

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

В.Г. Арсентьев — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург).

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

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

Д. Венто — доцент (Италия).

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

V.G. Arsenteyev — Prof., MD, PhD (medicine). Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПЕДИАТР

Pediatrician (St. Petersburg)

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850 (Print)

ISSN 2587-6252 (Online)

Key title: *Pediatr* (Saint Petersburg)

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

Выходит 6 раз в год.

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ.

Журнал находится в открытом доступе (Open Access).

Учредитель и Издатель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2)

16+

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-89822 от 05.08.2025.

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

Выпускающий редактор: Барышева А.Ю.

Технический редактор: Барышева А.Ю.

Корректор: Островик С.Ю.

Верстка: Попова Я.В.

Адрес редакции: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Тел./факс: (812) 295-31-55. E-mail: scrcenter@mail.ru, lt2007@inbox.ru.

Статьи направлять по адресу: scrcenter@mail.ru

Address for correspondence: 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia. Tel/Fax: (812) 295-31-55, scrcenter@mail.ru

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 16.

Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Заказ 97.

Дата выхода 17.02.2026.

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

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

* Постановление Правительства РФ от 20.03.2021 г. № 426, вступившее в силу с 01.08.2021, об изменениях, которые вносятся в акты Правительства РФ: 1. в положении о присуждении ученых степеней, утвержденном постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. «О порядке присуждения ученых степеней» ...а) пункт 11 дополнить абзацами следующего содержания: «К публикациям, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, в рецензируемых изданиях приравниваются публикации ... в научных изданиях, индексируемых в наукометрической базе данных Russian Science Citation Index (RSCI)».

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

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

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

А. Гром — профессор, отделение ревматологии Детского госпиталя (Цинцинати, США).

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

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

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

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

Н.Р. Карелина — доктор медицинских наук, профессор, ЧОУВО СПбМСИ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

И.Г. Солдатова — доктор медицинских наук, профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

N.R. Karelina — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg Medical and Social Institute (Saint Petersburg, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- Д.О. Иванов, Г.Н. Чумакова, А.С. Панченко, Е.Н. Балашова, Е.В. Бем, М.И. Леваднева, И.В. Мызникова, С.Е. Павлова, Л.А. Романова, Л.А. Федорова, Т.В. Белоусова, И.В. Солодкова
Кровоизлияние в кожу у новорожденного. Проект клинических рекомендаций для обсуждения специалистами неонатологами и педиатрами. 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Ю.С. Александрович, Д.А. Темирова, Д.О. Иванов, Д.А. Лебедев
Особенности течения и тактики интенсивной терапии респираторного дистресса у недоношенных новорожденных 15
- А.А. Мавлиханова, В.А. Катаев, Т.Р. Гизатуллин, В.Н. Цыган
Влияние экзогенного ганглиозида GM1 на экспрессию апоптотических генов в гиппокампе на модели хронической алкогольной интоксикации. 25
- А.Г. Веселов, В.В. Набоков, О.Н. Васильева, Е.В. Терехина, Н.А. Веселова
Варианты патологических изменений стоп у детей с синдромом Клиппеля–Треноне различной степени тяжести 33
- Н.С. Деданишвили, С.С. Пюрвеев, А.А. Лебедев, А.Г. Васильев, П.Д. Шабанов, Д.А. Лебедев
Антиаддиктивный потенциал двойного агониста инкретиновых рецепторов тирзепатида в тесте на эмоциональное переключение, вызванное внутримозговой самостимуляцией 44
- М.И. Музыкин, А.К. Иорданишвили
Кальциевые и фтористые средства гигиены в реминерализации эмали зубов у молодых и пожилых людей 56
- К.М. Комиссарчик, Л.В. Митенкова, Л.И. Халилова, А.В. Шигабулинов
Влияние упражнений с темпоритмической структурой движений на развитие координационных способностей у детей младшего школьного возраста 62

ОБЗОРЫ

- П.О. Ляжьев, М.Ю. Фомина
Электронейромиография в педиатрической практике (обзор литературы) 70
- В.А. Кашуро, В.К. Козлов, Е.Г. Батоцыренова, А.Г. Васильев, Т.Г. Невзорова, Л.А. Литвиненко, Н.В. Кузьмина
Принципы функционирования системы метаболизма иммунотоксикантов. Часть 2: вторая и третья фазы биотрансформации 79
- К.И. Пелих, Е.А. Кашина, И.М. Каганцов
Клапан задней уретры у детей. Обзор литературы. 100

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- С.Н. Дроздова, М.Е. Балакина, Е.А. Корниенко, Е.Л. Моисейкова
Гепатобилиарный и панкреатический аскаридоз. Клинический случай рецидивирующего панкреатита паразитарного происхождения у ребенка. 111

ИСТОРИЯ

- И.П. Мавиди, К.Т. Абдулагаева, Д.И. Василевский, В.М. Лазарев
Вильгельм Конрад Рентген: человек, который увидел невидимое. К 180-летию со дня рождения и 130-летию открытия рентгеновских лучей. 119

CONTENTS

EDITORIAL

- D.O. Ivanov, G.N. Chumakova, A.S. Panchenko, E.N. Balashova, E.V. Bem, M.I. Levadnaya, I.V. Myznikova, S.E. Pavlova, L.A. Romanova, L.A. Fedorova, T.V. Belousova, I.V. Solodkova*
Hemorrhage in the skin of a newborn. Draft clinical recommendations
for discussion by neonatologists and pediatricians 5

ORIGINAL STUDIES

- Yu.S. Aleksandrovich, J.A. Temirova, D.O. Ivanov, D.A. Lebedev*
Respiratory distress in preterm newborns: clinical features and intensive care tactics 15
- A.A. Mavlikhanova, V.A. Kataev, T.R. Gizatullin, V.N. Tsygan*
The effect of exogenous ganglioside GM1 on the expression of apoptotic genes in the hippocampus
in a model of chronic alcohol intoxication 25
- A.G. Veselov, V.V. Nabokov, O.N. Vasilieva, E.V. Terekhina, N.A. Veselova*
Variants of pathological changes of feet in children with Klippel–Trenaunay syndrome 33
- N.S. Dedanishvili, S.S. Pyurveev, A.A. Lebedev, A.G. Vasiliev, P.D. Shabanov, D.A. Lebedev*
Anti-addictive potential of the dual incretin receptor agonist tirzepatide in a model of emotional
overeating induced by intracranial self-stimulation 44
- M.I. Muzikin, A.K. Iordanishvili*
Calcium and fluoride hygiene products in remineralization of teeth enamel of young and elderly people 56
- K.M. Komissarchik, L.V. Mitenkova, L.I. Khalilova, A.V. Shigabudinov*
The influence of exercises with a temporal structure of movements on the development of coordination abilities
in primary school children 62

REVIEWS

- P.O. Liazhev, M.Yu. Fomina*
Electroneuromyography in pediatric practice (literature review) 70
- V.A. Kashuro, V.K. Kozlov, E.G. Batotsyrenova, A.G. Vasiliev, T.G. Nevzorova, L.A. Litvinenko, N.V. Kuzmina*
Principles of functioning of the immunotoxicant metabolism system.
Part 2: the second and third phases of biotransformation 79
- K.I. Pelikh, E.A. Kashina, I.M. Kagantsov*
Posterior urethral valves in children. Literature review 100

CLINICAL OBSERVATION

- S.N. Drozdova, M.E. Balakina, E.A. Kornienko, E.L. Moiseikova*
Hepatobiliary and pancreatic ascariasis. A clinical case of recurrent pancreatitis of parasitic origin in a child 111

HISTORY

- I.P. Mavidi, K.T. Abdulagaeva, D.I. Vasilevsky, V.M. Lazarev*
Wilhelm Conrad Röntgen: the man who saw the invisible. On the 180th anniversary of his birth
and the 130th anniversary of the discovery of X-rays 119

Кровоизлияние в кожу у новорожденного

Проект клинических рекомендаций для обсуждения специалистами неонатологами и педиатрами

Д.О. Иванов¹, Г.Н. Чумакова¹, А.С. Панченко¹, Е.Н. Балашова², Е.В. Бем¹,
М.И. Леваднева¹, И.В. Мызникова¹, С.Е. Павлова¹, Л.А. Романова¹, Л.А. Федорова¹,
Т.В. Белоусова³, И.В. Солодкова¹

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

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

³ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Система гемостаза новорожденных носит название «гемостаз развития» и играет важную роль в адаптации новорожденного ребенка к условиям внеутробной среды. Кровоизлияния у новорожденных возникают как при повреждении отдельных звеньев системы гемостаза (сосудов, тромбоцитов, факторов коагуляции), так и при их сочетании. Частота кожного геморрагического синдрома новорожденных составляет от 15,0 до 24,9% в отделениях новорожденных родовспомогательных учреждений. Кожный геморрагический синдром по типу нарушений гемостаза подразделяется на микроциркуляторный, гематомный и смешанный типы. Этиопатогенетическая классификация выделяет нарушения со стороны тромбоцитов (качественные и количественные) и нарушения свертываемости крови, которые могут быть связаны с образованием гематом и кровоподтеков, возможно сочетание этих двух факторов. Кожный геморрагический синдром может протекать как изолированный или сопровождаться другими проявлениями геморрагического синдрома, такими как желудочно-кишечные кровотечения, внутричерепные кровоизлияния, ретинальные кровотечения, кровоизлияния в надпочечники и др. При обследовании ребенка с кровоизлиянием в кожу необходимо провести тщательный осмотр, собрать наследственный и перинатальный анамнезы, выполнить общий анализ крови и коагулограмму, нейросонографию и ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и надпочечников для исключения внутренних кровотечений, провести осмотр окулиста для исключения ретинальных кровоизлияний. Местное лечение кровоизлияний в кожу не проводится. Если выявлены расстройства системы гемостаза, то проводится коррекция этих нарушений, которые привели к развитию кожного геморрагического синдрома.

Ключевые слова: кровоизлияние в кожу, новорожденные, кожный геморрагический синдром новорожденных, нарушения системы гемостаза новорожденных, петехии

Как цитировать

Иванов Д.О., Чумакова Г.Н., Панченко А.С., Балашова Е.Н., Бем Е.В., Леваднева М.И., Мызникова И.В., Павлова С.Е., Романова Л.А., Федорова Л.А., Белоусова Т.В., Солодкова И.В. Кровоизлияние в кожу у новорожденного. Проект клинических рекомендаций для обсуждения специалистами неонатологами и педиатрами. *Педиатр*. 2025;16(5):5–14. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.82.67.001>.

Hemorrhage in the skin of a newborn

Draft clinical recommendations for discussion by neonatologists and pediatricians

Dmitry O. Ivanov¹, Galina N. Chumakova¹, Alexandra S. Panchenko¹, Ekaterina N. Balashova², Elena V. Bem¹, Marina I. Levadneva¹, Irina V. Myznikova¹, Svetlana E. Pavlova¹, Larisa A. Romanova¹, Larisa A. Fedorova¹, Tamara V. Belousova³, Irina V. Solodkova¹

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

² National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The hemostasis system of newborns is called “developmental hemostasis” and plays an important role in the adaptation of a newborn child to the conditions of the extrauterine environment. Hemorrhages in newborns occur both when individual parts of the hemostasis system (vessels, platelets, coagulation factors) are damaged, and when they are combined. The incidence of cutaneous hemorrhagic syndrome of newborns ranges from 15.0 to 24.9% in neonatal departments of obstetric institutions. According to the type of hemostatic disorders, cutaneous hemorrhagic syndrome is divided into microcirculatory, hematoma and mixed types. The etiopathogenetic classification identifies platelet disorders (qualitative and quantitative) and blood clotting disorders that may be associated with the formation of hematomas and bruises, a combination of these two factors is possible. Cutaneous hemorrhagic syndrome can occur as an isolated one or be accompanied by other manifestations of hemorrhagic syndrome, such as gastrointestinal bleeding, intracranial hemorrhages, retinal bleeding, adrenal hemorrhages, etc. When examining a child with a skin hemorrhage, it is necessary to conduct a thorough examination, collect a hereditary and perinatal anamnesis, perform a general blood test and coagulogram, neurosonography and ultrasound examination of the abdominal cavity, kidneys and adrenal glands to exclude internal bleeding, conduct an oculist examination to exclude retinal hemorrhages. Local treatment of hemorrhages in the skin is not carried out, if disorders of the hemostasis system are detected, then correction of these disorders is carried out, which led to the development of cutaneous hemorrhagic syndrome.

Keywords: skin hemorrhage, newborns, cutaneous hemorrhagic syndrome of newborns, disorders of the hemostasis system of newborns, petechiae

To cite this article

Ivanov D.O., Chumakova G.N., Panchenko A.S., Balashova E.N., Bem E.V., Levadneva M.I., Myznikova I.V., Pavlova S.E., Romanova L.A., Fedorova L.A., Belousova T.V., Solodkova I.V. Hemorrhage in the skin of a newborn. Draft clinical recommendations for discussion by neonatologists and pediatricians. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(5):5–14. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.82.67.001>.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кровоизлияние в кожу у новорожденного — клинико-гематологический синдром, характеризующийся возникновением кровоизлияний в кожу и подкожную клетчатку вследствие нарушений в системе гемостаза.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Система гемостаза новорожденных носит название «гемостаз развития» и играет важную роль в адаптации новорожденного ребенка к условиям внеутробной среды. Кровоизлияния у новорожденных возникают как вследствие повреждения отдельных звеньев системы гемостаза (сосудов, тромбоцитов, факторов коагуляции), так и при их сочетанных нарушениях [1, 4, 5]. Повреждение сосудистого звена гемостаза с развитием кожного геморрагического синдрома возникает при травматичных родах, при обвитии пуповины вокруг шеи (повышается давление в венах кожи головы), при перепадах давления, возникающих во время прохождения грудной клетки через родовые пути [15]. Нарушение клеточного звена гемостаза приводит к развитию петехий и экхимозов на коже и возникает при развитии тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Тромбоцитопения развивается в результате повышенной деструкции тромбоцитов или при сниженной продукции тромбоцитов, возможно сочетание этих двух механизмов [20]. Тромбоцитопатия (нарушение функциональной активности тромбоцитов) характерна для всех новорожденных в первые 10–14 дней жизни, может усугубляться под действием заболеваний перинатального периода и при применении лекарственных препаратов, обладающих свойствами тромбоцитарных ингибиторов. Тромбоцитопении и тромбоцитопатии могут быть как приобретенными, так и наследственными, врожденными. Поражение коагуляционного гемостаза является причиной развития поверхностных гематом и выраженных кровоподтеков подкожной клетчатки и может сопровождать ряд заболеваний перинатального периода (асфиксия, внутриутробные инфекции, сепсис, дефицит витамина К и др.) или иметь наследственный характер (гемофилии А, В, болезнь Виллебранда и др.). Вовлечение в патологический процесс всех звеньев системы гемостаза происходит при развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) с одномоментным появлением всех морфологических элементов кожной кровоточивости [4, 5, 9, 12, 18].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кожный геморрагический синдром диагностируется у 15,0–24,9% детей в отделениях физиологии и патологии новорожденных детей и преимущественно представлен петехиальной сыпью на лице и верхних отделах туловища, расценивается как следствие быстрых или затяжных родов [5, 6]. В отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) петехиальная сыпь встречается у 10,2–31,2% новорожденных, экхимозы — у 4,2–22,2% [2, 5]. Кожный геморрагический синдром может быть изолиро-

ванным (45,5%) или сопровождаться другими проявлениями геморрагического синдрома (54,5%) — надчерепными и внутричерепными кровоизлияниями, желудочно-кишечными кровотечениями, ретинальными кровотечениями, кровоизлияниями в надпочечники и др. Изолированный кожный геморрагический синдром в 48,5% манифестирует при рождении, в 25,7% — в раннем неонатальном периоде, в 25,7% — в позднем неонатальном периоде. Кожный геморрагический синдром в сочетании с другими проявлениями кровоточивости в 56,1% диагностируется при рождении, в 24,3% — в раннем неонатальном периоде и в 19,6% в позднем неонатальном периоде [6].

ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ (МКБ-10)

Р 54.0 Кровоизлияние в кожу у новорожденного. Кодировается при наличии на кожном покрове новорожденного геморрагических элементов в виде петехий, экхимозов, кровоподтеков или поверхностной гематомы при условии исключения заболеваний, вызывающих кожный геморрагический синдром. Код Р 54.0 предусматривает регистрацию только четырех проявлений кожной кровоточивости: петехии, экхимозы, кровоподтеки, поверхностные гематомы.

Комментарий. Если кровоизлияние в кожу входит в симптомокомплекс заболевания новорожденного, имеющего свой код МКБ-10 (врожденная или транзиторная тромбоцитопения, гемофилия, ДВС-синдром, геморрагическая болезнь новорожденного, родовая травма, врожденная цитомегаловирусная инфекция, сепсис и т.д.), то кровоизлияние в кожу отдельным диагнозом не шифруется. Указывается тип геморрагических проявлений на коже и подкожной клетчатке, степень выраженности клинических проявлений кожного геморрагического синдрома при обосновании соответствующего диагноза.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Классификация кожного геморрагического синдрома по типу нарушений гемостаза

Микроциркуляторный (петехиально-пятнистый / синячковый) тип характеризуется безболезненными, не напряженными, не сдавливающими окружающие ткани и не вызывающими их деструкции поверхностными кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки — петехиями, синяками. Кровотечения возникают при ничтожно малой травматизации микрососудов, например, в местах наложения манжеты, датчиков, при снятии пластыря и пр. [1].

Гематомный тип кровоточивости характеризуется массивными, глубокими, напряженными и, как правило, болезненными внутрикожными кровоизлияниями и кровоизлияниями в подкожную клетчатку, субгалеальное

кровоизлияние с кровоподтеками в области шеи. Наблюдаются спонтанные, посттравматические и послеоперационные кровотечения, большинство из них имеют отчетливо выраженный отсроченный характер, т.е. возникают через несколько часов после травм или внутримышечных инъекций и других проколов кожи [1].

Смешанный (микроциркуляторно-гематомный) тип — это не простое сочетание признаков микроциркуляторного и гематомного типов кровоточивости, а определенная и взаимосвязанная их совокупность. Классическим проявлением данного типа кровоточивости является ДВС-синдром [1].

Этиопатогенетическая классификация [10]

Нарушения со стороны тромбоцитов — как количественные, так и качественные нарушения в тромбоцитах могут быть связаны с проявлениями кровоточивости, включая петехии и экхимозы.

Качественные нарушения (тромбоцитопатии) — тромбастения Гланцмана, синдром Бернара–Сулье, тромбоцитарная недостаточность, дефекты пула накопления.

Количественные нарушения (тромбоцитопении)

К количественным нарушениям можно отнести следующие.

А. Врожденные тромбоцитопении со сниженной продукцией тромбоцитов: амегакариоцитарная тромбоцитопения, синдром тромбоцитопении с отсутствием лучевых артерий (TAR-синдром), амегакариоцитарная тромбоцитопения без аномалий конечностей, синдром Вискотта–Олдрича, синдром Чедиака–Хигаши, аномалия Мэя–Хегглина, синдром Альпорта, синдром Бернара–Сулье; инфильтративные нарушения костного мозга — врожденный лейкоз, врожденная нейробластома, болезнь Леттерера–Сиве, остеопетроз.

Б. Повышенное разрушение тромбоцитов: ДВС-синдром, связанный с системной инфекцией или тяжелой асфиксией при рождении, локализованные тромбозы (например, тромбоз почечных вен), некротизирующий энтероколит, эклампсия у матери, синдром Касабаха–Мерритта, системные инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные врожденные и приобретенные), иммуноопосредованные тромбоцитопении (неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения, неонатальная аутоиммунная тромбоцитопения), болезнь Виллебранда (тип II B);

В. Сочетание снижения выработки и усиления деструкции тромбоцитов: инфекция (врожденный TORCH-синдром или приобретенный бактериальный сепсис; эритробластоз плода).

Г. Другие причины: обменное переливание крови, экстракорпоральная мембранная оксигенация, полицитемия.

Нарушения свертываемости крови, которые могут быть связаны с образованием гематом и кровоподтеков

К нарушениям свертываемости крови, связанным с образованием гематом и кровоподтеков, можно отнести следующие.

А. Наследственная недостаточность факторов свертывания крови (X-сцепленный рецессивный (гемофилия А, В), аутосомно-доминантный (болезнь Виллебранда), аутосомно-рецессивный (дефекты факторов XI, VII, V, X, II, XIII и фибриногена).

Б. Приобретенный дефицит фактора свертывания крови (дефицит витамина К, сепсис/некротический энтероколит, тромбоз почечных вен, серьезные заболевания печени, прием матерью лекарственных препаратов (антагонисты витамина К, салициловая кислота и ее производные, барбитураты и их производные, производные гидантоина).

Сочетанные нарушения со стороны тромбоцитов и системы свертывания крови — одновременная регистрация петехий, экхимозов, кровоподтеков, гематом:

- а) диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови;
- б) нарушение функции печени.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кожный геморрагический синдром может быть изолированным и сочетанным, первичным и вторичным, что определяет клиническую картину заболевания.

Клиническая картина у пациентов с кровоизлияниями в кожу может проявляться изолированным кожным геморрагическим синдромом (петехии, экхимозы, кровоподтеки и гематомы), а может сочетаться с другими геморрагическими проявлениями поражения тромбоцитарного или коагуляционного звеньев гемостаза, не всегда имеющими клинические проявления поражения внутренних органов. Возможно бессимптомное течение немассивных, умеренных кровоизлияний различной локализации (внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), ретинальное кровоизлияние, кровоизлияние в надпочечник, подкапсульная гематома печени и др.). Если у ребенка проявляются только симптомы кровоточивости, то, вероятнее всего, это заболевание системы гемостаза или дефицит витамина К (первичный геморрагический синдром). Если у ребенка имеются «негеморрагические» симптомы и синдромы неонатальных болезней — родовой травмы, внутриутробной инфекции, асфиксии в родах, сепсиса, тяжелой гемолитической болезни новорожденных и другие, то геморрагический синдром может являться проявлением или осложнением неонатальной болезни (вторичный геморрагический синдром), требующей персонифицированного клинического обследования [6].

При динамическом наблюдении за ребенком с кровоизлияниями в кожу может возникнуть желтушное окрашивание кожи из-за гемолиза эритроцитов в местах кровоизлияний, гипербилирубинемия может достигать значений, требующих проведения фототерапии [6].

При динамическом наблюдении может появиться анемия, в таких случаях необходимо дополнительное обследование для исключения внутренних кровотечений, которые могут какое-то время не проявляться клиническими симптомами (ВЖК, кровоизлияние в надпочечник, подкапсульная гематома печени, кишечное кровотечение и др.) [6].

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Критерии установления диагноза

Кровоизлияния в кожу являются маркером повреждения системы гемостаза, необходимо внимательно осматривать и обследовать такого ребенка, только тогда можно будет сделать заключение о том, являются ли проявления кожной кровоточивости компенсаторной реакцией адаптации системы гемостаза новорожденного к условиям внеутробной жизни при неонатальном тромбофилическом фенотипе, либо это первые проявления наследственной гемостазиопатии, либо проявление неонатальных болезней, в том числе иммунных тромбоцитопений.

Жалобы и анамнез

- Рекомендуется изучить наследственный и перинатальный анамнез для выявления возможных нарушений в системе гемостаза, сопряженных с развитием кожного геморрагического синдрома [3–5, 7, 10, 11, 17, 21, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

Комментарии.

К наследственным факторам риска развития нарушений в системе гемостаза, сопряженным с развитием кожного геморрагического синдрома, относятся:

1. Наличие в семейном анамнезе повышенной кровоточивости, проявляющейся легким образованием синяков, носовыми или десневыми кровотечениями, длительными менструациями, длительными кровотечениями из порезов.

2. Наличие родственников, страдающих установленными заболеваниями системы гемостаза.

К пренатальным факторам риска развития нарушений в системе гемостаза, сопряженным с развитием кожного геморрагического синдрома, относятся:

1. Материнские факторы — гипертоническая болезнь, эклампсия, сахарный диабет, лекарственная терапия, инфекции, выработка аутоиммунных или аллоиммунных антитромбоцитарных антител, aHELLP-синдром.

2. Плацентарные факторы — отслойка плаценты, хроническая плацентарная недостаточность, тромбоз сосудов плаценты.

К интранатальным факторам риска развития нарушений в системе гемостаза, сопряженным с развитием кожного геморрагического синдрома, относятся: быстрые и стремительные роды; аномалии родовой деятельности; неправильное положение плода; асинклитическое вставление головки; разгибательные

вставления головки; низкое поперечное стояние стреловидного шва; наложение щипцов и вакуум-экстракция плода; дефекты выполнения акушерских пособий; индуцирование / гиперстимуляция родов; тазовое предлежание.

К неонатальным факторам риска развития нарушений в системе гемостаза, сопряженным с развитием кожного геморрагического синдрома, относятся: асфиксия, родовая травма, малые и крупные к сроку гестации, сепсис, некротизирующий энтероколит, полицитемия, холодовая травма, тяжелая гипербилирубинемия, тяжелая гемолитическая болезнь новорожденных, перинатальные инфекции, тромбоз почечных сосудов и другие тромботические состояния, применение лекарственных препаратов, вызывающих тромбоцитопению, тромбоцитопатию или гипокоагуляцию.

Физикальное обследование

- Новорожденному при выявлении симптомов кожной кровоточивости рекомендуется проведение визуального осмотра терапевтического [4, 5, 9, 21, 22]. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

Комментарии. Визуальный осмотр терапевтический включает в себя поиск проявлений кровоточивости по микроциркуляторному и гематомному типам: осмотр кожного покрова для выявления петехий и экхимозов с акцентом на шейные и паховые складки, аксиллярную область, осмотр области шеи и заушной области, где могут визуализироваться кровоподтеки при субгалеальном кровоизлиянии, осмотр места внутримышечных инъекций (введение витамина К) и вакцинация для профилактики вирусного гепатита В) при пальпации уплотнения — проведение сравнительного измерения окружности бедер с двух сторон, т.к. при гемофилии возникают межмышечные гематомы, стекание крови в подкожную ткань происходит постепенно, и кровоподтеки будут выявляться отсрочено. Осмотр слизистых — конъюнктивы глаз, слизистых оболочек полости рта, преддверия влагалища для выявления петехий. Обращается внимание на кровянистые выделения из носа, пупочной ранки, влагалища, кровянистое отделяемое по желудочному зонду и по эндотрахеальной трубке, оценивается цвет (розовый, бурый, красный) и количество выделений. При оценке неврологического статуса обращается внимание на симптомы, косвенно свидетельствующие о внутричерепном кровоизлиянии: расхождение черепных швов при субарахноидальном кровоизлиянии (САК), глазная симптоматика при САК и ВЖК. При осмотре содержимого памперса фиксируется наличие прожилок крови или крови в стуле, розовый оттенок или сгустки крови в моче.

При осмотре в динамике обращается внимание на появление симптомов постгеморрагической анемии, что может указывать на сочетанный характер кожного геморрагического синдрома. В динамике через 24–48 часов

и позже может появиться желтушность кожного покрова (при рассасывании кровоизлияний).

Лабораторные диагностические исследования

- Новорожденному с кровоизлияниями в кожу рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с подсчетом числа тромбоцитов и ретикулоцитов с контролем в динамике для выявления тромбоцитопении, а также анемии вследствие кровопотери и для диагностики гематологических признаков инфекционного заболевания [4, 5, 9, 16, 19, 25]. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**
- Новорожденному с выраженными кровоизлияниями в кожу рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза), если при осмотре выявляется гематома (одна или несколько), кровоподтек (один или несколько), множественные петехии и экхимозы, распространяющиеся на туловище и конечности за пределы подлежащей части плода. Коагулограмма включает определение уровня фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПТВ), международного нормализованного отношения, для исключения нарушений коагуляционного звена системы гемостаза, в том числе геморрагической болезни новорожденных (ГрБН) [4, 5, 9, 16, 19, 23, 25]. Для проведения дифференциальной диагностики ГрБН следует использовать витамин К₁ (фитоменадион 1% эмульсия) **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

Инструментальные диагностические исследования

- Всем новорожденным с кожным геморрагическим синдромом любой степени выраженности для оценки наличия внутричерепного кровоизлияния рекомендуется проведение нейросонографии [4–6, 9, 10, 18, 21]. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**
- Всем новорожденным с множественными проявлениями кожного геморрагического синдрома рекомендуется проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного), почек и надпочечников для исключения внутренних кровотечений [4–6, 9, 10, 18, 21, 23]. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**
- Новорожденным с кожным геморрагическим синдромом на лице при сочетании с кровоизлияниями на конъюнктиве или в склеры рекомендуется осмотр врача-офтальмолога для исключения ретинальных кровоизлияний [4, 5, 8, 13, 14]. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

ЛЕЧЕНИЕ

Лечения требуют не кровоизлияния на коже, а те расстройства системы гемостаза, которые привели к развитию кожного геморрагического синдрома. Именно поэтому лечение должно быть адресным, в зависимости от характера гемостазиологических расстройств.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

При выраженном изолированном кожном геморрагическом синдроме по петехиально-синячковому типу при нормальных значениях АЧТВ и ПТВ показано наблюдение врача-гематолога для исключения тромбоцитопатий. Исследование функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) целесообразно проводить в возрасте старше 2 недель, т.к. у новорожденных в первые 2 недели жизни отмечено физиологическое снижение ФАТ.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Обследование новорожденных с кожным геморрагическим синдромом проводится в стационарных условиях.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) наличие выраженного кожного геморрагического синдрома (гематомы, кровоподтеки, обильная петехиально-синячковая сыпь на непременной части);
- 2) тяжелая тромбоцитопения при любой степени выраженности кожного геморрагического синдрома;
- 3) перевод в учреждение более высокого уровня (после стабилизации состояния, если это необходимо) для дообследования и лечения, если в учреждении, где родился ребенок, нет возможности проведения необходимых обследований, консультаций и лечения.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) удовлетворительное состояние;
- 2) достигнута стабилизация состояния ребенка, отсутствует нарастание геморрагических элементов на коже;
- 3) отсутствуют другие противопоказания к выписке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кровоизлияние в кожу у новорожденного — частая патология неонатального периода, достигающая 25% в популяции новорожденных детей. Необходимо внимательно оценивать геморрагические проявления на коже, которые могут возникать как вследствие транзиторных нарушений в родах, так и быть следствием тяжелых врожденных и наследственных заболеваний. Любые проявления кожного

геморрагического синдрома служат показанием к назначению базовой гемостазиограммы. По выявленным нарушениям тромбоцитарного или коагуляционного звеньев гемостаза осуществляется диагностический поиск заболеваний, приведших к кожной кровоточивости.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Дуткевич И.Г., Сухомлина Е.Н., Селиванов Е.А. Практическое руководство по клинической гемостазиологии. Физиология системы гемостаза, геморрагические диатезы, тромбофилии, экстренная диагностика и терапия коагулопатических кровотечений. 2-е изд. СПб.: Фолиант; 2018.
2. Иванов Д.О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2002. 581 с.
3. Мочалова М.Н., Мудров В.А., Новокшанова С.В. Роль интранатальных факторов риска в патогенезе родовой травмы. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(1):7–13. <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.1.1>.
4. Неонатология: национальное руководство. В 2 т. Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев, ред. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2023.
5. Неонатология. В 2 т. Н.П. Шабалов, ред. 7-е изд., перераб. и доп. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2020.
6. Чумакова Г.Н. Роль тромбоцитарных дисфункций в перинатальных расстройствах гемостаза. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 1998. 302 с.
7. Boskabadi H., Mafinezhad S., Bagher F., Bozorgnia Y. Incidence of thrombocytopenia in idiopathic hyperbilirubinemic newborns. *OA Maced J Med Sci*. 2014; 2(2):261–264. <https://doi.org/oamjms.2014.043>.
8. Callaway N.F., Ludwig C.A., Blumenkranz M.S. et al. Retinal and optic nerve hemorrhages in the newborn infant: one-year results of the newborn eye screen test study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1043–1052. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.004>.
9. Davenport P., Sola-Visner M. Hemostatic challenges in neonates. *Front Pediatr*. 2021;9:627715. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.627715>.
10. Dinesh Yadav, Chandra Jagdish. Petechial rash in neonates: management algorithm. *J Neonatol*. 2008;22(1):19–27.
11. Ezgi Ulusoy, Özlem Tüfekçi, Nuray Duman, Abdullah Kumral, Gülersu İrken, Hale Ören. Thrombocytopenia in neonates: causes and outcomes. *Ann Hematol*. 2013;92(7):961–967. <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1726-0>.
12. Jaffray J., Young G. Developmental hemostasis: clinical implications from the fetus to the adolescent. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(6):1407–1417. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.08.003>.
13. Karademir Z., Yilmaz Semerci S., Ozdemir F.E., Bayramoglu S.E. Subconjunctival hemorrhage in the newborn: Experience of a tertiary care hospital. *North Clin Istanbul*. 2023;10(1):74–78. <https://doi.org/10.14744/nci.2021.19971>.
14. Katzman G.H. Pathophysiology of neonatal subconjunctival hemorrhage. *Clin Pediatr (Phila)*. 1992;31(3):149–152. <https://doi.org/10.1177/000992289203100304>.
15. Lawrence F. Eichenfield et al. Neonatal and infant dermatology. Third edition. Elsevier Inc.; 2015. 752 p.
16. Mehta P., Vasa R., Neumann L., Karpatkin M. Thrombocytopenia in the high-risk infant. *J Pediatr*. 1980;97(5):791–794.
17. Mishra S., Jaiswar S., Saad S. et al. Platelet indices as a predictive marker in neonatal sepsis and respiratory distress in preterm prelabor rupture of membranes. *Int J Hematol*. 2021;113(2):199–206. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03025-2>.
18. Moiseiwitsch N., Brown A.C. Neonatal coagulopathies: a review of established and emerging treatments. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021;246(12):1447–1457. <https://doi.org/10.1177/15353702211006046>.
19. Muthukumar P., Venkatesh V., Curley A. et al. Severe thrombocytopenia and patterns of bleeding in neonates: results from a prospective observational study and implications for use of platelet transfusions. *Transfus Med*. 2012;22(5):338–343. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2012.01171>.
20. Roberts I., Chakravorty S. Thrombocytopenia in the newborn. In: Platelets. 4th Ed. Academic Press; 2019. P. 813–831.
21. Roberts I., Murray N.A. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:359–364. <https://doi.org/10.1136/fn.88.5.F359>.
22. Roganović J. Neonatal thrombocytopenia: a common clinical problem. *Paediatrics Today*. 2015;11(2):115–125.
23. Saxonhouse M.A., Manco-Johnson M.J. The evaluation and management of neonatal coagulation disorders. *Semin Perinatol*. 2009;33(1):52–65. <https://doi.org/10.1053/j.semper.2008.10.007>.
24. Stanworth S.J., Mumford A.D. How I diagnose and treat neonatal thrombocytopenia. *Blood*. 2023;141(22):2685–2697. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018017>.
25. Ting Peng, Yuanyuan Shan, Peng Zhang et al. Bleeding in neonates with severe thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *BMC Pediatrics*. 2022;22(1):730. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03802-4>.

REFERENCES

1. Dutkevich I.G., Sukhomlina E.N., Selivanov E.A. Practical guide to clinical hemostasis. Physiology of the hemostasis system, hemorrhagic diathesis, thrombophilia, emergency diagnostics and therapy of coagulopathic bleeding. 2nd ed. Saint Petersburg: Foliant; 2018. (In Russian).
2. Ivanov D.O. Clinical and laboratory variants of the course of neonatal sepsis. Dissertation of the Doctor of medical sciences. Saint Petersburg; 2002. 581 p. (In Russian).
3. Mochalova M., Mudrov V.A., Novokshanov, S. The role of intra-natal risk factors in the pathogenesis of birth injury. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(1):7–13. (In Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.1.1>.
4. Neonatology. In 2 vol. N.N. Volodin, D.N. Degtyarev, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. (In Russian).
5. Neonatology. In 2 vol. N.P. Shabalov, ed. 7th ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russian).
6. Chumakova G.N. The role of platelet dysfunctions in perinatal hemostasis disorders. Dissertation of the Doctor of Medical Sciences. Saint Petersburg; 1998. 302 p. (In Russian).
7. Boskabadi H., Mafinezhad S., Bagher F., Bozorgnia Y. Incidence of thrombocytopenia in idiopathic hyperbilirubinemic newborns. *OA Maced J Med Sci*. 2014; 2(2):261–264. <https://doi.org/oam-jms.2014.043>.
8. Callaway N.F., Ludwig C.A., Blumenkranz M.S. et al. Retinal and optic nerve hemorrhages in the newborn infant: one-year results of the newborn eye screen test study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1043–1052. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2016.01.004>.
9. Davenport P., Sola-Visner M. Hemostatic challenges in neonates. *Front Pediatr*. 2021;9:627715. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.627715>.
10. Dinesh Yadav, Chandra Jagdish. Petechial rash in neonates: management algorithm. *J Neonatol*. 2008;22(1):19–27.
11. Ezgi Ulusoy, Özlem Tüfekçi, Nuray Duman, Abdullah Kumral, Gülersu İrken, Hale Ören. Thrombocytopenia in neonates: causes and outcomes. *Ann Hematol*. 2013;92(7):961–967. <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1726-0>.
12. Jaffray J., Young G. Developmental hemostasis: clinical implications from the fetus to the adolescent. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(6):1407–1417. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.08.003>.
13. Karademir Z., Yilmaz Semerci S., Ozdemir F.E., Bayramoglu S.E. Subconjunctival hemorrhage in the newborn: Experience of a tertiary care hospital. *North Clin Istanbul*. 2023;10(1):74–78. <https://doi.org/10.14744/nci.2021.19971>.
14. Katzman G.H. Pathophysiology of neonatal subconjunctival hemorrhage. *Clin Pediatr (Phila)*. 1992;31(3):149–152. <https://doi.org/10.1177/000992289203100304>.
15. Lawrence F. Eichenfield et al. Neonatal and infant dermatology. Third edition. Elsevier Inc.; 2015. 752 p.
16. Mehta P., Vasa R., Neumann L., Karpatkin M. Thrombocytopenia in the high-risk infant. *J Pediatr*. 1980;97(5):791–794.
17. Mishra S., Jaiswar S., Saad S. et al. Platelet indices as a predictive marker in neonatal sepsis and respiratory distress in preterm prelabor rupture of membranes. *Int J Hematol*. 2021;113(2):199–206. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03025-2>.
18. Moiseiwitsch N., Brown A.C. Neonatal coagulopathies: a review of established and emerging treatments. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021;246(12):1447–1457. <https://doi.org/10.1177/15353702211006046>.
19. Muthukumar P., Venkatesh V., Curley A. et al. Severe thrombocytopenia and patterns of bleeding in neonates: results from a prospective observational study and implications for use of platelet transfusions. *Transfus Med*. 2012;22(5):338–343. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2012.01171>.
20. Roberts I., Chakravorty S. Thrombocytopenia in the newborn. In: Platelets. 4th Ed. Academic Press; 2019. P. 813–831.
21. Roberts I., Murray N.A. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:359–364. <https://doi.org/10.1136/fn.88.5.F359>.
22. Roganović J. Neonatal thrombocytopenia: a common clinical problem. *Paediatrics Today*. 2015;11(2):115–125.
23. Saxonhouse M.A., Manco-Johnson M.J. The evaluation and management of neonatal coagulation disorders. *Semin Perinatol*. 2009;33(1):52–65. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2008.10.007>.
24. Stanworth S.J., Mumford A.D. How I diagnose and treat neonatal thrombocytopenia. *Blood*. 2023;141(22):2685–2697. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018017>.
25. Ting Peng, Yuanyuan Shan, Peng Zhang et al. Bleeding in neonates with severe thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *BMC Pediatrics*. 2022;22(1):730. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03802-4>.

ОБ АВТОРАХ

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, главный неонатолог Минздрава России, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ректор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0060-4168; e-Library SPIN: 4437-9626; e-mail: delopro@gpmu.org.ru

AUTHORS' INFO

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Chief neonatologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Rector, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; e-Library SPIN: 4437-9626; e-mail: delopro@gpmu.org.ru

ОБ АВТОРАХ

Галина Николаевна Чумакова, д-р мед. наук, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5353-4610; e-Library SPIN: 1821-0198; e-mail: zelchum-neo@yandex.ru

Александра Сергеевна Панченко, д-р мед. наук, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-2313-3941; e-Library SPIN: 9552-2350; e-mail: sashawomen18@mail.ru

Екатерина Николаевна Балашова, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова, доцент кафедры неонатологии института неонатологии и педиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-3741-0770; eLibrary SPIN: 1335-1489; e-mail: katbal99@gmail.com

* **Елена Венедиктовна Бем**, канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0009-0008-9337-5667; e-Library SPIN: 2811-5938; e-mail: e.bohm@inbox.ru

Марина Ивановна Леваднева, заведующая отделением физиологии новорожденных перинатального центра, ассистент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6716-7567; e-Library SPIN: 2780-6674; e-mail: m-lev11@yandex.ru

Ирина Владимировна Мызникова, заведующая отделением патологии новорожденных и детей раннего возраста Перинатального центра, ассистент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8624-1854; e-mail: irinayurko2014@yandex.ru; SPIN: 7470-5996

AUTHORS' INFO

Galina N. Chumakova, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5353-4610; e-Library SPIN: 1821-0198; e-mail: zelchum-neo@yandex.ru

Alexandra S. Panchenko, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-2313-3941; e-Library SPIN: 9552-2350; e-mail: sashawomen18@mail.ru

Ekaterina N. Balashova, MD, PhD, Leading researcher of the Department of Resuscitation and Intensive Care named after prof. A.G. Antonov, Associate Professor of the Department of Neonatology of the Institute of Neonatology and Pediatrics, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov", Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-3741-0770; eLibrary SPIN: 1335-1489; e-mail: katbal99@gmail.com

* **Elena V. Bem**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0009-0008-9337-5667; e-Library SPIN: 2811-5938; e-mail: e.bohm@inbox.ru

Marina I. Levadneva, Head of the Department of Newborn Physiology at the Perinatal Center, Assistant of the of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6716-7567; e-Library SPIN: 2780-6674; e-mail: m-lev11@yandex.ru

Irina V. Myznikova, Head of the Department of Pathology of Newborns and Young Children of the Perinatal Center, Assistant of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8624-1854; e-mail: irinayurko2014@yandex.ru; SPIN: 7470-5996

ОБ АВТОРАХ

Светлана Евгеньевна Павлова, ассистент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5423-0950; e-Library SPIN: 1761-4768; e-mail: svetlanapav.spb@mail.ru

Лариса Андреевна Романова, канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0828-5491; e-Library SPIN: 6460-5491; e-mail: l_romanova2011@mail.ru

Лариса Арзумановна Федорова, канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9747-762X; e-Library SPIN: 5474-0902; e-mail: arslarissa@rambler.ru

Тамара Владимировна Белоусова, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ORCID: 0000-0002-4234-9353; e-Library SPIN: 9651-0155; e-mail: belousovav03@yandex.ru

Ирина Владимировна Солодкова, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-3559-6003; e-Library SPIN: 7295-1721; e-mail: isolodkova@mail.ru

AUTHORS' INFO

Svetlana E. Pavlova, Assistant Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5423-0950; e-Library SPIN: 1761-4768; e-mail: svetlanapav.spb@mail.ru

Larisa A. Romanova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0828-5491; e-Library SPIN: 6460-5491; e-mail: l_romanova2011@mail.ru

Larisa A. Fedorova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9747-762X; e-Library SPIN: 5474-0902; e-mail: arslarissa@rambler.ru

Tamara V. Belousova, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia; ORCID: 0000-0002-4234-9353; e-Library SPIN: 9651-0155; e-mail: belousovav03@yandex.ru

Irina V. Solodkova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-3559-6003; e-Library SPIN: 7295-1721; e-mail: isolodkova@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

Особенности течения и тактики интенсивной терапии респираторного дистресса у недоношенных новорожденных

Ю.С. Александрович¹, Д.А. Темирова², Д.О. Иванов¹, Д.А. Лебедев¹

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

² Родильный дом № 10, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Дыхательные расстройства или респираторный дистресс являются наиболее частой причиной госпитализации новорожденного в отделение реанимации и интенсивной терапии, причем это характерно как для доношенных, так и недоношенных детей.

