/кг.

### **Выводы.**

1. Химиотерапия липосомальными доксорубицином и циклофосфамидом показала большее токсическое влияние на подвижность сперматозоидов по сравнению с их свободными формами.

2. На 3-и сутки после химиотерапии липосомальный ксимедон в дозе 50 мг/кг, в отличие от его свободной формы, достоверно увеличивал число прогрессивно-подвижных сперматозоидов. Ксимедон в дозе 100 мг/кг в обеих формах также одинаково эффективно способствовал росту числа этих клеток.

3. На 7-е сутки после химиотерапии доза ксимедон 100 мг/кг оказалась более эффективной, чем 50 мг/кг, причем липосомальная форма не показала своего преимущества перед свободной.

4. Липосомальный ксимедон в дозах 50 и 100 мг/кг в среднем в 2 раза увеличивал жизнеспособность сперматозоидов на 3-и сутки после химиотерапии, однако на 7-е сутки на фоне свободной формы ксимедона в дозе 100 мг/кг отмечалась лишь тенденция к ее увеличению.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Goldberg E. D., Borovskaya T. G. Gonadotoxic effects of antitumor preparations // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2003. – Vol. 135 (3). – P. 211–217.
2. Kopeckova K., Eckschlager T., Sirc J., Hobzova R., Plch J., Hrabetka J., Michalek J. Nanodrugs used in cancer therapy // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. – 2019. – Vol. 163 (2). – P. 122–131.
3. Кулик Г. И., Пивнюк В. М., Носко М. М., Тодор И. Н., Чехун В. Ф. Липосомальные препараты: путь к преодолению лекарственной устойчивости к цисплатину // Онкология. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 76–80.
4. Насырова Е. Ю., Долгова Д. Р., Абакумова Т. В., Генинг Т. П., Антонеева И. И., Тузеева А. Ю., Михеенко А. А. Влияние цитостатиков, вводимых по схеме САР, на редокс-зависимые процессы в плазме крови крыс с экспериментальным раком яичников // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 119–123.
5. Хайбуллина З. Г. Антиокислительная активность производных пиримидина и бензимидазола в биохимическом механизме их антитоксического действия: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Уфа, 1994. – 22 с.

6. Малышев К. В. Экспериментально-клиническое обоснование использования ксимедона в качестве антиоксиданта в комплексном лечении больных хроническим остеомиелитом // Казанский медицинский журнал. – 2000. – Т. 81, № 1. – С. 13–17.

**СОЛОДОВНИКОВА Г. А., СНЕГУРОВА О. А.**

**БАКТЕРИОФАГ: ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ**

**Аннотация.** Резистентность распространенных бактерий к антибиотикам достигает высокого уровня во многих странах. Сужается перечень эффективных антбактериальных препаратов. Поэтому на современном этапе возрастает интерес к фаготерапии как к альтернативе или дополнению к антибиотикотерапии. В этой связи проведен опрос и проанализирован уровень знаний студентов-медиков о бактериофагах.

**Ключевые слова:** бактериофаг, фаготерапия, антибиотики, опрос, антибиотикорезистентность.

**SOLODOVNIKOVA G. A., SNEGUROVA O. A.**

**BACTERIOPHAGE: CHARACTERISTICS AND APPLICATION FEATURES**

**Abstract.** Resistance of common bacteria to antibiotics is reaching high levels in many countries. The list of effective antibacterial medicine is narrowing. Therefore, there is an increasing interest in phage therapy as an alternative or addition to antibiotic therapy. In this connection a survey was conducted among medical students aimed to find out their awareness of the issue.

**Keywords:** bacteriophage, phage therapy, antibiotics, antibiotic resistance.

**Введение.** Бактериофаг – это неклеточная форма жизни, вирус, поражающий бактериальные клетки. Бактериофаг буквально переводится как «пожиратель бактерий». Еще в конце XIX века Э. Х. Ханкин, изучая действие воды реки Ганг на холерный вибрион, обнаружил ее бактерицидное действие, которое сохранялось при прохождении через фильтры с малыми размерами пор, но терялось при кипячении. Затем Н. Ф. Гамалея обнаружил спонтанный лизис сибиреязвенных бактерий. И в начале XX века была обнаружена вирусная природа бактериофагов благодаря работам Ф. Твортта и Ф. Д'Эреля. Последний в своем докладе Французской академии наук описал «невидимого микроба», поражающего возбудителя дизентерии, и дал ему имя «бактериофаг» [1].

Спустя сто лет со дня открытия бактериофага, мы имеем довольно много знаний о структуре фаговой частицы, о классификациях бактериофагов, особенностях и специфичности взаимодействия бактериофагов с бактериальными клетками. Научились использовать невидимых врагов бактерий в разных сферах жизни человека (в медицине для диагностики, лечения, профилактики бактериальных инфекций, в клинической микробиологии для идентификации бактерий в процессе фаготипирования, в санитарной микробиологии для определения санитарно-показательных микроорганизмов в окружающей среде, в генной инженерии как вектор для целенаправленного внесения генетического материала в

бактериальную клетку). И в настоящее время интерес к этим мельчайшим существам не угасает, и даже возрастаёт в связи с появлением устойчивых к антимикробным препаратам штаммов бактерий.

**Цель исследования:** описать особенности бактериофагов, дать сравнительную характеристику фаготерапии и антибиотикотерапии, провести анализ осведомленности студентов о бактериофагах.

**Материалы и методы.** Проведен обзор тематических литературных источников по характеристике бактериофагов. Исследовали уровень знаний студентов относительно бактериофагов. Применили аналитический и статистический методы.

**Результаты.** Известно, что в структуре фаговой частицы обнаруживается генетический материал, представленный молекулами ДНК или РНК, а также белковая оболочка – капсид. По строению капсида бактериофаги подразделяются на несколько групп. По классификации Д. Бредли бактериофаги разделены на 6 морфологических групп (A–F): с сокращающимся отростком, с длинным несокращающимся отростком, с коротким несокращающимся отростком, без отростка с капсомером, без отростка и капсомера, нитевидные (рис. 1). Причем только фаги группы Е являются РНК содержащими [2].

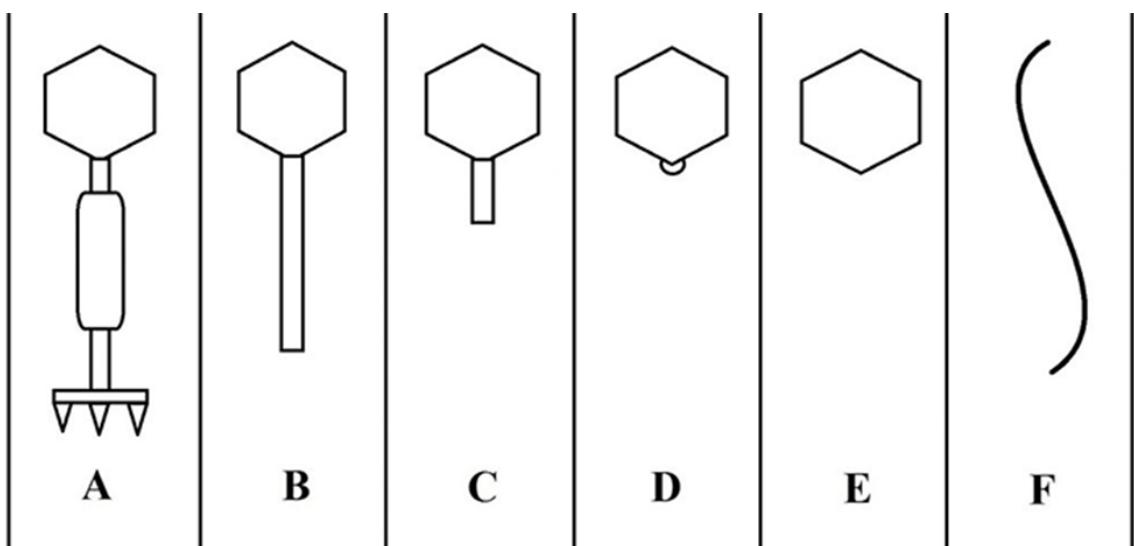


Рис. 1. Классификация бактериофагов по Д. Бредли.

По способности взаимодействовать с бактериальными клетками бактериофаги могут быть разделены на три основные группы. Литические бактериофаги способны связываться со специфическими рецепторами на поверхности бактериальной клетки, вводить в нее свой генетический материал, и вызывать лизис бактериальной клетки при выходе из нее нового фагового потомства. Умеренные бактериофаги, вводя свой генетический материал в бактериальную клетку, способны внедрять его в хромосому бактерии в форме «профага», обеспечивая лизогенный цикл и наделяя бактерию новыми свойствами, которые она передает

дочерним клеткам по наследству. При повреждении ДНК бактерии или изменении условий запускается лизический цикл. Хронические фаги (морфологическая группа F) способны подавлять деление бактерий и используют их для размножения, не вызывая разрушение бактериальных клеток [3].

Бактериофаги проявляют устойчивость к физическим и химическим факторам в широком диапазоне. Они способны выдерживать изменения pH среды от 5,0 до 8,0, проявляют резистентность к ряду дезинфицирующих и жирорастворителей, хорошо сохраняются при низких температурах, но не выдерживают нагревания до 65–70 °C, а также инактивируются при действии ультрафиолетового облучения. Эти особенности бактериофагов позволяют им проявлять активность и в окружающей среде и в организме человека.

В России и странах СНГ создаются препараты бактериофагов и применяются для профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний глаз, носа, ушей, ротовой полости, горла, легких (конъюнктивит, ринит, отит, стоматит, ангину, пневмонию); абсцедирования при хирургических вмешательствах; инфекций желудочно-кишечного тракта (дизентерия, сальмонеллез, эшерихиоз); инфекций мочеполовых путей бактериальной природы. Бактериофаги могут быть применены перорально, в виде клизм, орошений, аппликаций, введения в полость ран, в том числе при дренировании брюшной, плевральной полостей [4]. Основное требование к препаратам бактериофагов – это наличие лизического цикла. Кроме того, в некоторых случаях препараты бактериофагов по эффективности превосходят антибактериальные, это важно для лечения инфекций, вызываемых антибиотикорезистентными штаммами бактерий.