Цель исследования — определить приоритеты тактики интенсивной терапии респираторного дистресса у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста путем изучения клинических и лабораторных особенностей его течения.

Материалы и методы. Выполнено ретроспективное обсервационное мультицентровое исследование 155 новорожденных детей, которые в зависимости от срока гестации были разделены на две условные группы. В I группу вошли 120 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом до 34 недель, во II группу — 35 поздних недоношенных детей (срок гестации — 34–36 (6/7) недель).

Результаты. В группе I выявлены более низкие показатели по шкале Апгар как через одну минуту, так и через 5 минут после рождения. Медиана оценки по шкале Сильвермана–Андерсен в I группе составила 5 баллов, что оказалось статистически значимо выше, чем во II группе (4 балла). Оценка степени выраженности полиорганной дисфункции по шкале nSOFA (Neonatal Sequential Organ Failure Assessment) была выше у пациентов I группы (3 vs 2; $p=0,006$). Медиана длительности искусственной вентиляции легких в I группе пациентов была значимо выше (263 vs 63 часов; $p=0,006$). Артериальная гипотензия в первые сутки жизни зарегистрирована у 19 (12,2%) недоношенных детей: 18 (15%) пациентов в I группе и один (2,8%) ребенок — во II группе, различия были статистически значимыми ($p=0,04$). Медиана объема вolemической нагрузки в первые сутки жизни в I группе составила 89, а во II — 70 мл/кг в сутки, что явилось статистически значимым. По уровню почасового диуреза и гидробаланса статистически значимых различий не получено. Диурез составил 3,6–3,1 мл/кг в час и находился в пределах допустимых значений.

Инотропно-вазопрессорную поддержку проводили 45 (29%) недоношенным детям: 40 (33,3%) пациентам I группы и 5 (14,3%) — II, выявленные различия статистически значимы ($p=0,02$). В I группе медиана вазотропно-инотропного индекса составила 11,2 [5; 12,5], во II — 8,6 [5; 10], различия статистически значимы ($p=0,03$).

Вывод. Ранние недоношенные дети являются более уязвимой группой новорожденных, у которых отмечается тяжелое течение респираторного дистресса, что требует более длительной респираторной и более интенсивной гемодинамической поддержки.

Ключевые слова: респираторный дистресс, новорожденные, недоношенные, респираторная поддержка

Как цитировать

Александрович Ю.С., Темирова Д.А., Иванов Д.О., Лебедев Д.А. Особенности течения и тактики интенсивной терапии респираторного дистресса у недоношенных новорожденных. *Педиатр.* 2025;16(5):15–24. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.38.67.002>.

Respiratory distress in preterm newborns: clinical features and intensive care tactics

Yurii S. Aleksandrovich¹, Jamilya A. Temirova², Dmitry O. Ivanov¹, Dmitry A. Lebedev¹

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

² Maternity Hospital No. 10, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. Respiratory disorders or respiratory distress are the most common cause of hospitalization of a newborn in the intensive care unit, and this is typical for both full-term and premature infants.

Aim — to determine the priorities of intensive care tactics for respiratory distress in premature newborns of different gestational age by studying the clinical and laboratory features of its course.

Materials and methods. A retrospective observational multicenter study was performed on 155 newborns, who were divided into two conditional groups depending on the gestational age. Group I included 120 premature newborns with a gestational age of up to 34 weeks, and group II included 35 late premature infants (gestational age — 34–36 (6/7) weeks).

Results. Group I showed lower Apgar scores both one minute and 5 minutes after birth. The median score on the Silverman–Andersen scale in the group I was 5 points, which was statistically significantly higher than in the group II (4 points). The severity of multiple organ dysfunction on the nSOFA (Neonatal Sequential Organ Failure Assessment) scale was higher in patients of the I group (3 vs 2; $p=0.006$). The median duration of mechanical ventilation in the I group of patients was significantly higher (263 vs 63 hours; $p=0.006$). Arterial hypotension was registered in the first 24 hours of life in 19 (12.2%) premature infants: 18 (15%) patients in the group I and 1 (2.8%) child — in the group II, the differences were statistically significant ($p=0.04$). Median volume of volumetric load in the first day of life in the group I was 89, and in the group II — 70 ml/kg in day, which was statistically significant. No statistically significant differences were obtained in terms of the level of hourly diuresis and hydrobalance. Diuresis was 3.6–3.1 ml/kg in hour and was within the permissible values. Inotropic-vasopressor support was provided to 45 (29%) premature infants: 40 (33.3%) patients in group I and 5 (14.3%) in group II. The differences were statistically significant ($p=0.02$). In group I, the median of the vasotropy-inotropic index was 11.2 [5; 12.5], in group II — 8.6 [5; 10], the differences are statistically significant ($p=0.03$).

Conclusion. Early premature infants are a more vulnerable group of newborns who have a severe course of respiratory distress, which requires longer respiratory and more intensive hemodynamic support.

Keywords: respiratory distress, newborns, premature infants, respiratory support

To cite this article

Aleksandrovich Yu.S., Temirova J.A., Ivanov D.O., Lebedev D.A. Respiratory distress in preterm newborns: clinical features and intensive care tactics. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(5):15–24. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.38.67.002>.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из ключевых аспектов процесса приспособления родившегося ребенка к внеутробной жизни является адаптация дыхательной системы. Широкий спектр патологических состояний органов дыхания, кровообращения, центральной нервной системы, нарушений метаболизма и других причин могут привести к возникновению и прогрессированию дыхательных расстройств. Дыхательные расстройства или респираторный дистресс — наиболее частая причина госпитализации новорожденного в отделение реанимации и интенсивной терапии, причем это характерно как для доношенных, так и для недоношенных детей [9]. Приблизительно 15% доношенных и 29% недоношенных новорожденных госпитализируются в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с различной патологией, сопровождающейся дыхательными расстройствами [7, 13].

Среди новорожденных примерно 70–75% составляли поздние недоношенные со сроком гестации 34–37 недель, число которых в последние годы неуклонно растет [4].

Клинические признаки респираторного дистресса — тахипноэ, раздувание крыльев носа, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, шумное дыхание и цианоз [3].

Наиболее частыми причинами дыхательных расстройств у новорожденных являются респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН), сепсис, внутриамниотическая инфекция, синдром аспирации мекония (САМ), транзиторное тахипноэ новорожденных (ТТН), неонатальная пневмония и асфиксия [3, 15].

Неонатальная дыхательная недостаточность в большинстве случаев поддается лечению, однако при тяжелом течении требуется рациональный диагностический и терапевтический подход для оптимизации исхода и минимизации заболеваемости.

Новорожденные с респираторным дистрессом часто нуждаются в длительной интенсивной респираторной поддержке, что удлиняет время их пребывания как в ОРИТ, так и в стационаре в целом, и сопряжено с неблагоприятными краткосрочными и долгосрочными последствиями, что требует длительного наблюдения у педиатра [5, 11].

До настоящего времени недостаточно изучены клинико-лабораторные особенности и не разработан комплекс мероприятий интенсивной терапии у недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью различного гестационного возраста, что затрудняет выработку персонализированных подходов к лечению таких пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — определить приоритеты тактики интенсивной терапии респираторного дистресса у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста путем изучения клинических и лабораторных особенностей его течения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное обсервационное мультицентровое исследование, выполненное на базе отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных перинатального центра ГБУЗ ЛО «Ленинградская областная клиническая больница» и перинатального центра БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1».

Обследовано 155 новорожденных детей, которые в зависимости от срока гестации были разделены на две условные группы. В I группу вошли 120 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом до 34 недель, во II группу — 35 поздних недоношенных детей (срок гестации —

Таблица 1. Общая характеристика ранних и поздних недоношенных
Table 1. General characteristics of early and late preterm infants

Показатели / Parameters	I группа / I group (n=120)	II группа / II group (n=35)	p (U-тест Манна–Уитни) / (Mann–Whitney U test)
Масса тела при рождении, г / Body mass at birth, g	1322 [900; 1680]	2155 [1870; 2390]	0,00001
Рост, см / Height, cm	39 [35; 42]	46 [44; 47]	0,00001
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы / Apgar score at 1 minute, points	5 [4; 6]	6 [5; 7]	0,0003
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы / Apgar score at 5 th minutes, points	6 [6; 7]	7 [6; 8]	0,0004
Срок гестации, недели / Gestation period, weeks	30 [27; 32]	35 [34; 35]	0,00001
Оценка по Сильверману-Андерсен, баллы / Silverman-Andersen score, points	5 [3; 7]	4 [3; 5]	0,001
Оценка по nSOFA, баллы / nSOFA score, points	3 [0; 5]	2 [0; 4]	0,006
Длительность искусственной вентиляции легких, часы / Duration of mechanical ventilation, hours	263 [14; 338]	63 [2; 66]	0,006
Длительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, дни / Duration of treatment in the neonatal intensive care unit, days	20 [6; 32]	8 [4; 9]	0,00001

34–36 (6/7) недель). Характеристика обследованных новорожденных детей представлена в таблице 1.

Критерии включения:

- 1) гестационный возраст менее 37 недель;
- 2) наличие признаков респираторного дистресса в первые сутки после рождения;
- 3) необходимость в дополнительной дотации кислорода или искусственной вентиляции легких.

Критерии исключения:

- 1) врожденные пороки развития центральной нервной системы;
- 2) подтвержденные генетические заболевания;
- 3) диабетическая фетопатия;
- 4) врожденные пороки развития, требующие экстренного хирургического вмешательства.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1/3 от 21 января 2019 г.).

Первичную стабилизацию состояния в родильном зале проводили всем новорожденным, имеющим дыхательные нарушения, проявляющиеся неэффективным спонтанным дыханием [2] в соответствии с методическим письмом Минздрава России от 21.04.2010 г. № 15-4/10/2-3204¹.

Неинвазивную респираторную поддержку инициировали при оценке по шкале Сильвермана–Андерсен более 4 баллов. При сохранении выраженной кислородозависимости ($\text{FiO}_2 > 0,4$) и симптомах дыхательной недостаточности в течение 30 мин после рождения вводили экзогенный сурфактант (Curosurf, Chiesse, Италия) эндотрахеально в дозе 200 мг/кг.

Продолжая неинвазивную респираторную поддержку аппаратом Stephan Reanimator F120 Mobile (Stephan, Германия), осуществляли транспортировку новорожденного из родильного зала в ОРИТН в транспортном кувете (ИТН-01, АО «Производственное объединение «Уральский оптико-механический завод имени Э.С. Яламова»», Россия).

В ОРИТН продолжали неинвазивную респираторную поддержку. При сохраняющейся кислородозависимости ($\text{FiO}_2 > 0,4$), необходимой для достижения целевых уровней транскутанной сатурации ($\text{SpO}_2 = 90–94\%$), стойком респираторном ацидозе ($\text{pH} \leq 7,20$) осуществляли перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Проводили также посиндромную терапию.

Выраженность органной дисфункции оценивали с помощью шкалы nSOFA (Neonatal Sequential Organ Failure Assessment) [19]. Для анализа использовали самые плохие показатели, зарегистрированные на этапе исследования.

Для оценки инвазивности инфузионной терапии и гемодинамической поддержки, направленной на поддержание

оптимального сердечного выброса, анализировали объем введенной жидкости, водный баланс и рассчитывали вазо-активно-инотропный индекс [8].

На основании сведений, имеющихся в истории развития новорожденного и медицинских картах стационарного больного, были проанализированы 143 показателя, включавших данные анамнеза, клинично-лабораторного и инструментального обследования, мероприятия интенсивной терапии и исход заболевания.

Статистический анализ. Проверку данных на соответствие закону о нормальном распределении проводили с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. В связи с тем что распределение первичных данных было отличным от нормального, количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ–HQ). Оценку различий порядковых и шкальных значений выполняли по методу Уилкоксона с указанием коэффициента Z. Использовали корреляционный анализ Спирмена. Уровень статистической значимости в исследовании был определен как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнении оценок по шкале Апгар установлено, что как через 1 минуту, так и через 5 минут медиана имела статистически значимые различия между группами, при этом у детей II группы (поздние недоношенные), она была выше. Оценка по шкале Апгар через 5 минут после рождения, равная трем баллам и менее, свидетельствующая о наличии тяжелой интранатальной асфиксии в группе ранних недоношенных, выявлена у 3 (2,5%) детей, в то время как во II группе таких пациентов не было, хотя статистически значимые различия отсутствовали.

Медиана оценки по шкале Сильвермана–Андерсен в I группе составила 5 баллов, что оказалось статистически значимо выше, чем во II группе (4 балла). Аналогичные результаты были получены и при оценке степени выраженности полиорганной дисфункции по шкале nSOFA (3 vs 2; $p = 0,006$), что указывало на более тяжелое состояние пациентов этой группы.

Медиана длительности ИВЛ в I группе пациентов составила 263 часа, что является статистически значимым при сравнении со II — 63 часа. Длительность ИВЛ 168 часов и более отмечалась в 48 случаях, что составило 31% среди всех недоношенных новорожденных с респираторным дистрессом.

В I группе отмечалось 45 (37,5%) случаев пролонгированной ИВЛ (табл. 2), что статистически значимо выше, чем во II группе — 3 (8,6%) ($p = 0,0005$). Длительность лечения в ОРИТ была также статистически значимо выше в I группе (20 против 8 дней). Клинично-лабораторные характеристики новорожденных в первые сутки лечения в ОРИТ представлены в таблице 2.

Показатели SpO_2 и частота сердечных сокращений не имели статистически значимых различий между группами. При анализе артериального давления (АД) в изучаемых группах выявлено, что в I группе систолическое артериаль-

¹ Письмо Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 15-4/10/2-3204 от 21.04.2010 г. «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям» [«Primary and resuscitation care for newborn babies» (In Russ)]. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902232603>, дата обращения 30.05.2025 г.

ное давление (сАД), диастолическое (дАД) и среднее АД статистически были значимо ниже, чем во II группе.

Артериальная гипотензия в первые сутки жизни зарегистрирована у 19 (12,2%) недоношенных детей: 18 (15%) пациентов в I группе и 1 (2,8%) ребенок — во II, различия были статистически значимыми ($p=0,04$). Показатели газового состава и кислотно-основного состава крови, уровня гемоглобина, количества лейкоцитов, тромбоцитов, концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина статистически значимых различий между группами не имели.

При анализе корреляционных зависимостей между уровнем лактата и значениями шкалы nSOFA, АД и диуреза достоверных корреляционных взаимосвязей не выявлено. Отмечена отрицательная корреляция между уровнем лактата и pH ($R=-0,24$; $p=0,007$); концентрацией лактата и бикарбоната пуповинной крови ($R=-0,35$; $p<0,001$).

В первый день лечения пациентов в ОРИТ выявлено статистически значимое снижение уровня белка в I группе детей по сравнению со II группой.

Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) оказался статистически значимо ниже в I группе. Превышение референсных значений (более 31 ЕД/л) в I группе детей отмечалось в 20 случаях (16,6%), во II — в 7 (20%) случаях, различия статистически незначимы.

Установлена положительная, статистически значимая корреляция между уровнем АЛТ и оценкой по шкале nSOFA ($R=0,25$; $p=0,002$); концентрацией АЛТ и уровнем лактата ($R=0,3$; $p=0,001$). Отрицательная корреляционная зависимость была выявлена между уровнями лактата и бикарбоната ($R=0,3$; $p=0,007$), степенью выраженности гиперлактатемии и диурезом в первые сутки ($R=-0,17$; $p=0,02$), что подтверждает его роль как маркера гипоперфузии.

Таблица 2. Клинико-лабораторные характеристики новорожденных в первые сутки лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии
Table 2. Clinical and laboratory characteristics of newborns on the first day of intensive care unit treatment

Параметры / Parameters	I группа / I group (n=120)	II группа / II group (n=35)	p
SpO ₂ в 1-й день жизни, % / SpO ₂ on the 1 st day of life, %	94 [92; 96]	95 [93; 98]	0,1
Частота сердечных сокращений в 1-й день жизни, уд./мин / Heart rate on the 1 st day of life, beats/min	148 [137; 158]	142 [130; 152]	0,07
Систолическое артериальное давление в 1-й день жизни, мм рт. ст. / Systolic blood pressure on the 1 st day of life, mmHg	54 [48; 58]	59 [54; 64]	0,0003
Диастолическое артериальное давление в 1-й день жизни, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure on the 1 st day of life, mmHg	29 [24; 33]	33 [28; 36]	0,006
Среднее артериальное давление в 1-й день жизни, мм рт. ст. / Mean arterial pressure on the 1 st day of life, mmHg	37 [32; 42]	41 [37; 45]	0,005
pH венозной крови в 1-й день жизни / Venous blood pH on the 1 st day of life	7,34 [7,31; 7,39]	7,35 [7,3; 7,4]	0,8
pO ₂ венозной крови в 1-й день жизни, мм рт. ст. / Venous blood pO ₂ on the 1 st day of life, mmHg	56 [42; 59]	62 [43; 70]	0,2
pCO ₂ венозной крови в 1-й день жизни, мм рт. ст. / Venous blood pCO ₂ on the 1 st day of life, mmHg	32,2 [27,8; 36,4]	31 [26; 37]	0,3
HCO ₃ венозной крови в 1-й день жизни, ммоль/л / Venous blood HCO ₃ on the 1 st day of life, mmol/l	19 [17; 20]	18 [17; 20]	0,9
BE венозной крови в 1-й день жизни, ммоль/л / Venous blood base excess on the 1 st day of life, mmol/l	7,5 [5,2; 9,6]	6,9 [5,8; 8,6]	0,6
Лактат венозной крови в 1-й день жизни, ммоль/л / Venous blood lactate on the 1 st day of life, mmol/l	3,4 [2,2; 3,9]	3,7 [2,4; 5,2]	0,2
Гемоглобин в 1-й день, г/л / Hemoglobin on the 1 st day of life, g/l	169 [146; 190]	173 [159; 201]	0,4
Лейкоциты в 1-й день жизни, ×10 ⁹ /л / Leukocytes on the 1 st day of life, ×10 ⁹ /l	13,6 [8,6; 15,4]	13,5 [11; 16]	0,1
Тромбоциты в 1-й день жизни, ×10 ⁹ /л / Platelets on the 1 st day of life, ×10 ⁹ /l	244 [179; 289]	299 [201; 389]	0,02
С-реактивный белок в 1-й день жизни, мг/л / C-reactive protein on the 1 st day of life, mg/l	2,65 [0,15; 3]	2,1 [0,1; 2,73]	0,6
Прокальцитониновый тест в 1-й день жизни, нг/мл / Procalcitonin test on the 1 st day of life, ng/ml	2,8 [0,12; 1,5]	16,8 [0,56; 33]	0,2
Общий белок в 1-й день жизни, г/л / Total protein on the 1 st day of life, g/l	44,5 [38; 50]	52,6 [46; 58]	0,00003
Аланинаминотрансфераза в 1-й день жизни, ЕД/л / Alanine aminotransferase on the 1 st day of life, U/l	16,2 [5; 17,5]	25 [8; 28]	0,01
Аспартатаминотрансфераза в 1-й день жизни, ЕД/л / Aspartate aminotransferase on the 1 st day of life, U/l	60 [33; 69]	67 [32; 87]	0,2

Статистически значимых различий по уровню аспаратаминотрансферазы между группами не было, однако значения выше верхнего референсного значения (более 75 ЕД/Л) в I группе пациентов отмечены у 6 (5%) детей, а во II — у 3 (8,6%) пациентов ($p=0,3$).

Основные мероприятия интенсивной терапии изложены в таблице 3. Медиана объема волемической нагрузки в первые сутки жизни в I группе составила 89, а во II — 70 мл/кг в сутки, что явилось статистически значимым. По уровню почасового диуреза и гидробаланса статистически значимых различий не получено. Диурез составил 3,6–3,1 мл/кг в час и находился в пределах допустимых значений.

Инотропно-вазопрессорную поддержку проводили 45 (29%) недоношенным детям: 40 (33,3%) пациентам I группы и 5 (14,3%) — II группы, выявленные различия статистически значимые ($p=0,02$). В I группе медиана вазотропно-инотропного индекса составила 11,2 [5; 12,5], во II группе — 8,6 [5; 10], различия статистически значимые ($p=0,03$).

Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между значениями VIS и PIP ($R=0,2$; $p=0,02$), оценкой по шкале nSOFA ($R=0,53$; $p<0,001$).

Медианы положительного давления на вдохе в I и II группах составили 19 и 17 см H_2O соответственно, а PEEP — 6,2 и 5,8 см H_2O , различия между группами статистически незначимые. Фракция кислорода в кислородо-воздушной смеси в первые сутки терапии поддерживалась на безопасном уровне: в I группе медиана составила 0,3, а во II — 0,28; различия статистически значимые (табл. 3).

Индекс оксигенации в первый день жизни у детей I группы оказался статистически значимо ниже, чем во II группе (318 против 358), что может указывать на более тяжелые респираторные расстройства, однако корреляционные взаимосвязи между индексом оксигенации и оценкой по шкале Сильвермана–Андерсен отсутствовали.

Характеристика респираторной поддержки в родильном зале представлена в таблице 4. Неинвазивная респи-

Таблица 3. Мероприятия интенсивной терапии у новорожденных в первые сутки лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии
Table 3. Intensive care measures in newborns on the first day of intensive care unit treatment

Параметры / Parameters	I группа I group Me [LQ; UQ] (n=120)	II группа II group Me [LQ; UQ] (n=35)	p
Интенсивная терапия в 1-й день, мл/кг / Total fluid intake on day 1, ml/kg	89 [80; 98]	70 [60; 80]	0,0001
Диурез в 1-й день, мл/кг / Urine output on day 1, ml/kg	3,6 [2,3; 4,5]	3,1 [2; 4,1]	0,11
Гидробаланс в 1-й день % / Fluid balance on day 1, %	61 [13; 100]	65,7 [29; 100]	0,5
Катехоламиновый индекс, баллы / Catecholamine index, points	11,2 [5; 12,5]	8,6 [5; 10]	0,05
FiO ₂ в 1-й день жизни, % / FiO ₂ on the 1st day of life, %	0,3 [0,25; 0,4]	0,28 [0,21; 0,3]	0,037
PIP в 1-й день жизни, мм рт. ст. / PIP on the 1st day of life, mmHg	19 [18; 22]	17 [12; 21]	0,11
PEEP в 1-й день жизни, мм рт. ст. / PEEP on the 1st day of life, mmHg	6,2 [5,5; 6]	5,8 [6; 6]	0,6
Дотация энергетических субстратов, кКал / Energy substrate supplementation, kcal/kg/day	38 [28; 49]	42,4 [28; 51]	0,7
Индекс оксигенации в 1-й день жизни / Oxygenation index on the 1st day of life	318 [260; 368]	358 [300; 447]	0,02

Примечание: FiO₂ — fraction of inspired oxygen; PIP — positive inspiration pressure; PEEP — positive end-expiratory pressure.

Таблица 4. Респираторная поддержка в родильном зале

Table 4. Respiratory support in the delivery room

Вид респираторной поддержки / Type of respiratory support	I группа / I group (n=120)	II группа / II group (n=35)	P-значение (точный тест Фишера) / p-value (Fisher's exact test)
nCPAP / nCPAP	33 (27,5%)	14 (40%)	0,1
NIPPV / NIPPV	18 (15%)	1 (2,8%)	0,04
CPAP / CPAP	6 (5%)	7 (20%)	0,01
Неинвазивная респираторная поддержка, всего / Non-invasive respiratory support, total	57 (47,5%)	22 (62,9%)	0,08
Assist Control	18 (15%)	4 (11,4%)	0,4
SIMV / SIMV	40 (33,3%)	6 (17,1%)	0,04
Инвазивная респираторная поддержка, всего / Invasive respiratory support, total	58 (48,3%)	10 (28,6%)	0,03

Примечание: nCPAP — nasal Continuous Positive Airway Pressure; nIPPV — Noninvasive Positive Pressure Ventilation; CPAP — Continuous Positive Airway Pressure.

Таблица 5. Респираторная поддержка в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных**Table 5.** Respiratory support in the neonatal intensive care unit

Вид респираторной поддержки / Type of respiratory support	I группа / I group (n=120)	II группа / II group (n=35)	P-значение (точный тест Фишера) / p-value (Fisher's exact test)
NCPAP / NCPAP	7	1	0,4
NIPPV / NIPPV	25	10	0,3
CPAP / CPAP	10	6	0,1
Неинвазивная респираторная поддержка, всего / Non-invasive respiratory support, total	42	17	0,1
Assist Control	20	5	0,5
SIMV / SIMV	46	10	0,2
Инвазивная респираторная поддержка, всего / Invasive respiratory support, total	66	15	0,14

Примечание: nCPAP — nasal Continuous Positive Airway Pressure; nIPPV — Noninvasive Positive Pressure Ventilation; CPAP — Continuous Positive Airway Pressure.

раторная поддержка (NIPPV и CPAP) статистически значительно чаще использовалась в I группе, чем во II. Инвазивная респираторная поддержка статистически значительно чаще применялась у детей I группы ($p=0,03$).

Анализ респираторной поддержки в ОРИТН представлен в таблице 5.

Статистически значимых различий по использованию различных вариантов респираторной поддержки между новорожденными исследуемых групп не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали зависимость между гестационным возрастом, частотой и тяжестью течения респираторного дистресса у новорожденных. Наиболее тяжелое течение респираторного дистресса отмечено у ранних недоношенных новорожденных, о чем свидетельствуют более высокие оценки по шкале органной дисфункции nSOFA, кроме того, именно эти дети требовали более длительной ИВЛ и госпитализации в ОРИТН. Такой результат делает необходимым стратификацию в группу риска тяжелого течения заболевания именно ранних недоношенных новорожденных. Мы, в отличие от некоторых исследователей [14], считаем, что недостаточно акцентировать внимание только на поздних недоношенных.

Оценки по шкале Апгар в группе ранних недоношенных были значительно ниже по сравнению с поздними недоношенными. Это совпадает с мнением, что низкие масса тела при рождении и оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни чаще всего ассоциировались с развитием тяжелых респираторных нарушений [6].

Используется несколько клинических шкал для оценки тяжести респираторного дистресса у новорожденных. Исследователи отмечают, что наиболее цитируемой является шкала Сильвермана–Андерсен [18]. Нами установлено, что высокая оценка по этой шкале (более четырех баллов) ассоциирована с увеличением напряжения углекислого газа в венозной крови, развитием осложнений и длительной ин-

вазивной респираторной поддержкой. Другие авторы, также как и мы, полагают, что оценка по шкале ≥ 5 баллов достоверно прогнозирует необходимость проведения респираторной поддержки [10].

Было показано, что не только низкая масса тела при рождении, гестационный возраст <32 недель, но и общая продолжительность оксигенотерапии больше 10 дней является предиктором развития бронхолегочной дисплазии у новорожденных с РДСН [17].

Потребность в респираторной поддержке у доношенных новорожденных также крайне вариабельна и определяется не одинаковой частотой развития РД в зависимости от гестационного возраста. Самая высокая частота респираторного дистресса была у новорожденных со сроком гестации 37 недель (1,7%), постепенно снижаясь и достигая минимума к 39-й неделе (0,6%), после чего происходило небольшое увеличение на 40-й (0,7%) и 41-й неделях (0,8%) [12].

Уровень углекислого газа в венозной крови у всех новорожденных был крайне низким, что свидетельствует об избыточном уровне респираторной поддержки в большинстве случаев на фоне компенсаторного тахипноэ, обусловленного дефицитом оснований и особенностями метаболизма недоношенных новорожденных.

Низкая масса тела и малый срок гестации на момент рождения являются основными факторами риска неблагоприятного исхода неонатального периода, особенно в стационарах стран с низким уровнем дохода, недостаточным уровнем подготовки персонала и материально-техническим оснащением. Особой группой риска являются недоношенные с ЭНМТ, особенно при наличии у них тяжелых инфекций и сепсиса. В группе ранних недоношенных новорожденных респираторный дистресс протекал наиболее тяжело, что сопровождалось развитием артериальной гипотензии, для купирования которой требовалась медикаментозная гемодинамическая поддержка. Эти пациенты также нуждались в более длительной ИВЛ, что, в свою очередь, удлиняло сроки лечения в ОРИТН [16].

В большинстве случаев, особенно у доношенных новорожденных, заболевание имело благоприятное течение и в большинстве случаев (47%) заканчивалось полным выздоровлением [1].

ВЫВОДЫ

1. У ранних недоношенных новорожденных отмечается более тяжелое течение респираторного дистресса, что подтверждается более высокими оценками по шкале nSOFA, необходимостью в более длительной ИВЛ и более высокой частотой госпитализации в ОРИТН.

2. При сопоставимости тактики респираторной и нутритивной поддержки у сравниваемых групп пациентов ранние недоношенные новорожденные в большей степени склонны к развитию артериальной гипотензии, требующей медикаментозной гемодинамической поддержки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

ЛИТЕРАТУРА

- Александрович Ю.С., Темирова Д.А., Васильев С.В., Боронина И.В., Быков Ю.В. Эпидемиология и исходы респираторного дистресса у новорожденных. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;20(3):75–83. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-3-75-83>.
- Антонов А.Г., Буров А.А., Володин Н.Н. и др. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале (методическое письмо). *Неонатология. Новости, мнения, обучение*. 2020;8(1):34–52.
- Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Темирова Д.А. Респираторный дистресс у новорожденных: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2024;21(2):112–121. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-2-112-121>.
- Караваева А.Л., Тимофеева Л.А., Щечоева Т.К., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Зубков В.В. Поздние недоношенные в зоне повышенного внимания. Обзор литературы. Часть 2. Особенности заболеваемости поздних недоношенных новорожденных. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(1):65–75. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-65-75>.
- Кирилочев О.К. Побочные проявления искусственной вентиляции легких и катетеризации подключичной вены у новорожденных. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(1):242–243.
- Alfarwati T.W., Alamri A.A., Alshahrani M.A., Al-Wassia H. Incidence, Risk factors and Outcome of Respiratory Distress Syndrome in Term Infants at Academic Centre, Jeddah, Saudi Arabia. *Med Arch*. 2019;73(3):183–186. <https://doi.org/10.5455/medarh.2019.73.183-186>.
- Aynalem Y.A., Mekonen H., Akalu T.Y., Habtewold T.D., Endalamaw A., Petrucka P.M. et al. Incidence of respiratory distress and its predictors among neonates admitted to the neonatal intensive care unit, Black Lion Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235544>.
- Dilli D., Akduman H., Orun U.A. et al. Predictive value of vasoactive-inotropic score for mortality in newborns undergoing cardiac surgery. *Indian Pediatr*. 2019;56(9):735–740.
- Downes J.J., Vidyasagar D., Boggs T.R., Jr., Morrow G.M. Respiratory distress syndrome of newborn infants. A new clinical scoring system (RDS score) with acid-base and blood-gas correlations. *Clin Pediatr*. 1970;9(6):325–31.
- Hedstrom A.B., Gove N.E., Mayock D.E. et al. Performance of the Silverman Andersen respiratory severity score in predicting pCO₂ and respiratory support in newborns: a prospective cohort study. *J Perinatol*. 2018;38(5):505–511. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0049-3>.
- Hirata K., Ueda K., Ikehara S. et al. Growth and respiratory status at 3 years of age after moderate preterm, late preterm and early term births: the Japan environment and children's study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2025;110(2):145–150. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2024-327033>.
- Jiang H., Bu X., Chen C., Zhou J. Association between gestational age and neonatal respiratory failure in term infants. *Sci Rep*. 2025;15(1):12687. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-97197-8>.
- Kommawar A., Borkar R., Vagha J., Lakhkar B., Meshram R., Tak-sandae A. Study of respiratory distress in newborn. *Int J Contemp Pediatr*. 2017;4(2):490–494. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20170695>.

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

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

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

14. Mahoney A.D., Jain L. Respiratory Disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants, clinics in perinatology. 2013;40(4):665–678. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.07.004>.
15. Mishra K.N., Kumar P., Gaurav P. Aetiology and prevalence of respiratory distress in newborns delivered at DMCH, Darbhanga, Bihar, India. *J Evolution Med Dent Sci*. 2020;9(48):3655–3659.
16. Silverman W.A., Andersen D.H. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *Pediatrics*. 1956;17(1):1–10.
17. Tao Y., Han X., Guo W.L. et al. Predictors of bronchopulmonary dysplasia in 625 neonates with respiratory distress syndrome. *J Trop Pediatr*. 2022;68(3):fmac037. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmac037>.
18. Tochie J.N., Sibetcheu A.T., Arrey-Ebot P.E. et al. Global, regional and national trends in the burden of neonatal respiratory failure and essentials of its diagnosis and management from 1992 to 2022: a scoping review. *Eur J Pediatr*. 2024;183(1):9–50. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05238-z>.
19. Wynn J., Polin R. Progress in the management of neonatal sepsis: the importance of a consensus definition. *Pediatr Res*. 2018;83(1-1):13–15. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.224>.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Temirova J.A., Vasiliev S.V., Boronina I.V., Bykov Yu.V. Epidemiology and outcomes of respiratory distress in newborns. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023;20(3):75–83. (In Russian). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-3-75-83>.
2. Antonov A.G., Burov A.A., Volodin N.N., et al. Resuscitation and stabilization of newborn babies in the delivery room (methodical letter). *Neonatology. News, opinions, training*. 2020;8(1):34–52. (In Russian).
3. Ivanov D.O., Aleksandrovich Yu.S., Temirova J.A. Respiratory distress in newborns: current state of the problem. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2024;21(2):112–121. (In Russian). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-2-112-121>.
4. Karavaeva A.L., Timofeeva L.A., Tsechoeva T.K., Tyutyunik V.L., Kan N.E., Zubkov V.V. Late prematurity in the zone of the increased attention. Literature review. Part 2. Features of the morbidity of late premature newborns. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2023;11(1):65–75. (In Russian). <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-65-75>.
5. Kirilov O.K. Side effects of mechanical ventilation and subclavian vein catheterization in newborns. *Pediatrica n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(1):242–243.
6. Alfarwati T.W., Alamri A.A., Alshahrani M.A., Al-Wassia H. Incidence, Risk factors and Outcome of Respiratory Distress Syndrome in Term Infants at Academic Centre, Jeddah, Saudi Arabia. *Med Arch*. 2019;73(3):183–186. <https://doi.org/10.5455/medarch.2019.73.183-186>.
7. Aynalem Y.A., Mekonen H., Akalu T.Y., Habtewold T.D., Endalamaw A., Petrucka P.M. et al. Incidence of respiratory distress and its predictors among neonates admitted to the neonatal intensive care unit, Black Lion Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235544>.
8. Dilli D., Akduman H., Orun U.A. et al. Predictive value of vasoactive-inotropic score for mortality in newborns undergoing cardiac surgery. *Indian Pediatr*. 2019;56(9):735–740.
9. Downes J.J., Vidyasagar D., Boggs T.R., Jr., Morrow G.M. Respiratory distress syndrome of newborn infants. A new clinical scoring system (RDS score) with acid-base and blood-gas correlations. *Clin Pediatr*. 1970;9(6):325–31.
10. Hedstrom A.B., Gove N.E., Mayock D.E. et al. Performance of the Silverman Andersen respiratory severity score in predicting pCO₂ and respiratory support in newborns: a prospective cohort study. *J Perinatol*. 2018;38(5):505–511. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0049-3>.
11. Hirata K., Ueda K., Ikehara S. et al. Growth and respiratory status at 3 years of age after moderate preterm, late preterm and early term births: the Japan environment and children's study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2025;110(2):145–150. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2024-327033>.
12. Jiang H., Bu X., Chen C., Zhou J. Association between gestational age and neonatal respiratory failure in term infants. *Sci Rep*. 2025;15(1):12687. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-97197-8>.
13. Kommawar A., Borkar R., Vagha J., Lakhkar B., Meshram R., Taksandae A. Study of respiratory distress in newborn. *Int J Contemp Pediatr*. 2017;4(2):490–494. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20170695>.
14. Mahoney A.D., Jain L. Respiratory Disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants, clinics in perinatology. 2013;40(4):665–678. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.07.004>.
15. Mishra K.N., Kumar P., Gaurav P. Aetiology and prevalence of respiratory distress in newborns delivered at DMCH, Darbhanga, Bihar, India. *J Evolution Med Dent Sci*. 2020;9(48):3655–3659.
16. Silverman W.A., Andersen D.H. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *Pediatrics*. 1956;17(1):1–10.
17. Tao Y., Han X., Guo W.L. et al. Predictors of bronchopulmonary dysplasia in 625 neonates with respiratory distress syndrome. *J Trop Pediatr*. 2022;68(3):fmac037. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmac037>.
18. Tochie J.N., Sibetcheu A.T., Arrey-Ebot P.E. et al. Global, regional and national trends in the burden of neonatal respiratory failure and essentials of its diagnosis and management from 1992 to 2022: a scoping review. *Eur J Pediatr*. 2024;183(1):9–50. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05238-z>.
19. Wynn J., Polin R. Progress in the management of neonatal sepsis: the importance of a consensus definition. *Pediatr Res*. 2018;83(1-1):13–15. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.224>.

ОБ АВТОРАХ

*** Юрий Станиславович Александрович**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: jalex1963@mail.ru

Джамиля Алибулатовна Темирова, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, СПбГБУЗ «Родильный дом № 10». ORCID: 0009-0003-2854-8473; SPIN: 4394-2127; e-mail: temirova.2013@list.ru

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: delopro@gpmu.org.ru

Дмитрий Анатольевич Лебедев, д-р мед. наук, доцент, кафедра урологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 9275-6546

*Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

AUTHORS' INFO

*** Yuri S. Aleksandrovich**, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: jalex1963@mail.ru

Jamilya A. Temirova, Anesthesiologist-Resuscitator, Neonatal Intensive Care Unit, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Maternity Hospital No. 10". ORCID: 0009-0003-2854-8473; SPIN: 4394-2127; e-mail: temirova.2013@list.ru

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Chief Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology of the Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: delopro@gpmu.org.ru

Dmitry A. Lebedev, MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Urology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 9275-6546

Влияние экзогенного ганглиозида GM1 на экспрессию апоптотических генов в гиппокампе на модели хронической алкогольной интоксикации

А.А. Мавлиханова^{1, 2}, В.А. Катаев³, Т.Р. Гизатуллин¹, В.Н. Цыган²

¹ Республиканская клиническая психиатрическая больница, г. Уфа, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³ Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Ганглиозид GM1 представляет интерес как перспективное соединение с ноотропными свойствами для коррекции повреждений центральной нервной системы, в частности при нейродегенеративных процессах.

Цель. Изучить влияние экзогенного ганглиозида GM1 на экспрессию ключевых генов-регуляторов апоптоза (каспазы-1, каспаза-3, *Bcl-2*, *BAX*) в гиппокампе мышей в условиях хронической алкогольной интоксикации, выступающей в роли катализатора нейродегенерации.

Проведен эксперимент на 40 самцах мышей BALB/c, разделенных на четыре группы: интактный контроль, модель хронической алкогольной интоксикации (внутрижелудочное введение этанола по ступенчатой схеме в течение 47 дней) и две группы, получавшие этанол в сочетании с GM1 в дозах 10 и 30 мг/кг. Уровень мРНК целевых генов в гиппокампе анализировали методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени. Статистическую обработку данных проводили с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (two-way ANOVA).

Результаты. Уровень мРНК каспазы-1 статистически незначимо повышен во всех группах, получавших этанол. Уровень мРНК каспазы-3 статистически значимо ($p < 0,05$) повышен только в группе GM1 30 мг/кг по сравнению с модельной группой. Уровень мРНК гена *BAX* оставался без значимых изменений. Экспрессия гена *Bcl-2* в контрольной группе статистически значимо отличалась от всех опытных групп.

Выводы. В рамках данной модели не подтвержден ожидаемый эффект ганглиозида GM1 на транскрипционном уровне, заключающийся в защите от нейродегенерации. Ключевым результатом служит выявление потенциального проапоптотического действия высокой дозы GM1 (30 мг/кг), проявляющегося в статистически значимом повышении экспрессии гена каспазы-3.

Ключевые слова: алкогольная интоксикация, моносиалотетрагексозилганглиозид, алкоголь-индуцированные нарушения, гиппокамп, апоптоз, ганглиозид GM1, нейропротекция, количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени, мРНК, каспаза-1, каспаза-3, *BAX*, *Bcl-2*

Как цитировать

Мавлиханова А.А., Катаев В.А., Гизатуллин Т.Р., Цыган В.Н. Влияние экзогенного ганглиозида GM1 на экспрессию апоптотических генов в гиппокампе на модели хронической алкогольной интоксикации. *Педиатр*. 2025;16(5):25–32. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.82.71.003>.

<https://doi.org/10.56871/PED.2025.82.71.003>

UDC 615.036.8+616.092.4+616.092.9

The effect of exogenous ganglioside GM1 on the expression of apoptotic genes in the hippocampus in a model of chronic alcohol intoxication

Asiya A. Mavlikhanova^{1, 2}, Valery A. Kataev³, Tagir R. Gizatullin¹, Vasily N. Tsygan²

¹Republican Clinical Psychiatric Hospital, Ufa, Russia

²Military Medical Academy named after S.M. Kirova, St. Petersburg, Russia

³Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

Background. Ganglioside GM1 is of interest as a promising compound with nootropic properties for the correction of damage to the central nervous system, particularly in neurodegenerative processes.

Aim. To study the effect of exogenous ganglioside GM1 on the expression of key apoptosis regulatory genes (caspase-1, caspase-3, *Bcl-2*, *BAX*) in the hippocampus of mice under conditions of chronic alcohol intoxication, which acts as a catalyst for neurodegeneration.

Materials and methods. An experiment was conducted on 40 male BALB/c mice divided into 4 groups: intact control, a chronic alcohol intoxication model (intragastric administration of ethanol according to a stepwise schedule for 47 days), and two groups receiving ethanol in combination with GM1 at doses of 10 and 30 mg/kg. The mRNA levels of target genes in the hippocampus were analyzed using quantitative real-time reverse transcription polymerase chain reaction. Statistical data processing was performed using a two-way ANOVA.

Results. Caspase-1 mRNA levels were non-significantly increased in all ethanol-treated groups. Caspase-3 mRNA levels were significantly ($p < 0.05$) increased only in the GM1 30 mg/kg group compared to the model group. *BAX* mRNA levels remained unchanged. *Bcl-2* gene expression in the control group was statistically significantly different from all experimental groups.

Conclusions. The expected effect of GM1 ganglioside at the transcriptional level, namely protection against neurodegeneration, was not confirmed in this model. The key result was the identification of a potential pro-apoptotic effect of a high dose of GM1 (30 mg/kg), manifested by a statistically significant increase in caspase-3 gene expression.

Keywords: alcohol intoxication, monosialotetrahexosylganglioside, alcohol-induced disorders, hippocampus, apoptosis, ganglioside GM1, neuroprotection, quantitative real-time reverse transcription polymerase chain reaction, mRNA, caspase-1, caspase-3, *BAX*, *Bcl-2*

To cite this article

Mavlikhanova A.A., Kataev V.A., Gizatullin T.R., Tsygan V.N. The effect of exogenous ganglioside GM1 on the expression of apoptotic genes in the hippocampus in a model of chronic alcohol intoxication. *Pediatrician* (St. Petersburg). 2025;16(5):25–32. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.82.71.003>.

ВВЕДЕНИЕ

Экзогенный моносиалотетрагексилганглиозид (далее — ганглиозид GM1) представляет значительный интерес как перспективное нейропротекторное соединение, являясь естественным и одним из наиболее распространенных ганглиозидов в мембранах нейронов центральной нервной системы, получаемый в виде препарата путем экстракции из мозга животных [1–3]. Его фармакологическая ценность определяется широким спектром нейротропных эффектов, ключевыми из которых являются нейротрофическое действие, проявляющееся в усилении сигнального каскада трофических факторов мозга [1, 4]. Установленный нейропротекторный потенциал подталкивает научное сообщество к рассмотрению применения его при различных нейродегенеративных патологиях, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера [5–7]. Благодаря своей способности защищать нервные клетки от повреждений и поддерживать их функционирование, ганглиозид GM1 рассматривается в нашем исследовании как перспективный кандидат для коррекции индуцированных токсических повреждений гиппокампа. В качестве хорошо изученного патологического воздействия, приводящего к стойкому когнитивному дефициту и нейродегенерации, в исследовании использовалась модель хронической алкогольной интоксикации этанолом. Данная модель позволяет изучать механизмы повреждения центральной нервной системы, ключевым проявлением которых является прогрессирующее ослабление функций памяти и обучения, связанное с дегенеративными изменениями в гиппокампе.

Центральным звеном в патогенезе повреждения нейронов под действием этанола считается активация программируемой клеточной смерти [8, 9]. Накопленные данные свидетельствуют о вовлеченности в дегенерацию гиппокампа различных форм апоптоза и пироптоза [10–12]. Однако вклад специфических молекулярных каскадов, таких как каспазависимые пути и система регуляторов митохондриального апоптоза (Bcl-2, BAX), требует дальнейшего уточнения, что необходимо для разработки целенаправленных нейропротекторных вмешательств [13–20].

Ганглиозид GM1, являясь естественным компонентом мембран нейронов, играет ключевую роль в поддержании нейропластичности и клеточной устойчивости к апоптозу. Несмотря на имеющиеся сведения о его способности модулировать трофические факторы и подавлять окислительный стресс, механизмы его положительного влияния на апоптотические маркеры и когнитивные функции в условиях нейротоксического воздействия остаются недостаточно раскрытыми [4, 6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования стала оценка влияния ганглиозида GM1 на транскрипционную активность генов, регулирующих митохондриальный путь апоптоза (BAX, Bcl-2) и активность каспаз (каспаза-1, каспаза-3), в условиях нейротоксического действия этанола в гиппокампе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали 40 половозрелых самцов мышей линии BALB/c массой 25–30 г. Животных содержали в виварии при стандартных условиях: естественное освещение, температура 20–24 °C, влажность 50–60%, со свободным доступом к воде и корму. Все манипуляции проводили в соответствии с международными нормами и Европейской конвенцией о защите экспериментальных животных, с предварительным одобрением протокола исследования локальным этическим комитетом.

После недельной адаптации животных произвольно разделили на 4 группы по 10 особей:

- 1) контроль (интактная группа) получала физиологический раствор *per os*;
- 2) модель (экспериментальная модель) подвергалась хронической алкогольной интоксикации по схеме;
- 3) GM1 10 мг/кг (терапевтическая, низкая доза) получала этанол по схеме + ганглиозид GM1 в дозе 10 мг/кг;
- 4) GM1 30 мг/кг (терапевтическая, высокая доза) получала этанол по схеме + GM1 в дозе 30 мг/кг.

Моделирование хронической алкогольной интоксикации проводили путем ежедневного интрагастрального введения этанола (97%, Shanghai Aladdin Reagent Company) по ступенчатой схеме в течение 47 дней с последовательным увеличением концентрации от 5 до 45% (5% раствор — 5 дней; 15% раствор — 5 дней; 25% раствор — 10 дней; 35% раствор — 10 дней; 45% раствор — 17 дней). Объем вводимого раствора рассчитывали исходя из массы тела животных.

Препарат ганглиозида GM1 (Heilongjiang Harbin Medical University Pharmaceutical Co., Ltd.) растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривентриально в соответствующих дозах на протяжении всего периода эксперимента. Контрольная группа получала эквивалентные объемы физиологического раствора.

По истечении 47 дней эксперимент был досрочно завершен в связи с выраженными признаками ухудшения состояния животных в группах модель и GM1 10 мг/кг. Эвтаназию проводили в соответствии с рекомендациями Федерации европейских научных ассоциаций по лабораторным животным (Federation of European Laboratory Animal Science Associations, FELASA). После достижения глубокой анестезии с помощью внутривентриального введения 1% раствора пентобарбитала натрия выполняли транскардиальную перфузию. На первом этапе через левый желудочек вводили 20–25 мл физиологического раствора для удаления крови, которую отводили через надрез в правом предсердии. На втором этапе для фиксации церебральных тканей проводили перфузию 4% раствором параформальдегида.

Количественный анализ экспрессии генов выполняли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией (далее — qRT-PCR). Общую РНК выделяли из образцов гиппокампа мышей линии BALB/c с использованием реагента тризол (TRIzol®, Invitrogen, США) согласно протоколу производителя. Синтез кДНК проводили с помощью высокоэффективного набора

Таблица 1. Пары праймеров для qRT-PCR

Table 1. Primer pairs for qRT-PCR

Праймер / Primer		Последовательность праймера (5'-3') / Primer sequence (5'-3')
Каспаза-3 / Caspase-3	Forward	5'-CAGCCAACCTCAGAGAGACA 3'
	Reverse	5'-GCAGTAGTCGCCTCTGAAGA-3'
Каспаза-1 / Caspase-1	Forward	5'-CTGGGACCCTCAAGTTTTC-3'
	Reverse	5'-AGATCCTCCAGCAGCAACTT-3'
В-клеточная лимфома-2 / B-cell lymphoma 2	Forward	5'-CTTCAGGGATGGGGTGAAC-3'
	Reverse	5'-GCTGGGGCCATATAGTTCCA-3'
Bcl-2-ассоциированный X белок / Bcl-2-associated X protein	Forward	5'-GAGACACCTGAGCTGACCTT-3'
	Reverse	5'-CCCCAGTTGAAGTTGCCATC-3'
Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа / Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Forward	5'-AAGAAAGGTGGTGAAGCAGGC-3'
	Reverse	5'-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3'

для обратной транскрипции для qRT-PCR (ReverTra Ace® qPCR RT Kit, Toyobo, Япония).

ПЦР-амплификацию в реальном времени осуществляли на системе ABI 7500 Fast Real-Time PCR (Applied Biosystems, США) с применением флуоресцентного красителя нуклеиновых кислот (SYBR® Green Realtime PCR Master Mix, Toyobo, Япония). Протокол амплификации включал следующие стадии: начальную денатурацию при 95 °C в течение 5 минут, 40 циклов амплификации (95 °C — 15 с, 65 °C — 30 с, 72 °C — 30 с) и последующий анализ кривых плавления.

Для количественной оценки использовали пороговые циклы (Ct), определенные системой при автоматической установке базовой линии. Относительный уровень экспрессии генов рассчитывали сравнительным методом $2^{-\Delta\Delta Ct}$. В качестве референсного гена использовали глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу (далее — GAPDH). Последовательности праймеров представлены в таблице 1.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета GraphPad Prism v.6.0e для Macintosh (GraphPad Software, США). Для оценки межгрупповых различий применяли двухфакторный дисперсионный анализ (two-way ANOVA) с последующим множественным сравнением групп. Сравнительный анализ включал следующие парные сравнения: группы «контроль» и «модель», а также группы GM1 10 мг/кг и GM1 30 мг/кг с группой «модель». Результаты представлены в формате $M \pm SEM$, где M — среднее значение, SEM — стандартная ошибка среднего. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки влияния воздействия этанола и потенциального протективного эффекта ганглиозида GM1 на экспрессию генов, связанных с апоптозом и воспалением, в гиппокампе мышей BALB/c был проведен анализ методом qRT-PCR ($n=10$ на группу). Наблюдалась тенденция к увеличению уровня мРНК экспрессии гена каспазы-1 во всех группах, получавших внутривенно этанол (группы «модель», GM1 10 мг/кг, и GM1 30 мг/кг), по сравнению с

группой «контроль». Однако эти различия не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$) (рис. 1, а, табл. 2). Уровень экспрессии гена каспазы-3 статистически значимо ($p < 0,05$) повышался только в группе GM1 30 мг/кг по сравнению с группой «модель». В остальных экспериментальных группах достоверных изменений уровня мРНК каспазы-3 выявлено не было (рис. 1, б, табл. 2). Уровень экспрессии проапоптотического гена *BAX* оставался примерно на одинаковом уровне во всех тестовых группах, получавших GM1. Статистически значимых межгрупповых различий зафиксировано не было (рис. 1, в, табл. 2). Было зарегистрировано аномальное изменение экспрессии антиапоптотического гена *Bcl-2*. Его уровень в интактной контрольной группе статистически значимо отличался от всех остальных групп, подвергавшихся воздействию этанола и вводимых доз GM1 (рис. 1, в, табл. 2).

Проведенный анализ экспрессии ключевых генов в гиппокампе мышей не позволил выстроить однозначную картину молекулярных, триггерных, биохимических процессов, индуцированных введением этанола и применением ганглиозида GM1. Наиболее противоречивым результатом является статистически значимое повышение уровня мРНК каспазы-3 именно в группе GM1 30 мг/кг по сравнению с группой «модель». Каспаза-3 является центральным эффекторным ферментом, запускающим апоптоз. Полученные данные позволяют предположить, что введение высокой дозы ганглиозида GM1 на фоне хронической алкогольной интоксикации не подавляет, а, напротив, может потенцировать апоптотические сигналы в нейронах гиппокампа. Этот неожиданный эффект требует дальнейшего изучения, так как он противоречит предполагаемой нейропротекторной роли ганглиозидов.

В то же время отсутствие значимых изменений в экспрессии проапоптотического гена *BAX* во всех группах и аномальная экспрессия *Bcl-2* в группе «контроль» указывают на сложность и нелинейность регуляции апоптотического пути в данной экспериментальной модели. Аномалия в контрольной группе может быть связана со стрессом от процедур, не связанных с введением

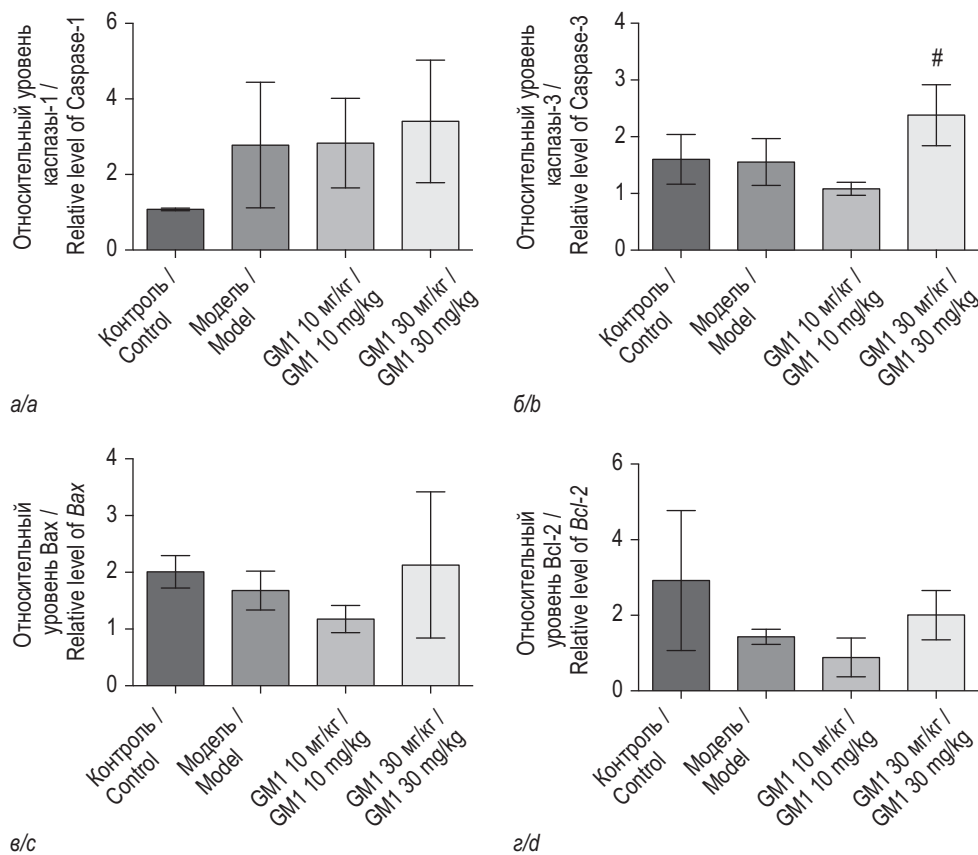


Рис. 1. Оценка активации апоптотических генов в гиппокампе при внутривенном введении экзогенного ганглиозида GM1 в разных концентрациях на модели длительной интоксикации этанолом: *а* — относительный уровень каспазы-1 повышен в группах «модель», GM1 10 мг/кг и GM1 30 мг/кг; *б* — относительный уровень экспрессии каспазы-3 был статистически значимо повышен в группе GM1 30 мг/кг; *в* — относительный уровень экспрессии BAX не показал статистически значимых данных; *г* — относительный уровень экспрессии Bcl-2 не показал статистически значимых данных. # $p=0,0208$ («модель» против GM1 30 мг/кг)

Fig. 1. Evaluation of the activation of apoptotic genes in the hippocampus following intraperitoneal administration of exogenous ganglioside GM1 at different concentrations in a model of long-term ethanol intoxication: *a* — the relative level of caspase-1 was increased in the Model, GM1 10 mg/kg, and GM1 30 mg/kg groups; *b* — the relative expression level of caspase-3 was statistically significantly increased in the GM1 30 mg/kg group; *b* — the relative expression level of BAX was not statistically significant; *c* — the relative expression level of Bcl-2 was not statistically significant. # $p=0.0208$ (Model vs. GM1 30 mg/kg)

Таблица 2. Межгрупповые различия результатов экспрессии апоптотических генов в тесте qRT-PCR

Table 2. Intergroup differences in the results of apoptotic gene expression in the qRT-PCR test

Группы / Groups	М	95% ДИ / 95% CI	p
Каспаза-1 / Caspase-1			
Контроль / Control vs. Модель / Model	-1,703	От -4,271 до 0,8644	0,2677
Модель / Model vs. GM1 10 мг/кг / GM1 10 mg/kg	-0,05339	От -2,371 до 2,264	0,9999
Модель / Model vs. GM1 30 мг/кг / GM1 30 mg/kg	-0,6259	От -3,047 до 1,795	0,8796
Каспаза-3 / Caspase-3			
Контроль / Control vs. Модель / Model	0,04697	От -0,7098 до 0,8038	0,9979
Модель / Model vs. GM1 10 мг/кг / GM1 10 mg/kg	0,4732	От -0,2100 до 1,156	0,2355
Модель / Model vs. GM1 30 мг/кг / GM1 30 mg/kg	-0,8247	От -1,538 до -0,1112	0,0208 [#]
Bcl-2			
Контроль / Control vs. Модель / Model	1,489	От -0,5065 до 3,484	0,1742
Модель / Model vs. GM1 10 мг/кг / GM1 10 mg/kg	0,5465	От -1,206 до 2,299	0,7919
Модель / Model vs. GM1 30 мг/кг / GM1 30 mg/kg	-0,5757	От -2,423 до 1,272	0,7922

Окончание табл. 2 / Ending of the Table 2

Группы / Groups	M	95% ДИ / 95% CI	p
BAX			
Контроль / Control vs. Модель / Model	0,3300	От –0,9970 до 1,657	0,8911
Модель / Model vs. GM1 10 мг/кг / GM1 10 mg/kg	0,5025	От –0,6953 до 1,700	0,6354
Модель / Model vs. GM1 30 мг/кг / GM1 30 mg/kg	–0,4514	От –1,702 до 0,7997	0,7335

Примечание: ДИ — доверительный интервал; М — среднее арифметическое.
Note: CI — confidence interval; M — mean difference.

этанолом, что определяет важность тщательного планирования ведения контрольных групп.

Что касается маркеров воспаления, незначительное повышение уровня мРНК каспазы-1, наблюдаемое во всех группах, получавших этанол, согласуется с данными о том, что алкогольная интоксикация может активировать инфлам-масому и провоспалительные каскады. Однако отсутствие статистической значимости этого повышения свидетельствует о том, что либо эффект выражен слабо, либо для его выявления необходима большая выборка.

Полученные результаты демонстрируют сложное и отчасти парадоксальное влияние этанола и GM1 на экспрессию генов, контролирующих апоптоз и воспаление в гиппокампе. Ключевым выводом является отсутствие четкого нейропротекторного эффекта GM1 на транскрипционном уровне в рамках данной модели, а также потенциальное проапоптотическое действие высокой дозы GM1, что требует дополнительных исследований для установления лежащих в его основе механизмов. Для прояснения общей картины необходимы дальнейшие эксперименты, включающие оценку не только уровня мРНК, но и активных форм исследованных белков, а также гистологический анализ.

ВЫВОДЫ

1. При оценке влияния ганглиозида GM1 на транскрипционную активность ключевых генов апоптоза в гиппокампе мышей в условиях нейротоксического действия этанола не удалось выявить его ожидаемого подавляющего воздействия на экспрессию исследованных маркеров: уровни мРНК проапоптотического гена *BAX* и антиапоптотического гена *Bcl-2* не претерпели значимых изменений. Аналогично, экспрессия гена каспазы-1 демонстрировала лишь статистически незначимую тенденцию к повышению.

2. Ключевым результатом служит выявление потенциального проапоптотического эффекта высокой дозы ганглио-

зида GM1 (30 мг/кг), который проявился в статистически значимом повышении уровня мРНК каспазы-3 — центрального эффектора апоптоза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

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

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ЛИТЕРАТУРА

- Guo Z. Ganglioside GM1 and the central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9558. <https://doi.org/10.3390/ijms24119558>.
- Fazzari M., Lunghi G., Henriques A., Callizot N., Ciampa M.G., Mauri L., Prioni S., Carsana E.V., Loberto N., Aureli M., Mari L., Sonnino S., Chiricozzi E., Di Biase E. GM1 Oligosaccharide efficacy in Parkinson's disease: protection against MPTP. *Bio-medicines.* 2023;11(5):1305. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051305>.
- Мавлиханова А.А., Павлов В.Н., Ян Б., Катаев В.А., Ван Н., Аглетдинов Э.Ф., Ху Д. Ганглиозиды и их значение в развитии и функционировании нервной системы. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2017;12(70):121–126.
- Мавлиханова А.А., Павлов В.Н., Ян Б., Катаев В.А., Ван Н., Аглетдинов Э.Ф., Кан Ч.И., Ху Д. Моносиалоганглиозид GM 1: структура, антиапоптотические свойства и нейропротекция. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2018;13(5):82–87.

5. Chowdhury S., Ledeen R. The key role of GM1 ganglioside in Parkinson's disease. *Biomolecules*. 2022;12(2):173. <https://doi.org/10.3390/biom12020173>.
6. Weng T.H., Ke C.C., Huang Y.S. Anti-inflammatory effects of GM1 ganglioside on endotoxin-induced uveitis in rats. *Biomolecules*. 2022;12(5):727. <https://doi.org/10.3390/biom12050727>.
7. Fazzari M., Lunghi G., Carsana E.V., Valsecchi M., Spiombi E., Breccia M., Casati S.R., Pedretti S., Mitro N., Mauri L., Ciampa M.G., Sonnino S., Landsberger N., Frasca A., Chiricozzi E. GM1 oligosaccharide ameliorates rett syndrome phenotypes in vitro and in vivo via Trk receptor activation. *Int J Mol Sci*. 2024;25(21):11555. <https://doi.org/10.3390/ijms252111555>.
8. Motaghinejad M., Motevalian M., Fatima S., Hashemi H., Gholami M. Curcumin confers neuroprotection against alcohol-induced hippocampal neurodegeneration via CREB-BDNF pathway in rats. *Biomed Pharmacother*. 2017;87:721–740. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.020>.
9. Wang X., Zhang K., Yang F., Ren Z., Xu M., Frank J.A., Ke Z.J., Luo J. Minocycline protects developing brain against ethanol-induced damage. *Neuropharmacology*. 2018;129:84–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.019>.
10. Aberg E., Hofstetter C.P., Olson L., Brené S. Moderate ethanol consumption increases hippocampal cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(4):557–567. <https://doi.org/10.1017/S1461145705005286>.
11. Preez R.D., Mwila T., Efuntayo A., Olateju O.I. Neuroprotective effects of Simvastatin against alcohol-induced oxidative stress and neurodegeneration in the Hippocampus of adolescent mice. *Metab Brain Dis*. 2025;40(6):239. <https://doi.org/10.1007/s11011-025-01668-w>.
12. Basu S., Suh H. Role of hippocampal neurogenesis in alcohol withdrawal seizures. *Brain Plast*. 2020;6(1):27–39. <https://doi.org/10.3233/BPL-200114>.
13. Pei H., Shen H., Bi J., He Z., Zhai L. Gastrodin improves nerve cell injury and behaviors of depressed mice through Caspase-3-mediated apoptosis. *CNS Neurosci Ther*. 2024;30(3):e14444. <https://doi.org/10.1111/cns.14444>.
14. Czabotar P.E., Garcia-Saez A.J. Mechanisms of BCL-2 family proteins in mitochondrial apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023;24(10):732–748. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00629-4>.
15. Kumari S., Dhapola R., Reddy D.H. Apoptosis in Alzheimer's disease: insight into the signaling pathways and therapeutic avenues. *Apoptosis*. 2023;28(7-8):943–957. <https://doi.org/10.1007/s10495-023-01848-y>.
16. Eskandari E., Eaves C.J. Paradoxical roles of caspase-3 in regulating cell survival, proliferation, and tumorigenesis. *J Cell Biol*. 2022;221(6):e202201159. <https://doi.org/10.1083/jcb.202201159>.
17. Yuan J., Yankner B.A. Apoptosis in the nervous system. *Nature*. 2000;407(6805):802–809. <https://doi.org/10.1038/35037739>.
18. Zhang Z., Liu W., Shen M., Ma X., Li R., Jin X., Bai H., Gao L. Protective effect of GM1 attenuates hippocampus and cortex apoptosis after ketamine exposure in neonatal rat via PI3K/AKT/GSK3 β Pathway. *Mol Neurobiol*. 2024;61(10):8488–8489. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04154-z>.
19. Yao Q., Zhang H., Standish C., Grube J., Mañas A., Xiang J. Expression profile of the proapoptotic protein Bax in the human brain. *Histochem Cell Biol*. 2023;159(2):209–220. <https://doi.org/10.1007/s00418-022-02146-5>.
20. Unnisa A., Greig N.H., Kamal M.A. Inhibition of Caspase 3 and Caspase 9 mediated apoptosis: a multimodal therapeutic target in traumatic brain injury. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2023;21(4):1001–1012. <https://doi.org/10.2174/1570159X20666220327222921>.

REFERENCES

1. Guo Z. Ganglioside GM1 and the central nervous system. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9558. <https://doi.org/10.3390/ijms24119558>.
2. Fazzari M., Lunghi G., Henriques A., Callizot N., Ciampa M.G., Mauri L., Prioni S., Carsana E.V., Loberto N., Aureli M., Mari L., Sonnino S., Chiricozzi E., Di Biase E. GM1 Oligosaccharide efficacy in Parkinson's disease: protection against MPTP. *Biomedicines*. 2023;11(5):1305. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051305>.
3. Mavlikhanova A.A., Pavlov V.N., Yan B., Kataev V.A., Wang N., Agletdinov E.F., Hu D. Gangliosides and their importance in the development and functioning of the nervous system. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2017;12(70):121–126.
4. Mavlikhanova A.A., Pavlov V.N., Yan B., Kataev V.A., Wang N., Agletdinov E.F., Kan Ch.I., Hu D. Monosialoganglioside GM 1: structure, antiapoptotic properties, and neuroprotection. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2018;13(5 (77)):82–87.
5. Chowdhury S., Ledeen R. The key role of GM1 ganglioside in Parkinson's disease. *Biomolecules*. 2022;12(2):173. <https://doi.org/10.3390/biom12020173>.
6. Weng T.H., Ke C.C., Huang Y.S. Anti-inflammatory effects of GM1 ganglioside on endotoxin-induced uveitis in rats. *Biomolecules*. 2022;12(5):727. <https://doi.org/10.3390/biom12050727>.
7. Fazzari M., Lunghi G., Carsana E.V., Valsecchi M., Spiombi E., Breccia M., Casati S.R., Pedretti S., Mitro N., Mauri L., Ciampa M.G., Sonnino S., Landsberger N., Frasca A., Chiricozzi E. GM1 oligosaccharide ameliorates rett syndrome phenotypes in vitro and in vivo via Trk receptor activation. *Int J Mol Sci*. 2024;25(21):11555. <https://doi.org/10.3390/ijms252111555>.
8. Motaghinejad M., Motevalian M., Fatima S., Hashemi H., Gholami M. Curcumin confers neuroprotection against alcohol-induced hippocampal neurodegeneration via CREB-BDNF pathway in rats. *Biomed Pharmacother*. 2017;87:721–740. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.020>.
9. Wang X., Zhang K., Yang F., Ren Z., Xu M., Frank J.A., Ke Z.J., Luo J. Minocycline protects developing brain against ethanol-induced damage. *Neuropharmacology*. 2018;129:84–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.019>.
10. Aberg E., Hofstetter C.P., Olson L., Brené S. Moderate ethanol consumption increases hippocampal cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(4):557–567. <https://doi.org/10.1017/S1461145705005286>.
11. Preez R.D., Mwila T., Efuntayo A., Olateju O.I. Neuroprotective effects of Simvastatin against alcohol-induced oxidative stress

- and neurodegeneration in the Hippocampus of adolescent mice. *Metab Brain Dis.* 2025;40(6):239. <https://doi.org/10.1007/s11011-025-01668-w>.
12. Basu S., Suh H. Role of hippocampal neurogenesis in alcohol withdrawal seizures. *Brain Plast.* 2020;6(1):27–39. <https://doi.org/10.3233/BPL-200114>.
 13. Pei H., Shen H., Bi J., He Z., Zhai L. Gastrodin improves nerve cell injury and behaviors of depressed mice through Caspase-3-mediated apoptosis. *CNS Neurosci Ther.* 2024;30(3):e14444. <https://doi.org/10.1111/cns.14444>.
 14. Czabotar P.E., Garcia-Saez A.J. Mechanisms of BCL-2 family proteins in mitochondrial apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023;24(10):732–748. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00629-4>.
 15. Kumari S., Dhapola R., Reddy D.H. Apoptosis in Alzheimer's disease: insight into the signaling pathways and therapeutic avenues. *Apoptosis.* 2023;28(7-8):943–957. <https://doi.org/10.1007/s10495-023-01848-y>.
 16. Eskandari E., Eaves C.J. Paradoxical roles of caspase-3 in regulating cell survival, proliferation, and tumorigenesis. *J Cell Biol.* 2022;221(6): e202201159. <https://doi.org/10.1083/jcb.202201159>.
 17. Yuan J., Yankner B.A. Apoptosis in the nervous system. *Nature.* 2000;407(6805):802–809. <https://doi.org/10.1038/35037739>.
 18. Zhang Z., Liu W., Shen M., Ma X., Li R., Jin X., Bai H., Gao L. Protective effect of GM1 attenuates hippocampus and cortex apoptosis after ketamine exposure in neonatal rat via PI3K/AKT/GSK3 β Pathway. *Mol Neurobiol.* 2024;61(10):8488–8489. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04154-z>.
 19. Yao Q., Zhang H., Standish C., Grube J., Mañas A., Xiang J. Expression profile of the proapoptotic protein Bax in the human brain. *Histochem Cell Biol.* 2023;159(2):209–220. <https://doi.org/10.1007/s00418-022-02146-5>.
 20. Unnisa A., Greig N.H., Kamal M.A. Inhibition of Caspase 3 and Caspase 9 mediated apoptosis: a multimodal therapeutic target in traumatic brain injury. *Curr Neuroparmacol.* 2023;21(4):1001–1012. <https://doi.org/10.2174/1570159X20666220327222921>.

ОБ АВТОРАХ

* **Асия Асхатовна Мавлиханова**, заведующий Центром ментального здоровья ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая психиатрическая больница», врач-психиатр, психотерапевт, член РО РБ «Российское общество психиатров»; адрес: Россия, 450069, г. Уфа, ул. Прудная, д. 15 корп. 1; соискатель степени канд. мед. наук ФГББОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; ORCID: 0000-0001-5022-5310; eLibrary SPIN: 8724-3033; e-mail: mdmavlikhanova@gmail.com

Валерий Алексеевич Катаев, д-р фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой фармации ИДПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Россия; ORCID: 0000-0001-8351-0601; eLibrary SPIN: 7679-6558; e-mail: centreles@mail.ru

Тагир Рафаилович Гизатуллин, д-р мед. наук, доцент, главный врач ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая психиатрическая больница», председатель РО РБ «Российское общество психиатров», Главный внештатный специалист психиатр Минздрава Республики Башкортостан; г. Уфа, Россия; ORCID: 0000-0001-6146-320X; eLibrary SPIN: 2540-6220; e-mail: 222_gtr@mail.ru

Василий Николаевич Цыган, д-р мед. наук, профессор, академик РАЕН, член-корреспондент РАМН, начальник кафедры патологической физиологии имени В.В. Пашутина ФГББОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206; e-mail: vn-t@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Asiya A. Mavlikhanova**, Head of the Mental Health Center of the State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Bashkortostan Republican "Clinical Psychiatric Hospital", psychiatrist, psychotherapist, member of the Regional Branch of the Republic of Bashkortostan "Russian Society of Psychiatrists"; address: 15 bldg. 1 Prudnaya str., Ufa, 450069, Russia; Applicant for a Cand Med Sci at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov Ministry of Defense of Russia; ORCID: 0000-0001-5022-5310; eLibrary SPIN: 8724-3033; e-mail: mdmavlikhanova@gmail.com

Valery A. Kataev, Dr Sci (Pharmaceutical), Professor, Head of the Department of Pharmacy of the Institute of Postgraduate Professional Education of the Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia; ORCID: 0000-0001-8351-0601; eLibrary SPIN: 7679-6558; e-mail: centreles@mail.ru

Tagir R. Gizatullin, MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Chief Physician of the State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Bashkortostan "Republican Clinical Psychiatric Hospital", Chairman of the Regional Branch of the "Russian Society of Psychiatrists", Chief Specialist Psychiatrist of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia; ORCID: 0000-0001-6146-320X; eLibrary SPIN: 2540-6220; e-mail: 222_gtr@mail.ru

Vasily N. Tsygan, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Pathological Physiology named after V.V. Pashutin of the "Military Medical Academy named after S.M. Kirov", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206; e-mail: vn-t@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

Варианты патологических изменений стоп у детей с синдромом Клиппеля–Треноне различной степени тяжести

А.Г. Веселов¹, В.В. Набоков¹, О.Н. Васильева¹, Е.В. Терехина¹, Н.А. Веселова²

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

² Клиника «Энергия здоровья», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Выраженность деформаций стоп при дисплазии магистральных вен нижних конечностей эмбрионального типа (синдром Клиппеля–Треноне) варьирует в зависимости от степени тяжести поражения сосудов. Гипертрофия конечностей или отдельных сегментов колеблется от незначительной до чрезвычайно выраженной. Синдром Клиппеля–Треноне нередко сочетается с ортопедической патологией: макро- и микродактилией, синдактилией, плоскостопием и различными контрактурами.

Цель — проанализировать варианты патологических изменений стоп у детей с синдромом Клиппеля–Треноне различной степени тяжести.

Материалы и методы. В работе использованы результаты обследования 73 пациентов с эмбриональным типом дисплазии магистральных вен (ДМВЭТ) в возрасте от 0 до 18 лет, находившихся на лечении в хирургической клинике СПбГПМУ с 2014 по 2024 год. Выделены четыре группы пациентов по степени тяжести — легкая, средняя, тяжелая и крайне тяжелая степень ДМВЭТ (синдром Клиппеля–Треноне включает только среднюю, тяжелую и крайне тяжелую степени ДМВЭТ). Данные обрабатывали с помощью компьютерных программ STATISTICA 6.0 и Excel 2007.

Результаты. Определены закономерности увеличения длины и окружности стоп у пациентов с синдромом Клиппеля–Треноне. Статистический анализ средней разницы длин стоп и коэффициента асимметрии проводился в группах пациентов, составленных в соответствии со степенью тяжести синдрома. Выявлено увеличение выраженности асимметрии длин стоп при нарастании степени тяжести синдрома Клиппеля–Треноне. В результате обследования 73 детей эквинусная контрактура стоп пораженной конечности отмечалась у 5 (6,84%) пациентов, из них при тяжелой степени — у 2 (2,7%), и при крайне тяжелой степени у 3 (4,1%) детей. Расщепленная стопа выявлена у одного пациента (1,4%) с тяжелой степенью. «Шарообразная» форма стопы — у 3 (4,1%) детей с крайне тяжелой степенью синдрома.

Выводы. Отмечается прямая зависимость изменения длины и окружности стопы пораженной нижней конечности у пациентов с синдромом Клиппеля–Треноне от степени тяжести синдрома. Определены корреляции увеличения размера конечностей со степенями тяжести синдрома. Выделены варианты изменений стоп по степени выраженности косметических изменений и изменений, нарушающих их функцию.

Ключевые слова: гигантизм, синдром Клиппеля–Треноне, множественные ангиокератомы, «портвейные» пятна, деформации стоп

Как цитировать

Веселов А.Г., Набоков В.В., Васильева О.Н., Терехина Е.В., Веселова Н.А. Варианты патологических изменений стоп у детей с синдромом Клиппеля–Треноне различной степени тяжести. *Педиатр*. 2025;16(5):33–43. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.24.73.004>.

Variants of pathological changes of feet in children with Klippel–Trenaunay syndrome

Alexander G. Veselov¹, Victor V. Nabokov¹, Olga N. Vasilieva¹,
Elena V. Terekhina¹, Natalya A. Veselova²

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

² Clinic "Energy of Health", Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. The severity of foot deformities in embryonic type dysplasia of the great veins of the lower extremities (Klippel–Trenaunay syndrome) varies depending on the severity of vascular damage. Hypertrophy of the limbs or individual segments can range from insignificant to extremely pronounced. Klippel–Trenaunay syndrome is often combined with orthopedic pathologies such as macro- and microdactyly, syndactyly, flat feet, and contractures.

Aim — to analyze the variants of pathological changes in the feet in children with Klippel–Trenaunay syndrome of varying severity.

Materials and methods. The work is based on the results of examining 73 patients with embryonic type dysplasia of the great veins (ETMGV) aged from 0 to 18 years, who were treated from 2014 to 2024. According to the severity of the pathology, four groups of patients were identified — with mild, moderate, severe and extremely severe degrees of ETMGV (Klippel–Trenaunay syndrome includes only moderate, severe and extremely severe degrees of ETMGV).

Data processing was performed using the STATISTICA 6.0 and Excel2007 computer programs.

Results. Patterns of increase in the length and circumference of the feet in patients with Klippel–Trenaunay syndrome were determined. Statistical analysis of the average difference in foot lengths and the asymmetry coefficient was performed in groups of patients compiled in accordance with the severity of the syndrome. An increase in the severity of foot length asymmetry was found with an increase in the severity of Klippel–Trenaunay syndrome. As a result of examination of 73 children, equinus contracture of the feet of the affected limb was detected by us in 5 patients (6.84%), of which 2 (2.7%) had a severe degree, and 3 (4.1%) had an extremely severe degree. Split foot was detected in one patient (1.4%) with a severe degree. "Spherical" foot shape was detected in 3 children (4.1%) with an extremely severe degree of the syndrome.

Conclusions. Changes in the length and circumference of the foot of the affected lower limb in patients with Klippel–Trenaunay syndrome are directly dependent on the severity of the syndrome. Correlations were determined between the severity of the syndrome and an increase in the size of the limbs (calf circumference, thigh length and overall limb length, foot length and circumference, calf length and thigh circumference). Variants of changes in the feet were identified according to the degree of expression of cosmetic changes and changes that impair their function.

Keywords: gigantism, Klippel–Trenaunay syndrome, multiple angiokeratomas, port wine spots, foot deformities

To cite this article

Veselov A.G., Nabokov V.V., Vasilieva O.N., Terekhina E.V., Veselova N.A. Variants of pathological changes of feet in children with Klippel–Trenaunay syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(5):33–43. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.24.73.004>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В 1900 году французские невропатологи М. Клиппель и Р. Треноне впервые описали характерные симптомы, составляющие триаду этого синдрома [1]. На основе многочисленных исследований, опубликованных в начале XX века и посвященных различным типам увеличения конечностей, в 1921 году Гассель подготовил обзор, включающий 53 случая пациентов с гемигипертрофией [2].

Распространенность синдрома Клиппеля–Треноне составляет от одного до пяти случаев на 100 тысяч человек, при этом пол не влияет на вероятность его развития [3]. Рост конечности происходит пропорционально общему росту ребенка, а сосудистые аномалии сохраняются на протяжении всей жизни [4]. Эти процессы могут сопровождаться аномалиями мягких тканей, костей и изменениями длины конечности [5, 6]. Основным признаком синдрома — триада симптомов: сосудистые пятна, варикозные аномальные вены, гипертрофия мягких тканей и костных структур с увеличением длины и объема конечности. Этот синдром является проявлением дисплазии магистральных вен эмбрионального типа (ДМВЭТ) [7]. Согласно классификации Д.Д. Купатадзе, ДМВЭТ делится на легкую, среднюю, тяжелую и крайне тяжелую степени [7]. Легкая форма ДМВЭТ не включает все признаки синдрома Клиппеля–Треноне, так как отсутствует увеличение объема и длины конечности, следовательно, синдром включает в себя ДМВЭТ средней, тяжелой и крайне тяжелой степеней.

Степень выраженности деформаций при синдроме варьирует в зависимости от тяжести сосудистых поражений: чем более серьезное поражение сосудов, тем ярче проявляются деформации. Гипертрофия отдельных сегментов конечности может быть как незначительной, так и очень выраженной. Если костная ткань не вовлечена в патологический процесс, наблюдается только увеличение окружности конечности. Часто синдром Клиппеля–Треноне сочетается с ортопедическими патологиями, такими как макро- и микродактилия, синдактилия и плоскостопие [8].

Согласно литературным данным [6, 9, 10, 11], наиболее часто поражаются нижние конечности: отмечается увеличение объема и длины стопы, реже — удлинение всей конечности. Эти изменения могут приводить к вторичным деформациям позвоночника, таза, соседних суставов и симметричных конечностей, что нарушает биомеханику и функции. Очевидно, что при отсутствии своевременной коррекции развивается целый комплекс ортопедических нарушений.

Несмотря на большое количество исследований по лечению сосудистых мальформаций, ортопедические нарушения рассматриваются как сопутствующие патологии, которым уделяется недостаточно внимания, особенно в части возможности их ортопедической коррекции. Вопросы, связанные с патологическими изменениями стоп и планированием объема и этапов хирургической ортопедической терапии, остаются недостаточно освещенными.

Гипертрофия нижних конечностей встречается в 95% случаев [12–15], проявляется увеличением их длины

и/или окружности [13]. В литературных источниках описание деформаций и увеличения размеров стопы носит общий характер, без подробной детализации [16–18]. У пациентов с синдромом Клиппеля–Треноне средней степени тяжести выявлены изменения формы стопы, сопровождающиеся умеренно выраженными косметическими недостатками. В связи с этим не было показаний к хирургической ортопедической коррекции.

Изменения конфигураций стоп у детей с тяжелой степенью синдрома Клиппеля–Треноне

Изменения конфигураций стоп у детей с тяжелой степенью синдрома разделены нами на два уровня по объективным косметическим признакам.

- *Умеренно выраженные* — те изменения, которые не создают существенного косметического недостатка и не мешают выбору и использованию обуви.
- *Выраженные* — конфигурации стоп, вызывающие значительный косметический дефект и снижающие качество жизни ребенка.

При значительном увеличении размеров стопы, связанном с неравномерным распределением нагрузки на нижние конечности и нарушением опорной функции пораженной конечности, изменяется рисунок походки. Эти нарушения могут в дальнейшем привести к сколиотической деформации и раннему развитию артрозов суставов нижних конечностей.

Наиболее выраженные изменения конфигурации стоп наблюдались у детей с крайне тяжелой степенью синдрома Клиппеля–Треноне — в области тыльной и подошвенной поверхностей стоп имелся избыточный объем мягких тканей, включающий подкожную жировую клетчатку и сосудистые мальформации. Мягкие ткани распределялись неравномерно, что придавало стопе шарообразную форму. В трех случаях у пациентов с крайне тяжелой степенью синдрома выявлена «шарообразная» форма стопы пораженной конечности. Диспластические изменения охватывали все мягкие ткани стопы, голени и бедра. В результате эти пациенты испытывали постоянный болевой синдром, а в вертикальном положении могли находиться не более трех минут без использования компрессионного трикотажа (табл. 1).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование основано на данных обследования и лечения 73 пациентов с эмбриональным типом дисплазии магистральных вен (ДМВЭТ), возраст которых варьировал от 0 до 18 лет, проходивших лечение в период с 2014 по 2024 год в хирургических клиниках Педиатрического университета.

Степень тяжести дисплазии магистральных вен эмбрионального типа определялась согласно классификации Д.Д. Купатадзе. Следует отметить, что эта классификация предназначена для систематизации сосудистых изменений при данной патологии и широко применяется детскими ангиохирургами для планирования коррекции сосудистого

Таблица 1. Частота косметических дефектов стоп и частота нарушения «опорности» стоп в зависимости от степени тяжести сосудистой патологии

Table 1. The frequency of cosmetic defects of the feet and the frequency of violations of the “support” of the feet, depending on the severity of vascular pathology

Степень тяжести дисплазии магистральных вен эмбрионального типа / Degree of severity embryonic type dysplasia of the great veins		Патологические изменения стоп / Pathological changes in the feet			
		частота косметических дефектов / frequency of cosmetic defects		нарушения «опорности» стопы / violations of the “support” of the foot	
		умеренно выраженные / moderate symptoms	выраженные / expressed	средней степени / medium degree	тяжелой степени / severe degree
Легкая / Light		0	0	0	0
Синдром Клиппеля–Треноне / Klippel–Trenaune syndrome	Средней тяжести / Moderate severity	9 (12,3%)	0	3 (4,1%)	0
	Тяжелая / Severe degree	5 (6,2%)	17 (23,3%)	21 (28,8%)	5 (6,2%)
	Крайне тяжелая / Extremely severe degree	0	7 (9,6%)	0	7 (9,6%)

Таблица 2. Степени тяжести поражения у детей с эмбриональным типом дисплазии магистральных вен, в зависимости от пола и клинической картины синдрома Клиппеля–Треноне

Table 2. Severity of pathology in children with embryonic type of great vein dysplasia, depending on gender and clinical picture of Klippel–Trenaunay syndrome

Степень поражения / Degree of damage		Клиническая картина / Clinical picture		Пол / Gender	
Легкая / Light		1. «Гладкие» сосудистые пятна. / “Smooth” vascular spots. 2. Атипичные, эмбриональные вены (в пределах сегментов конечности). / Atypical, embryonic veins (within the segments of the limb).		м.	ж.
Клиническая картина синдрома Клиппеля–Треноне / Klippel–Trenaunay Syndrome clinical picture	Средняя, 3, 4, 5, 6 — дополнительно к предыдущим симптомам / Average 3, 4, 5, 6 — in addition to the previous symptoms	3. Симметричное увеличение окружности конечности / Symmetrical increase in limb circumference. 4. Несимметричная гипертрофия. / Asymmetrical hypertrophy. 5. Бугристые сосудистые пятна. / Tuberous vascular spots. 6. Местный синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. / Local disseminated vascular coagulation syndrome. Соответствует клинической картине синдрома Клиппеля–Треноне / Corresponds to the clinical picture of Klippel–Trenaunay syndrome		7	4
	Тяжелая, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 — дополнительно к предыдущим симптомам / Severe 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 — in addition to the previous symptoms	7. Гигантизм стоп, макродактилия. / Foot gigantism, macrodactyly. 8. «Элефантиаз». / “Elephantiasis”. 9. Контрактуры. / Contractures. 10. Нарушения функции конечности. / Limb function disorders. 11. Поражение тканей двух конечностей и более. / Damage to the tissues of two or more limbs. 12. Эмбриональные вены распространяются на всю конечность. / Embryonic veins spread to the entire limb. 13. Поражение сосудов органов малого таза. / Damage to the vessels of the pelvic organs. 14. Распространенный синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. / A common disseminated vascular coagulation syndrome. Соответствует клинической картине синдрома Клиппеля–Треноне / Corresponds to the clinical picture of Klippel–Trenaunay syndrome		16	14
	Крайне тяжелая, 15, 16, 17, 18, 19 — дополнительно к предыдущим симптомам / Extremely severe 15, 16, 17, 18, 19 — in addition to the previous symptoms	15. Уродующая гипертрофия конечности. / Disfiguring limb hypertrophy. 16. «Венозные соты» на голени. / “Venous honeycombs” on the lower leg. 17. Головокружение, коллаптоидные состояния, потеря сознания после кратковременной ходьбы без эластичных бинтов. / Dizziness, collaptoic states, loss of consciousness after short-term walking without elastic bandages. 18. Мелена и гематурия. / Melena and hematuria. 19. Кисты и лимфангиомы брюшной: полости и забрюшинного пространства. / Cysts and lymphangiomas of the abdominal cavity and retroperitoneal space. Соответствует клинической картине синдрома Клиппеля–Треноне / Corresponds to the clinical picture of Klippel–Trenaunay syndrome		5	2

компонента. Однако патологические изменения в конечностях в этой классификации описаны схематично и не раскрыты полностью, что ограничивает ее использование для оценки ортопедических нарушений.