Мы провели сравнительный анализ характеристик препаратов бактериофагов и антибиотиков [5]. Результат представлен в таблице 1.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика эффективности бактериофагов и антибиотиков**

Свойство	Бактериофаги	Антибиотики
Бактерицидное действие	есть (лизические фаги)	возможно (бактерицидные и бактериостатические препараты)
Автоматическое дозирование	есть (количество фагов увеличивается в местах размножения бактерий)	нет (строго конкретная дозировка препарата)
Токсичность	незначительная (только в случае неочищенных от бактериальных компонентов препаратов)	возможная

Свойство	Бактериофаги	Антибиотики
Действие на нормальную микробиоту	минимальное (бактериофаги обладают строгой специфичностью)	реальное (особенно при длительном приеме)
Потенциал индуцирования резистентности	меньший (узкий диапазон хозяев)	больший (препараты широкого спектра действия)
Перекрестная резистентность	отсутствует (бактериофаги не способствуют развитию устойчивости к антибиотикам)	присутствует (множественная лекарственная устойчивость)
Универсальность рецептуры	есть (могут комбинироваться с другими бактериофагами и антибиотиками; разнообразные формы выпуска)	есть (могут комбинироваться с другими антибиотиками; разнообразные формы выпуска)
Разрушение биопленок	происходит (активно проникают в биопленки путем лизиса одного бактериального слоя за раз или из-за проявления деполимераз, разрушающих экзополимер биопленки)	возможно (биопленки значительно более устойчивы, чем планктонные бактерии)

Однако, в некоторых случаях препараты бактериофагов могут терять свою эффективность. Это может быть связано с нарушениями технологии производства и хранения препаратов, с низкой концентрацией фаговых частиц, нейтрализацией бактериофагов антителами человека (особенно при системном внутривенном введении), а также с формированием резистентности бактерий к бактериофагам.

На данный момент известно четыре основных механизма резистентности [6]. Они заключаются:

- а) в утрате бактериями рецепторов к бактериофагам;
- б) в поражении бактерий другими бактериофагами, которые не дают новым возможности размножаться в клетке;
- в) в кодировании бактериями (или их мобильными генетическими элементами) рестрикционно-модификационных систем, которые разрушают нуклеиновые кислоты, не содержащие особых метильных меток, присущих бактериям;
- г) в функционировании основы бактериального иммунитета – системы CRISPR. Работа данной системы заключается в том, что небольшой участок фаговой ДНК встраивается в

бактериальный геном в специальный локус (локус CRISPR), способный содержать много спайсеров, на основе которых синтезируются комплементарные РНК, которые в комплексе с белками опознают и обезвреживают фаговые ДНК с комплементарной последовательностью нуклеотидов [6].

В опросе по выявлению знаний о свойствах бактериофагов приняли участие 53 студента 2 курса специальности «Лечебное дело» Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва».

Установлено, что большинство (84,9%) студентов знают, что бактериофаги – это вирусы, вызывающие гибель бактерий, и поэтому они могут быть использованы для профилактики и терапии гнойно-воспалительных заболеваний бактериальной природы (94,3%). Также 86,8% опрошенных имеют представление о строении фаговой частицы. Среди студентов 90,6% имеют четкое представление, что бактериофаг в отличие от вируса макроорганизма является патогенным только для бактерий. Однако, почти две трети студентов (60,4%) затруднились ответить на вопрос о том, как именно бактериофаги проявляют свою активность. При этом 64,2% опрошенных знают, что для фаготерапии должны применяться только вирулентные бактериофаги, которые, размножаясь в бактериальных клетках, вызывают их лизис. Среди участников опроса только 47,2% испытуемых усвоили, что бактериофаги обладают строгой специфичностью к бактериям по сравнению с антибиотиками. 54,7% опрошенных студентов убеждены, что опасность фаготерапии заключается в негативном влиянии на нормальную микробиоту человека. Менее половины (43,4%) опрошенных имеет представление о том, что большое количество бактериофагов может быть выделено из объектов окружающей среды, а 28,3% студентов считают, что бактериофаги получают искусственным путем.

Таким образом, выявлено, что в целом у студентов сформировано представление о строении бактериофагов, об их губительном действии на бактерии, но при этом имеются некоторые пробелы в знаниях о том, как конкретно происходит взаимодействие бактериофага с бактериальными клетками, о строгой специфичности бактериофагов и отсутствии влияния фаговых препаратов на нормальную микробиоту. В связи с этим, студентам рекомендовано уделить большее внимание изучению этапов взаимодействия бактериофага с бактериальной клеткой.

### **Выводы.**

1. Бактериофаги – это естественные враги бактерий, в связи с активно формирующейся антибиотикорезистентностью интерес к ним как к средствам для профилактики и терапии возрастает.

2. Сравнительный анализ бактериофагов и антибиотиков выявил высокую специфичность бактериофагов по сравнению с антибиотиками, низкую токсичность и минимальное негативное действие на нормальную микробиоту.

3. Проанализирован уровень знаний студентов о бактериофагах. Даны рекомендации по коррекции знаний особенностей взаимодействия бактериофагов с бактериальными клетками.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Antimicrobial resistance: global report on surveillance [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748> (дата обращения 30.05.2023).
2. Ackermann H. W. Bacteriophage observations and evolution // Research in Microbiology. – 2003. – Vol. 154. – Is. 4. – P. 245–251.
3. Дрюккер В. В., Горшкова А. С. Бактериофаги и их функционирование в биопленках // Известия Иркутского государственного университета. Серия «Биология. Экология». – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 8–16.
4. Бактериофаги в медицине [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://biomolecula.ru/articles/bakteriofagi-v-meditsine> (дата обращения 30.05.2023).
5. Loc-Carrillo C., Abedon S. T. Pros and Cons of Phage Therapy // Bacteriophage. – 2011. – Vol. 1 (2). – P. 111–114.
6. Перепанова Т. С., Казаченко А. В., Хазан П. Л., Малова Ю. А. Терапевтическое применение бактериофагов: назад в будущее // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 55–64.

**КИМЯЕВ Е. В., БАЙТАКОВ В. В., ГЛИНОВА А. И.  
КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ  
К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО РИНИТА**

**Аннотация.** В статье представлен критический анализ эффективности как консервативных методов лечения хронического ринита, так и хирургических вмешательств. Сделан вывод о том, что показатели эффективности лечения хронического ринита увеличиваются при использовании комбинированного лечения, в результате которого качество жизни пациента существенно повышается.

**Ключевые слова:** хронический ринит, вазомоторный ринит, неаллергический ринит, нейровегетативная форма, качество жизни, хирургические вмешательства, эффективность лечения.

**KIMYAEV E. V., BAITYAKOV V. V., GLINOVA A. I.  
CURRENT APPROACHES TO THE TREATMENT OF CHRONIC RHINITIS:  
A CRITICAL ANALYSIS**

**Abstract.** The paper presents a critical analysis of the effectiveness of conservative treatment and surgery for chronic rhinitis. A conclusion is made that the effectiveness rates for chronic rhinitis treatment are increased with the combination of conservative treatment and surgery. As a result, the patient's quality of life is improved considerably.

**Keywords:** chronic rhinitis, vasomotor rhinitis, non-allergic rhinitis, neurovegetative form, quality of life, surgical interventions, treatment effectiveness.

**Введение.** В настоящее время хронический ринит в общемировой статистике является одним из самых часто встречающихся хронических заболеваний [1]. Хронический ринит – это воспалительный процесс слизистой оболочки полости внутреннего носа, приводящее к заложенности и зуду в носу, задней и передней ринорее, чиханию. Для верификации хронического ринита 2 симптома из вышеуказанных должны проявляться не менее 1 часа ежедневно на протяжении 12 недель [2].

Несмотря на отсутствие взаимопонимания в отношении стандартных определений ринита, распространенность заболевания у взрослого населения в зарубежных странах увеличивается [3]. В России также нет тенденции к снижению количества больных этим заболеванием [4]. При исследованиях в европейской популяции симптомы аллергического ринита зарегистрированы более чем у 25% [5]. В США около 77 млн. человек больны ринитом, из которых 19 млн. имеют неаллергическую форму. У 70% пациентов с неаллергической формой дебют заболевания происходит старше 20 лет [6].

**Цель работы:** провести анализ современных подходов к лечению хронического ринита.

**Материалы и методы исследования.** Проведен обзор российских и зарубежных тематических научных работ, представленных в научной электронной библиотеке eLibrary и в базах данных PubMed, Scopus.

На современном этапе различают 3 подгруппы хронического ринита, основываясь на этиопатогенетических аспектах: аллергический ринит, инфекционный ринит, неаллергический ринит (НАР). Учитывая рост числа пациентов, страдающих хронической патологией дыхательной системы, отмечается повышение доли пациентов, имеющих смешанную этиологию ринита. В соответствии с концепцией Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) выделяют следующие подгруппы неаллергического ринита: медикаментозный ринит; сенильный ринит; ринит беременных; профессиональный ринит; пищевой ринит; идиопатический неаллергический ринит [2]. Однако, немалая доля вопросов имеет диагностика неаллергического ринита, клиническая картина которого обычно рассматривается, как симптомы вазомоторного ринита. В тоже время проблема выделения идиопатического ринита в особую нозологическую единицу или вариант других подгрупп неаллергического ринита все еще открыта [7].

Определение вазомоторного ринита ввела заслуженный врач России профессор Л. Б. Дайняк. На основании наблюдения пациентов с вазомоторным ринитом было выявлено значительное различие в течении болезни, опираясь на данный факт, выделены 2 группы ринитов, имеющие характерные отличия: 1) нейровегетативная, 2) аллергическая [8].

Патогномоничное лечение составляет значительную часть из имеющихся вариантов лечения, учитывая отсутствие общей теории этиопатогенеза вазомоторного ринита. Информация о результативности симптоматических вариантов лечения неоднозначна, поскольку она базируется фактически на индивидуальном опыте ринолога. Несмотря на это, имеются лекарственные препараты, прошедшие клинические испытания и применяемые в терапии вазомоторного ринита. Условиями результативности лечения при этом являются: улучшение дыхания через нос, стойкая длительная ремиссия заболевания и отказ от использования деконгестантов. Существенное значение в лечении вазомоторного ринита имеет выявление и исключение стартовых причин, однако на практике это зачастую затруднительно. Вместе с тем, многочисленные рандомизированные клинические испытания подтверждают положительный эффект от применения интраназальных глюкокортикоидов. Консервативная гормональная терапия в настоящий момент является одной из приоритетных. Беклометазон и будесонид – 2 лекарственных препарата с официально

зарегистрированными показаниями для использования в лечении вазомоторного ринита. Но указанный метод мало результативен, особенно при тяжелых формах [9].

В связи с этим актуальным становится вопрос об альтернативных способах лечения. Доминирование нейровегетативной формы в этиопатогенезе ринита играет ключевую роль в выборе физических методов лечения. При данной форме ринита эффективны следующие рефлекторные методы физиотерапии: 1) гальванизация воротниковой зоны по Щербакову, гальванизация шейной области по Келлату; 2) магний-бром-электрофорез на воротниковую зону; 3) дарсонвализация воротниковой зоны или области шейных симпатических узлов; 4) амплипульс-терапия области верхнешейных симпатических узлов [10].

Раннее послеоперационное восстановление слизистой оболочки полости носа и положительные отдаленные результаты являются следствием минимальной травматизации при оперативных вмешательствах. Одним из малоинвазивных методов лечения вазомоторного ринита является применение жидкого азота в комплексе с медикаментозными препаратами. Данная методика может быть вариантом выбора у пациентов, когда классическая вазотомия нижних носовых раковин в условиях стационарного лечения под общим наркозом противопоказана [11].

При отсроченном контроле пациентов установлено, что минимальная резекция гипертроированной слизистой оболочки нижних носовых раковин уменьшает прогрессирование ее фиброзной деформации относительно традиционной вазотомии более чем на 30% [12].