В связи с этим в рамках нашего исследования был проведен детальный анализ патологий стоп у пациентов с каждой степенью тяжести заболевания, чтобы разработать перспективные планы объема и этапов хирургической ортопедической коррекции.

Из 73 пациентов с ДМВЭТ с легкой степенью тяжести было 11 детей ($10,9 \pm 1,7$ года), средней степенью — 25 детей ($13,0 \pm 0,65$ года), тяжелой степенью — 30 детей ($10,2 \pm 0,7$ года) и крайне тяжелой степенью — 7 детей ($8,9 \pm 2,4$ года).

В таблице 2 пациенты распределены по классификации Д.Д. Купатадзе в зависимости от степени тяжести ДМВЭТ и пола. Также выделены степени тяжести ДМВЭТ, которые соответствуют клинической картине синдрома Клиппеля–Треноне.

Окружность передних отделов стопы измерялась с помощью сантиметровой ленты на уровне плюснефаланговых суставов. Длина стопы определялась по методу Фридланда: перед измерением стопа размещалась на чистом листе бумаги, контуры очерчивались карандашом в вертикальном положении. Затем длина стопы от верхушки пальцев до конца пятки измерялась по контуру с помощью линейки или сантиметровой ленты.

При анализе результатов учитывались не только разница между здоровой и пораженной стопой, но и рассчитывался коэффициент асимметрии (КА):

$$КА = (L2 - L1) \cdot 100 / L1,$$

где $L1$ — длина пораженной стопы (большее измерение); $L2$ — длина здоровой стопы (меньшее измерение). Кроме измерения длины контурограмма позволяла определить увеличение отдельных лучей и делать выводы о форме поражения стопы. Высота продольного свода стопы, определяемая как вертикальное расстояние от пола до наивысшей точки подошвенной поверхности (область ладьевидной кости), использовалась для оценки состояния свода. Затем рассчитывался подометрический индекс Фридланда (ПИФ):

$$ПИФ = (\text{высота стопы} \cdot 100) / \text{длина стопы}.$$

Интерпретация ПИФ:

- более 31 — высокий свод;
- от 31 до 29 — нормальный свод;
- от 29 до 27 — пониженный свод;
- от 27 до 25 — плоскостопие;
- менее 25 — выраженное плоскостопие.

Эти измерения проводились у подростков с завершенным ростом стопы и отсутствием выраженного избытка мягких тканей в области подошвы. Для дошкольников и младших школьников нормативных данных по высоте свода не существует. Измерения выполнялись в положении стоя с нагрузкой. Определение пронации заднего отдела стопы (пронация пятки) осуществлялось следующим образом: ось проводилась по задней поверхности голени, через среднюю линию ахиллова сухожилия к середине пяточного бугра. От-

клонение оси наружу от вертикальной линии указывало на угол пронации заднего отдела стопы, то есть пятки. В норме ось пятки совпадает с линией отвеса, проведенной через середину ахиллова сухожилия.

Аппаратные методы ортопедического исследования

Для диагностики патологий стопы использовались различные аппаратные методы. Рентгенологическое исследование выполнялось с помощью аппарата Philips CombiDiagnost R90 (Германия). Позволяя изучить костные структуры стопы пораженной конечности, рентгенография помогала выявить наличие истинной гипертрофии. Исследование проводилось на симметричных участках обеих конечностей, чтобы обеспечить сравнительный анализ.

Обследование сосудистой системы осуществлялось на аппарате GE Innova 3100 (США). Выполнение флебографии являлось обязательным этапом полного исследования магистральных вен у детей. На рисунке 1 показано патологическое венозное русло конечности.

Ультразвуковое исследование сосудов и мягких тканей конечностей проводилось на аппарате Philips Affiniti 50 (Нидерланды). Ультразвуковая картина патологических изменений венозного бассейна представлена на рисунке 2.

Синдром Клиппеля–Треноне может быть диагностирован при рождении на основании фенотипических признаков. Для уточнения диагноза у пациентов выполнялись

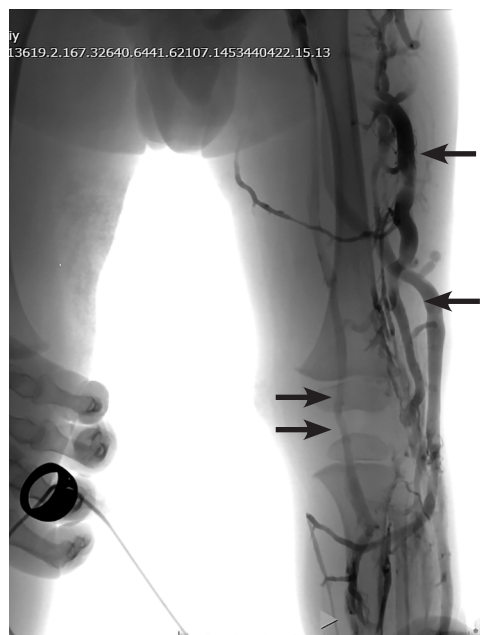


Рис. 1. Флебография левой нижней конечности пациента Ч., 1 год 8 месяцев. Диагноз: дисплазия магистральных вен эмбрионального типа левой нижней конечности. Латеральная эмбриональная вена обозначена одинарными стрелками; гипоплазия подколенного сегмента глубокой бедренной вены обозначена двойной стрелкой

Fig. 1. Phlebography of the left lower limb of patient Ch., 1 year 8 months; Diagnosis: embryonic type dysplasia of the great veins of the left lower extremity. The lateral embryonic vein is indicated by single arrows; the hypoplasia of the popliteal segment of the deep femoral vein is indicated by a double arrow

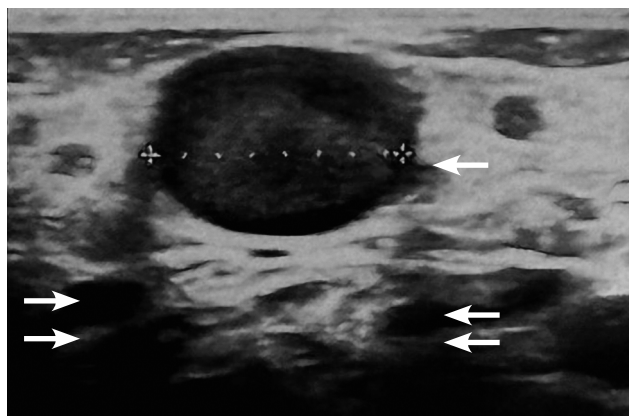


Рис. 2. Ультразвуковое исследование вен верхней трети голени, пациент Ч., 10 лет. Дисплазия магистральных вен левой нижней конечности эмбрионального типа. Латеральная эмбриональная вена обозначена одинарной стрелкой; дилатированные притоки эмбриональной вены обозначены двойными стрелками

Fig. 2. Ultrasound of the veins of the upper third of the lower leg, patient Ch., 10 years old. Diagnosis: embryonic type dysplasia of the great veins of the left lower extremity. The lateral embryonic vein is indicated by a single arrow; the dilated tributaries of the embryonic vein are indicated by double arrows

ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей и флебография. В ходе ультразвукового исследования выявлены основные патологические изменения в системе поверхностных вен, такие как избыточно выраженная и извитая венозная сеть с варикозными изменениями и наличие эмбриональных латеральных вен. В бассейнах глубоких вен обнаружена гипоплазия сегмента подколенной части бедренных вен различной степени выраженности, аналогичные данные приводятся в литературе [11].

Всем пациентам проводилась флебография пораженной конечности. Основная цель этих исследований заключалась в уточнении диагноза. Кроме того, оценивалось состояние бассейна глубоких вен для планирования возможных оперативных вмешательств на поверхностных венах, латеральной эмбриональной вене и глубоких венах. В литературных источниках отмечается использование данных методов для уточнения диагноза и предоперационного планирования [12–14].

Статистический анализ данных

Нормальность распределения признаков оценивалась с помощью показателей эксцесса и асимметрии, характеризующих форму кривой распределения Гаусса. Для обработки результатов применялись параметрические статистические методы с расчетом *t*-критерия Стьюдента, так как распределение значений в выборках было близким к нормальному. Рассчитывались среднее арифметическое (*M*) и средняя ошибка среднего (*m*) для признаков с непрерывным распределением, а также частоты встречаемости для признаков с дискретными значениями.

Коэффициент линейной корреляции Пирсона использовался для проведения корреляционного анализа, при этом учитывалась его абсолютная величина и уровень статисти-

ческой значимости, зависящий от размера выборки, что позволяло оценить «достаточно сильные» корреляции.

Обработка данных выполнена с помощью компьютерных программ STATISTICA 6.0 и Microsoft Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования проанализированы патологические изменения стоп у детей с различными степенями ДМВЭТ: легкой, средней, тяжелой и крайне тяжелой.

Изменения стоп при дисплазии магистральных вен эмбрионального типа легкой степени

Обследовано 11 пациентов с ДМВЭТ легкой степени. У шести детей подросткового возраста (один — 13 лет,



Рис. 3. Пациент А., 8 лет, с диагнозом: дисплазия магистральных вен эмбрионального типа средней степени тяжести. Увеличение длины и окружности III, IV и V пальцев стопы

Fig. 3. Patient A., 8 years old, diagnosis: in embryonic type dysplasia of the great veins of the lower extremities moderate severity. Increase in length and circumference of toes III, IV, and V



Рис. 4. Пациент Б., 4 года. Диагноз: дисплазия магистральных вен нижней конечности эмбрионального типа, средней степени тяжести. У пациента со средней степенью тяжести зафиксировано увеличение переднего отдела стопы, окружности и длины пальцев

Fig. 4. Patient B., 4 years old. Diagnosis: in embryonic type dysplasia of the great veins of the lower extremities moderate severity. In patients with moderate severity, an increase in the forefoot was recorded with an increase in the circumference and length of the fingers

два — по 14 лет, два — по 15 лет и один — 16 лет) выявлено снижение высоты продольного свода стопы. В остальных пяти случаях патологий стоп не обнаружено.

Изменения стоп при дисплазии магистральных вен эмбрионального типа средней степени тяжести (синдром Клиппеля–Треноне)

Обследовано 25 пациентов с синдромом Клиппеля–Треноне средней степени тяжести. Среди них:

- у 12 подростков выявлено снижение высоты продольного свода стопы;
- у 4 пациентов обнаружена вальгусная установка стопы;
- у 5 пациентов отмечено увеличение длины и окружности одного или нескольких пальцев (рис. 3);
- у 3 пациентов зафиксировано увеличение переднего отдела стопы с увеличением окружности и длины пальцев (рис. 4);
- у одного ребенка зарегистрирована пахидермодактилия — увеличение толщины кожи без существенного изменения толщины подкожной жировой клетчатки.

Изменения стоп при дисплазии магистральных вен эмбрионального типа тяжелой степени (синдром Клиппеля–Треноне)

Было обследовано 30 пациентов с синдромом Клиппеля–Треноне тяжелой степени (ДМВЭТ тяжелой степени).

У детей с тяжелой степенью синдрома Клиппеля–Треноне патологические изменения стоп имели более выраженный характер:

- снижение высоты продольного свода стопы пораженной конечности было обнаружено у 4 подростков;
- вальгусная установка стопы выявлена у 2 пациентов;
- у 7 детей наблюдалось увеличение переднего отдела стопы в сочетании с равномерным увеличением окружности всех пальцев (см. рис. 3);
- у 5 пациентов зафиксировано увеличение отдельных лучей стопы (рис. 5);



Рис. 5. Пациент Г., 5 лет. Диагноз: дисплазия магистральных вен нижней конечности эмбрионального типа тяжелой степени. Увеличение I и II лучей правой стопы

Fig. 5. Patient A., 5 years old. Diagnosis: in embryonic type dysplasia of the great veins of the lower extremities severe severity. Enlargement of rays I and II of the right foot



Рис. 6. Пациент Г., 7 лет. Диагноз: дисплазия магистральных вен нижней конечности эмбрионального типа тяжелой степени. Вариант расщепления левой стопы

Fig. 6. Patient G., 7 years old. Diagnosis: in embryonic type dysplasia of the great veins of the lower extremities severe severity. Splitting the left foot



Рис. 7. Пациент Н., 11 лет. Диагноз: дисплазия магистральных вен нижней конечности эмбрионального типа тяжелой степени. Увеличение окружности всех отделов правой стопы с незначительным увеличением длины и увеличением окружности пальцев

Fig. 7. Patient N., 11 years old. Diagnosis: in embryonic type dysplasia of the great veins of the lower extremities severe severity. Increase in the circumference of all parts of the right foot, with a slight increase in length and circumference of the fingers



Рис. 8. Пациент К., 13 лет. Диагноз: дисплазия магистральных вен нижней конечности эмбрионального типа тяжелой степени. Эквинусная контрактура левой стопы

Fig. 8. Patient K., 13 years old. Diagnosis: in embryonic type dysplasia of the great veins of the lower extremities severe severity. Equinus contracture of the left foot

- у 4 пациентов отмечено увеличение окружности пальцев стопы, преимущественно за счет сосудистых мальформаций мягких тканей;
- у 2 детей выявлено увеличение отдельных лучей стопы в сочетании с клинодактилией;
- у одного пациента обнаружена деформация, напоминающая вариант расщепленной стопы (рис. 6);
- у 3 пациентов отмечено увеличение окружности всех отделов стопы с незначительным увеличением длины, а также увеличение окружности всех или нескольких пальцев (рис. 7);
- эквинусная контрактура пораженной стопы выявлена у 2 детей (рис. 8).

Изменения стоп при дисплазии магистральных вен эмбрионального типа крайне тяжелой степени (синдром Клиппеля–Треноне)

Обследовано 7 пациентов с синдромом Клиппеля–Треноне крайне тяжелой степени (ДМВЭТ крайне тяжелой степени). В данной группе патология стоп проявлялась наиболее выражено:

- в области тыльной и подошвенной поверхностей стоп наблюдался избыточный объем мягких тканей, включающий подкожную жировую клетчатку и сосудистые мальформации; мягкие ткани на стопе распределялись неравномерно;
- неравномерное увеличение всех отделов стопы с тотальной формой синдактилии II, III и IV пальцев выявлено у 1 пациента (рис. 9);
- «шарообразная» форма стопы пораженной конечности отмечена у 3 пациентов (рис. 10);
- эквинусная контрактура стопы выявлена у 3 пациентов, при этом контрактура носила ригидный характер.

Частота выявленных изменений стоп у пациентов с ДМВЭТ представлена в таблице 3.



Рис. 9. Пациент С., 3 года. Диагноз: дисплазия магистральных вен нижней конечности эмбрионального типа крайне тяжелой степени. Неравномерное увеличение всех отделов правой стопы с тотальной формой

Fig. 9. Patient S., 3 years old. Diagnosis: in embryonic type dysplasia of the great veins of the lower extremities extremely severe severity. Uneven enlargement of all parts of the right foot with a total form

Выявлено, что окружность голени, длина бедра и общая длина конечности имеют статистически значимые положительные корреляционные связи со степенью тяжести синдрома Клиппеля–Треноне ($p \leq 0,001$). Также длина голени, окружность бедра, длина и окружность стопы связаны положительными корреляциями ($p \leq 0,01$). Статистически значимой связи между возрастом пациентов и степенью тяжести синдрома не выявлено ($r=0,13$, $p > 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Выявлено 13 вариантов патологических изменений стоп.
 2. Показания к оперативному лечению были определены у детей с тяжелой (21) и крайне тяжелой степенью (7) синдрома Клиппеля–Треноне.
 3. Длина голени, окружность бедра, длина и окружность стопы связаны значимыми положительными корреляционными связями ($p \leq 0,01$).
 4. Статистически значимой связи степени тяжести синдрома с возрастом пациентов нами не установлено ($r=0,13$, при $p > 0,05$).
 5. Дифференцировка патологических изменений в зависимости от выраженности косметических и функциональных изменений стоп, способствует оптимизации выбора, ортопедической хирургической коррекции в дальнейшем.
- Наше исследование выявило разнообразие патологических изменений стоп у детей с различными степенями тяжести синдрома Клиппеля–Треноне. Обнаружены статистически значимые корреляции между длиной и окружностью стопы, а также между длиной голени и окружностью бедра, окружностью голени, длиной бедра и общей длиной конечности со степенью тяжести синдрома.
- На основе полученных данных предложена дифференцировка патологических изменений в зависимости от степени выраженности косметических и функциональных нарушений стопы, что может служить ориентиром для определения необходимости и тактики ортопедической хирургической коррекции в дальнейшем.



Рис. 10. Пациент Т., 15 лет. Диагноз: дисплазия магистральных вен нижней конечности эмбрионального типа крайне тяжелой степени. «Шарообразная» форма правой стопы

Fig. 10. Patient T., 15 years old. Diagnosis: in embryonic type dysplasia of the great veins of the lower extremities extremely severe severity. "Ball-shaped" form of the right foot

Таблица 3. Частота патологических изменений стоп у детей с дисплазией магистральных вен нижней конечности эмбрионального типа различной степени тяжести Синдром Клиппеля–Треноне

Table 3. Frequency of pathological changes in the feet of children with dysplasia of the great veins of the lower extremities of varying severity lippel–Trenone syndrome

Характер изменений / The nature of the changes	Степень тяжести дисплазий магистральных вен нижней конечности эмбрионального типа / Severity of embryonic type dysplasia of the main veins of the lower extremity			
	легкая / light	средняя / average	тяжелая / severe	крайне тяжелая / extremely severe
Снижение высоты продольного свода стопы / Lowering the height of the longitudinal arch of the foot	6 (8,2%)	12 (16,4%)	4 (5,4%)	*
Вальгусная установка пораженной стопы / Valgus of the affected foot	0	4 (5,4%)	2 (2,7%)	0
Увеличение длины и окружности одного или нескольких пальцев / Increasing the length and circumference of one or more fingers	0	5 (6,2%)	0	0
Пахидермодактилия / Pachydermodactyly	0	1 (1,4%)	0	0
Увеличение переднего отдела стопы с увеличением окружностей пальцев / Enlargement of the forefoot with an increase in the circumference of the fingers	0	3 (4,1%)	7 (9,6%)	0
Увеличение отдельных лучей / Magnification of individual beams	0	0	5 (6,2%)	0
Увеличение окружности пальцев за счет сосудистых мальформаций / Increased finger circumference due to vascular malformations	0	0	4 (5,4%)	0
Увеличение отдельных лучей в сочетании с клинодактилией / Magnification of individual rays in combination with clinodactyly	0	0	2 (2,7%)	0
Расщепленная стопа / Split foot	0	0	1 (1,4%)	0
Увеличение всех отделов стопы с незначительным увеличением длины и окружности пальцев / Enlargement of all parts of the foot with a slight increase in the length and circumference of the toes	0	0	3 (4,1%)	0
Эквинусная контрактура / Equinus contracture	0	0	2 (2,7%)	3 (4,1%)
Неравномерное увеличение всех отделов стопы с синдактилией нескольких пальцев / Uneven enlargement of all parts of the foot with syndactyly of several fingers	0	0	0	1 (1,4%)
«Шарообразная» форма стопы / The «spherical» shape of the foot	0	0	0	3 (4,1%)

* Провести оценку высоты продольных сводов стоп у пациентов с крайне тяжелой степенью сосудистой патологии не представлялось возможным в связи с избыточным объемом мягких тканей в области подошвенной поверхности.

* It was not possible to evaluate the height of the longitudinal arches of the feet in patients with extremely severe vascular pathology due to the excess volume of soft tissue in the plantar surface area.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Этическая экспертиза. Протокол обследования и лечения детей одобрен локальным этическим комитетом.

Информированное согласие на публикацию. Получено согласие пациентов (их представителей) на обработку и публикацию персональных данных.

ADDITIONAL INFO

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

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

Ethical expertise. The protocol for examination and treatment of children was approved by the local ethics committee.

Consent for publication. Consent of patients (their representatives) for the processing and publication of personal data has been obtained.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fiore M. et al. Soft tissue vascular anomalies of the extremities: a proposed diagnostic approach. *Life*. 2024;23(14):670. <https://doi.org/10.3390/life14060670>.
2. Gassel A. Hemihypertrophy and mental defect. *Arch Neurol Psychol*. 1921;(6). 400 p.
3. Mimura H. et al. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol*. 2020;38(4):287–342. <https://doi.org/10.1007/s11604-019-00885-5>.
4. Chim H et al. Vascular anomalies and lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(2):55e–69e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181df803d>.
5. Азаров М.В., Купатадзе Д.Д., Набоков В.В., Кочарян С.М. Анатомо-хирургические особенности сосудов нижних конечностей при дисплазии магистральных вен у детей в зависимости от типа и степени тяжести заболевания по данным контрастной флебографии. *Педиатрия*. 2020;11(2):25–32. <https://doi.org/10.17816/PED11225-32>.
6. Lobo-Mueller E. et al. Complex combined vascular malformations and vascular malformation syndromes. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2009;13(3):255–276. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237692>.
7. Азаров М.В., Купатадзе Д.Д., Набоков В.В. Синдром Клиппеля–Треноне, этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Педиатрия*. 2018;9(2):78–86. <https://doi.org/10.17816/PED9278-86>.
8. Pavone P. et al. Klippel–Trenaunay syndrome, segmental, focal overgrowth malformations: a review. *Children*. 2023;10(8):1421. <https://doi.org/10.3390/children10081421>.
9. Servelle M. Klippel and Trenaunay's syndrome. 768 operated cases. *Ann Surg*. 1985;201(3):365–373. <https://doi.org/10.1097/0000658-198503000-00020>.
10. Jacob A.G. et al. Klippel–Trenaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc*. 1998;73(1):28–36. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)63615-X](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)63615-X).
11. Азаров М.В. К вопросу об ампутации конечности у детей с крайне тяжелыми формами низкотоковых сосудистых мальформаций. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2022;12(S):6.
12. Deka J.B. et al. Intraneural hemangioma in Klippel–Trenaunay syndrome: role of musculo-skeletal ultrasound in diagnosis — case report and review of the literature. *J Ultrasound*. 2020;23:435–442. <https://doi.org/10.1007/s40477-020-00434-1>.
13. Kesin Wang S. et al. Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel–Trenaunay syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(4):587–595. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.10.084>.
14. Supekar B.B. et al. Klippel–Trenaunay syndrome with arterio-venolymphatic malformation: a rare presentation. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(3):404–408. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_220_19.
15. Brandigi E. et al. Combined capillary-venous-lymphatic malformations without overgrowth in patients with Klippel–Trenaunay syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018;6(2):230–236. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.09.011>.
16. Eng W., Hammill A.M., Adams D.M. Overgrowth syndromes and new therapies. *Semin Pediatr Surg*. 2020;29(5):150974. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150974>.
17. Klein S.D., Nisbet A., Kalish J.M. Overgrowth syndromes, diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr*. 2023;35(6):620–630. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001298>.
18. Schoch J.J. et al. Orthopaedic diagnoses in patients with Klippel–Trenaunay syndrome. *J Child Orthop*. 2019;13(5):457–462. <https://doi.org/10.1302/1863-2548.13.190065>.

REFERENCES

1. Fiore M. et al. Soft tissue vascular anomalies of the extremities: a proposed diagnostic approach. *Life*. 2024;23(14):670. <https://doi.org/10.3390/life14060670>.
2. Gassel A. Hemihypertrophy and mental defect. *Arch Neurol Psychol*. 1921;(6). 400 p.
3. Mimura H. et al. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol*. 2020;38(4):287–342. <https://doi.org/10.1007/s11604-019-00885-5>.
4. Chim H et al. Vascular anomalies and lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(2):55e–69e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181df803d>.
5. Azarov M.V., Kupatadze D.D., Nabokov V.V., Kocharian S.M. Anatomical and surgical features of the vessels of the lower extremities in dysplasia of the deep veins in children depending on the type and severity of the disease according to contrast phlebography. *Pediatr*. 2020;11(2):25–32. <https://doi.org/10.17816/PED11225-32>.
6. Lobo-Mueller E. et al. Complex combined vascular malformations and vascular malformation syndromes. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2009;13(3):255–276. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237692>.
7. Azarov M.V., Kupatadze D.D., Nabokov V.V. Klippel–Trenaunay syndrome, etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pediatrician*. 2018;9(2):78–86. <https://doi.org/10.17816/PED9278-86>.
8. Pavone P. et al. Klippel–Trenaunay syndrome, segmental, focal overgrowth malformations: a review. *Children*. 2023;10(8):1421. <https://doi.org/10.3390/children10081421>.
9. Servelle M. Klippel and Trenaunay's syndrome. 768 operated cases. *Ann Surg*. 1985;201(3):365–373. <https://doi.org/10.1097/0000658-198503000-00020>.
10. Jacob A.G. et al. Klippel–Trenaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc*. 1998;73(1):28–36. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)63615-X](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)63615-X).
11. Azarov M.V. On the issue of limb amputation in children with extremely severe forms of low-flow vascular malformations. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;12(S):6.
12. Deka J.B. et al. Intraneural hemangioma in Klippel–Trenaunay syndrome: role of musculo-skeletal ultrasound in diagnosis — case

- report and review of the literature. *J Ultrasound*. 2020;23:435–442. <https://doi.org/10.1007/s40477-020-00434-1>.
13. Kesin Wang S. et al. Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel-Trenaunay syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(4):587–595. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.10.084>.
14. Supekar B.B. et al. Klippel-Trenaunay syndrome with arterio-veno-lymphatic malformation: a rare presentation. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(3):404–408. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_220_19.
15. Brandigi E. et al. Combined capillary-venous-lymphatic malformations without overgrowth in patients with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018;6(2):230–236. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.09.011>.
16. Eng W., Hammill A.M., Adams D.M. Overgrowth syndromes and new therapies. *Semin Pediatr Surg*. 2020;29(5):150974. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150974>.
17. Klein S.D., Nisbet A., Kalish J.M. Overgrowth syndromes, diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr*. 2023;35(6):620–630. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001298>.
18. Schoch J.J. et al. Orthopaedic diagnoses in patients with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Child Orthop*. 2019;13(5):457–462. <https://doi.org/10.1302/1863-2548.13.190065>.

ОБ АВТОРАХ

Александр Григорьевич Веселов, канд. мед. наук, доцент, кафедра экстремальной медицины, травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6977-3966; eLibrary SPIN: 7502-2280; e-mail: drveselov@bk.ru

Виктор Владиславович Набоков, канд. мед. наук, доцент, кафедра хирургических болезней детского возраста, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0003-7241-5782; eLibrary SPIN: 1378-9980; e-mail: vn59@mail.ru

Ольга Николаевна Васильева, ассистент, кафедра хирургических болезней детского возраста, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-7188-7185; eLibrary SPIN: 7618-4097; e-mail: hodicheva@mail.ru

* **Елена Вячеславовна Терехина**, ассистент, кафедра хирургических болезней детского возраста, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-1769-7284; eLibrary SPIN: 9184-3562; e-mail: doctor_elena@mail.ru

Наталья Анатольевна Веселова, врач ультразвуковой диагностики, клиника «Энергия здоровья», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0001-7223-467X; eLibrary SPIN: 4696-4418; e-mail: senat77@mail.ru

AUTHORS' INFO

Alexander G. Veselov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Extreme medicine, traumatology, orthopedics and military field surgery, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6977-3966; eLibrary SPIN: 7502-2280; e-mail: drveselov@bk.ru

Victor V. Nabokov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgical Diseases of Childhood, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0003-7241-5782; eLibrary SPIN: 1378-9980; e-mail: vn59@mail.ru

Olga N. Vasilyeva, Assistant Professor, Department of Surgical Diseases of Childhood, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-7188-7185; eLibrary SPIN: 7618-4097; e-mail: hodicheva@mail.ru

* **Elena V. Terekhina**, Assistant Professor, Department of Surgical Diseases of Childhood, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-1769-7284; eLibrary SPIN: 9184-3562; e-mail: doctor_elena@mail.ru

Natalia A. Veselova, ultrasound doctor, Clinic "Energy of Health", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0001-7223-467X; eLibrary SPIN: 4696-4418; e-mail: senat77@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

Антиаддиктивный потенциал двойного агониста инкретиновых рецепторов тирзепатида в тесте на эмоциональное переживание, вызванное внутримозговой самостимуляцией

Н.С. Деданишвили¹, С.С. Пюрвеев^{1, 2}, А.А. Лебедев²,
А.Г. Васильев¹, П.Д. Шабанов¹, Д.А. Лебедев¹

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

² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Инкретиновая система (GLP-1 и GIP) играет ключевую роль в регуляции энергетического обмена и пищевого поведения. Современные исследования показывают, что агонисты инкретиновых рецепторов способны опосредованно изменять не только метаболические процессы, но и нейрональные механизмы вознаграждения, что открывает перспективы их применения при нарушениях импульсивного и аддиктивного поведения.

Цель исследования — оценить влияние двойного агониста инкретиновых рецепторов тирзепатида на показатели оперантной и пищевой активности у крыс в тесте самостимуляции мозга.

Материалы и методы. В эксперименте использованы 24 самца крыс линии Вистар. Препарат вводили подкожно (s.c.) в дозах 0,05; 0,10 и 0,30 мг/кг один раз в сутки в течение 7 дней. Через 1 час после введения проводили тест внутримозговой самостимуляции (ICSS) и тест пищевого поведения (количество съеденных семян за 1 мин). Для статистического анализа применяли непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с последующим пост-хок тестом Данна ($p < 0,05$).

Результаты. После однократного введения тирзепатида различий с контролем не выявлено ($H=3,5$; $p=0,38$). На 3-и сутки наблюдалось достоверное снижение количества нажатий на педаль при дозе 0,30 мг/кг (на ~15–20% ниже контроля; $H=13,69$; $p < 0,001$; Dunn $p < 0,01$) и уменьшение потребления пищи ($H=9,64$; $p < 0,05$; Dunn $p < 0,05$). На 7-е сутки выявлено стойкое дозозависимое снижение как оперантной, так и пищевой активности: ICSS ($H=13,13$; $p < 0,01$) и пищевое поведение ($H=14,16$; $p < 0,01$), достоверные различия при дозах 0,10 и 0,30 мг/кг.

Вывод. Повторное введение двойного агониста инкретиновых рецепторов тирзепатида вызывает выраженное дозо- и время-зависимое снижение мотивационной и пищевой активности у крыс.

Ключевые слова: инкретины, тирзепатид, GLP-1, GIP, самостимуляция мозга, система вознаграждения, импульсивное поведение, аддиктивное поведение

Как цитировать

Деданишвили Н.С., Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Васильев А.Г., Шабанов П.Д., Лебедев Д.А. Антиаддиктивный потенциал двойного агониста инкретиновых рецепторов тирзепатида в тесте на эмоциональное переживание, вызванное внутримозговой самостимуляцией. *Педиатр.* 2025;16(5):44–55. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.78.21.005>.

Anti-addictive potential of the dual incretin receptor agonist tirzepatide in a model of emotional overeating induced by intracranial self-stimulation

Nikolay S. Dedanishvili¹, Sarng S. Pyurveev^{1, 2}, Andrey A. Lebedev²,
Andrey G. Vasiliev¹, Petr D. Shabanov¹, Dmitry A. Lebedev¹

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

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. The incretin system (GLP-1 and GIP) plays a key role in the regulation of energy metabolism and feeding behavior. Recent research has demonstrated that incretin receptor agonists can modulate not only metabolic processes but also neuronal mechanisms of reward, highlighting their potential use in managing impulsive and addictive disorders.

Aim — to assess the effect of the dual incretin receptor agonist tirzepatide on operant and feeding behavior in rats in the intracranial self-stimulation (ICSS) test.

Material and methods. The experiment involved 24 male Wistar rats. Tirzepatide was administered subcutaneously (s.c.) at doses of 0.05, 0.10, and 0.30 mg/kg once daily for 7 days. Behavioral testing was performed 1 hour after injection, including the ICSS test (number of lever presses per minute) and the feeding test (number of seeds eaten per minute). Statistical analysis was performed using the Kruskal–Wallis test followed by Dunn's post hoc test ($p < 0.05$).

Results. A single administration of tirzepatide produced no significant differences compared with control ($H=3.5$; $p=0.38$). On day 3, a significant reduction in lever-pressing was observed at 0.30 mg/kg (approximately 15–20% below control; $H=13.69$; $p < 0.001$; Dunn $p < 0.01$) along with a decrease in food intake ($H=9.64$; $p < 0.05$; Dunn $p < 0.05$). By day 7, a stable dose-dependent suppression of both operant and feeding behavior was recorded (ICSS: $H=13.13$; $p < 0.01$; feeding: $H=14.16$; $p < 0.01$) with significant differences at 0.10 and 0.30 mg/kg.

Conclusion. Repeated administration of tirzepatide, a dual incretin receptor agonist, produces a pronounced dose- and time-dependent reduction in motivational and feeding activity in rats.

Keywords: incretins, tirzepatide, GLP-1, GIP, brain self-stimulation, reward system, impulsive behavior, addictive behavior

To cite this article

Dedanishvili N.S., Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Vasiliev A.G., Shabanov P.D., Lebedev D.A. Anti-addictive potential of the dual incretin receptor agonist tirzepatide in a model of emotional overeating induced by intracranial self-stimulation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(5):44–55. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.78.21.005>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Инкретины представляют собой группу гормональных пептидов желудочно-кишечного тракта, выделяемых в ответ на прием пищи и усиливающих глюкозозависимую секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы [1]. Основными представителями инкретиновой системы являются глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (GIP), синтезируемые соответственно энтероэндокринными L- и K-клетками тонкой кишки [2]. После секреции в кровоток инкретины обеспечивают тонкую регуляцию энергетического и углеводного обмена, координируя взаимодействие между желудочно-кишечным трактом, поджелудочной железой, центральной нервной системой и периферическими органами-мишенями [3].

Инкретиновый эффект состоит в усилении выброса инсулина в ответ на пероральное введение глюкозы по сравнению с внутривенным введением при одинаковой концентрации глюкозы в крови. Этот эффект обусловлен совместным действием GLP-1 и GIP (рис. 1), усиливающим секрецию инсулина, подавляющим продукцию глюкагона, что способствует гомеостатическому контролю уровня глюкозы крови [2].

Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) образуется путем протеолитического расщепления предшественника *proglucagon* (PPG), экспрессируемого в энтероэндокринных клетках дистального отдела тонкой кишки и поджелудочной железы. Глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (GIP) кодируется отдельным геном и синтезируется в проксимальном отделе кишечника [2]. Оба пептида относятся к семейству глюкагоноподобных и действуют через специфические рецепторы, сопряженные с G-белками (GPCR): GLP-1R и GIPR (рис. 2) [4].

Активация GLP-1R и GIPR запускает внутриклеточный каскад, включающий повышение уровня цАМФ, активацию протеинкиназы A (PKA) и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), что в β -клетках приводит к потенцированию секреции инсулина [5]. Одновременно происходит ингибирование секреции глюкагона α -клетками и снижение продукции глюкозы печенью. В результате обеспечивается поддержание постпрандиального гомеостаза глюкозы [5]. Кроме того, GLP-1 оказывает анорексигенное и гастроинтестинальное действие: замедляет опорожнение желудка, снижает моторику кишечника и вызывает чувство насыщения. Эти эффекты лежат в основе терапевтического использования агонистов GLP-1R для снижения массы тела и лечения ожирения [6].

Рецепторы GLP-1 (GLP-1R) и GIP (GIPR) экспрессируются в широком спектре тканей, что отражает системный характер регуляции инкретиновой оси (рис. 2). Периферическая экспрессия GLP-1R обнаружена в островках поджелудочной железы (на β - и δ -клетках), в сердце, почках, легких, печени, жировой ткани и желудочно-кишечном тракте. Рецепторы GIP преимущественно экспрессируются в поджелудочной железе, жировой ткани, костной ткани и надпочечниках [3].

Помимо периферических органов, GLP-1R широко представлен в структурах центральной нервной системы, где он обеспечивает связь между метаболическими и нейробиологическими процессами. Высокая плотность рецепторов обнаружена: в ядре одиночного пути (NTS) и дорсальном ядре блуждающего нерва, ключевых центрах интеграции висцеральных сигналов; в структурах, пересекающих гематоэнцефалический барьер, таких как латеральная перегородка, вентральная область покрышки (VTA), прилежащее ядро (NAc), гиппокамп, миндалина и ядро конечной полоски [4, 7].

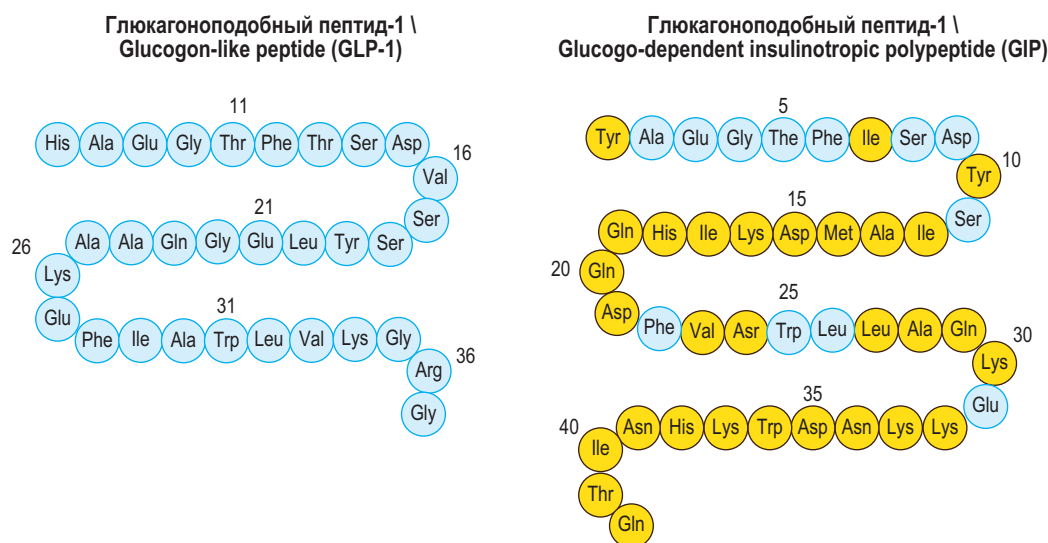


Рис. 1. Структура инкретиновых пептидов: глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (GIP). Показаны аминокислотные последовательности GLP-1 (слева) и GIP (справа), являющихся основными представителями инкретиновой системы, регулирующей секрецию инсулина и энергетический гомеостаз

Fig. 1. Structure of incretin peptides: glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP). Amino acid sequences of GLP-1 (left) and GIP (right) are shown, both representing key components of the incretin system that regulates insulin secretion and energy homeostasis

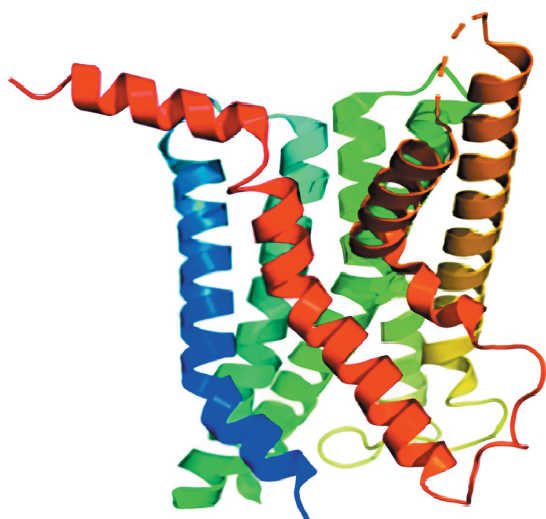


Рис. 2. Трехмерная структура рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R). Изображена пространственная организация GLP-1R — мембранного рецептора, относящегося к семейству рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR). Рецептор состоит из семи трансмембранных α -спиралей, обеспечивающих связывание лиганда (GLP-1) и передачу сигнала внутрь клетки

Fig. 2. Three-dimensional structure of the glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R). Spatial organization of GLP-1R, a G protein-coupled receptor (GPCR) composed of seven transmembrane α -helices that mediate ligand (GLP-1) binding and intracellular signal transduction

Такое распределение рецепторов указывает на то, что GLP-1 участвует не только в контроле гликемии, но и в регуляции аппетита, пищевой мотивации, вознаграждения, когнитивных функций и стрессовых реакций. В совокупности эффекты инкретинов обеспечивают интеграцию метаболических, поведенческих и когнитивных процессов, что делает инкретиновую систему уникальным звеном между энергетическим обменом и центральной регуляцией поведения [8].

Высокая скорость ферментативной деградации эндогенного GLP-1 под действием дипептидилпептидазы-IV (DPP-IV) и нейтральной эндопептидазы 24.11 ограничивает его биодоступность, вследствие чего лишь незначительная часть циркулирующего пептида достигает структур мозга [8]. Это обстоятельство стимулировало создание устойчивых к разрушению аналогов GLP-1 с пролонгированным действием, таких как эксендин-4, лираглутид, дулаглутид и семаглутид, применяемых подкожно с различной частотой введения. В клинической практике используются также ингибиторы DPP-IV (ситаглиптин, линаглиптин), тогда как антагонист рецепторов GLP-1 эксендин-9-39 применяется преимущественно в экспериментальных исследованиях [9, 10].