Учитывая недостатки классического метода, был предложен иной хирургический метод лечения вазомоторного ринита, который заключается в эндоскопической резекции заднего верхнего наружного носового нерва и заднего нижнего наружного носового нерва. Свыше 50% пациентов, при лечении которых была выполнена вышеуказанная резекция, отмечали долгосрочное улучшение носового дыхания, однако, ввиду отсутствия у ринохирургов практики и навыков хирургического пособия, данная методика не вошла в «золотой стандарт» и требует последующего изучения и внедрения [13; 14].

На сегодняшний день одним из самых рациональных способов лечения вазомоторного ринита является использование лазерной терапии. Мощность лазерного излучения варьирует от 5 до 8,5 Вт. Операции принято делить на следующие виды:

- 1) лазерное коагулирование слизистой оболочки нижних носовых раковин от заднего конца к переднему в виде двух дублирующих борозд;
- 2) контактное лазерное коагулирование слизистой оболочки в комплексе с кавернозными венозными сплетениями нижних и средних носовых раковин локальным нанесением и разрезов в постоянном режиме;

3) лазерное туннельное контактное коагулирование кавернозных венозных сплетений нижних и средних носовых раковин в комбинации с частичным лазерным иссечением гипертрофической слизистой оболочки нижней носовой раковины.

Эффективность указанных операций выше 90% и допускает применение лазерной терапии в амбулаторно-поликлинических условиях [15; 16].

**Заключение.** Проблема лечения вазомоторного ринита остается актуальной, несмотря на высокие показатели эффективности лазерной терапии в ринологии. Требуется поиск инноваций не только в методике самого хирургического пособия, но и в комплексной консервативной терапии, поскольку ввод в эксплуатацию лазерной коагуляции слизистой оболочки носа часто невозможно ввиду ее высоких экономических затрат. На сегодняшний день нет универсального способа хирургического лечения вазомоторного ринита, однако, приоритет имеют малоинвазивные хирургические вмешательства в комплексе с консервативными методами лечения, гарантирующие раннее послеоперационное восстановление и стойкий отдаленный эффект.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bousquet J., Anto J. M., Bachert C. Allergic rhinitis // Nature Reviews Disease Primers. – 2020. – Vol. 6 (1). – P. 95.
2. Hellings P. W., Klimek L., Cingi C., Agache I., Akdis C., Bachert C., Bousquet J., Demoly P., Gevaert P., Hox V., Hupin C., Kalogjera L., Manole F., Mösges R., Mullo J., Muluk N. B., Muraro A., Papadopoulos N., Pawankar R., Rondon C., Rundenko M., Seys S. F., Tuskala E., Van Gerven L., Zhang L., Zhang N., Fokkens W. J. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // Allergy. – 2017. – Vol. 72 (11). – P. 1657–1665.
3. Savoure M., Bousquet J., Jaakkola J. K., Jaakkola M. S., Jacquemin B., Nadif R. Worldwide prevalence of rhinitis in adults: A review of definitions and temporal evolution // Clin. Transl. Allergy. – 2022. – Vol. 12 (3). – P. e12130.
4. Смирнова О. В., Гончарова Н. С. Патогенетические особенности хронических форм ринитов в зависимости от этиологии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 126–134.
5. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. A., Denburg J., Fokkens W. J., Togias A., Zuberbier T., Baena-Cagnani C. E., Canonica G. W., Van Weel C., Agache I., Aït-Khaled N., Bachert C., Blaiss M. S., Bonini S., Boulet L. P., Bousquet P. J., Camargos P., Carlsen K. H., Chen Y. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) // Allergy. – 2008. – Vol. 63 (86). – P. 8–160.

6. Settipane R. A., Charnock D. R. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic // Clin. Allergy. Immunol. – 2007. – Vol. 19. – P. 23–34.
7. Серебрякова И. Ю., Ким И.А., Носуля Е.В., Коробкин А.С. Вазомоторный ринит: новые диагностические подходы // Российская ринология. – 2018. – № 26 (4). – С. 40–44.
8. Дайняк Л. Б. Вазомоторный ринит. – М.: Медицина, 1966. – 176 с.
9. Лопатин А. С. Лечение вазомоторного ринита: международные тенденции и российская практика // Медицинский совет. – 2012. – № 11. – С. 83–87.
10. Буяевых А. Г. Физическая терапия в оториноларингологической практике: практ. рук-во. – М.: Медицинское информационное агентство, 2019. – 290 с.
11. Шахназаров А. Э., Лавренова Г. В., Таськова П. И. Лечение вазомоторного ринита с помощью жидкого азота // Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae. 2022. – Т. 28, № 2. – С. 72–78.
12. Артемьева-Карелова А. В. Хирургическое лечение вазомоторного ринита с учетом анатомических особенностей слизистой оболочки носовых раковин // Российская ринология. – 2018. – № 1 (92). – С. 16–20.
13. Крайс Э. С., Чернова Е. А., Гомозова Т. С., Гомозов Г. Н. Новейшие методы лечения вазомоторного ринита с применением лазерной хирургии // Сб. статей Международной научно-практической конференции «Наука, общество, образование в современном мире». – Пенза, 2023. – С. 187–189.
14. Nagalingeswaran A., Kumar R. D. Newer Surgical Options for Nasal Allergy // Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2020. – Vol. 72 (1). – P. 133–139.
15. Пискунов Г. З. Пискунов С. З. Клиническая ринология. – 2-е издание. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 560 с.
16. Блоцкий А. А., Карпищенко С. А., Блоцкий Р. А. Лечение вазомоторного ринита высокоэнергетическим лазером в амбулаторных условиях // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 79–80.

**ЕРЕМЕЕВ В. В., ПУЗАКОВА Д. В.**

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА**

**Аннотация.** В статье приведены результаты анкетирования студентов 2 и 6 курсов Медицинского института МГУ им. Н.П. Огарёва. Был исследован уровень знаний студентов о методах профилактики и лечения урогенитального хламидиоза. Проведенный опрос показал большую осведомленность студентов 6 курса по сравнению со студентами 2 курса.

**Ключевые слова:** хламидии, *Chlamydia trachomatis*, урогенитальный хламидиоз, анкетирование.

**EREMEEV V. V., PUZAKOVA D. V.**

**CURRENT ISSUES OF UROGENITAL CHLAMYDIA**

**Abstract.** The article presents the results of a survey carried out among the students of the 2nd and 6th years of the Medical Institute of the Ogarev Mordovia State University. The survey was aimed to study their level of knowledge about the methods of prevention and treatment of urogenital chlamydia. The survey results show a greater awareness of 6th year students in comparison with 2nd year students.

**Keywords:** chlamydia, *Chlamydia trachomatis*, urogenital chlamydia, survey.

**Введение.** По данным Всемирной организации здравоохранения [1], ежегодно в мире заражается хламидиозом более 131 миллиона человек, и число заболеваний продолжает расти. Это связано с тем, что многие люди не знают о своем заражении, а также с низкой осведомленностью о методах профилактики и лечения этой инфекции.

Урогенитальный хламидиоз является одним из наиболее распространенных венерических заболеваний в мире, включая Россию. В России уровень заболеваемости урогенитальным хламидиозом продолжает расти, несмотря на различные меры профилактики и контроля. Согласно отчету Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) за 2020 г., зарегистрировано более 205 тысяч случаев заболевания хламидиозом. Это почти вдвое больше, чем в 2010 г., когда было зарегистрировано 108 тысяч случаев. Следует отметить и изменения пика распространенности на 2020 г. в сравнении с 2010 г.: нижняя граница снизилась с восемнадцати лет до шестнадцати лет, и теперь фиксируется в возрасте от 16 до 20 лет [2].

Причинами увеличения заболеваемости является ряд факторов: изменения в сексуальном поведении, недостаточная информированность и доступность средств профилактики, низкий уровень знаний и образования в области сексуального здоровья, а также слабая инфраструктура для диагностики и лечения заболевания [3].

Урогенитальный хламидиоз вызывается бактерией *Chlamydia (Ch.) trachomatis*, которая является облигатным внутриклеточным паразитом, имеет небольшой размер и форму сферы или овала, не имеет пептидогликана, что делает ее устойчивой к многим антибиотикам и фагоцитозу. Бактерия содержит элементарные тела (ЭТ) и ретикулярные тела (РТ), которые играют важную роль в ее жизненном цикле. Клеточная стенка хламидий является двухслойной с внутренней и наружной мембраной, при этом слой пептидогликана не виден, вместо него располагается супермолекулярная структура, содержащая дисульфидно-сшитые белки, придающая ЭТ жесткость, но в РТ структура рыхлая. ЭТ являются инфекционной формой бактерии и позволяют ей выживать во внешней среде, а также проникать внутрь клеток, имеют округлую форму, уплотненный нуклеоид и небольшие размеры (0,2–0,6 мкм в диаметре). После прикрепления и проникновения в клетку хозяина ЭТ остается интернализованным во включение, блокирует фаголизосомальное слияние [4].

Непосредственно внутри включений происходит дифференцировка ЭТ в РТ. РТ являются формой бактерии внутри клеток и размножаются внутри хозяйских клеток. Имеет более крупную форму по сравнению с элементарными телами, способность к бинарному делению [5].

Успех в жизнеспособности *Ch. trachomatis*, в первую очередь, связан с непосредственной адаптацией к хозяину, от которого бактерия получает все необходимые нуклеотиды, липиды, аминокислоты, а также дополнительные питательные вещества [6].

Патогенез урогенитального хламидиоза связан с инфицированием эпителиальных клеток уретры, шейки матки, прямой кишки или мочеполовых органов. *Ch. trachomatis* попадают внутрь клеток, где они размножаются и вызывают воспалительный процесс [7].

Урогенитальный хламидиоз может проявляться в виде различных симптомов, включая выделения из половых путей, боль при мочеиспускании, боли внизу живота, повышенную температуру тела и другие. У женщин часто варьирует от бессимптомных инфекций до восходящих инфекций, зачастую приводящих к воспалительным заболеваниям органов малого таза, связанным с поздней внематочной беременностью и трубным бесплодием. Впоследствии перенесенного заболевания 47% женщин страдают бесплодием [8]. Кроме того, хламидии могут передаваться от матери к ребенку во время родов и приводить к серьезным осложнениям у новорожденных. У мужчин *Ch. trachomatis* вызывает уретрит, простатит, многие пациенты жалуются на сильный зуд, жгучие и резкие боли в мошонке, в паховой области, повышенное мочеиспускание в ночное время суток [9; 10].

Восходящие инфекции (эпидидимит) наблюдаются редко. В настоящее время выявлено 19 сероваров *Chlamydia trachomatis*. Так серовары А, В, Ва и С поражают

преимущественно конъюнктиву; серовары D, Da, E, F, G, Ga, H, I, Ia, J и K выделяются из мочеполового тракта; а серовары L1, L2, L2a и L3 можно обнаружить в паховых лимфатических узлах [11].

Следует отметить, что очень часто вместе с *Ch. trachomatis* можно обнаружить вирус простого герпеса, возбудителя уреаплазмоза и гонореи [12].

Первоначальный и традиционный метод лабораторной диагностики хламидиоза основан на культивировании клеток из полученного мазка мочеполовой системы. Технологии, применяемые для обнаружения антигенов и нуклеиновых кислот, были разработаны в 1980-х годах и нашли широкое применение в диагностике благодаря меньшим затратам, опыту, сохранению инфекционной способности при транспортировке и времени, необходимому для получения результатов. Также разработанные технологии амплификации нуклеиновых кислот, и применение этих тестов показало, что культура не столь чувствительна и что распространенность инфекции *Ch. trachomatis* в большинстве популяций выше, чем считалось ранее [13].

Современные подходы к лабораторной диагностике урогенитального хламидиоза представляют собой сложную комбинацию различных тестов, технологий для скрининга и подтверждения заболевания.

Диагностика хламидиоза может быть проблематичной по нескольким причинам:

1. Асимптоматичность: в большинстве случаев хламидиоз не проявляет ярких симптомов, поэтому люди могут не знать, что они заражены. В таких случаях диагностировать хламидиоз можно только с помощью тестов на инфекцию.

2. Неспецифичность симптомов: если же симптомы есть, они могут быть очень разнообразными и неспецифичными, например, боли внизу живота, выделения из половых путей, зуд и дискомфорт в области половых органов. Эти же симптомы могут быть связаны с другими заболеваниями, поэтому нужны дополнительные тесты для диагностики хламидиоза.

3. Низкая чувствительность тестов: существует несколько тестов на хламидиоз, включая тесты на обнаружение ДНК, иммунологические тесты и культуры клеток. Однако некоторые из них могут иметь низкую чувствительность, что означает, что они могут давать ложноположительные или ложноотрицательные результаты.

4. Неприятность процедур: для диагностики хламидиоза обычно нужно взять образец из половых органов или мочи, что может быть неприятно или болезненно для пациентов.

5. Стыдливость: многие люди могут стесняться обращаться за помощью и сдавать анализы на хламидиоз, особенно если они считают, что это может связаться с социальным стигмой или судебными последствиями [7].

При лечении урогенитального хламидиоза назначают антибиотики, способные проникать через липофильные плазматические мембранны и достигать эритроцитов, которые метаболически активны и поэтому наиболее восприимчивы к лечению. Наиболее часто используют цклины (доксициклин и тетрациклин), хинолоны (оффлоксацин и левофлоксацин) и макролиды (эритромицин и азитромицин). В терапии у беременных женщин применяют препарат  $\beta$ -лактамного ряда – амоксициллин [14].

**Цель работы** – проанализировать уровень знаний о биологических свойствах возбудителя урогенитального хламидиоза, методах профилактики и лечения данного заболевания среди студентов Медицинского института МГУ им. Н. П. Огарёва.

**Материалы и методы.** Анкетирование проводилось среди обучающихся на 2 и 6 курсе специальностей «Лечебное дело» и «Педиатрия» Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Анкета включала разделы, позволяющие оценивать конкретные знания студентов о знаниях свойств *Ch. trachomatis* и вызываемого ей заболевания – урогенитального хламидиоза.

**Результаты.** В анкетирование приняли участие 129 студентов, из них 112 человек – обучающиеся на 2 курсе, из них 69 учащиеся по специальности «Лечебное дело», а 43 – по специальности «Педиатрия». Также в анкетировании приняли участие студенты 6 курса – 17 человек, 5 из которых проходят обучение по специальности «Лечебное дело», а 12 – по специальности «Педиатрия».

В ходе анкетирования среди опрошенных студентов, как 2, так и 6 курса были получены сходные правильные ответы на следующие вопросы.

1. Кто является возбудителем урогенитального хламидиоз?
2. Жизненный цикл хламидий включает следующие стадии?
3. Механизм заражения урогенитально хламидиоза?
4. Путь передачи заболевания?
5. Урогенитальный хламидиоз распространен?
6. Входными воротами возбудителя урогенитального хламидиоза служат?
7. Профилактикой урогенитального хламидиоза служит?
8. Какой формируется иммунитет после перенесенного заболевания?
9. Как инфицируется ребенок возбудителем урогенитального хламидиоза?

Отмечены вопросы, ответы, на которые вызвали у студентов затруднение.

Так, сложным вопросом в процессе анкетирования для студентов был вопрос «Кто чаще является источником урогенитального хламидиоза?». Правильный ответ «женщины» среди всех опрошенных выбрали лишь 53% (рис. 1). Значительно лучше с этим заданием

справились учащиеся в 6 курса – 12 человек из 17 выбрали верный вариант, среди 2 курса лишь 57 из 112.

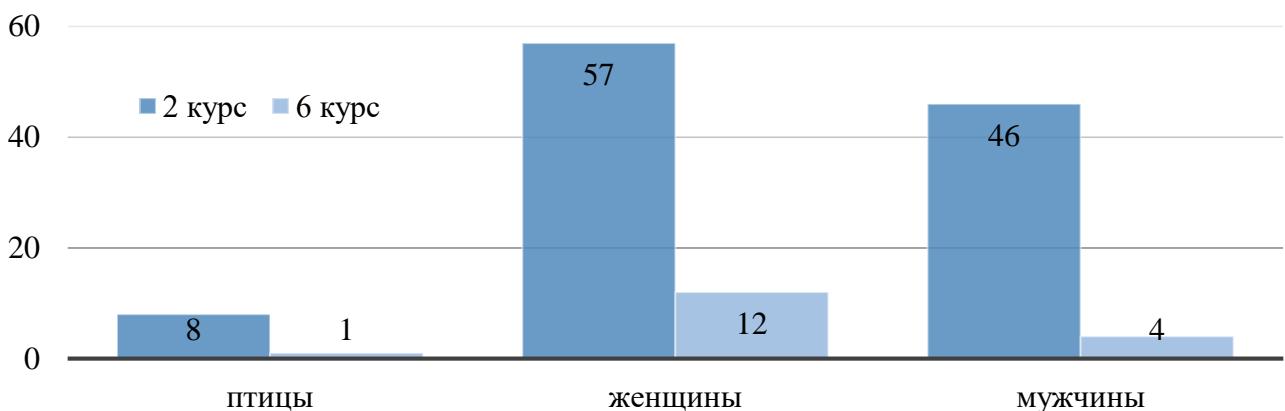


Рис. 1. Ответы на вопрос «Кто чаще является источником урогенитального хламидиоза?»

При анкетировании вызвал затруднения и вопрос «Что является биохимической особенностью *Chlamydia trachomatis*?». Правильный ответ «способность синтезировать гликоген и предшественника фолиевой кислоты» выбрали лишь 60% от числа опрошенных. Среди студентов 2 курса данный вариант выбрали 68 человек, среди обучающихся 6 курса – 10 (рис. 2).

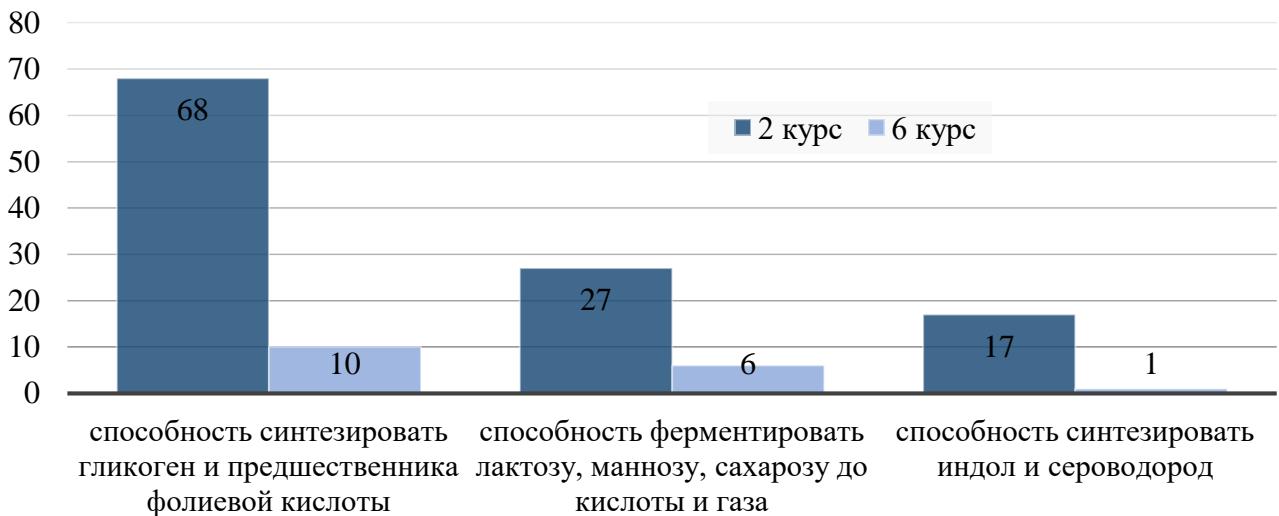


Рис. 2. Ответы на вопрос «Что является биохимической особенностью *Chlamydia trachomatis*?»

На вопрос «Какие методы являются основными при диагностике урогенитального хламидиоза?» ответили правильно, выбрав ответ «молекулярно-генетические», лишь 22% от общего числа анкетированных (рис. 3). При этом лучше с этим вопросом справились студенты 2 курса, 25 человек из 112 отметили правильный вариант, среди студентов 6 курса этот ответ выбрали только 3 обучающихся из 17 опрошенных.

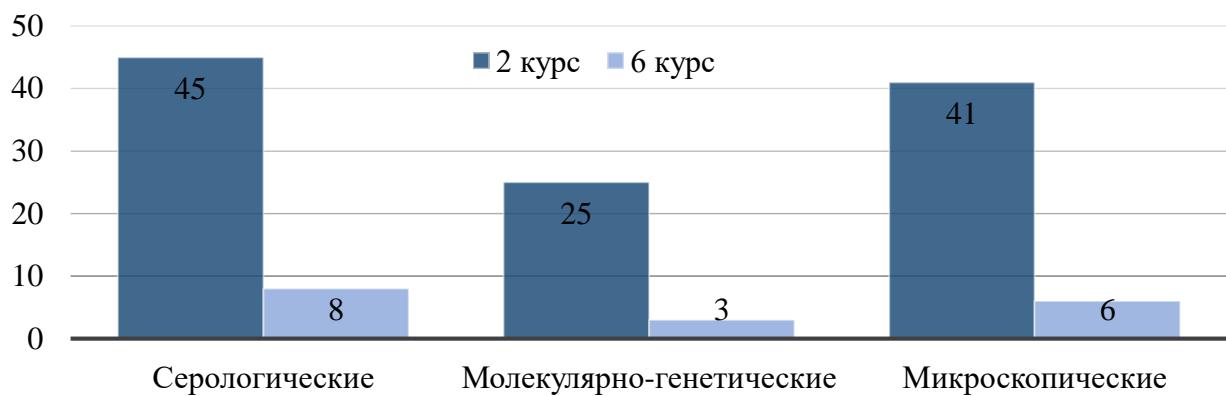


Рис. 3. Ответы на вопрос «Какие методы являются основными при диагностике урогенитального хламидиоза?»