В последние годы значительное внимание уделяется роли GLP-1-сигнального пути в регуляции нейробиологических процессов, выходящих за рамки метаболизма, включая формирование зависимого поведения. Результаты доклинических и клинических исследований свидетельствуют о вовлечении GLP-1-системы в регуляцию

ответов, связанных с приемом алкоголя, что позволило рассматривать ее как потенциальную терапевтическую мишень при расстройствах, связанных с аддиктивным поведением.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — оценить влияние двойного агониста инкретиновых рецепторов тирзепатида на показатели оперантной и пищевой активности у крыс в тесте самостимуляции мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор животных. В работе были использованы 24 крысы-самца линии Вистар, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных пластиковых клетках по 8–10 особей при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре 22 ± 2 °C. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

Операции. По достижении крыс массы 250 г были выполнены стереотаксические операции. Крыс наркотизировали препаратом Zoletil 100 в дозе 50 мг/кг (тилетамин, золазепам, Virbac, Франция), биполярные электроды из нержавеющей стали толщиной 0,2 мм имплантировали с помощью стереотаксического прибора (Harvard Apparatus, США) с соблюдением правил асептики и антисептики. Электроды вживляли в правую VTA по координатам относительно Bregma: AP=–5,3 мм, L=0,8 мм, H=8,2 мм.

Исследование реакции самостимуляции. В камере Скиннера (29,2×30,5×24,1 см) педаль (4,5×2,0 см) находилась на высоте 3,0 см над полом. Камера была подключена к компьютеру через интерфейс и управлялась программным обеспечением (ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»). Каждое нажатие на педаль вызывало подачу пачки прямоугольных импульсов длительностью 500 мс с частотой импульсов 100 Гц и длительностью импульсов 1 мс. Животных обучали по 10 мин ежедневно в течение 5 дней. Во время этих сеансов уровень тока регулировали для обеспечения максимальной скорости нажатия педали у каждого животного без нарушения двигательных функций или судорог. Животных, которые не нажимали на педаль более 50 раз за 10-минутные сеансы, исключали из эксперимента. Остальных животных тестировали в течение 30-минутных сеансов в течение 5 дополнительных дней, чтобы установить стабильную базовую скорость ответа [11].

Тест конкуренции самостимуляции и пищевого поведения. После того, как были установлены стабильные показатели самостимуляции, животных переводили на режим пищевой депривации. Крыс в течение 30 минут ежедневно обучали достигать кормушки с большим количеством очищенных семян подсолнуха в течение 5 дней в камере для тестирования самостимуляции. Педаль для самостимуляции при этом отключали. Дальнейшие эксперименты проводили в условиях выбора самостимуляции

или потреблении пищи: в камеру Скиннера устанавливали кормушку и включали педаль с фиксированной силой тока. Все животные должны были поддерживать стабильный вес.

Тест на поведение, вызванное электрической стимуляцией гипоталамуса. После теста конкуренции самостимуляции и пищевого поведения животных переводили на режим свободного доступа к гранулированному стандартному корму и воде. Животное помещали в специальную камеру на 5 мин, которая содержала кормушку с семенами подсолнуха и несколькими деревянными стружками. В конце этого ознакомительного периода включалась навязанная стимуляция гипоталамуса с интенсивностью тока (10 периодов по 30 с), используемой во время теста конкуренции самостимуляции и пищевого поведения. Регистрировали пищевые реакции или жевания, вызванные стимуляцией [11, 12].

Тест на эмоциональное переедание, вызванное самостимуляцией. В тесте эмоционального переедания у сытых крыс использовалась пороговая сила тока, необходимая для нажатия педали при самостимуляции. Для поиска порога применяли изменения силы тока с шагом 5 мкА. После определения порога стимуляции в камеру Скиннера помещали кормушку и включали педаль для самостимуляции. Определяли количество подходов к кормушке, количество съеденных семян, количество нажатий на педаль при фиксированной пороговой силе тока, параметры пищевого поведения в течение 10 мин. В последующие дни за 20 мин до тестирования вводили препараты, а затем крысу поме-

щали в камеру для изучения переедания, вызванного самостимуляцией мозга [13, 14].

В исследовании использовался тирзепатид (ПАО «ПРОМОМЕД», Российская Федерация). Тирзепатид вводили подкожно в область холки в дозах: 0,05, 0,1 и 0,3 мг/кг массы тела в объеме 1 мл/кг, рассчитанном индивидуально по массе животного, курсом в течение 7 дней. 0,9% стерильный раствор натрия хлорида использовали в качестве контрольного раствора, вводимого подкожно.

Через 20 минут после последнего введения крыс тестировали.

Статистическая обработка. Оценку статистической достоверности проводили с помощью программы GraphPad Prism 10. Данные проверяли на нормальность распределения (тест Шапиро-Уилка). Поскольку распределения не соответствовали нормальному типу, использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test) с последующим пост-хок тестом Данна (Dunn's test) и поправкой Холма. Для анализа динамики показателей во времени применяли критерий Фридмана с парными сравнениями по тесту Уилкоксона-Холма. Результаты представляли в виде медианы [25-й; 75-й процентиля], уровень статистической значимости — $p < 0.05$. Дополнительно вычисляли эффект-размер (ε^2) и коэффициент корреляции Спирмена (r_s) для оценки взаимосвязи между количеством нажатий и объемом потребленной пищи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка влияния тирзепатида на показатели самостимуляции и пищевой активности проводилась через 1 час после

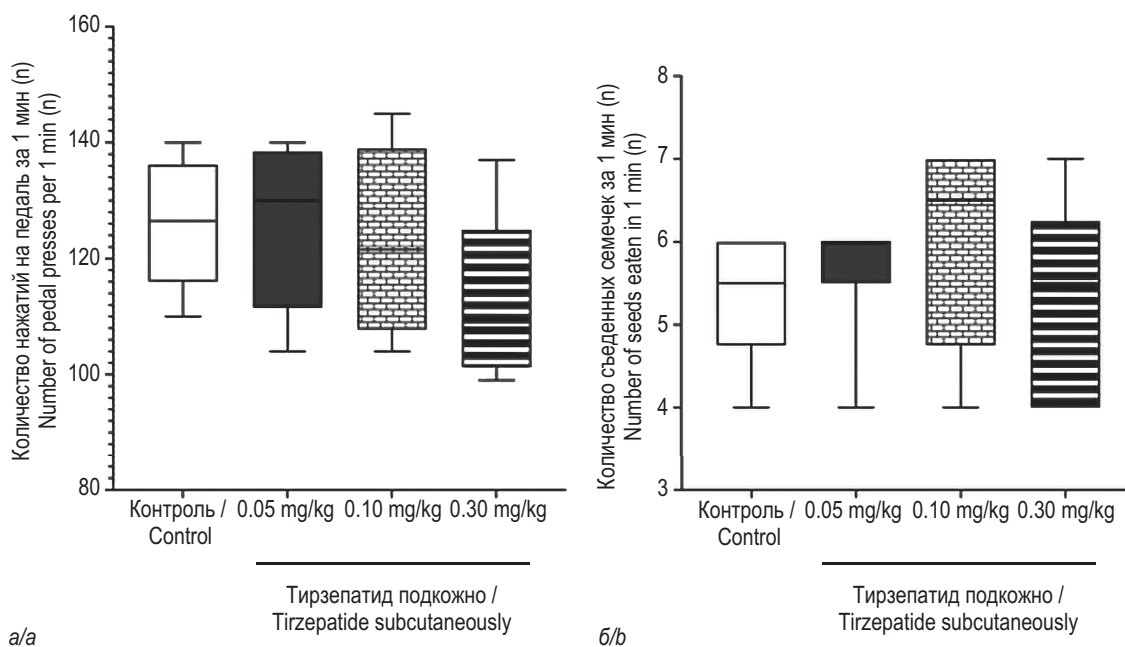


Рис. 3. Влияние тирзепатида на поведенческие показатели у крыс: а — количество нажатий на педаль за 1 мин при тесте самостимуляции; б — количество съеденных семян за 1 мин. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Критерий Краскела-Уоллиса с пост-хок тестом Данна ($p > 0.05$)

Fig. 3. Effect of tirzepatide on behavioral parameters in rats: a — number of pedal presses per 1 min during intracranial self-stimulation test; b — number of seeds eaten per 1 min. Data presented as median with 25th and 75th percentiles. Kruskal-Wallis nonparametric test followed by Dunn's post hoc test ($p > 0.05$)

однократного подкожного введения тирзепатида в дозах 0,05, 0,1 и 0,3 мг/кг.

Введение тирзепатида в исследуемом диапазоне доз не оказывало статистически значимого влияния на количество нажатий на педаль по сравнению с контрольной группой (рис. 3, а). Показатель активности колебался в пределах 120–140 нажатий за 1 мин, без выраженной дозозависимости.

Результаты статистического анализа с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса показали отсутствие достоверных различий между группами ($H=3,5$, $p=0,38$). Для уточнения межгрупповых различий применялся тест Данна в качестве пост-хок сравнения, который также не выявил статистически значимых отличий ($p>0,05$ для всех парных сравнений).

Представлено влияние тирзепатида на количество съеденных семян за 1 минуту. Среднемедианные значения варьировали в диапазоне 4–7 семян/мин (рис. 3, б). Незначительное увеличение потребления наблюдалось при дозе 0,1 мг/кг, однако различия по сравнению с контролем не достигли уровня статистической значимости. По результатам критерия Краскела–Уоллиса различия между группами также оказались статистически недостоверными ($H=2,09$, $p=0,55$). Пост-хок тест Данна не выявил достоверных различий между отдельными дозовыми группами ($p>0,05$).

Влияние тирзепатида на показатели самостимуляции и пищевое поведение на 3-и сутки эксперимента. Поведенческое тестирование проводилось через 1 час после введения препарата на 3-и сутки эксперимента.

Выявлено, что через три дня после введения тирзепатида наблюдалось дозозависимое снижение количества нажатий на педаль. Наиболее выраженный эффект зафиксирован при дозе 0,3 мг/кг, при которой медианное значение числа нажатий снизилось примерно на 15–20% по сравнению с контрольной группой (рис. 4, а).

Статистический анализ с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса выявил достоверные различия между группами ($H=13,69$; $p<0,001$). При проведении пост-хок теста Данна установлено, что группа, получавшая тирзепатид в дозе 0,3 мг/кг, достоверно отличалась от контрольной ($p<0,01$). Дозы 0,05 и 0,1 мг/кг достоверного эффекта не оказывали ($p>0,05$).

На 3-и сутки эксперимента также отмечалось снижение пищевой активности животных после введения тирзепатида в дозе 0,3 мг/кг (рис. 4, б). Медианное количество съеденных семян за 1 мин уменьшилось по сравнению с контрольной группой. По результатам теста Краскела–Уоллиса различия между группами были статистически значимыми ($H=9,64$; $p<0,05$). Пост-хок тест Данна показал достоверное снижение пищевой активности в группе 0,3 мг/кг по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$), тогда как различия для доз 0,05 и 0,1 мг/кг были статистически незначимыми ($p>0,05$).

Влияние тирзепатида на показатели самостимуляции и пищевое поведение на 7-е сутки эксперимента. Поведенческое тестирование проводилось через 1 час после подкожного введения тирзепатида в дозах 0,05, 0,1 и 0,30 мг/кг на 7-е сутки эксперимента. Отмечалось

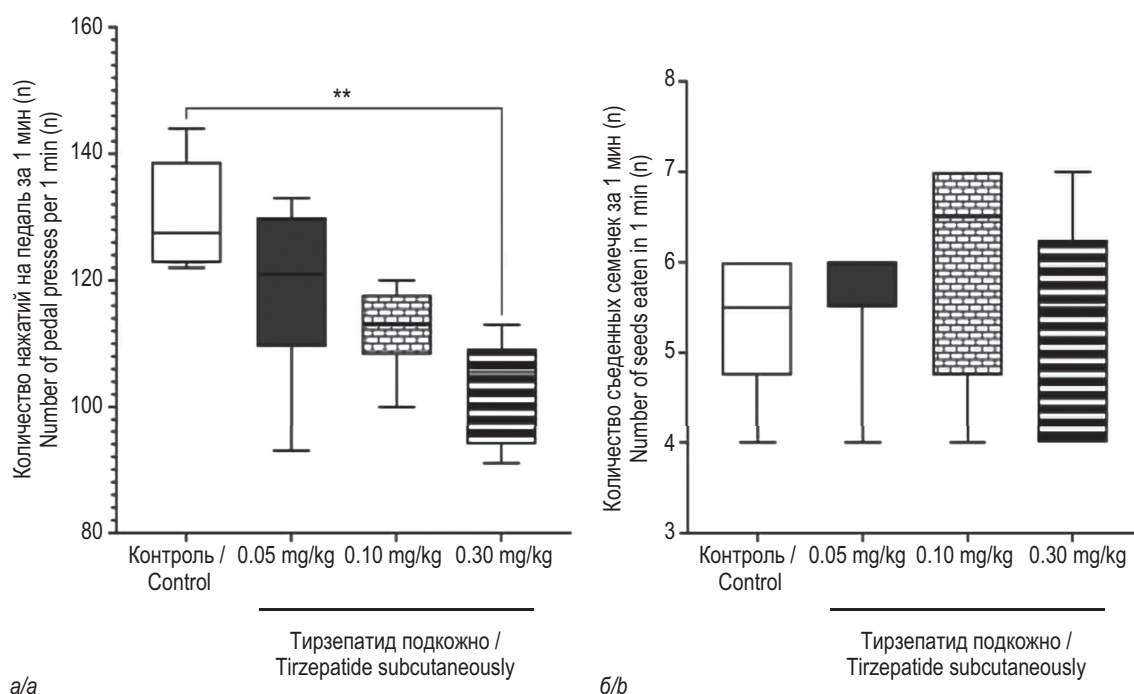


Рис. 4. Влияние тирзепатида на поведенческие показатели у крыс на 3-и сутки эксперимента: а — количество нажатий на педаль за 1 мин при тесте самостимуляции; б — количество съеденных семян за 1 мин. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Критерий Краскела–Уоллиса, с пост-хок тестом Данна для парных сравнений. ** — $p<0,01$

Fig. 4. Effect of tirzepatide on behavioral measures in rats on day 3 of the experiment: а — number of lever presses per 1 min in the intracranial self-stimulation (ICSS) test; б — number of seeds consumed per 1 min. Data are presented as the median and interquartile range (25th–75th percentiles). Kruskal–Wallis test with Dunn's post hoc test for pairwise comparisons. ** — $p<0,01$

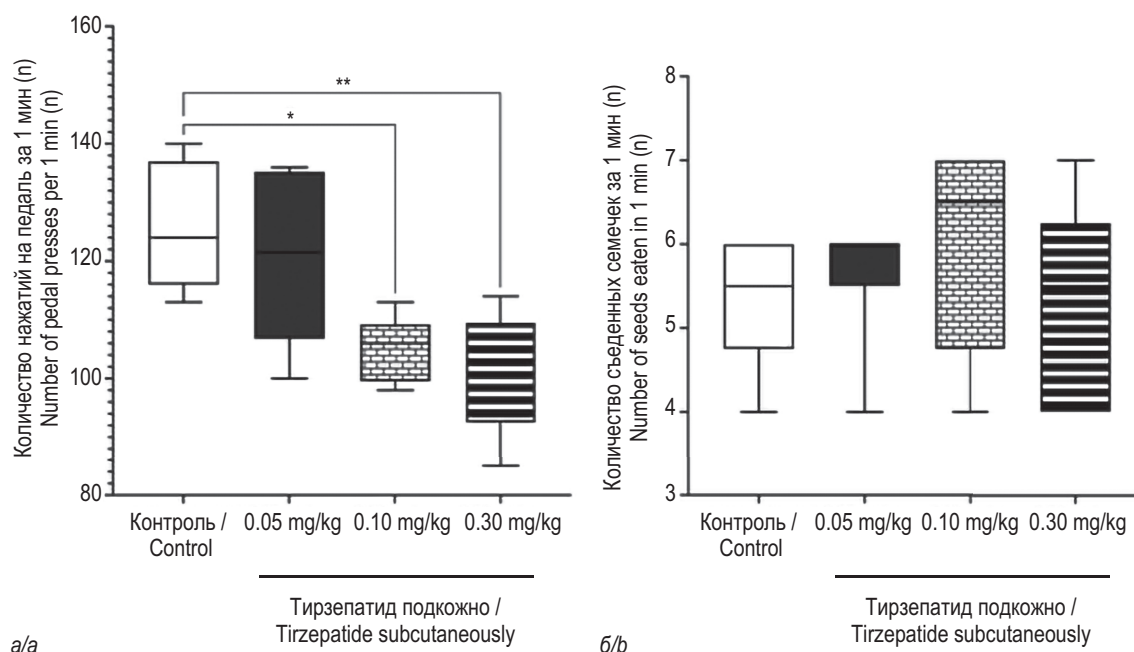


Рис. 5. Влияние тирзепатида на поведенческие показатели у крыс на 7-и сутки эксперимента: а — количество нажатий на педаль за 1 мин при тесте самостимуляции; б — количество съеденных семян за 1 мин. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Критерий Краскела–Уоллиса с пост-хок тестом Данна для парных сравнений. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$

Fig. 5. Effect of tirzepatide on behavioral measures in rats on day 7 of the experiment: a — number of lever presses per 1 min in the intracranial self-stimulation (ICSS) test; b — number of seeds consumed per 1 min. Data are presented as the median and interquartile range (25th–75th percentiles). Kruskal–Wallis test with Dunn's post hoc test for pairwise comparisons. * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$

выраженное дозозависимое снижение поведенческой активности животных.

Выявлено, что введение тирзепатида вызывало постепенное уменьшение количества нажатий на педаль, что отражает снижение мотивационного компонента поведения (рис. 5, а). При дозе 0,05 мг/кг наблюдалось умеренное снижение активности, в то время как при дозах 0,1 и 0,3 мг/кг эффект становился более выраженным. Согласно непараметрическому критерию Краскела–Уоллиса, различия между группами были статистически значимыми ($H=13,13$; $p < 0,01$).

Дополнительный анализ с использованием пост-хок теста Данна показал достоверное отличие группы 0,1 мг/кг от контроля ($p < 0,01$) и наиболее выраженное снижение числа нажатий при дозе 0,3 мг/кг ($p < 0,01$).

Параллельно с этим в тесте пищевого поведения (рис. 5, б) выявлено достоверное снижение числа съеденных семян, также проявляющееся дозозависимо. При дозах 0,1 и 0,3 мг/кг количество потребленного корма снижалось почти вдвое по сравнению с контрольной группой. Статистический анализ по критерию Краскела–Уоллиса подтвердил наличие значимых различий между группами ($H=14,16$; $p < 0,01$), а последующий тест Данна показал достоверное снижение потребления пищи при дозах 0,10 мг/кг ($p < 0,05$) и 0,3 мг/кг ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании доказано, что введение тирзепатида вызывает выраженные дозо- и времязависимые изменения в поведенческой активности крыс. В 1-е сутки после

однократного введения препарата статистически значимых изменений в частоте нажатий на педаль и пищевой активности не наблюдалось, что свидетельствует об отсутствии немедленного эффекта на систему вознаграждения и мотивацию к потреблению пищи. Однако уже на 3-и сутки эксперимента отмечалось достоверное снижение количества нажатий на педаль в тесте самостимуляции и уменьшение потребления семян при дозе 0,3 мг/кг. На 7-е сутки наблюдалось стойкое и выраженное дозозависимое снижение как мотивационной активности, так и пищевого поведения, причем достоверные различия выявлены для доз 0,1 и 0,3 мг/кг по сравнению с контрольной группой. Эти результаты подтверждают наличие кумулятивного эффекта тирзепатида и его способность постепенно модулировать поведенческие паттерны, связанные с системой вознаграждения.

Полученные данные отражают не только периферическое, но и центральное действие препарата [15]. Тирзепатид представляет собой двойной агонист рецепторов GLP-1R и GIPR, что позволяет ему одновременно активировать два инкретиновых пути. Периферически тирзепатид замедляет опорожнение желудка, снижает моторику кишечника и усиливает сигналы сытости, что ведет к уменьшению количества потребляемой пищи [16]. Однако гораздо более интересными представляются центральные эффекты, опосредованные активацией GLP-1R в структурах мозга, связанных с вознаграждением и регуляцией мотивации. Известно, что GLP-1-продуцирующие нейроны ядра одиночного пути (NTS) проецируются в вентральную область покрышки (VTA), прилежащее ядро (NAc), минда-

лину и гиппокамп — области, участвующие в регуляции дофаминергического подкрепления [17, 18]. Активация GLP-1R в этих зонах подавляет дофаминергическую активность, снижая привлекательность вознаграждающих стимулов и уменьшая выраженность мотивационно-ориентированного поведения [19, 20]. Подобные механизмы могут объяснять обнаруженное снижение частоты самостимуляции, которая является моделью оценки дофаминергической активности и положительного подкрепления.

Наблюдаемый анорексигенный эффект тирзепатида согласуется с известными данными о роли GLP-1 в контроле аппетита и энергетического обмена [21]. Показано, что стимуляция GLP-1R в гипоталамусе и стволе мозга усиливает чувство насыщения и снижает желание к приему пищи, что подтверждается данными как экспериментальных моделей, так и клинических наблюдений [4]. Параллельное вовлечение GIPR может усиливать или пролонгировать этот эффект за счет синергического действия на β -клетки поджелудочной железы и модуляцию периферического метаболизма. Таким образом, сочетанное воздействие на GLP-1R и GIPR формирует более стабильный и мощный регуляторный ответ как на уровне гомеостатического контроля глюкозы, так и в системе вознаграждения [10].

Особое внимание заслуживает временной профиль действия препарата. Отсутствие эффекта после однократного введения и его постепенное усиление к 3-м и 7-м суткам указывает на накопительный характер влияния тирзепатида. Это может быть связано с фармакокинетическими особенностями препарата, включающими длительный период полувыведения и постепенное повышение концентрации при повторных инъекциях, а также с постепенной перестройкой нейрональных контуров [22]. Повторная активация GLP-1R может вызывать пластические изменения в дофаминергических синапсах, снижая чувствительность мезолимбической системы к внешним стимулам вознаграждения [23]. С функциональной точки зрения это проявляется в снижении мотивационной активности, отраженной в меньшем количестве нажатий на педаль в ICSS, и в снижении спонтанного потребления пищи, то есть в подавлении поведенческих реакций, ассоциированных с положительным подкреплением.

Эти данные хорошо согласуются с современными представлениями о роли инкретиновой системы как нейрометаболического регулятора, интегрирующего энергетический баланс и мотивационное поведение [24]. Ряд исследований показал, что агонисты GLP-1R (лираглутид, семаглутид) уменьшают не только массу тела и аппетит, но и стремление к приему психоактивных веществ и алкоголя, что объясняется общим влиянием на мезолимбическую дофаминергическую систему. В этом контексте тирзепатид, сочетающий активацию GLP-1R и GIPR, может обладать сходными, но более выраженными свойствами, что делает его потенциально перспективным средством не только для лечения ожирения и сахарного диабета, но и для коррекции импульсивного и аддиктивного поведения [15, 25, 26].

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют, что повторное введение тирзепатида приводит к последовательному и статистически достоверному снижению оперантной и пищевой активности у крыс. Эффект проявляется дозозависимо и усиливается с течением времени, что отражает как периферические (метаболические), так и центральные (нейромодулирующие) механизмы действия препарата.

Снижение количества нажатий на педаль и потребления пищи может рассматриваться как поведенческий эквивалент снижения мотивации к вознаграждению и аппетита, что согласуется с известными свойствами агонистов инкретиновых рецепторов. Полученные данные подтверждают участие GLP-1/GIP-зависимых механизмов в регуляции системы вознаграждения и открывают перспективы дальнейшего изучения тирзепатида как средства для терапии нарушений мотивационного и импульсивного поведения.

ВЫВОД

Повторное введение двойного агониста инкретиновых рецепторов тирзепатида вызывает выраженное дозо- и времезависимое снижение мотивационной и пищевой активности у крыс, что свидетельствует о вовлечении GLP-1/GIP-зависимых нейромодулирующих механизмов в регуляцию мотивационно-подкрепляющих процессов (системы вознаграждения) и контроля пищевого поведения, и подтверждает потенциал тирзепатида как средства для коррекции расстройств, связанных с импульсивным и аддиктивным поведением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» FGWG-2025-0020 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

Этическая экспертиза. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете, протокол № 58/03 от 25 сентября 2025 г.

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. All authors made a significant contribution to the conception, design, execution, and interpretation of the study, read, and approved the final version of the manuscript before publication.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding. The study was carried out within the framework of the state assignment of the Institute of Experimental Medicine (project No. FGWG-2025-0020) "Search for molecular targets for

pharmacological intervention in addictive and neuroendocrine disorders to develop new pharmacologically active compounds acting on CNS receptors".

Ethics expertise. The study was approved by the Local Ethics Committee of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, protocol No. 58/03 dated September 25, 2025.

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ЛИТЕРАТУРА

- Müller T.D., Finan B., Bloom S.R. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*. 2019;30:72–130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>.
- Holst J.J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007;87(4):1409–1439. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>.
- Alhadeff A.L., Rupprecht L.E., Hayes M.R. GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control food intake. *Endocrinol*. 2012;153(2):647–658. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1443>.
- Graham D.L., Durai H.H., Trammell T.S. et al. A novel mouse model of glucagon-like peptide-1 receptor expression: A look at the brain. *J Comp Neurol*. 2020;528(14):2445–2470. <https://doi.org/10.1002/cne.24905>.
- Мамонтова Е.Д., Мичурина С.С., Стафеев Ю.С. и др. Прямое действие синтетического аналога глюкагоноподобного пептида 1-го типа, лираглутида, на зрелые адипоциты реализуется через аденилатциклаза-зависимое усиление инсулиновой чувствительности. *Биохимия*. 2021;86(3):409–421. <https://doi.org/10.31857/S032097252103009X>.
- Хайкина Е.В., Козлов С.Н., Залеская А.И. и др. Современные аспекты инкретиновой фармакотерапии: путь от физиологических эффектов инкретинов к лечению сахарного диабета 2 типа и ожирения. *Клиническая фармакология и терапия*. 2025;34(3):40–46. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2025-3-40-46>.
- Vallof D., Kalafateli A.L., Jerlhag E. Brain region specific glucagon-like peptide-1 receptors regulate alcohol-induced behaviors in rodents. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;103:284–295. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.02.006>.
- Thomsen M., Holst J.J., Molander A. et al. Effects of glucagon-like peptide 1 analogs on alcohol intake in alcohol-preferring vervet monkeys. *Psychopharmacology (Berlin)*. 2019;236(2):603–611. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5089-z>.
- Vallof D., Kalafateli A.L., Jerlhag E. Long-term treatment with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces ethanol intake in male and female rats. *Trans Psychiatry*. 2020;10(1):238. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00923-1>.
- Шаршова О.Г., Чубаров Т.В., Гребенникова И.В. и др. Эффекты инкретинов и современные направления инкретинотропной терапии: обзор литературы. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2024;25(4):21–26. <https://doi.org/10.18499/1990-472X-2024-25-4-21-26>.
- Lebedev A.A., Bessolova Y.N., Efimov N.S. et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(1):81–91. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.6.52180>.
- Пестерева Н.С., Трактиров Д.С., Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Черкасская Р.Д., Шабанов П.Д. Регистрация высвобождения внеклеточного дофамина при самостимуляции методом циклической вольтамперометрии с быстрым сканированием. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2025;23(1):79–90. <https://doi.org/10.17816/RCF651161>.
- Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sexte E.A. et al. Studying the involvement of ghrelin in the mechanism of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis. *J Evol Biochem Physiol*. 2023;59(4):1402–1413. <https://doi.org/10.1134/s1234567823040316>.
- Sizov V.V., Lebedev A.A., Pyurveev S.S. et al. A method for training rats to electrical self-stimulation in response to raising the head using a telemetry apparatus to record extracellular dopamine levels. *Neurosci Behav Physiol*. 2024;54(1):52–60. <https://doi.org/10.1007/s11055-024-01568-z>.
- Fink-Jensen A., Wörtwein G., Klausen M.K. et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist semaglutide on alcohol consumption in alcohol-preferring male vervet monkeys. *Psychopharmacol*. 2025;242(1):63–70. <https://doi.org/10.1007/s00213-024-06637-2>.
- Quddos F., Hubshman Z., Tegge A. et al. Semaglutide and Tirzepatide reduce alcohol consumption in individuals with obesity. *Sci Rep*. 2023;13(1):20998. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48267-2>.
- Бычков Е.Р., Карпова И.В., Крюков А.С. и др. Обмен моноаминов в прилежащем ядре и стриатуме при активации положительных и отрицательных эмоциогенных зон латерального гипоталамуса у крыс. *Наркология*. 2020;19(5):38–43. <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2020.05.38-43>.
- Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Ефимов Н.С., Крюков А.С., Карпова И.В., Пюрвеев С.С., Дробленков А.В., Шабанов П.Д.

- Особенности вовлечения дофаминергической и серотонинергической систем мозга в положительные и отрицательные эмоциональные состояния у крыс. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2020;18(2):123–130. <https://doi.org/10.17816/RCF182123-130>.
19. Merkel R., Hernandez N.S., Weir V. et al. An endogenous GLP-1 circuit engages VTA GABA neurons to regulate mesolimbic dopamine neurons and attenuate cocaine seeking. *Sci Adv*. 2025;11(9):eadr5051. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adr5051>.
20. Klausen M.K., Thomsen M., Wortwein G. et al. The role of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in addictive disorders. *Br J Pharmacol*. 2022;179(4):625–641. <https://doi.org/10.1111/bph.15677>.
21. Rosenberg J., Jacob J., Desai P. et al. Incretin hormones: pathophysiological risk factors and potential targets for type 2 diabetes. *J Obes Metab Syndr*. 2021;30(3):233–247. <https://doi.org/10.7570/jomes21053>.
22. Heise T., DeVries J.H., Urva S. et al. Tirzepatide reduces appetite, energy intake, and fat mass in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(5):998–1004. <https://doi.org/10.2337/dc22-1710>.
23. Kooij K.L., Koster D.I., Eeltink E. et al. GLP-1 receptor agonist semaglutide reduces appetite while increasing dopamine reward signaling. *Neuroscience Applied*. 2023;3:103925. <https://doi.org/10.1016/j.nsa.2023.103925>.
24. Власов Т.Д., Симаненкова А.В., Дора С.В. и др. Механизмы нейтропротективного действия инкретиномиметиков. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):16–23. <https://doi.org/10.14341/DM7192>.
25. Douton J.E., Augusto C., Stoltzfus B. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist exendin-4 reduces reinstatement of heroin-seeking behavior in rats. *Behav Pharmacol*. 2021;32(4):265–277. <https://doi.org/10.1097/fbp.0000000000000609>.
26. Evans B., Stoltzfus B., Acharya N. et al. Dose titration with the glucagon-like peptide-1 agonist liraglutide reduces cue- and drug-induced heroin seeking in high drug-taking rats. *Brain Res Bull*. 2022;189:163–173. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.08.022>.

REFERENCES

1. Müller T.D., Finan B., Bloom S.R. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*. 2019;30:72–130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>.
2. Holst J.J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007;87(4):1409–1439. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>.
3. Alhadeff A.L., Rupprecht L.E., Hayes M.R. GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control food intake. *Endocrinol*. 2012;153(2):647–658. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1443>.
4. Graham D.L., Durai H.H., Trammell T.S. et al. A novel mouse model of glucagon-like peptide-1 receptor expression: A look at the brain. *J Comp Neurol*. 2020;528(14):2445–2470. <https://doi.org/10.1002/cne.24905>.
5. Mamontova E.D., Michurina S.S., Stafeev Yu.S. et al. Direct action of the synthetic analog of glucagon-like peptide-1, liraglutide, on mature adipocytes through adenylate cyclase-dependent enhancement of insulin sensitivity. *Biochemistry (Moscow)*. 2021;86(3):409–421. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S032097252103009X>.
6. Khaikina E.V., Kozlov S.N., Zaleskaya A.I. et al. Modern aspects of incretin pharmacotherapy: from physiological effects to treatment of type 2 diabetes and obesity. *Clinical Pharmacology and Therapy (Russia)*. 2025;34(3):40–46. (In Russian). <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2025-3-40-46>.
7. Vallof D., Kalafateli A.L., Jerlhag E. Brain region specific glucagon-like peptide-1 receptors regulate alcohol-induced behaviors in rodents. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;103:284–295. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.02.006>.
8. Thomsen M., Holst J.J., Molander A. et al. Effects of glucagon-like peptide 1 analogs on alcohol intake in alcohol-preferring vervet monkeys. *Psychopharmacology (Berlin)*. 2019;236(2):603–611. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5089-z>.
9. Vallof D., Kalafateli A.L., Jerlhag E. Long-term treatment with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces ethanol intake in male and female rats. *Trans Psychiatry*. 2020;10(1):238. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00923-1>.
10. Sharshova O.G., Chubarov T.V., Grebennikova I.V. et al. Effects of incretins and modern directions of incretinotropic therapy: literature review. *Scientific Medical Bulletin of Central Chernozem Region*. 2024;25(4):21–26. (In Russian).
11. Lebedev A.A., Bessolova Y.N., Efimov N.S. et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(1):81–91. (In Russian). <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.6.52180>.
12. Pestereva N.S., Traktirov D.S., Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Cherkassova R.D., Shabanov P.D. Fast-scan cyclic voltammetry for measurement of extracellular dopamine release in response to self-stimulation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2025;23(1):79–90. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/RCF651161>.
13. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sexte E.A. et al. Studying the involvement of ghrelin in the mechanism of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis. *J Evol Biochem Physiol*. 2023;59(4):1402–1413. <https://doi.org/10.1134/s1234567823040316>.
14. Sizov V.V., Lebedev A.A., Pyurveev S.S. et al. A method for training rats to electrical self-stimulation in response to raising the head using a telemetry apparatus to record extracellular dopamine levels. *Neurosci Behav Physiol*. 2024;54(1):52–60. <https://doi.org/10.1007/s11055-024-01568-z>.

15. Fink-Jensen A., Wörtwein G., Klausen M.K. et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist semaglutide on alcohol consumption in alcohol-preferring male vervet monkeys. *Psychopharmacol.* 2025;242(1):63–70. <https://doi.org/10.1007/s00213-024-06637-2>.
16. Quddos F., Hubshman Z., Tegge A. et al. Semaglutide and Tirzepatide reduce alcohol consumption in individuals with obesity. *Sci Rep.* 2023;13(1):20998. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48267-2>.
17. Bychkov E.R., Karpova I.V., Kryukov A.S. et al. Monoamine metabolism in the nucleus accumbens and striatum during activation of positive and negative emotional zones of the lateral hypothalamus in rats. *Narcology.* 2020;19(5):38–43. (In Russian). <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2020.05.38-43>.
18. Bychkov E.R., Lebedev A.A., Efimov N.S., Kryukov A.S., Karpova I.V., Pyurueev S.S., Droblenkov A.V., Shabanov P.D. Features of the involvement of the dopamine and serotonin brain systems in positive and negative emotional states in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2020;18(2):123–130. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/RCF182123-130>.
19. Merkel R., Hernandez N.S., Weir V. et al. An endogenous GLP-1 circuit engages VTA GABA neurons to regulate mesolimbic dopamine neurons and attenuate cocaine seeking. *Sci Adv.* 2025;11(9):eadr5051. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adr5051>.
20. Klausen M.K., Thomsen M., Wortwein G. et al. The role of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in addictive disorders. *Br J Pharmacol.* 2022;179(4):625–641. <https://doi.org/10.1111/bph.15677>.
21. Rosenberg J., Jacob J., Desai P. et al. Incretin hormones: pathophysiological risk factors and potential targets for type 2 diabetes. *J Obes Metab Syndr.* 2021;30(3):233–247. <https://doi.org/10.7570/jomes21053>.
22. Heise T., DeVries J.H., Urva S. et al. Tirzepatide reduces appetite, energy intake, and fat mass in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2023;46(5):998–1004. <https://doi.org/10.2337/dc22-1710>.
23. Kooij K.L., Koster D.I., Eeltink E. et al. GLP-1 receptor agonist semaglutide reduces appetite while increasing dopamine reward signaling. *Neuroscience Applied.* 2023;3:103925. <https://doi.org/10.1016/j.nsa.2023.103925>.
24. Vlasov T.D., Simanenkova A.V., Dora S.V., Shlyakhto E.V. Mechanisms of neuroprotective action of incretin mimetics. *Diabetes mellitus.* 2016;19(1):16–23. (In Russian). <https://doi.org/10.14341/DM7192>.
25. Douton J.E., Augusto C., Stoltzfus B. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist exendin-4 reduces reinstatement of heroin-seeking behavior in rats. *Behav Pharmacol.* 2021;32(4):265–277. <https://doi.org/10.1097/fbp.0000000000000609>.
26. Evans B., Stoltzfus B., Acharya N. et al. Dose titration with the glucagon-like peptide-1 agonist liraglutide reduces cue- and drug-induced heroin seeking in high drug-taking rats. *Brain Res Bull.* 2022;189:163–173. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.08.022>.

ОБ АВТОРАХ

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

* **Сарнг Саналович Пюрвеев**, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purueev@gmail.com

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

AUTHORS' INFO

Nikolay S. Dedanishvili, MD, Postgraduate Student, Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6231-445X; eLibrary SPIN: 9472-0556; e-mail: votrenicolas@mail.ru

* **Sarng S. Pyurueev**, MD, PhD, Junior Research Associate, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine; address: 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg, 197376, Russia; Assistant Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purueev@gmail.com

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

ОБ АВТОРАХ

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

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор, заведующий отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

Дмитрий Анатольевич Лебедев, д-р мед. наук, доцент, кафедра урологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 9275-6546

AUTHORS' INFO

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

Petr D. Shabanov, MD, PhD, Dr Med Sci (Pharmacology), Professor and Head, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

Dmitry A. Lebedev, MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Urology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 9275-6546

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

Кальциевые и фтористые средства гигиены в реминерализации эмали зубов у молодых и пожилых людей

М.И. Музыкин^{1, 2}, А.К. Иорданишвили¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Выбор зубной пасты обычно производится в зависимости от наличия или отсутствия стоматологической патологии. В то же время до сих пор не дана сравнительная оценка использования кальциевых и фтористых зубных паст у взрослых людей с учетом их возраста.

Цель исследования — изучить эффективность реминерализации эмали зубов у молодых и пожилых пациентов с применением кальциевой и фтористой зубных паст.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 80 людей: 40 молодых (19–43 года) и 40 человек пожилого возраста (61–74 года). Испытуемые контрольной группы после первичного стоматологического осмотра и профессиональной гигиены полости рта осуществляли индивидуальную гигиену с обычными для них зубными пастами. Вторая и третья группы (молодые и пожилые люди) проводили индивидуальную гигиену рта с помощью кальцийсодержащей зубной пасты с гидроксиапатитом или фтористой пасты с содержанием фторид-иона 1450 ppm. Оценку функциональной резистентности эмали зубов проводили дважды: при первичном обращении пациентов к стоматологу, а также через 45 суток от первичного осмотра. Для определения динамики резистентности эмали зубов применяли тест эмалевой резистентности (ТЭР-тест).

Результаты. У пациентов всех групп на протяжении клинического исследования отмечен высокий уровень кариесрезистентности. У молодых людей эффективность от применения в аспекте реминерализации кальцийсодержащей и фтористой зубных паст была одинакова. Для людей пожилого возраста регулярное применение фтористой зубной пасты на протяжении 45 суток было эффективнее кальцийсодержащей на 14,27%.

Выводы. Применение кальциевой и фтористой зубных паст молодыми людьми повышает минерализацию эмали за 45 суток соответственно на 17,54 и 15,49%, в то время как у пожилых пациентов кальциевые и фтористые зубные пасты повышают минерализацию эмали за аналогичный период времени соответственно на 7,24 и 21,52%. Для молодых людей, проживающих в регионах с пониженным содержанием фторид-иона, целесообразно ежедневно применять кальцийсодержащие зубные пасты, а людям пожилого возраста — фтористые зубные пасты.

Ключевые слова: молодые люди, пожилые люди, зубы, эмаль зуба, резистентность эмали зуба, гигиена полости рта, зубная паста, г. Санкт-Петербург

Как цитировать

Музыкин М.И., Иорданишвили А.К. Кальциевые и фтористые средства гигиены в реминерализации эмали зубов у молодых и пожилых людей. *Педиатр.* 2025;16(5):56–61. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.88.12.006>.

Calcium and fluoride hygiene products in remineralization of teeth enamel of young and elderly people

Maxim I. Muzikin^{1, 2}, Andrey K. Iordanishvili¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. Based on the composition of toothpaste, dentists and dental hygienists provide recommendations to patients on the choice of toothpaste, depending on the presence of dental pathology. At the same time, a comparative assessment of the use of calcium and fluoride toothpastes in adults, taking into account their age, has not yet been studied.

The purpose of this study is to investigate the effectiveness of tooth enamel remineralization in young and elderly patients using calcium and fluoride toothpaste.

Material and methods. The study involved 80 people, of which 40 were in the young age group (19–43 years old) and 40 were in the elderly age group (61–74 years old). Based on the purpose of the study, three research groups were formed. After the initial dental examination and professional oral hygiene, the subjects of the control group performed individual oral hygiene with their usual toothpastes. The second and third groups (young and elderly people) performed individual oral hygiene using a calcium-containing toothpaste with hydroxyapatite or a fluoride-containing toothpaste with a fluoride ion content of 1450 ppm. The functional resistance of tooth enamel was assessed twice: at the initial visit to the dentist and 45 days after the initial examination. The enamel resistance test (TER test) was used to determine the dynamics of tooth enamel resistance.

Results. It was found that patients of all groups had a high level of caries resistance during the clinical study. In young people, the effectiveness of using calcium-containing and fluoride-containing toothpaste in terms of remineralization was the same. For older people, regular use of fluoride-containing toothpaste for 45 days was 14.27% more effective than calcium-containing toothpaste.

Conclusion. The use of calcium and fluoride toothpastes by young people increases enamel mineralization by 17.54 and 15.49%, respectively, over a period of 45 days. In contrast, the use of calcium and fluoride toothpastes by older patients increases enamel mineralization by 7.24 and 21.52%, respectively, over the same period of time. For young people living in regions with low fluoride levels, it is advisable to use calcium-containing toothpastes daily. For older people, fluoride-containing toothpastes are recommended.

Keywords: young people, elderly people, teeth, tooth enamel, tooth enamel resistance, oral hygiene, toothpaste, Saint Petersburg

To cite this article

Muzikin M.I., Iordanishvili A.K. Calcium and fluoride hygiene products in remineralization of teeth enamel of young and elderly people. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(5):56–61. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.88.12.006>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для взрослых людей всех возрастов имеется большой выбор зубных паст, которые отличаются своим составом и могут оказывать различное действие на органы и ткани рта [1, 2]. Исходя из состава зубной пасты врачи-стоматологи и гигиенисты стоматологические дают рекомендации пациентам по выбору зубной пасты в зависимости от наличия у них стоматологической патологии: кариес зубов, воспалительные заболевания пародонта, гиперестезия твердых тканей зуба, синдром «сухого рта» и др. [3, 4]. Сохранение и повышение функциональной резистентности эмали зубов важно для взрослых людей любого возраста [5–7]. В то же время до сих пор не была проведена сравнительная оценка эффективности использования кальциевых и фтористых зубных паст у взрослых людей с учетом их возраста.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — изучить эффективность реминерализации эмали зубов у молодых и пожилых пациентов в зависимости от применения кальциевой или фтористой зубных паст.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 80 человек, из которых 40 относились к молодой возрастной группе (19–43 года), 40 — к людям пожилого (61–74 года) возраста. Сформированы три группы исследования. Первая, контрольная, группа была разделена на две подгруппы с учетом возраста. В 1А подгруппе были молодые люди, в 1Б подгруппе — люди пожилого возраста. Эти пациенты после первичного стоматологического осмотра и профессиональной гигиены полости рта осуществляли индивидуальный уход обычными для них зубными пастами.

Во второй группе были люди молодого возраста, половине из которых (2А) было рекомендовано проводить индивидуальную гигиену рта с помощью кальцийсодержащей зубной пасты с гидроксиапатитом, а другой половине — фтористой пасты с содержанием фторид-иона 1450 ppm.