На вопрос «Какие препараты используют для лечения урогенитального хламидиоза?» правильный ответ «макролиды» выбрали 72% от общего числа опрошенных, среди студентов 2 курса данный ответ выбрали 83 человека, а среди студентов 6 курса – 14 человек (рис. 4).

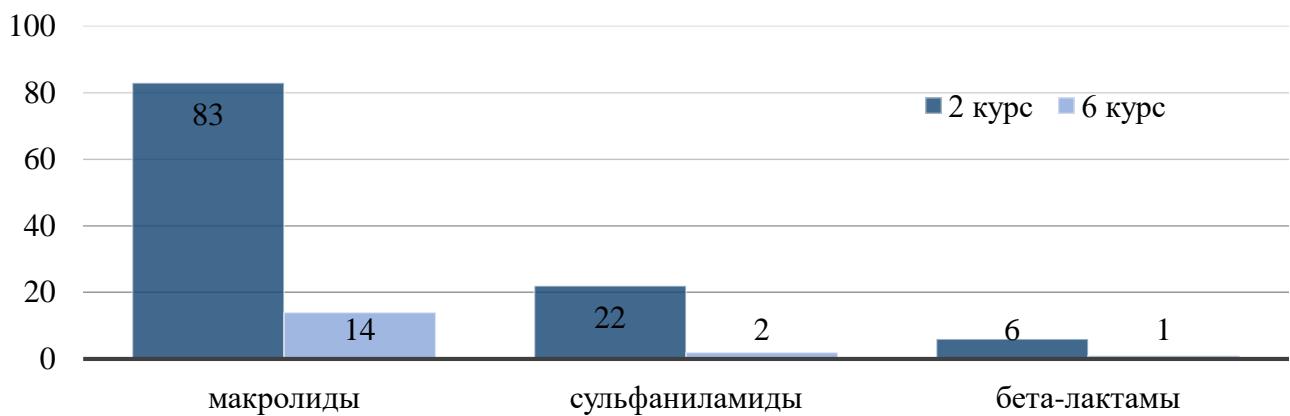


Рис. 4. Ответы на вопрос «Какие препараты используют для лечения урогенитального хламидиоза?»

**Заключение.** Таким образом, в ходе анкетирования среди студентов 2 и 6 курса специальностей «Лечебное дело» и «Педиатрия» Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» был выявлен средний уровень информированности об урогенитальном хламидиозе и его возбудителями.

На вопросы были получены как сходные, так и различные ответы. Особо проблемные задания связаны с источником, методами профилактики и лечения урогенитального хламидиоза, с рядом биологических особенностей *Ch. trachomatis*.

Более информированы об урогенитальном хламидиозе студенты 6 курса, средний процент ответа на заданные вопросы составил 85%.

Для достижения более высокого уровня информированности студентов предлагается выполнять рекомендации:

1. Следует более углублено изучать биологические свойства *Ch. trachomatis* и их взаимодействие с организмом человека.
2. Акцентировать внимание студентов на методах диагностики и лечения урогенитального хламидиоза (согласно клиническим рекомендациям).
3. Необходимо повышать уровень знаний студентов в области профилактики урогенитального хламидиоза.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хламидийная инфекция: клинические рекомендации. – М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2020. – 6 с.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2021. – 222 с.
3. Chen H., Wang L., Zhao L., Luo L, Min S., Wen Y., Lei W., Shu M., Li Z. Alterations of Vaginal Microbiota in Women with Infertility and *Chlamydia trachomatis* Infection // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. –2021. – Vol. 8. – P. 3–11.
4. Haines A., Wesolowski J., Paumet F. *Chlamydia trachomatis* subverts alpha-actinins to stabilize its inclusion // Microbiology Spectrum. – 2023. – Vol. 1. – P. 14–22.
5. Mestrovic T., Ljubin-Sternak S. Molecular mechanisms of *Chlamydia trachomatis* resistance to antimicrobial drugs // Frontiers in Bioscience. – 2018. – Vol. 4. – P. 656–670.
6. Cosse M. M., Hayward R. D., Subtil A. One Face of *Chlamydia trachomatis*: the infectious elementary body // Biology of Chlamydia. – 2018. – Vol. 412. – P. 35–58.
7. Козин В. М., Козина Ю. В., Янковская Н. Н. Дерматологические болезни и инфекции, передаваемые половым путем: учебно-методическое пособие. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2016. – 409 с.
8. Ngajaga, M. D., Perrine S., Connor M. G., Bertolin G., Millau G. A., Subtil A. The development of *Chlamydia trachomatis* requires both host glycolysis and oxidative phosphorylation, but has only a minor effect on these pathways // Journal of Biological Chemistry. – 2022. – Vol. 9. – P. 16–38.
9. Jahnke R., Matthiesen S., Zaech L. M., Finke S., Knittler M. R. *Chlamydia trachomatis* cell-to-cell spread through tunneling nanotubes // Microbiology Spectrum. – 2022. –

Vol. 3. – P. 6–11.

10. Адаскевич В. П. Дерматовенерология. – Витебск: Медицинская литература, 2019. – 376 с.
11. Murray S. M., McKay P. F. *Chlamydia trachomatis*: cell biology, immunology and vaccination // Vaccine. – 2021. – Vol. 22. – P. 2965–2975.
12. Ахадова Г. И., Мардонова С. М., Болиева Г. У. Микробиоценоз влагалища у пациенток с урогенитальным хламидиозом // Мать и дитя. – 2021. – № 4. – С. 5–8.
13. Shetty S., Kouskouti C., Schoen U., Evangelatos N., Vishwanath S., Satyamoorthy K., Kainer F., Brand A. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* genital infections in the era of genomic medicine // Brazilian Journal of Microbiology. – 2021. – Vol. 3. – P. 1327–1339.
14. Taylor-Robinson D. The discovery of *Chlamydia trachomatis* // Sexually Transmitted Infections. – 2017. – Vol. 1. – P. 10–13.

**ВЛАДИМИРОВ Д. О., ШАБЛИНОВА Т. С., ШИРМАНКИНА М. В., БАЛЫКОВА Л. А.**

**НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ  
НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ**

**Аннотация.** Одной из актуальных проблем современной педиатрии остается предикция развития электрической нестабильности миокарда. В статье отражены факторы риска, патогенетический механизм аритмий. Применение доступных неинвазивных методов позволяет своевременно диагностировать электрическую нестабильность сердца у детей. Описаны параметры электрокардиограммы, отражающие процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, позволяющие выявить пациентов из групп риска по развитию жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма.

**Ключевые слова:** электрическая нестабильность миокарда, дети, диагностика, электрокардиография.

**VLADIMIROV D. O., SHABLINOVA T. S., SHIRMANKINA M. V., BALYKOVA L. A.**

**NONINVASIVE METHODS OF DIAGNOSIS OF ELECTRICAL INSTABILITY  
OF THE MYOCARDIUM IN CHILDREN**

**Abstract.** One of the urgent problems of modern pediatrics is the prediction of the development of electrical instability of the myocardium. The article reflects the risk factors, the pathogenetic mechanism of arrhythmias. The use of available non-invasive methods allows timely diagnosis of electrical heart instability in children. The parameters of the electrocardiogram are described, which reflect the processes of depolarization and repolarization of the ventricular myocardium, which make it possible to identify patients at risk for the development of life-threatening cardiac arrhythmias.

**Keywords:** electrical myocardial instability, children, diagnostics, electrocardiography.

**Введение.** Проблема электрической нестабильности миокарда у детей остается одной из самых важных в современной педиатрии. Это связано с необходимостью разработки предикторов развития «злокачественных» нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти (ВСС). Не смотря на отсутствие единого общепринятого определения, большая часть исследователей полагает, что электрическая нестабильность миокарда (ЭНМ) представляет собой стереотипную реакцию на воздействие различных триггерных факторов, заключающуюся в изменении электрофизиологических свойств миокарда, клинически проявляющуюся нарушениями ритма и проводимости, характеризующимся различной степенью риска развития фатальных событий (жизнеугрожающих аритмий) с риском возникновения ВСС [1].

Одним из ключевых аспектов в прогнозировании риска возникновения аритмии является выявление ее этиологических и предрасполагающих факторов. Среди факторов, способствующих развитию ЭНМ и сердечных аритмий, ведущее значение имеют половые и возрастные особенности, нарушения фаз сна и дыхания во сне, (тахипноэ и брадипноэ), лишение сна и синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна. Нарушения обмена веществ, например, дефицит белков и избыток животных жиров в пище, гиперхолестеринемия и дислипидемия, гипергликемия и гипогликемия, а также электролитные нарушения, такие как гипокалиемия, гипокальциемия и гипомагниемия, могут быть факторами риска ЭНМ [2].

Среди заболеваний и патологических состояний, которые могут повысить риск возникновения аритмии, можно выделить острый инфаркт миокарда, острую и хроническую сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, гипертрофию миокарда, сепсис, гипоксию и гипоксемию и др. Немаловажное значение придается лекарственным препаратам, способствующим риску возникновения аритмий. Употребление алкоголя и опийная наркомания также могут повышать риск аритмий [2].

Основополагающий патогенетический механизм ЭНМ сводится к тому, что участки миокарда находятся в разных фазах деполяризации, тогда как в других участках сердца еще не завершилась реполяризация. При неадекватном изменении концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  происходит изменение длительности потенциала действия (ДПД) и периода рефрактерности. Если в соседних отделах миокарда изменения ДПД происходят в противофазе, возникает пространственная гетерогенность рефрактерного периода и формируются условия для запуска механизма reentry. Явление гетерогенности ДПД отражается на электрокардиограмме в форме временной альтернации морфологии зубца Т, пространственной дисперсии интервала QT и других изменений. Таким образом, ЭНМ представляет собой пространственно-временное явление, сопряженное с феноменом электрической неустойчивости [3].

**Цель работы:** провести анализ научных данных об электрокардиографических маркерах ЭНМ.

**Материалы и методы исследования.** Осужденлен анализ современных российских и зарубежных научных работ по причинам, факторам риска, патогенетическим механизмам развития аритмий, применяемости неинвазивных методов диагностики ЭНМ, представленных в научной электронной библиотеке eLibrary и в базах данных PubMed, Scopus.

Ключевыми методами диагностики нарушений ритма сердца и электрических процессов в миокарде остаются поверхностная электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), электрофизиологическое исследование сердца (ЭФИ), ЭКГ высокого разрешения и дисперсионное картирование ЭКГ. Преимуществом данных диагностических методов являются их относительно невысокая

стоимость и неинвазивность [4].

Важно своевременно диагностировать ЭНМ с применением наиболее доступных ЭКГ методов. Следует обращать внимание на признаки наследственных заболеваний, которые могут быть выявлены с помощью поверхностной ЭКГ в 12 отведений и связаны с повышенным риском ВСС [5]. Среди таких заболеваний: каналопатии и некоторые кардиомиопатии [6]. В качестве ЭКГ-предикторов электрической нестабильности в фазе деполяризации выступают: увеличение длительности QRS; фрагментация комплекса QRS и пространственный угол QRS-T >105°, а также выявление поздних потенциалов желудочков (ППЖ) используемых при ХМ-ЭКГ и ЭКГ высокого разрешения [7].

Нестабильность в фазе реполяризации отражают альтернация Т-волны (>45 мкВ), длительность и дисперсия интервала QT, длительность корrigированного интервала QT (интервал QTc), JT; интервал от вершины волны Т ( $T_{peak}$ ) до окончания волны Т ( $T_{end}$ ) отражающий дисперсию реполяризации желудочков (интервал  $T_{peak}-T_{end}$ , соотношение  $T_{pe}/QT$ ).

ЭКГ-маркерами дисфункции вегетативного контроля сердечной деятельности считаются турбулентность и уменьшением индекса замедления сердечного ритма (DC <2,5 мс), а также в роли предикторов могут выступать спектральные и временные параметры вариабельности ритма сердца. Для большинства маркеров ЭНМ приняты международные консенсусы по стандартам измерения и клинической интерпретации. Степень влияния каждого из маркеров зависит от наличия или отсутствия структурной / генетически детерминированной первичной электрической патологии сердца [2; 8].

Интервал QT – один из наиболее значимых параметров ЭКГ, отражающий процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, позволяющий выявить пациентов из групп риска по развитию жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и ВСС [9]. Значение этого показателя зависит от пола, возраста и в большей степени от частоты сердечных сокращений (ЧСС). Поэтому более информативна оценка продолжительности интервала QT с коррекцией на ЧСС (QTc) [10].

Продолжительность интервала QTc более 440 мс не является нормой в любом возрасте. Независимо от причин (первичное или вторичное) удлинение интервала QT во всех случаях отражает ЭНМ и риск развития фатальной аритмии и внезапной сердечной смерти [11]. Согласно европейским рекомендациям по предупреждению ВСС, следует выставлять диагноз синдром удаленного интервала QT при QTc >480 мс (или >460 мс в сочетании с синкопальными состояниями), однако опыт кардиологов России, говорит о том, что исключить заболевание требуется уже при удлинении QTc выше 440 мс [11].

Для определения риска возникновения серьезных нарушений сердечного ритма

используется метод оценки дисперсии интервала QT ( $dQT$ ) – разница между минимальной и максимальной продолжительностью интервала QT в каждом из 12 отведений электрокардиограммы в состоянии покоя. Увеличение  $dQT$  более чем на 60–70 мс, свидетельствует о гетерогенности процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, что повышает риск неблагоприятного исхода [2; 9].

Наличие признаков ранней реполяризации на ЭКГ традиционно считается вариантом нормы, однако в последние годы получены данные ее потенциальной роли в качестве маркера ЭНМ и предиктора аритмий. ЭКГ-синдром характеризуется элевацией точки J (соединение комплекса QRS и сегмента ST) на 0,1 мВ в 2 смежных отведениях. Доступность для анализа и простота выявления ранней реполяризации делают данный показатель удобным для стратификации риска ВСС, однако нужны дальнейшие исследования для определения его предсказательной точности у детей [12].

Дисперсия абсолютного интервала JT ( $JTd$ , мс) – временной показатель, вычисленный как разница между максимальным и минимальным значениями интервала JT в 12 отведениях ЭКГ. Увеличение  $JTd$  (55 мс и более) отражает гетерогенность процессов реполяризации или предрасположенность миокарда желудочков к аритмогенезу [2].

Больший интерес проявляется в последнее время к изучению интервала между вершиной и окончанием Т-волны. Этот интервал отражает трансмуральную дисперсию реполяризации (ТДР), замедление которой является значимым механизмом развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий сердца по механизму reentry. Измерение ТДР может быть использовано для идентификации лиц с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий [13].

В 2018 г. Tse G. и его коллеги провели мета-анализ, который показал связь между интервалом  $T_{peak}-T_{end}$  и отношением  $T_{peak}-T_{end} / QT$  с возможным риском сердечных проблем у пациентов с врожденным удлинением интервала QT. Согласно данным исследования, если значения данных параметров выше нормы, вероятность возникновения сердечных событий значительно увеличивается [14].

В качестве одного из перспективных методов оценки ЭНМ выступает микровольтная альтернация зубца Т (мВАТ), отражающая также нарушения в реполяризации. Альтернация Т-волны представляет собой изменение формы, амплитуды, длительности или полярности зубца Т в последовательных кардиоциклах. В зависимости от возможности достоверного выявления изменений зубца Т альтернации подразделяют на макро- и микроальтернации. Макроальтернации (значения  $>50$  мкВ) оцениваются при проведении статических нагрузочных проб по динамике непрерывно регистрируемой электрокардиограммы. МВАТ (значения в диапазоне до 30 мкВ) – почти незаметное изменение амплитуды зубца Т в

следующих друг за другом комплексах QRST, что невозможно визуально выявить на стандартной ЭКГ. Микроальтернации зубца Т стало возможным определить только с момента широкого использования цифровой ЭКГ и микропроцессорной обработки данных [15].

К числу ЭКГ-предикторов ЭНМ можно отнести удлинение QRS, так как данный параметр связан с риском ВСС. По данным исследования Kurl S. et al. [7], увеличение длительности QRS на каждые 27 мс сопровождается повышением риска ВСС на 27%. В то же время удлинение QRS является неспецифичным маркером ВСС, поскольку может характеризовать общий риск смертности, что указывает на целесообразность использования данного показателя для стратификации риска ВСС совместно с другими критериями [6].

Более информативным критерием стратификации риска ВСС представляется фрагментация комплекса QRS, которая, как предполагается, обусловлена фиброзными и/или рубцовыми изменениями миокарда. В окрестности данных зон формируются пограничные слои с замедленной скоростью проводимости возбуждения. На ЭКГ это проявляется в виде коротких спайков длительностью менее 25 мс на зубцах Q, R или S. Если обычный электрокардиограф еще зафиксирует расщепление вершины R-зубца, то спайки на фронтах Q, R, S останутся незамеченными. На цифровой ЭКГ фиксируется достаточное количество отсчетов ЭКГ, позволяющее с помощью высших производных идентифицировать спайки frQRS [16].

В качестве маркера ЭНМ выступает и пространственный угол QRS-T. Так, угол QRS-T находится в пределах 0–60 ° при здоровом миокарде. Чем выше степень гетерогенности потенциала действия при переходе от фазы деполяризации к фазе реполяризации, тем выше значение угла QRS-T. Пороговое значение QRS-T >105° считается строгим и независимым маркером общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и ВСС [17].

Сегодня одной из самых важных задач в области неинвазивной электрокардиологии является раннее выявление ЭНМ, которая лежит в основе аритмогенных механизмов ВСС, а также прогнозирование развития потенциально опасных аритмий. Неинвазивное выявление этого субстрата стало возможным благодаря методу ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР). Суть метода заключается в анализе низкоамплитудных, высокочастотных сигналов в конце комплекса QRS – поздних потенциалов желудочков (ППЖ). Они отражают замедленную, фрагментированную активность, возникающую в неоднородно измененном миокарде, где участки поврежденных миофибрилл перемежаются с фиброзной тканью. Для определения наличия ППЖ проводится статистическая обработка комплекса QRS с использованием временного (time domain) анализа (метод Симсона). Считается, что в основе электрофизиологического феномена ППЖ лежит механизм microreentry в участках с локальной задержкой проведения возбуждения различного происхождения: зона ишемии

миокарда, воспалительные или склерозированные участки миокарда, местные нарушения электролитного баланса, активация симпатических влияний и др. [18].

Оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) – метод стратификации риска ВСС, позволяющий количественно охарактеризовать влияние вегетативной нервной системы (ВНС) на функцию синусового узла. Повышение активности тонуса симпатического отдела ВНС сопровождается увеличением ЧСС. В свою очередь прогressiveное увеличение ЧСС способствует снижению ВСР, что является предиктором аритмогенных событий [15].

Временной анализ основан на расчете значений выделенного количества R-R интервалов, частотный – на разделении обрабатываемой выборки R-R интервалов с помощью преобразования на частотные спектры разной плотности. Наиболее часто используемые временные показатели, определяемые из межинтервальных различий, включают SDNN – стандартное отклонение всех NN интервалов, SDANN – стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи, RMSSD – квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами, NN50 – количество случаев, в которых разница между длительностью последовательных NN, превышает 50 мс, pNN50 – пропорция интервалов между смежными NN, превосходящих 50 мс, к общему количеству NN интервалов в записи. Все эти показатели отражают быстрые высокочастотные колебания в структуре ВСР и высоко коррелируют с вероятностью аритмических событий и ВСС [11].

**Заключение.** ЭНМ на сегодняшний день остается серьезной проблемой не только для пациентов с уже имеющейся кардиальной патологией, но и для относительно здоровых лиц. В связи с этим разработка и внедрение в клиническую практику предикторов риска ЭНМ является важной задачей, для решения которой могут использоваться неинвазивные методы диагностики.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гришаев С. Л. Электрическая нестабильность миокарда: причина, диагностика, лечение. – СПб.: Издательство ООО «Агентство ВиТ-Принт», 2011. – 128 с.
2. Лышова О. В., Бородин Н. В., Смольянинов С. В. Диагностика и коррекция электрической нестабильности миокарда при артериальной гипертензии и синдроме обструктивного апноэ-гипопноэ сна: методические рекомендации. – Воронеж: ЦНТИ, 2017. – 26 с.
3. Мрочек А. Г., Вайханская Т. Г., Фролов А. В., Воробьев А. П., Мельникова О. П., Гуль Л. М., Сидоренко И. В., Боровкова Л. В. Идентификация электрокардиографических предикторов электрической нестабильности миокарда //

Евразийский кардиологический журнал. – 2011. – № 1. – С. 21–27.

4. Abdelghani S. A., Rosenthal T. M., Morin D. P. Surface Electrocardiogram Predictors of Sudden Cardiac Arrest // Ochsner J. – 2016. – Vol. 16 (3). – P. 280–289.
5. Narayanan K., Chugh S. S. The 12-lead electrocardiogram and risk of sudden death: current utility and future prospects // Europace. – 2015. – Vol. 17, Suppl. 2. – P. 7–13.
6. Никифоров В. С., Метко К. В. Электрокардиографические предикторы внезапной сердечной смерти // Consilium Medicum. – 2018. – № 20 (5). – С. 29–33.
7. Kurl S., Mäkkitalo T. H., Rautaharju P., Kiviniemi V., Laukkanen J. A. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men // Circulation. – 2012. – Vol. 125 (21). – P. 2588–2594.
8. Pietrasik G., Zaręba W. QRS fragmentation: diagnostics and prognostic significance // Cardiol. J. – 2012. – Vol. 19 (2). – P. 114–121.
9. Мельникова И. Ю., Токарева Ю. А. Индекс «электрической добротности сердца» позволяет спрогнозировать степень риска фатальных кардиогенных состояний у детей и подростков // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2021. – № 185 (1). – С. 150–154.
10. Пилюк Т. М., Пристром А. М. Электрическая нестабильность миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса // Лечебное дело. – 2022. – № 2 (81). – С. 34–39.
11. Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование. – 4-е изд. – М.: Медпрактика-М, 2017. – 504 с.
12. Ali A., Butt N., Sheikh A. S. Early repolarization syndrome: a cause of sudden cardiac death // World J. Cardiol. – 2015. – Vol. 7 (8). – P. 466–475.
13. Ostman-Smith I., Wettrell G., Keeton B. Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 1160–1167.
14. Tse G., Gong M., Meng L., Wong C. W., Georgopoulos S., Bazoukis G., Wong M. C. S., Letsas K. P., Vassiliou V. S., Xia Y., Baranchuk A. M., Yan G. X., Liu T. Meta-analysis of  $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}}$  and  $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}} / QT$  ratio for risk stratification in congenital long QT syndrome // J. Electrocardiol. – 2018. – Vol. 51 (3). – P. 396–401.
15. Шубик Ю. В., Тихоненко В. М. Холтеровское мониторирование при аритмиях. – СПб.: Невский ракурс, 2019. – 432 с.
16. Gong B., Li Z. Total mortality, major adverse cardiac events, and echocardiographic-derived cardiac parameters with fragmented QRS complex // Ann. Noninvasive Electrocardiol. – 2016. – Vol. 21 (4). – P. 404–412.
17. Hnatkova K., Seegers J., Earthel P., Novotny T., Smetana P. Clinical value of different

QRS-T angle expression // Europace. – 2018. – Vol. 20 (18). – P. 1352–1361.