В третьей группе были люди пожилого возраста, половине из которых (3А) так же, как и во второй группе исследования, было рекомендовано проводить индивидуальную гигиену рта с помощью кальцийсодержащей зубной пасты с гидроксиапатитом, а другой половине — фтористой пасты с содержанием фторид-иона 1450 ppm. Распределение пациентов в группах по полу представлено на рисунке 1.

В группы включали только пациентов с удовлетворительной индивидуальной гигиеной полости рта, наличием в полости рта на челюстях на менее 20 естественных зубов, не покрытых искусственными коронками, при компенсированном течении кариеса зубов (индекс КПУ (сумма кариозных, пломбированных и удаленных зубов) не превышал 5). Все пациенты, включенные в исследование, родились и проживают в г. Санкт-Петербурге и пользуются для питья водопроводной водой. Всем пациентам перед началом исследования была выполнена профессиональная гигиена полости рта. Пациентам второй и третьей групп исследования были рекомендованы исключительно отечественные кальциевая и фтористая зубные пасты. Оценку функциональной резистентности эмали зубов проводили дважды: при первичном обращении пациентов к стоматологу, а также через 45 суток от первичного осмотра. Для определения динамики резистентности эмали зубов применили ТЭР-тест [8].

Исследование полностью соответствовало этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке

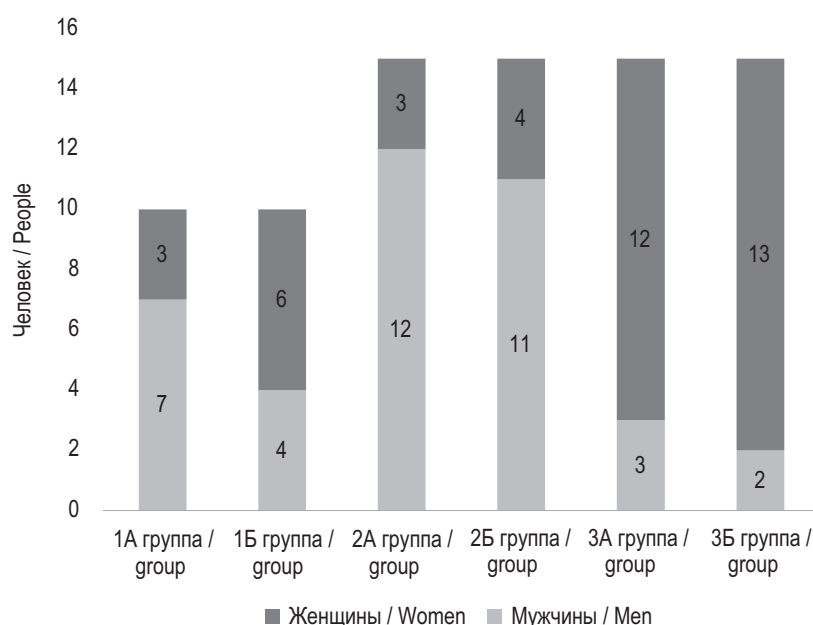


Рис. 1. Распределение пациентов в группах исследования с учетом возраста, пола и типа пасты

Fig. 1. Distribution of patients in the study groups by age, sex and toothpaste type

Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (STATISTICA for Windows v. 7.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка резистентности эмали зубов у пациентов контрольной группы показала, что в начале исследования у молодых и пожилых людей функциональная резистентность эмали составила соответственно $2,09 \pm 0,19$ и $2,20 \pm 0,18$ усл. ед. ($p \leq 0,05$). Спустя 45 суток в показателях резистентности эмали статистически значимых различий не произошло. У молодых и пожилых людей показатели функциональной резистентности эмали составили соответственно $2,10 \pm 0,17$ и $2,19 \pm 0,19$ усл. ед. ($p \leq 0,05$). На протяжении исследования у всех пациентов контрольной группы исследования отмечен высокий уровень кариесорезистентности (рис. 2).

В начале исследования оценка резистентности эмали зубов у пациентов второй группы показала, что у молодых людей функциональная резистентность эмали составила $2,11 \pm 0,18$ усл. ед. в 2А группе и $2,13 \pm 0,19$ усл. ед. в 2Б группе исследования ($p \leq 0,05$). Спустя 45 суток в показателях резистентности эмали произошли статистически значимые различия как в 2А, так и в 2Б группах. Так, у молодых людей 2А группы показатель ТЭР-теста составил $1,74 \pm 0,18$ усл. ед., а у пациентов 2Б группы — $1,82 \pm 0,19$ усл. ед., то есть отмечена положительная динамика в степени минерализации эмали зуба ($p \leq 0,05$).

У пожилых людей третьей группы показатели функциональной резистентности эмали составили соответственно $2,21 \pm 0,19$ в 3А группе и $2,23 \pm 0,17$ усл. ед. в 3Б группе ($p \leq 0,05$). Спустя 45 суток достоверная положительная динамика функциональной резистентности эмали зарегистрирована только во 2Б группе, где пожилые пациенты пользовались фтористой зубной пастой, и ее показатель составил $1,75 \pm 0,17$ ($p \leq 0,05$). У пожилых пациентов 3А группы, которые пользовались кальцийсодержащей зубной пастой, также отмечена положительная тенденция в минерализации эмали, так как по завершении исследования показатель ТЭР-теста у них составил $2,05 \pm 0,18$ (рис. 2). Отметим, что у пациентов второй и третьей групп исследования, так же как и у пациентов первой группы, независимо от возраста на протяжении исследования отмечен высокий уровень кариесорезистентности.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у молодых и пожилых людей при удовлетворительной индивидуальной гигиене полости рта, несмотря на наличие низкой концентрации фторид-иона в питьевой воде, наблюдался высокий уровень кариесорезистентности. У людей молодого возраста регулярное применение зубных паст, содержащих гидроксиапатит и фториды, привело к улучшению минерализации эмали зубов. Существенных отличий в показаниях ТЭР-теста при последнем его определении достоверных различий не выявлено, что свидетельствует об эффективности как кальцийсодержащих, так и фтористых зубных паст, используемых для ежедневной индивидуальной гигиены рта. Для пожилых пациентов в отношении минерализации эмали зубов оказалась более эффективна фтористая зубная паста, которая на 14,27% реминерализовала эмаль лучше (отмечали повышение минерализации на эмали зубов 21,52%), чем кальцийсодержащая зубная паста, при которой отмечено повышение минерализации эмали зубов на 7,24%.

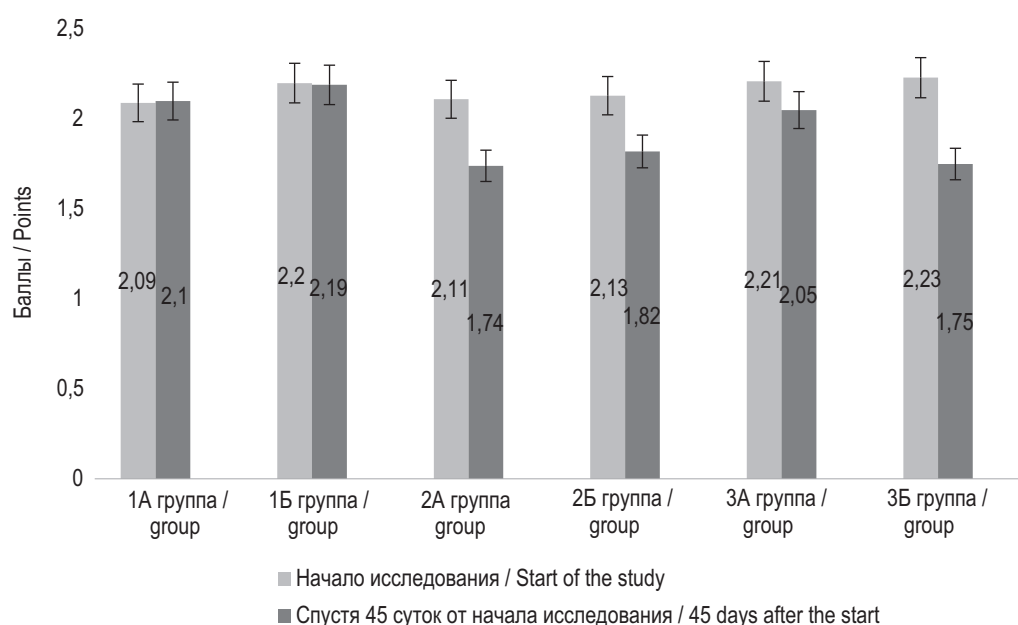


Рис. 2. Характеристика функциональной резистентности эмали зубов у пациентов в ходе проведенного исследования, баллы

Fig. 2. Characteristics of the functional resistance of tooth enamel in patients during the study, points

ВЫВОДЫ

1. У молодых людей применение кальциевой и фтористой зубных паст позволяет повысить минерализацию эмали за 45 суток соответственно на 17,54 и 15,49%, в то время как у пожилых пациентов кальциевые и фтористые зубные пасты повышают минерализацию эмали за аналогичный период соответственно на 7,24 и 21,52%.

2. Для молодых людей, проживающих в регионах с пониженным содержанием фторид-иона в питьевой воде, целесообразно рекомендовать для ежедневного применения кальцийсодержащие зубные пасты, а людям пожилого возраста — фтористые зубные пасты, что должно улучшить кариесрезистентность естественных зубов и оптимизировать стоматологическое здоровье взрослых людей разного возраста.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельских А.Н., Бельских О.А., Иорданишвили А.К. Хроническая болезнь почек: особенности стоматологической патологии. СПб.: Нордмедиздат; 2016.
2. Иорданишвили А.К. Гериатрическая стоматология. СПб.: Человек; 2019.
3. Иорданишвили А.К., Лобейко В.В. Синдром «сухого рта»: медицинские и социальные аспекты проблемы. *Экология и развитие общества*. 2017;3(22):27–31.
4. Тытук С.Ю., Иорданишвили А.К. Стоматологическое здоровье при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. СПб.: Нордмедиздат; 2016.

5. Martinmäki K., Rusk H., Kooistra L., Kettunen J., Saalast S. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(2):H640–647. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00054.2005>.
6. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта. *Пародонтология*. 2017;22(2):13–15.
7. Иорданишвили А.К., Музыкин М.И., Васильев С.В. Фторид олова в профилактике и лечении повышенной чувствительности зубов. *Экология и развитие общества*. 2018;2(25):42–45.
8. Окушко В.Р. Физиология эмали и проблема кариеса зубов. Кишинев: Щтница; 1989. 80 с.

REFERENCES

1. Belsky A.N., Belsky O.A., Iordanishvili A.K. Chronic kidney disease: features of dental pathology. Saint Petersburg: Nordmedizdat; 2016. (In Russian).
2. Iordanishvili A.K. Geriatric dentistry: manual for doctors. Saint Petersburg: Chelovek; 2019. (In Russian).
3. Iordanishvili A.K., Lobeyko V.V. Dry mouth syndrome: medical and social aspects of the problem. *Ehkologiya i razvitie obshchestva*. 2017;3(22):27–31. (In Russian).
4. Tytyuk S.Yu., Iordanishvili A.K. Dental health for chronic inflammatory bowel disease. St. Petersburg: Nordmedizdat, 2016.

5. Martinmäki K., Rusk H., Kooistra L., Kettunen J., Saalast S. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(2):H640–647. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00054.2005>.
6. Komarov F.I., Shevchenko Yu.L., Iordanishvili A.K. Longevity: remarque pathology of teeth and periodontal. *Parodontologiya*. 2017;22(2):13–15. (In Russian).
7. Iordanishvili A.K., Muzikin M.I., Vasil'ev S.V. Tin fluoride in the prevention and treatment of tooth sensitivity. *Ehkologiya i razvitie obshchestva*. 2018;2(25):42–45.
8. Okushko V.R. Physiology of enamel and the problem of tooth decay. Kishinev: Shchtnica; 1989. 80 p. (In Russian).

ОБ АВТОРАХ

*** Максим Игоревич Музыкин**, д-р мед. наук, доцент, кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ст. научн. сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи»; адрес: Россия, 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID: 0000-0003-1941-7909; eLibrary SPIN: 7169-1489; e-mail: MuzikinM@gmail.com

Андрей Константинович Иорданишвили, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-00052-3277; eLibrary SPIN: 6752-6698; e-mail: professoraki@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Maxim I. Muzikin**, MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry of the S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; address: 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; Senior Researcher, Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; address: 9 Bronnitskaya str., Saint Petersburg, 190013, Russia; ORCID: 0000-0003-1941-7909; eLibrary SPIN: 7169-1489; e-mail: MuzikinM@gmail.com

Andrey K. Iordanishvili, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry of the S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0052-3277; eLibrary SPIN: 6752-6698; e-mail: professoraki@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

Влияние упражнений с темпоритмовой структурой движений на развитие координационных способностей у детей младшего школьного возраста

К.М. Комиссарчик, Л.В. Митенкова, Л.И. Халилова, А.В. Шигабудинов

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В период младшего школьного возраста наблюдается пик развития координационных способностей. Разработка и внедрение новых программ упражнений, использование специализированных устройств и инновационных методов представляется актуальной задачей для дальнейшего совершенствования координации.

Цель — провести оценку воздействия упражнений с темпоритмовой структурой движений на компоненты координационных способностей у детей младшего школьного возраста.

Материалы и методы. Участники эксперимента — дети младшего школьного возраста (8–9 лет). Эксперимент состоял из двух этапов: контрольный (4 недели, сентябрь) — занятия по стандартной учебной программе; экспериментальный (8 недель, октябрь–ноябрь) — программа с использованием упражнений с темпоритмовой структурой движений на координационной лестнице. Продолжительность занятия составляла 30 минут, частота — 3 раза в неделю. Тестирование проводилось дважды: на старте (Т1) и по завершении (Т2) второго этапа. Использованы тесты «Челночный бег 3×10 м», «Тандемная ходьба», «Ходьба спиной вперед», «Модифицированная проба Ромберга». Статистическая значимость различий оценивалась с использованием *t*-критерия Стьюдента для парных выборок при уровне значимости $p < 0,01$.

Результаты. По всем тестам зафиксирована положительная динамика. Проведена общая и дифференцированная оценка результатов. Разница между средними значениями: тест «Челночный бег 3×10 м, с» Т1 — $11,8 \pm 0,5$ с и Т2 — $10,1 \pm 0,1$ с, улучшение на 13,4%; «Тандемная ходьба» Т1 — $27,2 \pm 2,3$ см/с и Т2 — $30,1 \pm 2,8$ см/с, прирост 9,6%; «Ходьба спиной вперед, см/с» Т1 — $56,0 \pm 2,2$ см/с и Т2 — $63,9 \pm 4,9$ см/с, увеличение на 12,3%; «Модифицированная проба Ромберга» Т1 — $17,1 \pm 0,7$ с и Т2 $18,1 \pm 0,8$ с составила рост на 5,5%.

Выводы. Результаты исследования подтверждают, что упражнения с темпоритмовой структурой движений оказывают положительное воздействие на компоненты координационных способностей у детей младшего школьного возраста. Установлено дифференцированное влияние данных упражнений на динамические и статические параметры координации.

Ключевые слова: дети младшего школьного возраста, координационные способности, темпоритмовая структура движений, координационная лестница

Как цитировать

Комиссарчик К.М., Митенкова Л.В., Халилова Л.И., Шигабудинов А.В. Влияние упражнений с темпоритмовой структурой движений на развитие координационных способностей у детей младшего школьного возраста. *Педиатр.* 2025;16(5):62–69. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.52.73.007>.

The influence of exercises with a temporal structure of movements on the development of coordination abilities in primary school children

Konstantin M. Komissarchik, Lyubov V. Mitenkova, Lilia I. Khalilova, Aleksey V. Shigabudinov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. During the period of primary school age, there is a peak in the development of coordination abilities. The development and implementation of new exercise programs, the use of specialized devices and innovative methods is an urgent task for further improvement of coordination.

Aim. The aim is to evaluate the impact of exercises with a temporal structure of movements on the components of coordination abilities in primary school children.

Materials and methods. The participants of the experiment were children of primary school age (8–9 years old). The experiment consisted of two stages: a four-week one (classes were conducted according to the standard curriculum) and a six-week one, where participants performed a developed program of exercises with a time-based structure of movements on a coordination ladder. The organization of the two stages of the study included classes lasting 30 minutes with a frequency of 3 times a week. Two-time testing (T) was performed at the beginning (T1) and the end (T2) of the second stage. The following tests were used: "Shuttle running: 3×10 m", "Tandem walking", "Walking backwards", "Sensitized Romberg test". To determine the statistical significance of the differences between the indicators, the Student's t-test was chosen. The results were considered statistically significant at $p < 0.01$.

Results. Positive dynamics was revealed in all tests. A general and differentiated assessment of the results was carried out. The difference between the averages was: The test "Shuttle running: 3×10 m, s", T1 — 11.8 ± 0.5 and T2 — 10.1 ± 0.1 amounted to 13.4%; "Tandem walking, cm/s", T1 — 27.2 ± 2.3 and T2 — 30.1 ± 2.8 amounted to 9.6%, "Walking backwards, cm/s" T1 — 56.0 ± 2.2 and T2 63.9 ± 4.9 was 12.3%, "Sensitized Romberg sample, s" T1 — 17.1 ± 0.7 and T2 — 18.1 ± 0.8 amounted to 5.5%.

Conclusions. The results of the study confirm that exercises with a temporal structure of movements have a positive effect on the components of coordination abilities in children of primary school age. The differentiated effect of these exercises on dynamic and static coordination parameters has been established.

Keywords: primary school age, coordination abilities, tempo-rhythmic structure of movements, agility ladder

To cite this article

Komissarchik K.M., Mitenkova L.V., Khalilova L.I., Shigabudinov A.V. The influence of exercises with a temporal structure of movements on the development of coordination abilities in primary school children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(5):62–69. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.52.73.007>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В контексте современного образования занятия физической культурой в школах играют ключевую роль в развитии двигательных способностей у детей младшего школьного возраста [11].

Двигательные навыки представляют собой основополагающие элементы физического развития ребенка, которые определяют его способность активно участвовать в разнообразных видах деятельности и адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды [3, 14, 17, 23].

Недостаточное развитие основных двигательных навыков в детском возрасте становится причиной нарушения опорно-двигательного аппарата. Это обусловлено незрелостью центральной нервной системы, ответственной за координацию мышечной активности и формирование движений [1, 7, 10, 16].

Процесс согласования активности мышц тела, направленный на выполнение новых двигательных действий, называется координацией. Она представляет собой комплекс способностей, включающий три ключевых компонента: точное управление временными, пространственными и динамическими параметрами движений, поддержание статического и динамического равновесия, выполнение двигательных действий с оптимальным мышечным напряжением [19]. Отмечено, что сензитивный возраст развития координационных способностей составляет 6–12 лет [8, 18]. В указанный возрастной период наблюдается улучшение точности и выразительности движений у детей.

Научные исследования по теме развития координации у детей младшего школьного возраста в образовательных учреждениях демонстрируют, что педагоги по физической культуре применяют разнообразные методики подбора программ упражнений и инструкций по их выполнению [3, 9, 13]. Авторы подчеркивают необходимость пересмотра и оптимизации подходов к реализации обучения координации, используя инновационные методы [2, 6, 15, 22].

Тем не менее уровень развития координационных способностей при использовании специализированных методов изучен недостаточно. Анализ литературных источников

свидетельствует о редком применении в практике упражнений на координационной лестнице и методов с музыкальным сопровождением движений [4, 5, 12, 20, 21].

Учитывая этот пробел, в рамках исследования была разработана и апробирована программа упражнений с темпоритмовой структурой движений. Ключевым элементом стало использование упражнений на координационной лестнице в сочетании с ритмичной музыкой, где ударный темп последовательно увеличивался.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель — провести оценку воздействия упражнений с темпоритмовой структурой движений на компоненты координационных способностей у детей младшего школьного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в общеобразовательной школе г. Санкт-Петербурга, оснащенной спортивным игровым залом. В соответствии с принципами конфиденциальности название школы и данные участников не разглашаются. На подготовительном этапе исследования были проведены беседы с родителями и педагогами, в ходе которых разъяснялись цели, задачи и процедура исследования.

Эффективность программы оценивалась в период с сентября по декабрь. В исследовании приняли участие 20 детей младшего школьного возраста (8–9 лет), из них 10 мальчиков и 10 девочек. Отбор участников эксперимента осуществлялся на основе антропометрических данных (табл. 1) и результатов тестов начальной физической подготовки (табл. 2). Тесты включали выполнение следующих упражнений: поднимание туловища из положения лежа на спине (количество раз за 1 мин) и приседания (количество раз за 1 мин).

Статистический анализ выявил отсутствие значимых межгрупповых различий между мальчиками и девочками по возрасту, антропометрическим параметрам (рост, масса тела, индекс массы тела, длина стопы) и показателям физической подготовленности (менее 1%). На основании этого была сформирована единая выборка без разделения по полу.

Таблица 1. Антропометрические показатели участников исследования по результатам тестирования, $M \pm m$

Table 1. Anthropometric indicators of the study participants based on testing results, $M \pm m$

Группа / Group	Возраст, мес / Age, mon	Рост, см / Height, cm	Масса тела, кг / Weight, kg	Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	Длина стопы, см / Foot length, cm
Мальчики / Boys (n=10)	98,2±4,2	129,7±3,7	27,8±2,4	16,2±0,2	22,4±0,8
Девочки / Girls (n=10)	99,8±4,8	128,0±4,4	27,4±1,9	16,5±0,6	21,8±0,9

Таблица 2. Физические показатели участников по результатам тестирования, $M \pm m$

Table 2. Physical indicators of participants according to testing results, $M \pm m$

Группа / Group	Поднимание туловища за 30 с / Sit-ups (30 s)	Приседания за 1 мин / Squats (1 min)
Мальчики / Boys (n=10)	13,3±0,5	30,8±0,7
Девочки / Girls (n=10)	14,5±0,7	31,1±0,8

Таблица 3. Параметры организации и содержания контрольного и экспериментального этапов педагогического эксперимента**Table 3.** Parameters of the organization and content of the control and experimental stages of the pedagogical experiment

Параметр / Parameter	Контрольный этап / Control phase	Экспериментальный этап / Experimental phase
Период / Period	Сентябрь / September	Октябрь, ноябрь / October, November
Продолжительность / Duration	4 недели / 4 weeks	8 недель / 8 weeks
Содержание / Program content	Стандартная программа / Standard curriculum	Упражнения с темпоритмической структурой движений / Tempo-rhythmic exercises
Оборудование / Equipment	Базовое спортивное оборудование / Basic sports equipment	Координационная лестница / Agility ladder

Исследование проходило в два этапа (табл. 3). На первом этапе (4 недели) реализовывалась стандартная учебная программа по предмету «Физическая культура» для учащихся 2-го класса¹. Программа была направлена на формирование базовых двигательных умений и навыков, развитие физических качеств, в том числе координационных способностей. Основными направлениями работы по развитию координации стали: формирование пространственной ориентации, совершенствование чувства ритма, тренировка статического и динамического равновесия, отработка дифференциации движений.

Второй этап исследования, длившийся 8 недель, предполагал внедрение разработанной программы занятий. Методика включала упражнения с использованием координационной лестницы (КЛ), параметры которой составляли: длина (L) — 4 м, ширина (W) — 50 см.

В процессе работы на КЛ использовались три основных вида движений: ходьба, бег, прыжки. Занятия проводились под ритмичную музыку с темпом 96–112 уд./мин. Темпоритмовая структура упражнений позволяла корректировать технику выполнения движений в соответствии с индивидуальными способностями участников.

Для мониторинга координационных способностей были использованы следующие стандартизированные тесты.

1. «Челночный бег 3×10 м». Оценка динамической координации. Повторное прохождение дистанции с изменением направления, результат фиксируется в секундах.

2. «Тандемная ходьба». Метод исследования функции ходьбы с усложненной координацией. Прохождение 5 м дистанции, ставя ногу «пятка-носок» по прямой линии, результат фиксируется в сантиметрах в секунду.

3. «Ходьба спиной вперед». Тест для определения мобильности и сохранения равновесия. Ходьба вдоль линии, глядя через правое плечо по направлению к движению. Результат фиксируется в сантиметрах в секунду.

4. «Модифицированная проба Ромберга». Показатель статической координации. Поза «пятка-носок» (тандемная стойка) со скрещенными на груди руками, фиксируется максимальное время удержания позы.

В ходе исследования участники выполняли тесты. Начиналось тестирование с тренировочной попытки, после чего проводилось повторное испытание до получения удовлетворительного результата (до достижения верифицируемого результата). Проведен анализ динамики развития координационных способностей с оценкой изменений в процентах. Результаты тестов «Челночный бег 3×10 м» и «Модифицированная проба Ромберга» сопоставлены с нормативными показателями для детей 6–7 лет по данным мониторинга². Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS 16.0. Для оценки статистической значимости различий применен t-критерий Стьюдента для парных выборок. Уровень статистической значимости установлен при $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки эффективности тренировочной программы был проведен сравнительный анализ результатов: до начала эксперимента (T1) и после 8-недельного курса занятий (T2) (табл. 4). Программа включала упражнения с темпоритмической структурой движений на КЛ, выполняемые под музыкальное сопровождение с увеличением темпа. У всех участников исследования зафиксирована статистически значимая положительная динамика по всем оцениваемым параметрам.

Сравнительный анализ результатов выполнения контрольных упражнений показал статистически значимое улучшение физических показателей у испытуемых. При выполнении теста «Подъем туловища из положения лежа» зафиксировано увеличение среднего числа повторений на 3 (+11,9%). Аналогичная динамика наблюдалась в упражнении «Приседания»: количество циклов возросло в среднем на три повторения (+7,1%).

В результате проведения теста «Челночный бег 3×10 м» выявлено улучшение показателей на 13,4% относительно исходных данных, что сопоставимо с улучшением в 1 балл (с 3 до 4).

Анализ данных тестов «Тандемная ходьба», «Ходьба спиной вперед» и «Модифицированная проба Ромберга»

¹ Рабочая программа учебного предмета «Физическая культура» для 1–4 классов начального общего образования на 2023–2024 учебный год. Доступен по: <https://co8a.ru/wp-content/uploads/2023/08/1-1.pdf> (дата обращения 08.02.2025).

² Образовательная социальная сеть. Нормативы показателей мониторинга. Доступен по: <https://nsportal.ru/shkola/raznoe/library/2016/03/15/normativy-pokazateley-monitoringa> (дата обращения: 08.02.2025).

Таблица 4. Динамика показателей физической подготовленности и координационных способностей у испытуемых до (T1) и после (T2) эксперимента, $M \pm m$ **Table 4.** Dynamics parameters of physical fitness and coordination abilities in the subjects before (T1) and after (T2) the experiment, $M \pm m$

Показатели / Parameters	T1 (n=20)	T2 (n=20)
Упражнения / Exercise		
Подъем туловища (раз/мин) / Sit-ups (count/min)	21,3 $\pm$ 1,5	24,2 $\pm$ 1,1*
Приседания (раз/мин) / Squats (count/min)	35,8 $\pm$ 2,8	38,5 $\pm$ 1,9*
Тесты / Tests		
Челночный бег 3 $\times$ 10 м, с / Shuttle run 3 $\times$ 10 m, s	11,8 $\pm$ 0,5	10,1 $\pm$ 0,1*
Тандемная ходьба, см/с / Tandem walk, cm/s	27,2 $\pm$ 2,3	30,1 $\pm$ 2,8*
Ходьба спиной вперед, см/с / Backward walk, cm/s	56,0 $\pm$ 2,2	63,9 $\pm$ 4,9*
Тест «Модифицированная проба Ромберга», с / Modified Romberg Test, s	17,1 $\pm$ 0,7	18,1 $\pm$ 0,8*

* Различия достоверны на уровне значимости ($p < 0,001$).* Differences are significant at the level of significance ($p < 0,001$).

выявил положительную динамику по всем результатам: средняя скорость прохождения дистанции в тестах «Тандемная ходьба» и «Ходьба спиной вперед» увеличилась на 9,6 и 12,3% соответственно, разница между результатами теста «Модифицированная проба Ромберга» составила 5,5%, или 1 балл (с 3 до 4).

Сравнительный анализ динамики показателей координационных способностей по четырем тестовым методикам позволил установить следующие закономерности. Применение упражнений с темпоритмовой структурой движений с использованием координационной лестницы оказало выраженное влияние на развитие динамической координации. Это подтверждается максимальным приростом результатов в тесте «Челночный бег» (улучшение временного показателя на 1,7 с) и тесте «Ходьба спиной вперед» (увеличение скорости на 2,9 см/с), что свидетельствует о значительном улучшении способности к двигательной адаптации.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования подтверждают эффективность темпоритмовых упражнений для развития координационных способностей у младших школьников ($p < 0,001$). Однако выявлена дифференцированная динамика улучшений в зависимости от типа двигательных задач.

Наблюдаемое увеличение количества повторений в упражнениях «Подъем туловища» и «Приседания» может быть связано с развитием выносливости под влиянием повышения темпа выполнения упражнений на координационной лестнице. Наибольший прогресс отмечен в тестах, оценивающих динамическую координацию и контроль двигательных действий («Челночный бег 3 $\times$ 10 м» и «Ходьба спиной вперед»). Этот результат, предположительно, является следствием синхронизации циклических движений с музыкальным темпом. Улучшение результатов в тестах «Тандемная ходьба» и «Модифицированная проба Ромберга» оказалось менее выраженным, поскольку оцениваемые навыки требуют высокой точности и статической устойчивости. Эти параметры двигательного контроля, в отличие от циклических

движений, формируются медленнее и слабее реагируют на музыкальный ритм.

Таким образом, упражнения с темпоритмовой структурой движений способствуют развитию координационных способностей, улучшая как сложнокоординированные движения (время реакции, скорость передвижения), так и статические параметры (точность перемещения, удержание позы). Данный вывод подтверждается результатами тестов, проведенных среди младших школьников в рамках исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей обучающихся на публикацию данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding. The authors state that there is no external funding for the study.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the students' legal representatives for the publication of the data.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абабков В.А., Авакян Г.Н., Авдюнина И.А. и др. Неврология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 880 с.
2. Аустер Б.В. Развитие координационных способностей детей младшего школьного возраста в процессе физического воспитания на основе использования подвижных игр на воде. *Теория и практика физической культуры*. 2018;(8):23. EDN: XUAVXF.
3. Аустер Б.В. Развитие координационных способностей у детей младшего школьного возраста на основе модульной программы с использованием подвижных игр. *Физическая культура: воспитание, образование, тренировка*. 2017;(1):66–68.
4. Березовская И.Н., Блошук Л.П., Тарханова В.С. Музыкальные игры, как средство развития координации движений у детей старшего дошкольного возраста в условиях ДОУ. *Вопросы педагогики*. 2021;(10-2):62–66. EDN: RZRXPX.
5. Введенский В.Н., Сурина О.С. Методика развития координационных способностей младших школьников средствами хип-хоп танца. *Азимут научных исследований: педагогика и психология*. 2019;8(2):236–239. <https://doi.org/10.26140/anip-2019-0802-0055>.
6. Глухова М.Ю., Михель О.И. Подвижные игры как средство развития координационных способностей у детей младшего школьного возраста. *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта*. 2022;(11):106–110.
7. Жданова Л.А., Нуждина Г.Н., Матренкина Е.Н. Дифференцированный подход к медико-педагогическому сопровождению детей с патологией опорно-двигательного аппарата в дошкольной образовательной организации. *Практическая медицина*. 2019;17(5):87–94.
8. Завадич В.Н. Определение уровня развития координационных способностей детей младшего школьного возраста. *Вестник Луганского государственного педагогического университета. Серия 2: Физическое воспитание и спорт*. 2021;61(2):49–53.
9. Занина Т.Н., Ткачук П.В., Савченко М.Б., Кибенко Е.И. Гимнастические упражнения как средство развития двигательной координации детей дошкольного возраста. *Вестник Таганрогского института имени А.П. Чехова*. 2022;(2):18–26.
10. Глухарева М.Р., Владимирова Н.Р. Физическое развитие детей 7–8 лет. *Перспективы науки*. 2023;(3):175–178.
11. Иванова Е.С., Суслина И.А., Бакаев В.В., Латышева Е.О. Дифференциация уровня развития физических качеств как условие организации занятий по физическому воспитанию школьников. *Культура физическая и здоровье*. 2023;87(3):41–45.
12. Кирсанова О.Н., Федотова Г.А., Бабайкина Е.П. Развитие координационных способностей у обучающихся 8–9 лет посредством упражнений с элементами кобудо. *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта*. 2021;(11):187–192.
13. Катечкина И.В. Методы развития координации у детей младшего школьного возраста на занятиях хореографией. *Педагогическое мастерство*: электрон. журнал. URL: <https://www.pedm.ru/categories/4/articles/2199> (дата обращения: 05.10.2025).
14. Комиссарова Е.Н., Родичкин П.В., Шкут Е.Н., Пупков П.В. Применение профилактически-оздоровительных мероприятий у детей дошкольного возраста средствами физической культуры. *Бизнес. Образование. Право*. 2024;(1):412–417.
15. Комиссарчик К.М. Использование резиновых петель для самостоятельных занятий в условиях дистанционного обучения. *Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта*. 2020;(12):93–95.
16. Комиссарчик К.М., Плотникова С.С., Гайдукова Ю.Н. Формирование культуры здорового образа жизни посредством оздоровительных занятий для детей в бассейне. *Childrens Medicine of the North-West*. 2021;9(3):92–93.
17. Кудрявцев М.Д. Методика обучения младших школьников двигательным действиям на основе теории учебной деятельности. М.: АПКПРО; 2013. 123 с.
18. Лях В.И. Координационные способности: диагностика и развитие. М.: ТБТ Дивизион; 2006. 290 с.
19. Лях В.И. Координационные способности школьников. Минск: Полымя, 1989. 160 с.
20. Семенов Р.Г. Использование координационной лестницы для развития координационных способностей у детей младшего школьного возраста. *Современный научный вестник*. 2017;2(4):52–53.
21. Смирнова Ю.В., Бакешин К.П., Сергеева А.Г., Ярчиковская Л.В., Булавченко К.В. Эффективность влияния применения средств ритмической гимнастики и степ-аэробики в уроках физической культуры на развитие двигательных способностей младших школьников. *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта*. 2021;(12):339–344.
22. Сурина О.С., Введенский В.Н. Развитие координации у детей младшего школьного возраста на занятиях современной хореографией. *Образование и наука в России и за рубежом*. 2019;(1):64–67. EDN: YTYOQX.
23. Филиппова С.Н., Алексеева С.И., Черногоров Д.Н., Матвеев Ю.А., Мелкадзе О.В. Динамика показателей физического развития и адаптации младших школьников Москвы к учебным нагрузкам и оздоровительным занятиям физической культурой. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2021;98(6):39–47.

REFERENCES

1. Ababkov V.A., Avakyan G.N., Avdyunina I.A. et al. Neurology: National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 880 p.
2. Austere B.V. Development of coordination abilities in primary school children during physical education based on the use of water-based outdoor games. *Theory and Practice of Physical Culture*. 2018;(8):23. (In Russian).
3. Austere B.V. Development of coordination abilities in primary school children based on a modular program using outdoor games. *Physical education: upbringing, education, training*. 2017;(1):66–68. (In Russian).
4. Berezovskaya I.N., Bloshchuk L.P., Tarhanova V.S. Musical games as a means of developing movement coordination in

- preschool children in educational institutions. *Voprosy pedagogiki*. 2021;10(2):62–66. (In Russian). EDN: RZRXPX.
5. Vvedensky V.N., Surina O.S. Methods of developing coordination abilities in primary school children through hip-hop dance. *Azimet nauchnykh issledovaniy: pedagogika and psikhologiya*. 2019;8(2):236–239. (In Russian). <https://doi.org/10.26140/anip-2019-0802-0055>.
 6. Glukhova M.Yu., Mikhel O.I. Outdoor games as a means of developing coordination abilities in primary school children. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2022;(11):106–110. (In Russian).
 7. Zhdanova L.A., Nuzhdina G.N., Matrenkina E.N. Differentiated approach to medical-pedagogical support for children with musculoskeletal disorders in preschool educational institutions. *Prakticheskaya meditsina*. 2019;17(5):87–94. (In Russian).
 8. Zavadich V.N. Assessment of coordination abilities development level in primary school children. *Vestnik Luganskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Seriya 2: Fizicheskoe vospitanie i sport*. 2021;61(2):49–53. (In Russian).
 9. Zanina T.N., Tkachuk P.V., Savchenko M.B., Kibenko E.I. Gymnastic exercises as a means of developing motor coordination in preschool children. *Bulletin of the Taganrog Chekhov Institute*. 2022;(2):18–26. (In Russian).
 10. Glukhareva M.R., Vladimirova N.R. Physical development of children aged 7–8 years. *Prospects of science*. 2023;(3):175–178. (In Russian).
 11. Ivanova E.S., Suslina I.A., Bakaev V.V., Latysheva E.O. Differentiation of physical qualities development level as a condition for organizing physical education classes for schoolchildren. *Physical Culture and Health*. 2023;87(3):41–45. (In Russian).
 12. Kirsanova O.N., Fedotova G.A., Babaykina E.P. Development of coordination abilities in 8–9 year old students through exercises with elements of kobudo. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2021;(11):187–192. (In Russian).
 13. Katechkina I.V. Methods of developing coordination in primary school children in choreography classes. URL: <https://www.pedm.ru/categories/4/articles/2199> (accessed: 05.10.2025). (In Russian).
 14. Komissarova E.N., Rodichkin P.V., Shkut E.N., Pupkov P.V. Application of preventive and health-improving measures in preschool children by means of physical culture. *Business. Education. Law*. 2024;(1(66)):412–417. (In Russian).
 15. Komissarchik K.M. The use of rubber loops for self-study in distance learning. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2020;(12):93–95. (In Russian).
 16. Komissarchik K.M., Plotnikova S.S., Gaydukova Yu.N. Formation of a healthy lifestyle culture through recreational activities for children in the pool. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(3):92–93. (In Russian).
 17. Kudryavtsev M.D. Methodology of teaching motor skills to primary school children based on the theory of learning activity. Moscow: APKIPRO. 2013. 123 p. (In Russian).
 18. Lyakh V.I. Coordination abilities: diagnosis and development. Moscow: TVT Divizion; 2006. 290 p. (In Russian).
 19. Lyakh V.I. Coordination abilities of schoolchildren. Moscow: Polymya, 1989. 160 p. (In Russian).
 20. Semenov R.G. Use of coordination ladder for developing coordination abilities in primary school children. *Modern Scientific Bulletin*. 2017;2(4):52–53. (In Russian).
 21. Smirnova Yu.V., Bakeshin K.P., Sergeeva A.G., Yarchikovskaya L.V., Bulavchenko K.V. The effectiveness of rhythmic gymnastics and step-aerobics in physical education classes on motor abilities development in primary school children. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2021;(12):339–344. (In Russian).
 22. Surina O.S., Vvedensky V.N. Development of coordination in primary school children during modern choreography classes. *Education and Science in Russia and Abroad*. 2019;(1):64–67. (In Russian). EDN: YTYOQX.
 23. Filippova S.N., Alekseeva S.I., Chernogorov D.N., Matveev Yu.A., Melkadze O.V. Dynamics of indicators of physical development and adaptation of younger schoolchildren in Moscow to academic loads and recreational physical activities culture. *Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical education*. 2021;98(6):39–47. (In Russian).

ОБ АВТОРАХ

* **Константин Михайлович Комиссарчик**, канд. пед. наук, заведующий кафедрой, доцент кафедры физической культуры, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0003-4480-5110; eLibrary SPIN: 2530-7612; e-mail: komisskon@mail.ru

Любовь Вячеславовна Митенкова, канд. пед. наук, доцент кафедры физической культуры, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-6239-8099; eLibrary SPIN: 3789-9481; e-mail: lmitenkova@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Konstantin M. Komissarchik**, PhD, Head and Associate Professor of the Department of Physical Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0003-4480-5110; eLibrary SPIN: 2530-7612; E-mail: komisskon@mail.ru

Lyubov V. Mitenkova, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-6239-8099; eLibrary SPIN: 3789-9481; e-mail: lmitenkova@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Лилия Ирековна Халилова, канд. пед. наук, доцент кафедры физической культуры, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6944-4732; eLibrary SPIN: 9587-5546; e-mail: irekovnal@mail.ru

Алексей Викторович Шигабуудинов, старший преподаватель кафедры физической культуры, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0768-7311; eLibrary SPIN: 4345-9944; e-mail: shigabudinovalexei@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Lilia I. Khalilova, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6944-4732; eLibrary SPIN: 9587-5546; e-mail: irekovnal@mail.ru

Aleksey V. Shigabudinov, senior lecturer at the Department of Physical Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0768-7311; eLibrary SPIN: 4345-9944; e-mail: shigabudinovalexei@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

<https://doi.org/10.56871/PED.2025.98.32.008>

УДК 616.833-073.7+615.84+616.379-008.64+616.833

Электронейромиография в педиатрической практике (обзор литературы)

П.О. Ляжьев, М.Ю. Фомина

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность изучения возможностей применения электронейромиографии в педиатрической практике обусловлена широким спектром нервно-мышечных заболеваний, при которых данная методика является высокоспецифичной и информативной. Электронейромиография — это один из наиболее информативных методов диагностики заболеваний спинного мозга и периферической системы. Метод основан на регистрации и оценке электрических потенциалов, возникающих при сокращении мышцы или активации периферического нерва в ответ на стимуляцию нервов электрическими импульсами. Электронейромиография отличается высокой вариабельностью показателей полученных потенциалов: их амплитуды, латентности, морфологии, соотношения данных показателей между ответами, полученными в различных точках стимуляции, а также скоростей проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов. Проведение электромиографии у детей сопряжено с рядом дополнительных осложняющих факторов, таких как высокая чувствительность детей к производимым манипуляциям, сложность обеспечения неподвижности пациента и зависимость полученных данных от возраста обследуемого. В ходе данного исследования был проведен анализ отечественной и зарубежной литературы последних лет на тему возможности использования электромиографии в педиатрической практике. В настоящее время используются два основных электрофизиологических метода исследования: стимуляционная электронейромиография и игольчатая миография. В первом случае оцениваются показатели проведения по периферическому нерву, во втором — состояние отдельных мышечных волокон. При проведении исследования могут быть выявлены заболевания мышц, периферической нервной системы, спинного мозга, миогенные расстройства; возможно сравнение получаемых показателей для оценки межсторонней асимметрии, динамики патологического процесса во времени. Электромиография является высокоинформативным методом диагностики заболеваний нейромышечной системы у детей, тем не менее при проведении исследований нужно учитывать возрастные особенности развития нервной системы, адаптировать проведение методики с учетом физиологических и поведенческих характеристик обследуемых.

Ключевые слова: педиатрия, электронейромиография, игольчатая электромиография, диабетическая полинейропатия, синдром мышечной гипотонии

Как цитировать

Ляжьев П.О., Фомина М.Ю. Электронейромиография в педиатрической практике (обзор литературы). *Педиатр.* 2025;16(5):70–78. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.98.32.008>.

Electroneuromyography in pediatric practice (literature review)

Pavel O. Liazhev, Maria Yu. Fomina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

One of the most informative diagnostic methods for diseases of the spinal cord and peripheral nervous system is electromyography, a diagnostic technique based on the registration and evaluation of electrical potentials that occur during muscle contraction or peripheral nerve activation in response to electrical stimulation of the nerves. This method is characterized by high variability in the obtained potential parameters: amplitude, latency, morphology, the ratio of these parameters between responses recorded at different stimulation points, as well as conduction velocities along motor and sensory fibers of peripheral nerves. The performance of electromyography in children is associated with several additional complicating factors, such as the high sensitivity of children to the procedures, the difficulty in ensuring patient immobility, and the dependence of the obtained data on the age of the subject. This study involved a review of recent domestic and international literature on the use of electromyography in pediatric practice. Currently, two main electrophysiological methods are used: stimulation electromyography and needle electromyography. In the first case, the conduction of signals along peripheral nerves is assessed, while in the second, the condition of individual muscle fibers is evaluated. During the examination, diseases of the muscles, peripheral nervous system, and spinal cord can be identified; it is also possible to compare the obtained results to assess inter-lateral asymmetry and track the dynamics of pathological processes over time. Electromyography is a highly informative diagnostic tool for neuromuscular system diseases in children; however, when conducting the study, it is important to take into account the age-related features of nervous system development and adapt the procedure according to the physiological and behavioral characteristics of the subjects.