18. Savelieva I. V., Merkulova I. N., Strazhesko I. D. The relationship of late ventricular potentials with the nature of the lesion of the coronary bed and the contractile function of the left ventricle according to coronary ventriculography in patients with coronary artery disease // Cardiology. – 2013. – Vol. 14. – P. 23–27.

**УСТИН М. А., ЗОРЬКИН М. В., ДАВЫДОВА Е. А., КУРЫНОВ П. А.**  
**ВЛИЯНИЕ АНАПРИЛИНА И КАРДИОКСИПИНА НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС**  
**С МЕДИКАМЕНТОЗНЫМ ГИПЕРТИРЕОЗОМ И АНЕМИЕЙ**  
**В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ»**

**Аннотация.** На модели сочетания железодефицитной анемии и гипертиреоза исследовано влияние анаприлина и его комбинации с кардиоксипином (3-оксипиридина хлоридом) на двигательно-поведенческие реакции белых крыс. Показано, что введение анаприлина снижает горизонтальную и вертикальную двигательную активность и исследовательскую активность. Дополнительное применение кардиоксипина предотвращает это снижение.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, гипертиреоз, двигательная активность, анаприлин, кардиоксипин.

**USTIN M. A., ZORKIN M. V., DAVYDOVA E. A., KURYNOV P. A.**  
**THE EFFECT OF ANAPRILIN AND CARDIOXYPINE ON THE BEHAVIOR OF RATS**  
**WITH DRUG-INDUCED HYPERTHYROIDISM AND ANEMIA**  
**IN THE "OPEN FIELD" TEST**

**Abstract.** The effect of anaprilin and its combination with cardioxypine (3-oxypridine chloride) on the motor-behavioral reactions of white rats was studied using the model of combination of iron deficiency anemia and hyperthyroidism. It has been shown that the administration of anaprilin reduces horizontal and vertical motor activity and research activity. The additional use of cardioxypine prevents this decrease.

**Keywords:** iron deficiency anemia, hyperthyroidism, motor activity, anaprilin, cardioxypine.

**Введение.** В последние десятилетия особое внимание клиницистов и исследователей привлекает поиск эффективных методов коррекции сочетанной патологии. Нарушение функции щитовидной железы является одной из наиболее распространенных эндокринных заболеваний [1]. При этом ряд исследователей обращает внимание на нарушение обмена железа и частое развитие анемий различного генеза у пациентов как с гипо-, так и с гипертиреозом [2; 3]. Основное внимание при постановке экспериментов и в клинических исследованиях вполне обоснованно обращается на оценку функции сердечно-сосудистой системы. Ранее было показано, что в условиях сочетания анемии и гипертиреоза наблюдается достоверное снижение показателей вариабельности сердечного ритма, но введение анаприлина не предотвращает это изменение [4].

В настоящее время как дополнительные критерии эффективности лечения как медикаментозного, так и хирургического используются показатели качества жизни [5; 6], которые не всегда напрямую коррелируют с клиническими данными, а при высоком уровне тревожности пациентов оказывают негативное влияние на сердце. В экспериментальных же исследованиях условным аналогом служат данные двигательной активности животных, оцениваемые в специальных поведенческих тестах, в качестве одного из которых используется тест «Открытое поле» [7; 8].

**Цель работы:** исследование влияния сочетания медикаментозного гипертиреоза и железодефицитной анемии на двигательно-поведенческие реакции белых крыс в teste «Открытое поле» и их изменение на фоне введения анаприлина и кардиоксипина.

**Материалы и методы.** Исследования проведены в учебном виварии Медицинского института МГУ им. Н. П. Огарева. Железодефицитная анемия моделировалась на белых беспородных неполовозрелых крысах в течение 10 суток по методу Дыгай А. М. с соавт. с соблюдением правил работ на экспериментальных животных [9]. Гипертиреоз достигался путем введения зондовым способом L-тироксина (50 мкг/кг) с 11 по 20 сутки эксперимента. В контрольную группу вошли животные, не получавшие каких-либо других лекарственных препаратов. Опытную группу 1 составили животные, получавшие с 11 по 20 сутки анаприлин (10 мг/кг). Опытную группу 2 составили животные, получавшие анаприлин в вышеуказанной дозе и кардиоксипин (3-оксипиридина гидрохлорид) (5 мг/кг) внутримышечно с 11 по 20 сутки эксперимента.

На 21 сутки оценивались двигательно-поведенческие реакции в teste «Открытое поле» по стандартной методике. Продолжительность опыта для каждой отдельной крысы составила 15 минут.

Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента,  $\chi^2$ , критерия Фишера. Вычисления выполнялись в приложении Excel.

**Результаты.** В контрольной группе регистрировалось увеличение горизонтальной двигательной активности животных (табл. 1). Введение анаприлина привело к снижению горизонтальной активности животных в основной группе 1 за первые 5 минут наблюдения на 47%, с 6 по 10 минуту – на 31% и с 11 по 15 минуту – на 62% по сравнению с показателями контрольной группы. В целом за 10 минут наблюдения снижение составило 42%, за 15 минут – 46%. Дополнительное применение кардиоксипина в основной группе 2 не только предотвратило это снижение, но и позволило достоверно увеличить количество пересекаемых клеток (рис. 1). При этом доля животных, не проявляющих двигательной горизонтальной активности в динамике теста, достоверно не отличалась в сравниваемых группах.

Таблица 1

**Влияние анаприлина и кардиоксипина на показатели горизонтальной активности белых крыс в teste «Открытое поле» (клетки) ( $M \pm m$ )**

Условия эксперимента	n	за 1-5 мин	за 6-10 мин	за 11-15 мин	За 10 мин всего	за 15 мин, всего
Интактная группа	10	35,50±1,95	3,60±0,65*#Δ	6,00±1,11*	39,1±2,36*#	45,1±2,41*#
Контрольная группа	10	38,20±3,27	15,40±3,59*	14,00±3,57*	53,60±4,63*	67,60±5,82*
Опытная группа 1	15	20,40±4,12*#	10,60±2,14*	5,27±0,76#	31,00±5,37#	36,27±5,18#
Опытная группа 2	10	51,70±4,78*#Δ	30,30±4,00*#Δ	4,60±1,22#	82,10±4,01*#Δ	86,70±4,72*#Δ

Примечания: достоверность различий  $p < 0,05$  с данными интактной группы – \*; с данными контрольной группы – #, с данными основной группы 1 – Δ.

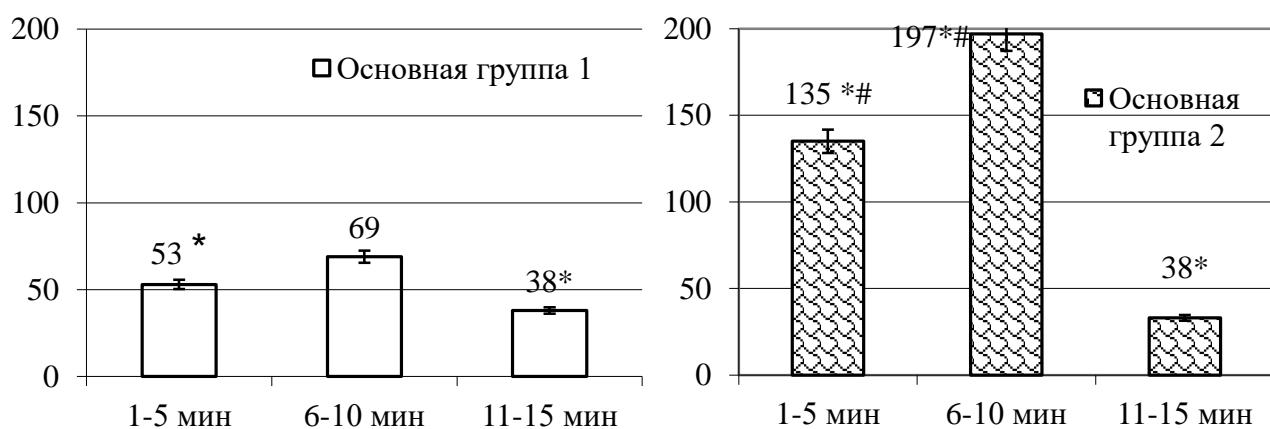


Рис. 1. Динамика количества клеток в teste «Открытое поле» (в % к контрольной группе).

Примечания: достоверность различий  $p < 0,05$  с данными контрольной группы – \*, с данными опытной группы 1 – #.

Сходная картина наблюдалась при оценке вертикальной активности животных, критерием которой было количество свободных и пристеночных стоек. Количество свободных стоек в опытной группе 1 снизилось с  $5,40 \pm 0,67$  до  $1,47 \pm 0,42$  за 10 минут наблюдения ( $p < 0,05$ ) и с  $7,30 \pm 0,92$  до  $1,60 \pm 0,46$  ( $p < 0,05$ ) за весь период наблюдения. Кроме этого наблюдался достоверный рост количества животных, вообще не делавших свободные стойки. Так, если в контрольной серии за первые 5 минут наблюдения стойки делали все животные, в 1-й опытной серии количество животных, не совершивших свободные стойки, составило 7 из 15 ( $p < 0,05$ ). Количество животных, не делавших свободные стойки, за весь

период наблюдения в опытной группе 1 также возрастало по сравнению с контролем (с 0 из 10 до 6 из 15, по критерию  $\chi^2=5,26$ ,  $p=0,0337$ ).

В опытной группе 2 наблюдался рост вертикальной активности: количество свободных стоек возросло за 1-5 минуты с  $0,733\pm0,206$  до  $4,30\pm0,65$  ( $p <0,05$ ), за 10 минут – с  $1,47\pm0,42$  до  $5,80\pm0,83$  ( $p <0,05$ ) и за 15 минут – с  $1,60\pm0,46$  до  $6,40\pm0,86$  ( $p <0,05$ ) (рис. 2). В опытной группе 2 количество животных, не совершивших свободные стойки, достоверно уменьшалось по сравнению с опытной группой 1. За первые 5 минут и, соответственно, за весь период наблюдения все животные делали свободные стойки ( $p <0,05$ ).