Keywords: pediatrics, electroneuromyography, needle electromyography, diabetic polyneuropathy, muscular hypotonia syndrome

To cite this article

Liazhev P.O., Fomina M.Yu. Electroneuromyography in pediatric practice (literature review). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(5):70–78. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.98.32.008>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Электрофизиологические исследования, такие как стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) и игольчатая электромиография (ЭМГ) используются для диагностики множества заболеваний мышц, периферической нервной системы и спинного мозга, в том числе в педиатрической практике. Методики обладают рядом преимуществ, включающих возможность получения количественных показателей, которые позволяют объективно оценивать состояние нервно-мышечной системы, сравнивать результаты с возрастными нормативами, отслеживать динамику показателей при повторных исследованиях.

В работе клинической больницы Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета мы оценили возможности использования электрофизиологических методов исследования в педиатрической практике. Анализ отечественной и зарубежной литературы последних лет описывает возможности и ограничения использования метода ЭМГ в детской неврологической практике у пациентов различных возрастных групп [5, 6].

При проведении исследований может быть получен ряд показателей: так, при выполнении ЭНМГ можно зафиксировать амплитуду, длительность, латентный период, форму моторных и сенсорных ответов, вычислить скорости проведения по периферическим нервам, оценить стабильность возникновения поздних феноменов; при проведении игольчатой ЭМГ — выявить патологическую спонтанную активность мышечных волокон, оценить показатели амплитуды, длительности потенциалов двигательных единиц, количество турнов и фаз в их структуре, а также выполнить анализ интерференционного паттерна, турно-амплитудный анализ при максимальном напряжении исследуемой мышцы [3]. ЭНМГ может использоваться для диагностики таких состояний, как моно- и полинейропатии, миастении, туннельные синдромы, плексопатии, невральные амиотрофии, корешковые синдромы; игольчатая ЭМГ — для диагностики поражений первично-мышечного и денервационного генеза [9, 19, 27].

Несмотря на высокую диагностическую ценность и информативность метода ЭМГ, его применение в педиатрической практике сопряжено с определенными сложностями, обусловленными физиологическими, анатомическими и психологическими особенностями детского возраста, включая вариабельность нормальных показателей, трудности в обеспечении неподвижности ребенка во время исследования, а также повышенную чувствительность детей к внешним манипуляциям.

К физиологическим особенностям относится незавершенная миелинизация периферических нервов, активный синаптогенез, рост и созревание аксонов и их ветвление. Наличие миелиновой оболочки, покрывающей аксоны нервных волокон, необходимо для достижения достаточной скорости проведения по нервам. Таким образом, незавершенная миелинизация обуславливает особенности показателей скорости проведения по периферическим нервам, нараста-

ние продолжительности латентностей ответов. Как правило, после рождения отмечается стремительное нарастание скоростей проведения, скоростные показатели достигают значений, схожих с регистрируемыми у взрослых пациентов к примерно к 3–5 годам жизни, при этом отдельные изменения, такие как бимодальность (наличие двух негативных пиков) сенсорных ответов, продолжают регистрироваться до 15–16 лет [16, 33]. При проведении игольчатой ЭМГ нужно учитывать, что при первично-мышечных поражениях вместо привычного во взрослой практике интерференционного паттерна, заполненного низкоамплитудными потенциалами, могут регистрироваться потенциалы двигательных единиц с нормальной или увеличенной амплитудой и сниженной длительностью потенциала. Данные изменения могут быть обусловлены присутствием гипертрофированных мышечных волокон. Могут также регистрироваться широкие полифазные высокоамплитудные потенциалы, схожие с отмечающимися при денервационном поражении, в таком случае нужно обратить внимание на наличие как широких, так и узких полифазных потенциалов — данный признак более характерен для первично-мышечного паттерна [37].

Еще одним важным фактором, который нужно учитывать при проведении исследования, являются анатомические особенности пациентов. При проведении исследований во взрослой популяции расстояния между точкой стимуляции и точкой регистрации потенциалов фиксированы и стандартизированы в соответствии с международными рекомендациями, что обеспечивает высокую воспроизводимость результатов [17, 24, 26]. У детей, особенно младшего возраста, такие расстояния часто варьируют из-за анатомических особенностей: меньших размеров тела, меньшего объема мышц, измененных относительно взрослых пациентов пропорций тела. Это требует гибкого подхода к выбору точек стимуляции и записи, а также коррекции измерений в зависимости от возраста и размера исследуемой области. Отсутствие фиксированных стандартов для детей создает дополнительную сложность в интерпретации результатов и требует использования возрастных референтных данных. Кроме того, межэлектродные расстояния могут быть уменьшены, как и расстояние между стимулирующим и записывающими электродами. При исследовании могут использоваться анатомические ориентиры [37, 40].

Необходимо отметить, что проводимое исследование может вызывать боль и дискомфорт в области стимуляции или введения игольчатого электрода. В отличие от взрослых пациентов, большая часть которых удовлетворительно переносит ЭМГ, неприятные ощущения могут вызывать беспокойство и двигательную активность исследуемых, что приводит к увеличению количества артефактов записи, а также невозможности выполнения методик, для которых требуется сотрудничество с пациентом, кроме того, коммуникация с детьми раннего возраста может быть невозможна. При проведении исследования рекомендуется наладить контакт с ребенком: так, можно попробовать заинтересовать его в исследовании, объяснив, к примеру, что звуки записи

ЭМГ являются записываемыми микрофоном «мышечными звуками». Рекомендуется избегать выражений «игла», «игольчатый электрод» как несущих негативную окраску. Следует использовать такие фразы, как «записывающий электрод», «микрофон», «антенна» или другие, которые будут восприняты ребенком более положительно. Более высокое качество исследования может быть достигнуто в случае, если присутствующий сотрудник или родитель будут отвлекать ребенка видео, играми или книгами [31]. При обследовании пациентов младшего и дошкольного возраста можно предложить родителям присутствовать во время процедуры, держать ребенка на руках, при этом требуется объяснить, что ребенок может беспокоиться и плакать во время выполнения манипуляций [37]. Необходимо учитывать возможность седации пациентов, поскольку ряд публикаций свидетельствует о повышении качества данных при ее применении [18, 25], в то время как другие показывают, что электромиография может быть выполнена с достаточной точностью и без седации [22].

Таким образом, регистрация электрофизиологических показателей сопряжена с определенными трудностями, при этом для формирования достоверного заключения необходима правильная интерпретация полученных данных. Так, ряд научных работ описывает показатели проведения, зарегистрированные в популяции здоровых детей [12, 18, 20, 38, 40], при этом обращает внимание высокая вариабельность полученных данных — для каждой отдельной электрофизиологической лаборатории рекомендована разработка собственных нормативных таблиц, или, по крайней мере, указание источника, согласно которому производится интерпретация зафиксированных значений [14, 40, 44].

Использование методов стимуляционной ЭНМГ и игольчатой ЭМГ достаточно распространено в клинической практике. Наиболее частым вариантом полинейропатий в детском возрасте являются диабетические полинейропатии. Значительное количество статей описывают изменение электрофизиологических показателей у детей, страдающих сахарным диабетом — заболеванием, распространенность которого непрерывно растет [8, 29]. При проведении стимуляционной миографии в данной популяции отмечались такие изменения, как снижение скоростей моторного проведения [2, 23, 30], снижение амплитуд моторных и сенсорных ответов [2, 7]. Существует проблема определения объема обследования, достаточного для формирования достоверного заключения, — описана необходимость исследования как моторных, так и сенсорных волокон хотя бы одной нижней конечности, при этом требуемое количество обследованных нервов, необходимость исследования показателей проведения нервных волокон второй нижней конечности, верхних конечностей варьирует [10, 15]. В литературе описана взаимосвязь между повышенной вариабельностью показателей глюкозы крови и снижением скоростных показателей проведения по нервам [32, 41]. Отмечено также, что вне зависимости от длительности заболевания достоверно

патологические изменения на ЭНМГ встречаются значительно реже, чем при проведении конфокальной микроскопии с оценкой функции нервных волокон роговицы. Показатели проведения в популяции детей, страдающих сахарным диабетом, преимущественно находятся в пределах границ допустимых значений, но снижены относительно зарегистрированных в популяции здоровых детей [34].

Применение ЭНМГ возможно не только при обследовании детей, страдающих сахарным диабетом. Обследование пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями, болезнями обмена, ревматическими заболеваниями, нейропатиями включает проведение ЭНМГ. Ряд публикаций 2020 года и более поздних посвящен миографическим показателям детей, перенесших COVID-19 с последующим развитием синдрома Гийена–Барре. В поперечном исследовании, включающем проведение ЭНМГ у 125 пациентов, отмечающих жалобы на дыхательную недостаточность, паралич верхних и/или нижних конечностей, нарушения походки было выявлено, что для синдрома Гийена–Барре характерна электрофизиологическая картина аксонального поражения периферических нервов с преобладанием снижения амплитудных показателей моторных и сенсорных ответов. Кроме того, при аксональном типе поражения отмечался менее благоприятный прогноз восстановления, чем при демиелинизирующем [21]. Схожие результаты были отмечены в описаниях отдельных клинических случаев: были отмечены как изменения по аксональному [13], так и демиелинизирующему типу [35]. В ряде случаев был установлен мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с COVID-19, при котором помимо поражения периферической нервной системы отмечалось вовлечение центральной нервной системы, были описаны психозы и эпилептические приступы [39].

Одной из частых причин проведения электрофизиологического исследования ребенку первого года жизни является неонатальное поражение плечевого сплетения, являющееся результатом перерастяжения нервных волокон плечевого сплетения в период родов. Патология может проявляться как временным снижением двигательной активности руки, так и формированием постоянного полного паралича верхней конечности. Как правило, страдают корешки C₅ и C₆ (около 80% случаев), но у отдельных пациентов может быть также вовлечен корешок C₇, редко — корешки C₅–T₁ (панплексопатия) [28]. В зависимости от степени поражения плечевого сплетения изменения могут быть различны — от минимальных отклонений показателей проведения до полного исчезновения ответов. Рекомендуется проведение комбинированного исследования как методом стимуляционной ЭНМГ, так и игольчатой ЭМГ, при этом следует понимать, что проведение игольчатой миографии осложняется отсутствием возможности продуктивного контакта с пациентом. Кроме того, преобладание одностороннего характера поражения позволяет проводить сравнительный анализ электрофизиологических показателей между пораженной и здоровой

конечностями, что, учитывая высокую вариабельность показателей проведения у детей младшего возраста, позволяет существенно повысить качество проведенного исследования [42, 43].

В практике электрофизиолога педиатрической службы часто встречаются случаи, когда на исследование направлен ребенок раннего возраста с синдромом мышечной гипотонии. Следует учитывать, что причины данного состояния могут быть различны. Учитывая дискомфорт, возникающий при проведении исследования и приводящий к беспокойству обследуемого, снижающему качество полученных данных, рекомендовано предварительное проведение других методов исследования (оценка анамнеза, осмотр, методы лучевой диагностики, генетические/лабораторные анализы) с последующим формированием тактики проведения миографии [1, 4, 11, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ЭМГ в педиатрической практике становится все более распространенным: полученные количественные данные являются объективными и могут быть использованы для сравнения полученных показателей между сторонами записи, оценки полученных значений в динамике, контроля проводимого лечения. Использование метода возможно у детей любого возраста. Исследование позволяет

произвести дифференциальную диагностику широкого ряда мышечных и нервных заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Абабков В.А., Авакян Г.Н., Авдюнина И.А. и др. Неврология: национальное руководство. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 880 с.
2. Абедимова Р.А. Значение электронейромиографии в ранней диагностике диабетической полинейропатии у детей. *Вестник*. 2010;9(1):97.
3. Егорова А.А., Береснева В.Т., Гладин Д.П., Метляева А.В. Электромиографические признаки прогресса развития амбидекстрии. *Российские биомедицинские исследования*. 2024;9(4):48–53. <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.95.20.008>.
4. Команцев В.Н., Моллаева К.Ю., Умаханова З.Р. Клинико-электронейромиографический алгоритм топической диагностики синдрома мышечной гипотонии у детей раннего возраста. *Доктор.Ру*. 2020;19(9):20–26. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-9-20-26>.
5. Ляжьев П.О., Фомина М.Ю., Ракова М.А. Нейрофизиологическая диагностика пациента с эпилептической энцефалопатией младенческого возраста и мышечной гипотонией. *Forcipe*. 2023;6(Suppl 1):373–374.
6. Ляжьев П.О., Фомина М.Ю., Ракова М.А. Динамика клинических и электронейромиографических показателей пациента, страдающего юношеским дерматомиозитом на фоне терапии глюкокортикостероидами. Материалы VIII Национального конгресса с международным участием. «Здоровые дети — будущее страны». СПб.; 2024. С. 127–128.
7. Мазуренко Е.С., Рюткина Л.А., Пахомов И.А., Чешева Е.В., Гаврилова Л.О. Ранняя диагностика диабетической дистальной полинейропатии с помощью электронейромиографии. *Сахарный диабет*. 2019;22(2):141–150. <https://doi.org/10.14341/DM9830>.
8. Петрайкина Е.Е., Лаптев Д.Н., Воронцова И.Г., Демидов Н.А., Ряполова Ю.А. Сахарный диабет 1 типа у детей и подростков г. Москвы. Данные Московского сегмента Федерального регистра больных сахарным диабетом 2015–2020 гг. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(6):113–123. <https://doi.org/10.14341/probl12795>.
9. Ремнев А.Г., Олейников А.А. Электронейромиография: анализируемые параметры. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013;(10-2):281–282. EDN: RCMTJZ.
10. Рюткина Л.А., Полторацкая Е.С., Пахомов И.А., Рюткин Д.С., Щепанкевич Л.А., Первунинская М.А. Электронейромиография в диагностике ранних стадий диабетической нейропатии — приглашение к дискуссии эндокринологов, неврологов, электрофизиологов. *Медицинский совет*. 2016;(10): 158–164.
11. Ahmed M.I., Iqbal M., Hussain N. A structured approach to the assessment of a floppy neonate. *J Pediatr Neurosci*. 2016;11(1):2–6. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.181250>.
12. Akbari M.G. et al. Normal values of nerve conduction studies in children aged 7 days to 14 years referred to electrodiagnosis clinic of Iranian children's medical center. *Iran J Pediatr*. 2023;33(5):e137205. <https://doi.org/10.5812/ijp-137205>.
13. Botre A., Mishra A., Kadam S. The youngest pediatric Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection. *Ann Indian*

- Acad Neurol.* 2021;24(5):793–794. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_52_21.
14. Buschbacher R.M., Prahlow N.D. Manual of nerve conduction studies. Demos Medical Publishing, 2006. P. xi.
 15. Dunker Ø., Nilsen K.B., Olsen S.E., Åsvold B.O., Bjørgaas M.R.R., Sand T. Which combined nerve conduction study scores are best suited for polyneuropathy in diabetic patients? *Muscle Nerve.* 2022;65(2):171–179. <https://doi.org/10.1002/mus.27445>.
 16. Dutta D.J., Woo D.H., Lee P.R., Pajevic S., Bukalo O., Huffman W.C., Wake H., Bassar P.J., Sheikh Bahaei S., Lazarevic V., Smith J.C., Fields R.D. Regulation of myelin structure and conduction velocity by perinodal astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(46):11832–11837. <https://doi.org/10.1073/pnas.1811013115>. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(25):12574. <https://doi.org/10.1073/pnas.1908361116>.
 17. Esteves E.A., Guio S.P., de Los Reyes-Guevara C.A., Cantor E., Habeych M.E., Malagón A.L. Reference values of upper extremity nerve conduction studies in a Colombian population. *Clin Neurophysiol Pract.* 2020;5:73–78. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2020.02.001>.
 18. Frenzel T., Baum A.K., Krause H., Arens C., Haghighi A., Galazky I. Sensory nerve conduction studies in infants, children and teenagers — An update. *Clin Neurophysiol Pract.* 2024;9:63–68. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2024.01.001>.
 19. Ferrante M.A. Neuromuscular electrodiagnosis. *Handb Clin Neurol.* 2023;195:251–270. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98818-6.00019-4>.
 20. Hyllienmark L., Ludvigsson J., Brismar T. Normal values of nerve conduction in children and adolescents. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control.* 1995;97(5):208–214.
 21. Javankiani S., Nasrollahizadeh A., Gharib B., Heidari M., Memarian S. The characteristics of Guillain–Barre syndrome in children in pre-COVID-19 and during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Health Sci Rep.* 2023;6(12):e1782. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1782>.
 22. Joyal K.M., MacGregor J.V., Hayawi L.M., Webster R.J., McMillan H.J. Not so shocking: electromyography in pediatrics remains feasible and diagnostically useful. *Can J Neurol Sci.* 2022;49(5):696–702. <https://doi.org/10.1017/cjn.2021.196>.
 23. Kartheka R., Aghoram R., Faith A.J., Wadwekar V. Cross-sectional study of the relationship between medial plantar nerve conduction studies and severity of diabetic neuropathy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2024;27(2):183–187. https://doi.org/10.4103/aian.aian_828_23.
 24. Krøigård T., Gylfadóttir S.S., Itani M., Khan K.S., Andersen H., Sindrup S.H., Jensen T.S., Andersen K.V., Tankisi H., Beniczky S., Kristensen A.G. Normative reference values for the dorsal sural nerve derived from a large multicenter cohort. *Clin Neurophysiol Pract.* 2021;6:239–243. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2021.08.001>.
 25. Lamberti P.M., Light T.R. Carpal tunnel syndrome in children. *Hand Clin.* 2002;18(2):331–337. [https://doi.org/10.1016/s0749-0712\(01\)00010-5](https://doi.org/10.1016/s0749-0712(01)00010-5).
 26. Lee J.H., Kim E., Shim H.S., Kang M.G., Kim K., Lee S.Y., Lee G.J., Lee S.U., Lim J.Y., Chung S.G., Oh B.M. Reference standard of median nerve conduction study in Korea. *Ann Rehabil Med.* 2024;48(4):259–270. <https://doi.org/10.5535/arm.240015>.
 27. Lo Y.L., Tan Y.E., Hwang R., Teng P.P.C. Utility of sensory nerve conduction study in radiologically positive lumbosacral plexopathy. *Can J Neurol Sci.* 2024;51(1):134–136. <https://doi.org/10.1017/cjn.2023.31>.
 28. Malessy M.J., Pondaag W. Nerve surgery for neonatal brachial plexus palsy. *J Pediatr Rehabil Med.* 2011;4(2):141–148. <https://doi.org/10.3233/PRM-2011-0166>.
 29. Monaghan M., Bryant B.L., Inverso H., Moore H.R., Streisand R. Young children with type 1 diabetes: recent advances in behavioral research. *Curr Diab Rep.* 2022;22(6):247–256. <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01465-0>.
 30. Mondelli M., Aretini A., Ginanneschi F. Electrophysiological study of the tibial nerve across the tarsal tunnel in distal symmetric diabetic polyneuropathy. *Am J Phys Med Rehabil.* 2022;101(2):152–159. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001769>.
 31. Electrodiagnostic testing in the pediatric patient. *Musculoskeletal Key.* Available at: <https://musculoskeletalkey.com/electrodiagnostic-testing-in-the-pediatric-patient-2/> (accessed: 19.01.2025).
 32. Oberhauser S.S., l'Allemand D., Willems E.P., Gozzi T., Heldt K., Eilers M., Stasinaki A., Lüttsch J., Broser P.J. Slowing of peripheral nerve conduction velocity in children and adolescents with type 1 diabetes is predicted by glucose fluctuations. *Diabetes.* 2023;72(12):1835–1840. <https://doi.org/10.2337/db23-0063>.
 33. Okuma A., Nakamura T., Katsuno M., Matsushita T. Elucidation of peripheral nerve myelination by bimodal waveform analysis. *J Neurol Sci.* 2022;440:120346. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120346>.
 34. Pacaud D., Romanchuk K.G., Virtanen H., Ferdousi M., Nettel-Aguirre A., Mah J.K., Tavakoli M., Zochodne D.W., Malik R.A. Corneal nerve and nerve conduction abnormalities in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1665–1673. <https://doi.org/10.1111/pedi.13419>.
 35. Parikh C., Patel S., Shah J., Tandon R., Jetha K. Guillain–Barre syndrome following subclinical COVID-19 infection in a child. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(6):3333–3335. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1407_21.
 36. Paro-Panjan D., Neubauer D. congenital hypotonia: is there an algorithm? *J Child Neurol.* 2004;19(6):439–442. <https://doi.org/10.1177/088307380401900608>.
 37. Pitt M.C. Nerve conduction studies and needle EMG in very small children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(3):285–291. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.07.014>.
 38. Rabben O.K. Sensory nerve conduction studies in children. Age-related changes of conduction velocities. *Neuropediatrics.* 1995;26(01):26–32.
 39. Ray S.T.J., Abdel-Mannan O., Sa M., Fuller C., Wood G.K., Pysden K., Yoong M., McCullagh H., Scott D. et al; CoroNerve study group. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(9):631–641. <https://doi.org/10.1016/S2352->

- 4642(21)00193-0. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(9):e38. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00238-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00238-8). Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(12):e46. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00331-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00331-X).
40. Ryan C.S., Conlee E.M., Sharma R., Sorenson E.J., Boon A.J., Laughlin R.S. Nerve conduction normal values for electrodiagnosis in pediatric patients. *Muscle Nerve*. 2019;60(2):155–160. <https://doi.org/10.1002/mus.26499>.
 41. Schiller K., Kofler M., Frühwirth M., Fantur M., Rauchenzauner M. Long-term HbA1c, physical fitness, nerve conduction velocities, and quality of life in children with type 1 diabetes mellitus — a pilot study. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(4):384. <https://doi.org/10.3390/healthcare8040384>.
 42. Smith B.W., Chang K.W.C., Yang L.J.S., Spires M.C. Comparative accuracies of electrodiagnostic and imaging studies in neonatal brachial plexus palsy. *J Neurosurg Pediatr*. 2019;23(1):119–124. <https://doi.org/10.3171/2018.7.PEDS18193>.
 43. Van der Looven R., Le Roy L., Tanghe E., van den Broeck C., de Muynck M., Vingerhoets G., Pitt M., Vanderstraeten G. Early electrodiagnosis in the management of neonatal brachial plexus palsy: A systematic review. *Muscle Nerve*. 2020;61(5):557–566. <https://doi.org/10.1002/mus.26762>.
 44. Weiss L.D., Weiss J.M., Silver J.K. Easy EMG e-book: A guide to performing nerve conduction studies and electromyography. Elsevier Health Sciences; 2015. C. vii.

REFERENCES

1. Ababkov V.A., Avakyan G.N., Avdyunina I. A. et al. Neurology: national guidelines. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 880 p. (In Russian).
2. Abedimova R.A. The role of electroneuromyography in the early diagnosis of diabetic polyneuropathy in children. *Vestnik*. 2010;9(1):97. (In Russian).
3. Egorova A.A., Beresneva V.T., Gladin D.P., Metlyaeva A.V. Electromyographic signs of ambidextria development progress. *Russian Biomedical Research*. 2024;9(4):48–53. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.95.20.008>.
4. Komantsev V.N., Mollaeva K.Yu., Umakhanova Z.R. Clinical and electroneuromyographic algorithm for topical diagnosis of muscle hypotonia syndrome in young children. *Doctor.Ru*. 2020;19(9): 20–26. (In Russian). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-9-20-26>.
5. Liazhev P.O., Fomina M.Yu., Rakova M.A. Neurophysiological diagnostics of a patient with infantile epileptic encephalopathy and muscle hypotonia. *Forcipe*. 2023;6(Suppl 1):373–374. (In Russian).
6. Liazhev P.O., Fomina M.Yu., Rakova M.A. Dynamics of clinical and electroneuromyographic parameters in a patient with juvenile dermatomyositis during glucocorticosteroid therapy. Proceedings of the VIII National Congress with International Participation “Healthy Children — the Future of the Country”. Saint Petersburg; 2024. P. 127–128. (In Russian).
7. Mazurenko E.S., Ruyatkina L.A., Pakhomov I.A., Chesheva E.V., Gavrilova L.O. Early diagnosis of diabetic distal polyneuropathy using electroneuromyography. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(2):141–150. (In Russian). <https://doi.org/10.14341/DM9830>.
8. Petraykina E.E., Laptev D.N., Vorontsova I.G., Demidov N.A., Ryapolova Yu.A. Type 1 diabetes mellitus in children and adolescents of Moscow: data from the Moscow segment of the Federal Diabetes Register for 2015–2020. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(6):113–123. (In Russian). <https://doi.org/10.14341/probl12795>.
9. Remnev A.G., Oleinikov A.A. Electroneuromyography: analyzed parameters. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2013;(10-2):281–282. (In Russian). EDN: RCMTJZ.
10. Ruyatkina L.A., Poltoratskaya E.S., Pakhomov I.A., Ruyatkin D.S., Shchepankevich L.A., Pervuninskaya M.A. Electroneuromyogra-
phy in the diagnosis of early stages of diabetic neuropathy: an invitation to discussion among endocrinologists, neurologists and electrophysiologists. *Medical Council*. 2016;(10):158–164. (In Russian).
11. Ahmed M.I., Iqbal M., Hussain N. A structured approach to the assessment of a floppy neonate. *J Pediatr Neurosci*. 2016;11(1):2–6. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.181250>.
12. Akbari M.G. et al. Normal values of nerve conduction studies in children aged 7 days to 14 years referred to electrodiagnosis clinic of Iranian children’s medical center. *Iran J Pediatr*. 2023;33(5):e137205. <https://doi.org/10.5812/ijp-137205>.
13. Botre A., Mishra A., Kadam S. The youngest pediatric Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021;24(5):793–794. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_52_21.
14. Buschbacher R.M., Prahlow N.D. Manual of nerve conduction studies. Demos Medical Publishing, 2006. P. xi.
15. Dunker Ø., Nilsen K.B., Olsen S.E., Åsvold B.O., Bjørgaas M.R.R., Sand T. Which combined nerve conduction study scores are best suited for polyneuropathy in diabetic patients? *Muscle Nerve*. 2022;65(2):171–179. <https://doi.org/10.1002/mus.27445>.
16. Dutta D.J., Woo D.H., Lee P.R., Pajevic S., Bukalo O., Huffman W.C., Wake H., Bassar P.J., Sheikh Bahaei S., Lazarevic V., Smith J.C., Fields R.D. Regulation of myelin structure and conduction velocity by perinodal astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(46):11832–11837. <https://doi.org/10.1073/pnas.1811013115>. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116(25):12574. <https://doi.org/10.1073/pnas.1908361116>.
17. Esteves E.A., Guio S.P., de Los Reyes-Guevara C.A., Cantor E., Habeych M.E., Malagón A.L. Reference values of upper extremity nerve conduction studies in a Colombian population. *Clin Neurophysiol Pract*. 2020;5:73–78. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2020.02.001>.
18. Frenzel T., Baum A.K., Krause H., Arens C., Haghikia A., Galazky I. Sensory nerve conduction studies in infants, children and teenagers — An update. *Clin Neurophysiol Pract*. 2024;9:63–68. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2024.01.001>.
19. Ferrante M.A. Neuromuscular electrodiagnosis. *Handb Clin Neurol*. 2023;195:251–270. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98818-6.00019-4>.

20. Hyllienmark L., Ludvigsson J., Brismar T. Normal values of nerve conduction in children and adolescents. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*. 1995;97(5):208–214.
21. Javankiani S., Nasrollahizadeh A., Gharib B., Heidari M., Memarian S. The characteristics of Guillain–Barre syndrome in children in pre-COVID-19 and during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Health Sci Rep*. 2023;6(12):e1782. <https://doi.org/10.1002/hsr.2.1782>.
22. Joyal K.M., MacGregor J.V., Hayawi L.M., Webster R.J., McMillan H.J. Not so shocking: electromyography in pediatrics remains feasible and diagnostically useful. *Can J Neurol Sci*. 2022;49(5):696–702. <https://doi.org/10.1017/cjn.2021.196>.
23. Kartheka R., Aghoram R., Faith A.J., Wadwekar V. Cross-sectional study of the relationship between medial plantar nerve conduction studies and severity of diabetic neuropathy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2024;27(2):183–187. https://doi.org/10.4103/aiian.aian_828_23.
24. Krøigård T., Gylfadottir S.S., Itani M., Khan K.S., Andersen H., Sindrup S.H., Jensen T.S., Andersen K.V., Tankisi H., Beniczky S., Kristensen A.G. Normative reference values for the dorsal sural nerve derived from a large multicenter cohort. *Clin Neurophysiol Pract*. 2021;6:239–243. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2021.08.001>.
25. Lamberti P.M., Light T.R. Carpal tunnel syndrome in children. *Hand Clin*. 2002;18(2):331–337. [https://doi.org/10.1016/s0749-0712\(01\)00010-5](https://doi.org/10.1016/s0749-0712(01)00010-5).
26. Lee J.H., Kim E., Shim H.S., Kang M.G., Kim K., Lee S.Y., Lee G.J., Lee S.U., Lim J.Y., Chung S.G., Oh B.M. Reference standard of median nerve conduction study in Korea. *Ann Rehabil Med*. 2024;48(4):259–270. <https://doi.org/10.5535/arm.240015>.
27. Lo Y.L., Tan Y.E., Hwang R., Teng P.P.C. Utility of sensory nerve conduction study in radiologically positive lumbosacral plexopathy. *Can J Neurol Sci*. 2024;51(1):134–136. <https://doi.org/10.1017/cjn.2023.31>.
28. Malessy M.J., Pondaag W. Nerve surgery for neonatal brachial plexus palsy. *J Pediatr Rehabil Med*. 2011;4(2):141–148. <https://doi.org/10.3233/PRM-2011-0166>.
29. Monaghan M., Bryant B.L., Inverso H., Moore H.R., Streisand R. Young children with type 1 diabetes: recent advances in behavioral research. *Curr Diab Rep*. 2022;22(6):247–256. <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01465-0>.
30. Mondelli M., Aretini A., Ginanneschi F. Electrophysiological study of the tibial nerve across the tarsal tunnel in distal symmetric diabetic polyneuropathy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2022;101(2):152–159. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001769>.
31. Electrodiagnostic testing in the pediatric patient. *Musculoskeletal Key*. Available at: <https://musculoskeletalkey.com/electrodiagnostic-testing-in-the-pediatric-patient-2/> (accessed: 19.01.2025).
32. Oberhauser S.S., l'Allemand D., Willems E.P., Gozzi T., Heldt K., Eilers M., Stasinaki A., Lüttsch J., Broser P.J. Slowing of peripheral nerve conduction velocity in children and adolescents with type 1 diabetes is predicted by glucose fluctuations. *Diabetes*. 2023;72(12):1835–1840. <https://doi.org/10.2337/db23-0063>.
33. Okuma A., Nakamura T., Katsuno M., Matsushita T. Elucidation of peripheral nerve myelination by bimodal waveform analysis. *J Neurol Sci*. 2022;440:120346. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120346>.
34. Pacaud D., Romanchuk K.G., Virtanen H., Ferdousi M., Nettel-Aguirre A., Mah J.K., Tavakoli M., Zochodne D.W., Malik R.A. Corneal nerve and nerve conduction abnormalities in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1665–1673. <https://doi.org/10.1111/pedi.13419>.
35. Parikh C., Patel S., Shah J., Tandon R., Jetha K. Guillain–Barre syndrome following subclinical COVID-19 infection in a child. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(6):3333–3335. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1407_21.
36. Paro-Panjan D., Neubauer D. congenital hypotonia: is there an algorithm? *J Child Neurol*. 2004;19(6):439–442. <https://doi.org/10.1177/088307380401900608>.
37. Pitt M.C. Nerve conduction studies and needle EMG in very small children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(3):285–291. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.07.014>.
38. Rabben O.K. Sensory nerve conduction studies in children. Age-related changes of conduction velocities. *Neuropediatrics*. 1995;26(01):26–32.
39. Ray S.T.J., Abdel-Mannan O., Sa M., Fuller C., Wood G.K., Pysden K., Yoong M., McCullagh H., Scott D. et al; CoroNerve study group. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(9):631–641. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00193-0](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00193-0). Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(9):e38. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00238-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00238-8). Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(12):e46. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00331-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00331-X).
40. Ryan C.S., Conlee E.M., Sharma R., Sorenson E.J., Boon A.J., Laughlin R.S. Nerve conduction normal values for electrodiagnosis in pediatric patients. *Muscle Nerve*. 2019;60(2):155–160. <https://doi.org/10.1002/mus.26499>.
41. Schiller K., Kofler M., Fröhwrth M., Fantur M., Rauchenzauner M. Long-term HbA1c, physical fitness, nerve conduction velocities, and quality of life in children with type 1 diabetes mellitus — a pilot study. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(4):384. <https://doi.org/10.3390/healthcare8040384>.
42. Smith B.W., Chang K.W.C., Yang L.J.S., Spires M.C. Comparative accuracies of electrodiagnostic and imaging studies in neonatal brachial plexus palsy. *J Neurosurg Pediatr*. 2019;23(1):119–124. <https://doi.org/10.3171/2018.7.PEDS18193>.
43. Van der Looven R., Le Roy L., Tanghe E., van den Broeck C., de Muynck M., Vingerhoets G., Pitt M., Vanderstraeten G. Early electrodiagnosis in the management of neonatal brachial plexus palsy: A systematic review. *Muscle Nerve*. 2020;61(5):557–566. <https://doi.org/10.1002/mus.26762>.
44. Weiss L.D., Weiss J.M., Silver J.K. Easy EMG e-book: A guide to performing nerve conduction studies and electromyography. Elsevier Health Sciences; 2015. C. vii.

ОБ АВТОРАХ

Павел Олегович Ляжьев, аспирант, отделение функциональной и лучевой диагностики с кабинетами компьютерной томографии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-8598-1309; e-Library SPIN: 6378-6184; e-mail: liazhevpavel@gmail.com

* **Мария Юрьевна Фомина**, д-р мед. наук, профессор, кафедра психоневрологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0009-0002-0537-0660; e-Library SPIN: 2463-2127; e-mail: myfomina@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

AUTHORS' INFO

Pavel Olegovich Liazhev, Postgraduate Student, Department of Functional and Radiation Diagnostics with CT Scans, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-8598-1309; e-Library SPIN: 6378-6184; e-mail: liazhevpavel@gmail.com

* **Maria Yu. Fomina**, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.) Professor, Department of Psychoneurology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0009-0002-0537-0660; e-Library SPIN: 2463-2127; e-mail: myfomina@mail.ru

Принципы функционирования системы метаболизма иммунотоксикантов. Часть 2: вторая и третья фазы биотрансформации

В.А. Кашуро^{1, 2, 3}, В.К. Козлов^{3, 4}, Е.Г. Батоцыренова^{1, 4}, А.Г. Васильев¹,
Т.Г. Невзорова¹, Л.А. Литвиненко¹, Н.В. Кузьмина¹

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

² Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Биотрансформация и метаболизм иммунотоксикантов — сложный и многостадийный процесс. Данная часть обзора посвящена второй и третьей стадиям биотрансформации иммунотоксикантов, являющихся экотоксикантами и лекарственными веществами. Во второй фазе частично трансформированные молекулы ксенобиотика конъюгируются с некоторыми внутриклеточными соединениями, такими как глутатион, и превращаются в относительно безопасные гидрофильные метаболиты исходного ксенобиотика. В обзоре подробно описаны ферментные системы, осуществляющие реакции второй фазы биотрансформации. Ферменты этой фазы биотрансформации в конечном итоге позволяют значительно увеличить гидрофильность биотрансформированных метаболитов для их дальнейшей экскреции из организма и осуществляют окончательную детоксикацию ксенобиотиков, в том числе обладающих иммунотоксичностью. Обобщены известные данные по локализации различных изоформ ферментов и их субстратной специфичности. Представлены некоторые реактивные продукты второй фазы биотрансформации ксенобиотиков, которые могут быть токсичны для клеток.

Третья фаза биотрансформации представляет собой активную секрецию иммунотоксикантов и их метаболитов в мочу или желчь, которая осуществляется белками, относящимися к суперсемейству вторичных мембраносвязанных переносчиков MFS (Major Facilitator Superfamily). Транспортёры третьей фазы присутствуют во многих тканях, включая печень, кишечник, почки и мозг, где обеспечивается наличие барьера против проникновения в организм ксенобиотиков. Эти биомолекулы играют важную роль в регуляции абсорбции, распределения и экскреции многих лекарств и иммунотоксичных ксенобиотиков, а также участвуют в выведении из клеток вновь образованных продуктов второй фазы биотрансформации.

Ключевые слова: ксенобиотики, иммунотоксиканты, вторая фаза биотрансформации, третья фаза биотрансформации

Как цитировать

Кашуро В.А., Козлов В.К., Батоцыренова Е.Г., Васильев А.Г., Невзорова Т.Г., Литвиненко Л.А., Кузьмина Н.В. Принципы функционирования системы метаболизма иммунотоксикантов. Часть 2: вторая и третья фазы биотрансформации. *Педиатр.* 2025;16(5):79–99. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.64.82.009>.

Principles of functioning of the immunotoxicant metabolism system. Part 2: the second and third phases of biotransformation

Vadim A. Kashuro^{1, 2, 3}, Viktor K. Kozlov^{3, 4}, Ekaterina G. Batotsyrenova^{1, 4},
Andrey G. Vasiliev¹, Tatyana G. Nevzorova¹, Lyubov A. Litvinenko¹, Natalia V. Kuzmina¹

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

² Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Biotransformation and metabolism of immunotoxicants is a complex and multi-stage process. This part of the review is devoted to the second and third stages of biotransformation of immunotoxicants, which are classified as ecotoxins and are drugs. In second phase, partially transformed xenobiotic molecules are conjugated with certain intracellular compounds, such as glutathione, and converted into relatively safe hydrophilic metabolites of the original xenobiotic. The review describes in detail the enzyme systems that carry out biotransformation reactions of second phase. The enzymes of this biotransformation phase ultimately allow for a significant increase in the hydrophilicity of biotransformed metabolites for their subsequent excretion from the body and carry out the final detoxification of xenobiotics, including those with immunotoxicity. The known data on the localization of various isoforms of enzymes and their substrate specificity are summarized. Some reactive products of the second phase of xenobiotic biotransformation, which may be toxic to cells, are presented.

The third phase of biotransformation is the active secretion of immunotoxicants and their metabolites into urine or bile, which is carried out by proteins belonging to the superfamily of secondary membrane-bound MFS (Major Facilitator Superfamily) transporters. Transporters of the third phase are present in many tissues, including the liver, intestines, kidneys and brain, where a barrier is provided against the penetration of xenobiotics into the body. These biomolecules play an important role in regulating the absorption, distribution and excretion of many drugs and immunotoxic xenobiotics, as well as participate in the removal of newly formed products of the second phase of biotransformation from cells.

Keywords: xenobiotics, immunotoxicants, second phase of biotransformation, third phase of biotransformation

To cite this article

Kashuro V.A., Kozlov V.K., Batotsyrenova E.G., Vasiliev A.G., Nevzorova T.G., Litvinenko L.A., Kuzmina N.V. Principles of functioning of the immunotoxicant metabolism system. Part 2: the second and third phases of biotransformation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(5):79–99. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.64.82.009>.

ВВЕДЕНИЕ

После завершения превращений первой фазы биотрансформации химических соединений их метаболиты, которые не были включены в метаболические пути окисления или биосинтеза, могут включаться в реакции второй фазы биотрансформации, а затем выделяться в виде конъюгатов в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), мочу [9].

Факторы, механизмы, химические и ферментативные реакции второй фазы биотрансформации ксенобиотиков ассоциированы с процессами ковалентного связывания метаболита ксенобиотика, образовавшегося в результате завершения первой фазы биотрансформации, с той или иной эндогенной молекулой, функционально специализированной на элиминацию. В итоге образуется гидрофильный конъюгат, который выводится из организма путем экскреции. Реакции второй фазы называют реакциями дериватизации или конъюгации.

Ко второй фазе биотрансформации ксенобиотиков относятся реакции глюкуронизации, сульфатирования, ацетилирования, метилирования, глутатионилирования и связывания с аминокислотами, такими как глицин, таурин, глутаминовая кислота, а также трансформации эпоксидов в дигидродиолы с участием эпоксидгидролаз. Кофакторы этих реакций реагируют с ферментами первой фазы, за исключением метилирования и ацетилирования. Общая характеристика реакций второй фазы биотрансформации приведена в таблице 1.

Основным органом, где протекают превращения второй фазы метаболизма ксенобиотиков (как и применитель-

но к процессам первой фазы) является печень, однако уровень некоторых обеспечивающих биотрансформацию ферментов достаточно велик в ЖКТ, гонадах, легких, мозге и почках [10]. Реакции второй фазы обычно протекают намного быстрее, чем первой фазы, поэтому суммарная скорость трансформации и элиминирования ксенобиотика в большой степени зависит от скорости, с которой протекает реакция первой фазы.

ФЕРМЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ ВТОРОЙ ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ

К ферментам второй фазы биотрансформации относятся: уридиндифосфат глюкуронилтрансферазы (УДТ), сульфотрансферазы, N-ацетилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы, хинонредуктаза, цистеинконъюгирующие лиазы и другие энзимы.

Ферменты этой фазы биотрансформации в конечном итоге позволяют значительно увеличить гидрофильность биотрансформируемых метаболитов для их дальнейшей экскреции из организма и осуществляют окончательную детоксикацию ксенобиотиков, в том числе иммунотоксикантов [4]. Большинство ферментов второй фазы биотрансформации локализовано в цитозоле клеток, кроме УДТ, которые являются микросомальными ферментами.

В таблице 2 представлена функциональная характеристика основных ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков.