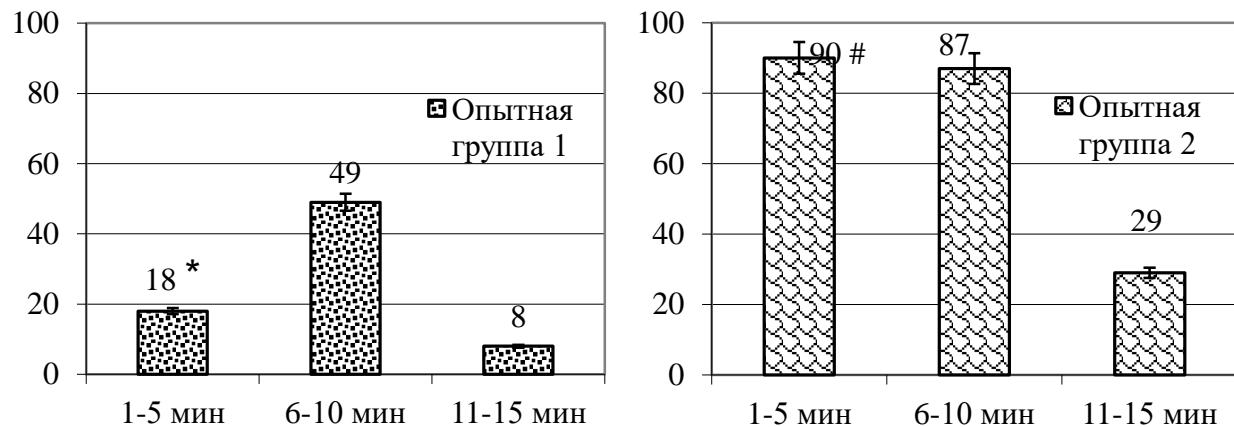


Рис. 2. Динамика количества свободных стоек в тесте «Открытое поле»

(в % к контрольной группе).

Примечания: достоверность различий  $p <0,05$  с данными контрольной группы – \*, с данными опытной группы 1 – #.

По количеству животных, не совершивших пристеночные стойки, наблюдалась достоверная разница между показателями интактной (2 из 10) и контрольной групп (8 из 10) на 11-15 минутах наблюдения ( $p <0,05$ ). В опытной группе 1 показатели достоверно не отличались от контроля. В опытной группе 2 число животных, не совершивших пристеночные стойки, достоверно снижалось по сравнению с показателями контрольной группы на 6-10 минуте с 6 из 10 до 1 из 10 и на 11-15 минуте с 8 из 10 до 2 из 10 ( $p <0,05$ ). При этом количество пристеночных стоек в опытной группе 2 увеличилось по сравнению с опытной группой 1 за 1-5 минуты в 3,7 раза ( $p <0,01$ ), за 6-10 минуты – в 4,4 раза ( $p <0,05$ ). За весь период наблюдения рост показателя составил 3,5 раза ( $p <0,05$ ).

Количество обследованных норок отражает исследовательскую активность животных в тесте «Открытое поле». В контрольной группе животных наблюдалось достоверное сокращение исследовательской активности подопытных крыс за 10 минут наблюдения на 36% ( $p <0,05$ ) и за 15 минут – на 37% ( $p <0,05$ ) по сравнению с данными интактных животных. Исследовательская активность в опытной группе 1 не отличалась от показателей контроля,

оставаясь ниже данных интактной группы на 43,5% уже на 1-5 минутах и на 32% за весь период наблюдения ( $p <0,05$ ). В опытной группе 2 наблюдался достоверный рост показателя и на 90,4% за весь период наблюдения, причем наиболее выраженным он был на 1-5 минутах (с  $5,60\pm0,57$  до  $10,40\pm1,95$ ,  $p <0,05$ ) и на 6-10 минутах (с  $2,70\pm0,64$  по  $5,70\pm0,56$ , ( $p <0,05$ ), достигнув при этом уровня интактной группы, а на 6-10 минуте даже достоверно превысив его в 2,1 раза (рис. 3).

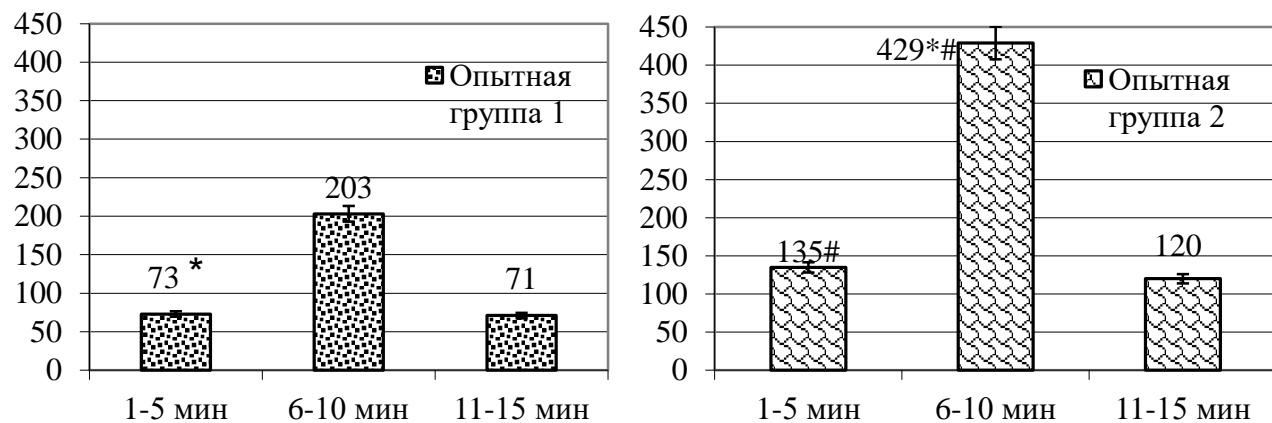


Рис. 3. Динамика количества исследованных норок в тесте «Открытое поле»  
(в % к контрольной группе).

Примечания: достоверность различий  $p <0,05$  с данными контрольной группы – \*, с данными опытной группы 1 – #.

По количеству выходов в центр опытная группа 1 ( $2,20\pm0,40$ ) и опытная группа 2 ( $2,73\pm0,61$ ) достоверно превышали показатель контроля ( $0,40\pm0,16$ ,  $p <0,05$ ).

Отражением тревожности животных в тесте «Открытое поле» являются количество оставленных меток и продолжительность груминга (табл. 2).

Таблица 2

#### Динамика продолжительности груминга в тесте «Открытое поле» (в секундах) ( $M\pm m$ )

Условия эксперимента	за 1-5 мин	за 6-10 мин	за 11-15 мин	за 10 мин всего	за 15 мин всего
Интактная группа	$5,8\pm2,4$	$12,88\pm4,53$	$2,0\pm1,3$	$18,6\pm5,2$	$20,6\pm4,6$
Контрольная группа	$13,9\pm3,2$	$20,9\pm4,5$	$1,38\pm1,12$	$34,8\pm2,9$	$36,1\pm3,0$
Опытная группа 1	$4,25\pm1,5\#$	$13,4\pm3,3$	$4,88\pm1,81$	$16,13\pm4,24\#$	$22,5\pm4,1\#$
Опытная группа 2	$11,7\pm2,4$	$7,1\pm3,1\#$	$7,25\pm2,59$	$18,9\pm19\#$	$26,1\pm3,6\#$

Примечания: достоверность различий  $p <0,05$  с данными интактной группы – \*; с данными контрольной группы – #, с данными основной группы 1 – Δ.

По количеству оставленных меток сравниваемые группы не отличались. Продолжительность груминга в опытной группе 1 была достоверно меньше контроля за 1-5 минуты наблюдения, в опытной группе 2 – за 6-10 минуты. За 10 минут наблюдения показатель был меньше данных контроля в опытной группе 1 на 55%, в опытной группе 2 – на 46%, за 15 минут наблюдения – на 48% и 30% соответственно.

**Заключение.** Введение анаприлина в условиях моделирования сочетания медикаментозного гипертиреоза и железодефицитной анемии снижало уровень тревожности крыс в teste «Открытое поле», о чем свидетельствует сокращение продолжительности груминга. Но при этом наблюдалось достоверное снижению двигательной и исследовательской активности животных. Комбинированное применение анаприлина и кардиоксипина позволило увеличить показатели горизонтальной и вертикальной двигательной активности, повысить исследовательскую активность животных в teste «Открытое поле» на всех периодах наблюдения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dorgalaleh A., Mahmoodi M., Varmaghani B. et al. Effect of thyroiddysfunctions on blood cell count and red blood cell indice // Iran J. Ped. Hematol. Oncol. – 2013. – Vol. 3. – P. 73–77.
2. M’Rabet-Bensalah K., Aubert C. E., Coslovsky M. Thyroid dysfunction and anaemia in a large population-based study // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2016. – Vol. 84. – P. 627–631.
3. Szczepanek-Parulska E., Hernik A., Ruchała M. Anemia in thyroid diseases // Polish Archives of Internal Medicine. – 2017. – Vol. 127 (5). – P. 352–360.
4. Устин М. А., Зорькина А. В. Влияние кардиоксипина на некоторые показатели вариабельности сердечного ритма на фоне моделирования железодефицитного состояния и гипертиреоза // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S6. – С. 16.
5. Новик А. А., Ионова Т. И., Калядина С. А., Никитина Т. П., Федоренко Д. А., Курбатова К. А. Методологические стандарты разработки новых инструментов оценки симптомов в клинической медицине // Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. – 2010. – Т. 16, № 15-16. – С. 6–11.
6. Скачко Т. В., Животов В. А., Ветшев П. С. Оценка качества жизни больных с заболеваниями щитовидной железы с синдромом тиреотоксикоза, как критерий эффективности хирургического лечения // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 20–24.
7. Судаков С. К., Назарова Г. А., Алексеева Е. В., Башкатова В. Г. Определение уровня

- тревожности у крыс в тестах «открытое поле», «крестообразный приподнятый лабиринт» и тесте Фогеля // Бюл. эксп. биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 3. – С. 268–270.
8. Пермяков А. А., Елисеева Е. В., Юдицкий А. Д., Исакова Л. С. Поведенческие реакции у экспериментальных животных с различной прогностической устойчивостью к стрессу в teste «открытое поле» // Вестник Удмуртского университета. Биология. Науки о земле. – 2013. – Вып. 3. – С. 83–90.
9. Дыгай А. М., Удут Е. В., Бурмина Я. В., Сотникова Л. С., Мирошниченко Л. А., Симанина Е. В., Зюзьков Г. Н., Жданов В. В., Удут В. В., Минакова М. Ю. Способ моделирования железодефицитной анемии: патент РФ на изобретение № 2553344 [Электронный ресурс] // Бюл. № 16. – 10.06.2015. – Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2553344C1/ru> (дата обращения 15.05.2023).