Таблица 1. Характеристика основных реакций конъюгации ксенобиотиков [13]

Table 1. Characteristics of the main conjugation reactions of xenobiotics [13]

Реакция / Reaction	Присоединяемый агент / Attachment agent	Функциональная группа ксенобиотика / Functional group of xenobiotic
А. Реакции, протекающие при участии активированных форм присоединяемых агентов / A. Reactions occurring with the participation of activated forms of attached agents		
Конъюгация с глюкуроновой кислотой / Conjugation with glucuronic acid	Уридилдифосфоглюкуроновая кислота / Uridyl diphosphoglucuronic acid	OH; -COOH; NH ₂ ; -NR ₂ ; -SH; -CH
Конъюгация с глюкозой / Conjugation with glucose	Уридилдифосфо-глюкоза / Uridyl diphospho-glucose	-OH; -SH; COOH; =NH
Сульфатирование / Sulfation	3'-фосфоаденозин-5'-фос- фоссульфат (ФАФС) / 3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate (PAPS)	-OH; -NH ₂ ; -SH
Метилирование / Methylation	S-аденозилметионин / S-adenosylmethionine	-OH; -NH ₂
Ацетилирование / Acetylation	Ацетил КоА / Acetyl CoA	-OH; -NH ₂
Детоксикация цианида / Cyanide detoxification	Сульфон-сульфид / Sulfone sulfide	-CN
Б. Реакции, протекающие при участии активированных форм ксенобиотиков / B. Reactions involving activated forms of xenobiotics		
Конъюгация с глутатионом / Conjugation with glutathione	Глутатион / Glutathione	Ареноксины; эпоксиды; галогенированные алкильные и арильные углеводороды / Arene oxides; epoxides; halogenated alkyl and aryl hydrocarbons
Конъюгация с аминокислотой / Conjugation with an amino acid	Глицин; глутамин; орнитин; таурин; цистеин / Glycine; glutamine; ornithine; taurine; cysteine	-COOH

Таблица 2. Характеристика основных ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков [11, 57]

Table 2. Characteristics of the main enzymes of the second phase of xenobiotic biotransformation [11, 57]

Фермент / Enzyme	Локализация / Localization	Функция / Function
УДФ-глюкуронилтрансферазы / UDP-glucuronyl transferases	Микросомы гепатоцитов / Hepatocyte microsomes	Глюкуронирование билирубина и ксенобиотиков / Glucuronidation of bilirubin and xenobiotics
Глутатион-S-трансферазы / Glutathione-S-transferases	Цитозоль и микросомы гепатоцитов / Cytosol and microsomes of hepatocytes	Конъюгация с глутатионом / Conjugation with glutathione
N-ацетилтрансфераза / N-acetyltransferase	Цитозоль гепатоцитов / Hepatocyte cytosol	Ацетилирование ксенобиотиков / Acetylation of xenobiotics
Сульфотрансферазы / Sulfone transferases	Цитозоль гепатоцитов / Hepatocyte cytosol	Сульфатирование гормонов (тиреоидные и стероидные гормоны, катехоламины) и ксенобиотиков / Sulfation of hormones (thyroid and steroid hormones, catecholamines) and xenobiotics

ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ГЛЮКУРОНИЗАЦИИ: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ, ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ (МЕТАБОЛИТЫ) РЕАКЦИИ И ИХ АКТИВНОСТЬ

Протекание ферментативных реакций глюкуронизации обеспечивается группой ферментов, относимых к глюкуронилтрансферазам. Глюкуронилтрансферазы катализируют наиболее важную реакцию присоединения ксенобиотика (или его метаболита) к глюкуроновой кислоте с помощью УДТ [10, 30]. Это основной путь биотрансформации ксенобиотиков у многих видов млекопитающих за исключением семейства кошачьих. В качестве кофактора в этой реакции участвует уридиндифосфоглюкуроновая кислота. УДТ идентифицирована в эндоплазматическом ретикулуме клеток печени и других тканей (почки, тонкая кишка, селезенка, кожа, мозг и т.д.).

Сайтами глюкуронизации обычно являются богатые электронами нуклеофильные атомы кислорода, азота или серы. Субстратами для УДТ являются молекулы таких химических соединений, которые имеют карбокси-, спиртовые или фенольные функционально активные группы (в результате реакции образуются соответствующие О-глюкуроновые эфиры), первичные или вторичные аминогруппы (образуются N-глюкурониды) или свободную сульфгидрильную группу (образуются S-глюкурониды). Глюкуроновые конъюгаты представляют собой полярные соединения, которые растворимы в воде и легко экскретируются с мочой или желчью.

Глюкуронизация ксенобиотиков печеночными микросомами может быть стимулирована детергентами, которые разрывают липидный бислой, что обеспечивает УДТ свободный доступ к уридиндифосфоглюкуроновой кислоте. Однако высокая концентрация детергента может ингибировать УДТ, не позволяя ферменту взаимодействовать с фосфолипидами.

УДТ катализируют глюкуронирование различных ксенобиотиков, включая иммунотоксиканты. К химическим соединениям, подвергающимся глюкуронированию, относят: простые и сложные эфиры; спирты; субстанции, содержащие карбоксильные, карбамоильные, тиольные, карбонильные и нитрогруппы. Глюкуронизация токсикантов в организме

обычно является компонентом метаболических превращений ксенобиотиков, которые обеспечивают их детоксикацию. Однако субстратами для УДТ могут быть и эндогенные соединения типа билирубина, стероидных и тиреоидных гормонов.

В редких случаях глюкуронизация может усиливать токсичность ксенобиотика. Например, ароматические амины типа 2-аминонафтадена и 4-аминобифенила подвергаются N-гидроксилированию в печени с последующей N-глюкуронизацией N-гидрокси метаболита. N-глюкурониды, проходя через почечный фильтр, попадают в полость мочевого пузыря и гидролизуются до соответствующих канцерогенных N-гидроксиариламинов при кислых значениях pH мочи. В этом случае усиление токсичности ксенобиотика происходит вторично, а активация реакции глюкуронизации ксенобиотика может способствовать возникновению рака мочевого пузыря [14].

Глюкуронирование некоторых химических соединений приводит к биоактивации канцерогенов. К глюкуронидам с проканцерогенными свойствами относят N-глюкуронид 4-аминобифенила, N-глюкуронид N-ацетилбензидина, О-глюкуронид-4-([гидрохисметил]-нитрозоамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанона. На этапе первой фазы биотрансформации происходит окисление по атому азота, а затем превращение в N-глюкурониды. Попад вместе с желчью в кишечник, конъюгаты расщепляются глюкуронидазой микрофлоры и в конечном итоге превращаются в высоко-реактивные электрофилы — N-ацетоксиариламины. Предполагают, что эти соединения играют существенную роль в возникновении рака толстой кишки у человека [2].

ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ РЕАКЦИИ СУЛЬФАТИРОВАНИЯ: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ, ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ (МЕТАБОЛИТЫ) РЕАКЦИИ И ИХ АКТИВНОСТЬ

Совместно с реакциями глюкуронизации метаболиты многих ксенобиотиков подвергаются биотрансформации путем сульфатной конъюгации [1]. За этот этап биотрансформации и метаболизма ксенобиотиков от-

ветственны сульфотрансферазы. Ферменты этой группы определены и идентифицированы в клетках тканей печени, почек, кишечника, легких, мозга. Кофактором реакций сульфатной конъюгации служит активная форма серной кислоты 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (PAPS), которая в организме синтезируется из аденозинтрифосфата (АТФ) и неорганического сульфата. Дефицит PAPS вследствие нехватки сульфата или генетических дефектов, приводящих к недостаточной активности ферментов, катализирующих его образование, может нарушать процессы детоксикации как ксенобиотиков, так и деградации эндогенных соединений [15].

Сульфатная конъюгация включает перенос SO_3^- от PAPS на биотрансформируемый ксенобиотик [1]. Субстратами этой реакции являются спирты и фенолы, которые часто оказываются продуктами реакций первой фазы биотрансформации и метаболизма ксенобиотиков и лекарств. К ксенобиотикам, не требующим для их эффективного метаболизма предварительной активации ферментами первой фазы, относятся первичные и вторичные спирты, желчные кислоты, катехолы, некоторые ароматические амины (например, анилин и 2-аминонафтаген). Такие химические соединения конъюгируются с PAPS с образованием соответствующих сульфаматов.

N-гидроксариламины также являются субстратами для сульфотрансфераз. Во всех случаях реакция включает нуклеофильную атаку атомов кислорода или азота на атом серы в PAPS с расщеплением фосфосульфатной связи. Сульфатные конъюгаты представляют собой хорошо водорастворимые эфиры серной кислоты, которые экскретируются в основном с мочой. Метаболиты, экскретируемые с желчью, могут быть гидролизваны арилсульфатазами, присутствующими в микрофлоре кишечника, что способствует их энтеропеченочной циркуляции.

Сульфотрансферазы в зависимости от локализации подразделяются на две большие группы: мембрано-ассоциированные и цитозольные. Мембрано-ассоциированные присутствуют как в эндоплазматическом ретикулеуме, так и в лизосомах, где преимущественно участвуют в метаболизме эндогенных пептидов, белков, глюкозаминогликанов и липидов, но не вовлечены в биотрансформацию ксенобиотиков. Цитозольные сульфотрансферазы принимают участие в метаболизме большого числа различных ксенобиотиков, включая лекарственные средства, а также эндогенных субстратов (стероидных гормонов, катехоламинов, эйкозаноидов, витаминов А и D и др.). Некоторые сульфатные конъюгаты подвергаются дальнейшей биотрансформации. Сульфатирование способствует катаболизму тироксина и трийодтироксина и может определять скорость элиминирования тиреоидных гормонов. В период внутриутробного развития сульфотрансферазы являются одним из основных путей биотрансформации, поскольку до 20-й недели у плода еще неактивна УДФ-глюкурозилтрансфераза [15].

В целом этот путь биотрансформации является высокоспецифичным, но метаболически низкоемким. Относительно небольшая концентрация PAPS в клетке (около

75 мкМ, для сравнения — концентрация УДФ-глюкуроновой кислоты составляет около 350 мкМ) ограничивает возможности сульфатирования ксенобиотиков.

Некоторые ксенобиотики одновременно являются субстратами и для сульфотрансфераз, и для УДФ-глюкурозилтрансфераз. Концентрация субстрата, доступность кофакторов и некоторые другие условия влияют на выбор предпочтительного пути метаболизма конкретного химического соединения. Так, например, относительное содержание продуктов биотрансформации парацетамола при его метаболизме зависит от дозы введенного препарата: при низких дозах в продуктах метаболизма преобладают сульфатные конъюгаты, а с увеличением дозы происходит насыщение этого метаболического пути и, возможно, за счет ингибирования активности сульфотрансфераз относительное количество сульфатных конъюгатов в продуктах метаболизма снижается по сравнению с глюкуроновыми конъюгатами [16].

В организме человека обнаружено четыре семейства сульфотрансфераз (SULT1, SULT2, SULT4 и SULT6) и около 40 изоферментов, которые кодируются 10 генами [15]. На основании данных по гомологии аминокислотных последовательностей конкретных изоферментов и их групп суперсемейство сульфотрансфераз подразделяется на ряд подсемейств: 1A, 1B, 1C, 1E, 2A, 2B и т.д. (табл. 3).

С учетом субстратной специфичности сульфотрансферазы подразделяют на следующие классы:

- арилсульфотрансферазы способны сульфатировать множество ксенобиотиков с фенольным остатком;
- алкогольсульфотрансферазы способны метаболизировать первичные и вторичные спирты, включая неароматические гидроксистероиды;
- эстрогенсульфотрансферазы способны метаболизировать ароматические гидроксистероиды;
- тирозинсульфотрансферазы способны метаболизировать тирозин, метиловые эфиры, желчные кислоты.

У человека в цитозольной фракции гепатоцитов обнаружено три вида сульфотрансфераз: одна стероид/желчная сульфотрансфераза, или дегидроэпиандростеронсульфотрансфераза (DHEA-ST), и два изофермента фенольной сульфотрансферазы. Фенольные сульфотрансферазы отличаются друг от друга по термостабильности — одна из форм фермента термостабильна, а другая — термолабильна. Исследование роли сульфотрансфераз в биоактивации 4-аминобифенила показало, что N-ОН-аминобифенилсульфотрансферазная активность в клетках печени и кишечника коррелировала с активностью термостабильной формы сульфотрансферазы, но не с активностью термолабильной DHEA-ST формы [16].

Наибольшую роль в сульфатировании лекарственных средств и их метаболитов играют изоферменты подгруппы SULT1, особенно важными из которых считаются SULT1A1 и SULT1A3. Маркерным субстратом для изоферментов, входящих в подгруппу SULT1, является 4-нитрофенол. К эндогенным субстратам SULT1A1 относится 17P-эстра-

Таблица 3. Изоформы семейства сульфотрансфераз и метаболизируемые ими лекарственные средства [15]

Table 3. Isoforms of the sulfotransferase family and the drugs they metabolize [15]

Семейство / Family	Ген / Gene	Функция / Function	Хромосомная локализация / Chromosomal localization	Субстраты / Substrates
SULT1	SULT1A1	Сульфирование катехоламинов и других нейротрансмиттеров, фенолов, спиртов и аминов / Sulfation of catecholamines and other neurotransmitters, phenols, alcohols and amines	16p11.2	Парацетамол, миноксидил / Paracetamol, minoxidil
	SULT1A2			Премарин / Premarin
	SULT1A3			Парацетамол, морфин, тапентадол, трамадол / Paracetamol, morphine, tapentadol, tramadol
	SULT1A4			Парацетамол, морфин/ Paracetamol, morphine
	SULT1B1	Конъюгирование тиреоидных гормонов, фенолов, бензиловых спиртов / Conjugation of thyroid hormones, phenols, benzyl alcohols	4q13.3	Тироксин / Thyroxine
	SULT1C2	Метаболизм фенолов / Metabolism of phenols	2q12.3	Парацетамол, морфин / Paracetamol, morphine
	SULT1C3	Метаболизм дофамина, других катехоламинов и биогенных аминов / Metabolism of dopamine, other catecholamines and biogenic amines		Адреналин / Adrenaline
	SULT1C4			Доцетаксел / Docetaxel
	SULT1E1	Метаболизм эстрогенов / Estrogen metabolism	4q13.3	Эстриол / Estriol
SULT2	SULT2A1	Сульфирование стероидов и желчных кислот в печени и надпочечниках / Sulfation of steroids and bile acids in the liver and adrenal glands	19q13.33	Урсосан / Ursosan
	SULT2B1	Конъюгирование дегидроэпиандростерона (ДГЭА) / Conjugation of dehydroepiandrosterone (DHEA)		Циторабин, флударабин, гемтузумаб, озогамин, идарубин / Cytarabine, fludarabine, gemtuzumab, ozogamicin, idarubicin
SULT4	SULT4A1	Изоформа, специфичная для центральной нервной системы, обеспечивает метаболизм нейротрансмиттеров/ The central nervous system specific isoform mediates the metabolism of neurotransmitters	22q13.31	Адреналин / Adrenaline
SULT6	SULT6B1	Метаболизм тироксина / Thyroxine metabolism	2p22.2	Тироксин / Thyroxine

диол, а к экзогенным такие лекарственные препараты, как миноксидил, ацетаминофен, морфин, салициламид, изадрин и другие. SULT1A3 катализирует реакции сульфатирования моноаминов с фенольными радикалами: дофамина, серотонина, норадреналина [17].

В целом сульфатирование как путь биотрансформации обычно эффективно сопровождается уменьшением фармакологической активности и токсичности ксенобиотиков. Однако в некоторых случаях при метаболизме чужеродных соединений путем их ферментативного сульфатирования токсичность метаболитов превосходит токсичность исходного ксенобиотика, поскольку отдельные сульфатные конъюгаты химически нестабильны и деградируют, формируя сильные электрофильные производные с высокой реакционной способностью. Так, сульфоконъюгация является необходимым этапом активации многих химических соединений, пред-

ставляющих собой проканцерогены (ацетиламинофлуорен, ариламины и другие проканцерогены). Метаболиты многих N-гидроксиариламинов и гидроксамовых кислот, образовавшиеся в реакции сульфоконъюгации, обладают также мутагенным эффектом [17].

**ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ РЕАКЦИИ
АЦЕТИЛИРОВАНИЯ: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ,
ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ
(МЕТАБОЛИТЫ) РЕАКЦИЙ И ИХ АКТИВНОСТЬ**

Реакция ацетилирования или конъюгация с уксусной кислотой, которая считается одной из самых эволюционно древних реакций биотрансформации химических соединений, катализируется ферментом N-ацетилтрансферазой. В ферментных реакциях ацетилирования химических со-

единений кроме N-ацетилтрансферазы участвует и кофермент А. В организме человека на интенсивность реакций ацетилирования оказывают влияние биохимические процессы с участием пантотеновой кислоты, пиридоксина, тиамина, липоевой кислоты, а также сопряженные с активацией β_2 -адренорецепторов процессы. Ацетилирование зависит от функционального состояния печени и других органов, клетки тканей которых содержат N-ацетилтрансферазы.

Идентифицировано и выделено два изофермента N-ацетилтрансферазы — NAT1 и NAT2, которые осуществляют N- и O-ацетилирование ароматических и гетероциклических аминов и гидразинов, в том числе многих канцерогенов [24, 57]. NAT1 и NAT2 близки по структуре (в зависимости от видовой принадлежности изоферментов обнаружено 79–95% гомологии аминокислот в строении молекул этих изоферментов), но обладают субстратной специфичностью и различными уровнями активности в разных тканях.

Изоферменты NAT — это цитозольные ферменты, содержащиеся в гепатоцитах и клетках многих других тканей у представителей большинства видов млекопитающих (за исключением лис и собак, которые неспособны к N-ацетилированию ксенобиотиков). NAT1 у взрослых обнаруживается в печени, желчном пузыре, ЖКТ, клетках крови, плаценте, коже, скелетной мускулатуре, молочной железе, простате и легких. NAT2 представлен в основном в печени и тонкой кишке. Помимо этого NAT1 выявляется у новорожденных в легких, печени и надпочечниках, тогда как активность NAT2 проявляется только к концу первого года жизни [15].

N-ацетилирование — это основной путь биотрансформации ароматических аминов, в том числе и лекарственных препаратов, содержащих гидразогруппу ($R-NH-NH_2$). В реакции N-ацетилирования ароматические амины превращаются в ароматические амиды ($R-NH-COCH_3$) или гидразиды ($R-NH-NH-COCH_3$) соответственно [13]. Первичные алифатические амины редко подвергаются N-ацетилированию. Исключением является последовательность биохимических превращений, в которой из глутатионовых конъюгатов образуются цистеиновые конъюгаты, из которых, в свою очередь, путем N-ацетилирования в почках образуется меркаптуровая кислота.

Многие N-ацетилированные метаболиты менее растворимы в воде, чем исходные соединения. Однако в отдельных случаях, например при метаболизме изониазида, предшествующее экскреции N-ацетилирование облегчает выведение метаболитов изониазида с мочой (рис. 1).

Известно более 20 аллельных вариантов генов NAT2 и NAT1, которые отличаются по активности в десятки раз. В результате мутаций в локусах N-ацетилтрансфераз возникает фенотип медленного ацетилирования (уменьшение активности или стабильности фермента) либо фенотип быстрого ацетилирования (усиление активности фермента) [2].

Для медленных ацетилаторов характерно увеличение токсического эффекта метаболизируемых с участием фермента ксенобиотиков, в частности канцерогенных веществ,

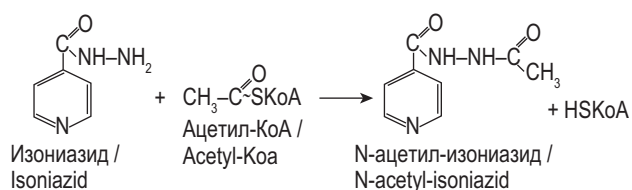


Рис. 1. Схема ацетилирования изониазида [15]

Fig.1. Isoniazid acetylation scheme [15]

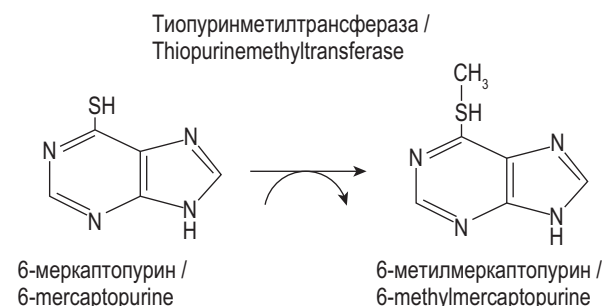
которые содержатся в табачном дыме, выхлопных газах и т.д., что может способствовать различной предрасположенности к злокачественным новообразованиям. С инактивирующими мутациями в гене NAT2 ассоциирована подверженность раку мочевого пузыря (риск развития повышается в 3 раза). У быстрых ацетилаторов профессиональный рак мочевого пузыря, индуцируемый 2-нафтиламином и бензидином, развивается значительно реже, чем у медленных ацетилаторов [15].

ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ РЕАКЦИИ МЕТИЛИРОВАНИЯ: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ, ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ (МЕТАБОЛИТЫ) РЕАКЦИИ И ИХ АКТИВНОСТЬ

При метаболизме ксенобиотиков ферментативные реакции метилирования обеспечиваются активностью метилтрансфераз. Метилтрансферазы принимают участие в метилировании тех химических соединений, молекулы которых обладают гидроксильными, сульфгидрильными и аминогруппами [10, 18]. Так, метилированию подвергаются фенолы, амины, серосодержащие соединения, тиоловые яды (ртуть, свинец, мышьяк, олово и др.) и некоторые эндогенные субстанции. В результате метилирования образуются соответствующие O-, N- и S-метильные конъюгаты. В качестве донора метильной группы выступает S-аденозилметионин, образующийся при взаимодействии метионина с АТФ и являющийся субстратом около 50 метилтрансфераз.

O-метилированию подвергаются соединения, содержащие фенольные группы. Под влиянием ферментов (O-метилтрансфераз) метильная группа присоединяется к атомам кислорода фенольных гидроксидов. Для реакции метилирования фенолов кроме кофермента требуется присутствие ионов магния или других двухвалентных металлов. Соединения, содержащие одну фенольную группу, даже при наличии указанных ферментов не метилируются.

При N-метилировании метильная группа под влиянием N-метилтрансферазы присоединяется к атомам азота эндогенных метаболитов или метаболитов чужеродных соединений. Некоторые чужеродные соединения, содержащие тиоловые группы, в организме также подвергаются метилированию. При этом метильная группа в присутствии ферментов (S-метилтрансфераз) переносится к атомам серы, подвергающихся биотрансформации метаболитов,



Ado-Met — S-аденозил-L-метионин / S-adenosyl-L-methionine
Ado-Hcy — S-аденозил-L-гомоцистеин / S-adenosyl-L-homocysteine

Рис. 2. Катализ метилирования 6-меркаптопурина [15]

Fig. 2. 6-Mercaptopurine methylation catalysis [15]

с образованием соответствующих S-метилпроизводных этих соединений.

Метилирование ксенобиотиков по сравнению с другими реакциями конъюгации имеет одну особенность, которая заключается в том, что в результате присоединения метильной группы не образуется полярных метаболитов, но зато устраняются чрезвычайно реакционноспособные SH- и NH-группы предшествующих участников биотрансформации, что нейтрализует их высокую реакционную способность. Так, тиопуринметилтрансфераза катализирует S-метилирование при метаболизме цитостатиков (6-меркаптопурина, азатиоприна и тиогуанина) (рис. 2), предотвращая образование активных метаболитов — тиогуаниновых нуклеотидов. Недостаточность тиопуринметилтрансфераз приводит к повышению концентрации этих активных метаболитов, вызывая угрожающие жизни миело- и иммуносупрессию, что при проведении химиотерапии требует снижения дозы этих цитостатиков в несколько раз [34].

Среди эндогенных веществ при участии фермента катехол-O-метилтрансферазы метаболизируются: адреналин, норадреналин, дофамин; фенол-O-метилтрансферазы — тирозин, а S-аденозилметилтрансферазы — гистамин [15].

ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ГЛУТАТИОНИЛИРОВАНИЯ: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ, ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ (МЕТАБОЛИТЫ) РЕАКЦИЙ И ИХ АКТИВНОСТЬ

В ферментативных реакциях глутатионилирования участвуют глутатион-S-трансферазы (GST). Эти ферменты катализируют конъюгацию ксенобиотиков с глутатионом [5, 12]. Глутатион представляет собой трипептид, состоящий из глицина, цистеина и глутаминовой кислоты, которая связана с цистеином через γ-карбоксильную группу (рис. 3). В результате ферментативной реакции с участием GST образуется тиоэфир участвующих в реакции соединений.

Выделяют три суперсемейства глутатион-S-трансфераз: цитозольные, митохондриальные и микросомальные. Цитозольные глутатион-S-трансферазы подразделяются на

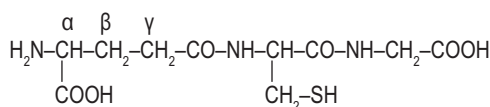


Рис. 3. Структура глутатиона (рисунок из Интернета)

Fig. 3. Structure of glutathione (picture from the Internet)

13 классов (альфа, бета, дельта, эпсилон, зета, тета, мю, ню, пи, сигма, тау, фи и омега). Митохондриальные глутатион-S-трансферазы относят к каппа-классу (GSTK). Микросомальные глутатион-S-трансферазы также известны под именем MAPEG (мембрано-ассоциированные белки эйкозаноидного и глутатионового метаболизма, membrane-associated proteins of eicosanoid and glutathione metabolism). Самая высокая активность GST отмечается в печени, почках, головном мозге, сердце, легких и ЖКТ [7]. 95% общего содержания фермента локализовано в цитоплазме и около 5% — в эндоплазматическом ретикулуме клеток.

Субстратами для GST обычно являются гидрофобные соединения, содержащие электрофильный атом. Субстраты для глутатионовой конъюгации можно разделить на две группы: 1) достаточно электрофильные химические соединения, которые способны к прямой конъюгации с глутатионом; 2) химические соединения, требующие активации до начала реакции конъюгации. Вторая группа соединений включает в себя оксиарены, эпоксиды алкенов, ионы нитрония, ионы карбония и свободные радикалы [14].

Конформационно все GST имеют сходное строение и представляют собой димер, составленный из комбинации двух идентичных или неидентичных субъединиц. GST образуют суперсемейство мультифункциональных изоферментов, которые способствуют процессам детоксикации. При этом в процесс детоксикации задействуются различные механизмы, включая: 1) некаталитическое связывание некоторых реакционноспособных ксенобиотиков с глутатионом; 2) каталитическую инактивацию широкого спектра ксенобиотиков через конъюгацию с восстановленным глутатионом (GSH); 3) глутатионпероксидазную активность, осуществляющую восстановление липид- и ДНК-гидропероксидов [17].

Наибольшее значение для метаболизма иммунотоксикантов имеют изоферменты GST, принадлежащих к классам альфа, тета, мю и пи (табл. 4), кодируемых генами GST, среди которых ген *GSTM1* играет важную роль в инактивации канцерогенов. Все пять генов *GSTM1*, *GSTM2*, *GSTM3*, *GSTM4* и *GSTM5* локализованы на 1p13.3 [15].

Изоферменты GST играют важную роль в метаболизме канцерогенов, липидов, продуктов свободнорадикального окисления, в обмене катехолэстрогенов, в детоксикации афлатоксин В1-8,9-эпоксида. GST печени человека обладает каталитической активностью по отношению к реактивному метаболиту бенз(а)пирена — бенз(а)пирен-4,5-оксиду. Кроме метаболизма канцерогенов и других ксенобиотиков, изоферменты GST участвуют в биосинтезе биологически активных молекул, включая лейкотриены и простагландины, а также в связывании и биотрансформации билирубина и стероидных гормонов (в частности, в условиях *in vivo*

Таблица 4. Изоформы семейства глутатион-S-трансфераз и метаболизируемые ими субстраты [15]**Table 4.** Isoforms of the glutathione-S-transferase family and the substrates they metabolize [15]

Ген / Gene	Функция / Function	Хромосомная локализация / Chromosomal localization	Субстраты / Substrates
<i>GSTA1</i>	Метаболизм эндогенных продуктов окислительного стресса и экзогенных соединений, включая ЛС, канцерогены, иммунотоксиканты и другие токсины / Metabolism of endogenous oxidative stress products and exogenous compounds, including drugs, carcinogens, immunotoxicants and other toxins	6p12.2	Цисплатин, циклофосфамид, доксорубин, ритуксимаб, винкристин, бисульфат, преднизолон / Cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, rituximab, vincristine, bisulfan, prednisolone
<i>GSTT1</i>		22q11.23	Клозапин, иматиниб, цисплатин, изониазид, этамбутол, пиразинамид, рифампин / Clozapine, imatinib, cisplatin, isoniazid, ethambutol, pyrazinamide, rifampin
<i>GSTM1</i>		1p13.3	Цисплатин, оксалиплатин, блеомицин, доксорубин, винбластин, бисульфат, невирапин, сульфаметоксазол, триметоприм, клозапин, этамбутол, пиразинамид, рифампин / Cisplatin, oxaliplatin, bleomycin, doxorubicin, vinblastine, bisulfan, nevirapine, sulfamethoxazole, trimethoprim, clozapine, ethambutol, pyrazinamide, rifampin
<i>GSTM3</i>			Оланзапин, цисплатин, циклофосфамид / Olanzapine, cisplatin, cyclophosphamide
<i>GSTP1</i>		11q13.2	Циклофосфамид, эпирубицин, фторурацил, оксалиплатин, цисплатин, метотрексат, доксорубин, блеомицин, этопозид, изониазид, рифампин / Cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil, oxaliplatin, cisplatin, methotrexate, doxorubicin, bleomycin, etoposide, isoniazid, rifampin

изоферменты GST обеспечивают транспорт этих эндогенных соединений). Изоферменты GST препятствуют реализации активности продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также способствуют устойчивости белков и нуклеиновых кислот к алкилирующим воздействиям соответствующих токсикантов [8]. Тем не менее, в результате конъюгации продуктов I фазы биотрансформации с глутатионом могут также образовываться метаболиты с более высокой токсичностью, чем у их предшественников.

ТРЕТЬЯ ФАЗА БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ: МОЛЕКУЛЫ-БИОТРАНСПОРТЕРЫ, ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ

В настоящее время особо выделяют третью фазу биотрансформации — активную секрецию ксенобиотиков и/или их метаболитов в мочу или желчь, которая осуществляется белками, относящимися к суперсемейству вторичных мембраносвязанных переносчиков MFS (Major Facilitator Superfamily) [6, 36] и суперсемейству АТФ-связывающих кассетных транспортеров (ATP-binding cassette transporters, ABC-транспортеры) [19]. В состав MFS входят белки-транспортеры (переносчики) растворенных веществ (Solute carrier family, SLC) семейств SLC22 [20] и SLC21 (OATP) [21], которые осуществляют трансмембранный перенос «органических электролитов» — структурно различных соединений, имеющих отрицательный, положительный либо одновременно оба заряда (цвиттер-ионы) при физиологических значениях pH. К ним относятся эндогенные субстраты, имеющие физиологическое значение, а также фармакологически и токсикологически значимые ксенобиотики [49, 51].

В состав семейства SLC22 кроме транспортеров органических анионов (OAT) включены транспортеры органических катионов (OCT) и карнитин/цвиттер-ионов (OCTN).

В суперсемейство ABC-транспортеров в настоящее время входит около 300 белков эукариот, переносящих самые разные соединения [23]. Эти белки используют энергию АТФ для того, чтобы перемещать различные субстраты через клеточную мембрану. Среди ABC-транспортеров можно выделить экспортеры, осуществляющие перенос токсинов, лекарственных препаратов и липидов из клетки, и импортеры, переносящие питательные вещества и другие молекулы во внутриклеточное пространство [19, 26, 35].

Транспортеры третьей фазы присутствуют во многих тканях, включая печень, кишечник, почки и мозг, где обеспечивается наличие барьера против проникновения в организм ксенобиотиков. Эти биомолекулы играют важную роль в регуляции абсорбции, распределения и экскреции многих лекарств и токсичных ксенобиотиков, а также участвуют в выведении из клеток вновь образованных продуктов второй фазы биотрансформации.

ТРАНСПОРТЕРЫ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ: СТРУКТУРА, ТКАНЕВАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ, МЕХАНИЗМ РЕАЛИЗАЦИИ ТРАНСПОРТНЫХ ФУНКЦИЙ

Транспортеры органических анионов играют существенную роль в распределении и экскреции исключительно широкого круга соединений, включающих эндогенные метаболиты (гормоны, нутриенты) и экзогенные органические анионы. Субстратами ОАТ являются крупные гидрофобные органические анионы, включая широкий ряд лекарственных

веществ. Трансмембранный перенос, осуществляемый ОАТ, происходит во множестве органов, в том числе в почках, печени, мозге, сетчатке глаза, надпочечниках, поджелудочной железе, кишечнике, плаценте [55]. Локализация, субстратная специфичность и лиганды основных ОАТ представлены в таблице 5.

Все члены семейства ОАТ характеризуются схожей структурой, высоким уровнем консерватизма генетической последовательности и транспортируют широкий спектр лекарственных средств, являющихся слабыми кислотами, таких как петлевые и тиазидные диуретики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-лактамы антибиотики, сульфаниламиды, противовирусные средства.

Полипептидная цепь ОАТ, состоящая из 536–556 аминокислотных остатков, 12 раз пронизывает клеточную мембрану и образует пору. Характерным для этого белка является внутриклеточная локализация N- и C-концевых участков молекулы и две большие соединительные петли между 1–2-й спиралями и 6–7-й спиралями. Во внутриклеточном

пространстве клетки находятся два домена, содержащих участки связывания АТФ.

Основная функция ОАТ заключается в транспорте одного органического аниона в клетку в обмен на другой органический анион из клетки. Несмотря на то, что большинство ОАТ являются Na-независимыми анионообменниками [49], их работа косвенно связана с градиентом Na^+ через третичный активный транспорт, в котором задействованы Na,K-АТФаза и Na-зависимый транспорт дикарбоновых соединений [53]. Поглощение органических анионов внутрь клетки происходит в обмен на внутриклеточный α -кетоглутарат, являющийся одним из метаболитов цикла Кребса и предпочтительным физиологическим противоионом, выходящим из клетки. Na-зависимый транспорт α -кетоглутарата поддерживается градиентом Na^+ , который создает Na,K-АТФаза.

Обладая широкой субстратной специфичностью, ОАТ могут взаимодействовать с большим количеством соединений и транспортировать не только мелкие амфифильные органические анионы и незаряженные молекулы, но и ксенобиотики и их метаболиты, которые ионизируются в процессе метаболизма.

Таблица 5. Транспортёры органических анионов подсемейства транспортёров органических анионов (ОАТ) [48]

Table 5. Transporters of organic anions of the organic anion transporters (OAT) subfamily [48]

Транспортер / Transporter	Ген / Gene	Локализация / localization	Субстраты лекарственных средств / Substrates-therapeutic agents
OAT-1	SLC22A6	Почки, сосудистое сплетение мозга, плацента / Kidneys, choroid plexus of the brain, placenta	Антигипертензивные средства, тиазидные диуретики, статины, антибиотики, противовирусные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, соединения ртути, низкомолекулярные ксенобиотики, антагонисты гистаминовых рецепторов / Antihypertensives, thiazide diuretics, statins, antibiotics, antivirals, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, mercury compounds, low molecular weight xenobiotics, histamine receptor antagonists
OAT-2	SLC22A7	Печень, почки / Liver, kidneys	Антибиотики, диуретики, антагонисты гистаминовых рецепторов, противовирусные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, противоопухолевые средства / Antibiotics, diuretics, histamine receptor antagonists, antiviral agents, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antineoplastic agents
OAT-3	SLC22A8	Почки, эндотелий гематоэнцефалического барьера, сосудистое сплетение мозга, сетчатка глаза, семенники / Kidneys, endothelium of the blood-brain barrier, choroid plexus of the brain, retina, testes	Диуретики, антибиотики, противовирусные средства, антагонисты гистаминовых рецепторов, НПВС, низкомолекулярные ксенобиотики / Diuretics, antibiotics, antivirals, histamine receptor antagonists, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low molecular weight xenobiotics
OAT-4	SLC22A11	Почки, плацента, надпочечники / Kidneys, placenta, adrenal glands	Диуретики, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты / Diuretics, antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs
OAT-6	SLC22A20	Назальная слизистая, семенники, печень / Nasal mucosa, testes, liver	Эстрона сульфат, одоранты / Estrone sulfate, odorants
OAT-7	SLC22A9	Печень / Liver	Эстрона сульфат, дегидроэпиандростерона сульфат / Estrone sulfate, dehydroepiandrosterone sulfate
OAT-10	SLC22A13	Почки, мозг, сердце, тонкий и толстый кишечник / Kidneys, brain, heart, small and large intestines	Никотин, ураты / Nicotine, urates

ОАТ функционируют во взаимодействии с ферментами первой и второй фаз биотрансформации, активно участвуя в распределении и элиминации метаболитов [58]. ОАТ-3 лучше приспособлены к переносу глюкуронизированных и сульфатированных ксенобиотиков, чем немодифицированных органических анионов [48]. Таким образом, взаимосвязь между ОАТ и ферментами первой и второй фаз биотрансформации направлена на инактивацию ксенобиотиков, иммуноотоксичность которых может возрасти в процессе их метаболизма. Это взаимодействие также обеспечивает поддержание гомеостаза с точки зрения образования и инактивации сигнальных молекул, вовлеченных в дистанционную коммуникацию между различными тканями и органами.

ПОЛИПЕПТИДЫ-ТРАНСПОРТЕРЫ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ: СТРУКТУРА, ТКАНЕВАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ, МЕХАНИЗМ РЕАЛИЗАЦИИ ТРАНСПОРТНЫХ ФУНКЦИЙ

Полипептиды-транспортёры органических анионов (organic anion transporting polypeptide, OATP) являются представителями Na-независимой транспортной системы, которые переносят через плазматические мембраны многочисленные эндогенные и экзогенные амфифильные

органические анионы с молекулярными массами больше 350 Да при физиологических значениях pH [50]. Эти переносчики транспортируют билирубин и различные лекарственные средства (например, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, статины, антигистаминные и противоопухолевые средства) [39]. Кроме того, они являются главными участниками перераспределения и выведения из клеток различных ксенобиотиков, в том числе и иммуноотоксикантов [52].

В структуру OATP входит 643–722 аминокислот. В зависимости от степени гликозилирования молекулярная масса варьирует от 65 до 120 кДа [38]. Транспортный канал создается полипептидной цепочкой, пронизывающей 12 раз цитоплазматическую мембрану и имеющей 6 экстрацеллюлярных петель [56]. Процесс гликозилирования активно идет на петлях 2 и 5, где находятся сайты присоединения углеводов [59]. Внутри сайта в пространстве, имеющем характер поры, образуется положительный заряд за счет экспонирования во внутреннее пространство положительно заряженных аминокислот, благодаря чему происходит связывание и транспорт внутрь клетки отрицательно заряженных молекул, представляющих основную массу субстратов OATP.

Таблица 6. Белки-транспортёры органических анионов (OATP) человека [39]

Table 6. Human organic anion transporter proteins (OATP) [39]

Семейство / Family	Подсемейство / Subfamily	Локализация / localization	Переносимые субстраты / Transferable substrates
OATP-1	OATP1A2	Мозг, почки, печень, легкие, семенники, плацента / Brain, kidneys, liver, lungs, testes, placenta	Холаты, органические анионы / Cholates, organic anions
	OATP1B1	Печень / Liver	Холаты, билирубин / Cholates, bilirubin
	OATP1B3	Печень, злокачественные опухоли / Liver, malignant tumors	Холаты, билирубин, глутатион, простагландины, лейкотриены, трийодтиронин, тироксин / Cholates, bilirubin, glutathione, prostaglandins, leukotrienes, triiodothyronine, thyroxine
	OATP1C1	Глиальные клетки гипоталамуса, сосудистые сплетения гематоэнцефалического барьера, клетки Лейдига / Hypothalamic glial cells, choroid plexuses of the blood- brain barrier, Leydig cells	Холаты, трийодтиронин, тироксин, эстрон-3-сульфат / Cholates, triiodothyronine, thyroxine, estrone-3-sulfate
OATP-2	OATP2A1	Во всех тканях / In numerous tissues	Простагландины, тромбоксан / Prostaglandins, thromboxane
	OATP2B1	tPHK найдена во многих органах / tRNA is found in many organs	Бромсульфаталеин / bromosulphothalein
OATP-3	OATP3A1	Во всех тканях / In numerous tissues	Эстрон-3-сульфат, простагландины / Estrone-3-sulfate, prostaglandins
OATP-4	OATP4A1	Во всех тканях / In numerous tissues	Таурохолат, трийодтиронин / taurocholate, triiodothyronine
	OATP4C1	Локализация неизвестна / Unknown localization	Трийодтиронин / triiodothyronine
OATP-5	OATP5A1	Эпителий протоков молочной железы / Epithelium of the mammary gland ducts	Нет данных / No data
OATP-6	OATP6A1	Семенники, мозг, плацента / Testicles, brain, placenta	Нет данных / No data

ОАТР экспрессируются в различных эпителиальных клетках (табл. 6) [37]. У человека ОАТР разделяется в 6 семейств (ОАТР1–ОАТР6), которые в свою очередь группируются на подсемейства в зависимости от локализации гена, кодирующего данный белок. Механизм транспорта различных молекул с помощью ОАТР до настоящего времени не до конца выяснен [37]. Известно, что многие ОАТР являются антипортерами, то есть осуществляют одновременный трансмембранный перенос анионов в противоположных направлениях. В предложенных моделях наибольший диаметр поры отмечен со стороны цитоплазмы. При конформационных изменениях молекулы транспортера пора может отрываться в сторону внеклеточного пространства. Внутриклеточные ионы могут выступать в качестве источников энергии для транспорта других анионов внутрь клетки. Предполагается, что одним из таких внутриклеточных субстратов является восстановленный глутатион (GSH), который может быть донором энергии при реализации ОАТР функций транспорта веществ внутрь клетки [43]. Внутриклеточная концентрация GSH, превышающая в 1000 раз его содержание вне клетки, и отрицательный заряд при физиологических значениях pH могут обеспечивать энергией ОАТР1 при выполнении его транспортных функций [27]. Причем именно внутриклеточный уровень GSH, а не его трансмембранный градиент, играет решающую роль в реализации транспортной функции ОАТР [44].

ОАТР принимают активное участие в функционировании системы биотрансформации ксенобиотиков. В связи с экспрессией в большинстве тканей ОАТР отводится большая роль в транспорте многих эндо- и экзогенных соединений практически во все типы клеток и ассоциированных с ними тканей и органов [52].

Обнаруженный в последние годы ряд взаимодействий (drug-drug interactions, DDI) показал невозможность объяснения процесса биотрансформации лекарственных препаратов только активностью ферментов первой и второй фаз метаболизма ксенобиотиков. Показано, что ключевую роль в этих процессах играет взаимосвязь между цитохромами P450 (CYP) и транспортерами [60], которая может осуществляться через изменение метаболических путей за счет одновременного изменения активности ферментов и транспортеров. Препараты, мишенями которых являются ферменты первой и второй фаз, зачастую могут быть субстратами или ингибиторами транспортеров. При использовании ингибиторов ОАТР может происходить увеличение концентрации препаратов в плазме крови и возрастать опасность развития побочных эффектов, таких как гепатотоксичность, нефротоксичность и иммунотоксичность [47]. При одновременном применении обоих ингибиторов CYP-ОАТР-взаимодействие может приводить к синергическому эффекту, а не аддитивному. Это взаимодействие может определяться через совместную регуляцию экспрессии белка. Считается, что экспрессия обоих компонентов регулируется семейством факторов транскрипции, известных как ядерные рецепторы, такие как PXR (pregnane X receptor),

CAR (constitutive androstane receptor), FXR (Farnesoid X receptor) и LXR (liver X receptor).

БЕЛКИ-ТРАНСПОРТЕРЫ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ (ОАС) И КАРНИТИН/ЦВИТТЕР-ИОНОВ (ОСТН): СТРУКТУРА, ТКАНЕВАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ, МЕХАНИЗМ РЕАЛИЗАЦИИ ТРАНСПОРТНЫХ ФУНКЦИЙ

Транспортеры органических катионов (ОСТ) и карнитин/цвиттер-ионов (ОСТН) участвуют в переносе органических катионов через клеточную мембрану исключительно в направлении их электрохимического градиента. Их молекулярное разнообразие по сравнению с другими транспортерами значительно меньше: известны три транспортера органических катионов — ОСТ1, ОСТ2, ОСТ3 — и три транспортера карнитин/цвиттер-ионов — ОСТН1, ОСТН2, ОСТН6 [49, 61].

ОСТ и ОСТН представлены во многих тканях, что говорит об их активном участии в тканевом и органном метаболизме (табл. 7). Особенно их много в тканях печени, почек, головного мозга и кишечника, где они участвуют во всасывании, распределении и выведении ксенобиотиков и эндогенных метаболитов. В проксимальных почечных канальцах ОСТ-транспортеры участвуют в активной секреции гидрофильных эндогенных и экзогенных соединений в мочу.

По своей структуре они сходны с другими белками суперсемейства MFS и состоят из 543–557 аминокислот, формирующих 12 трансмембранных спиралей (доменов). Три сайта N-гликозилирования находятся на большой внеклеточной петле между первым и вторым трансмембранными доменами, обеспечивая точный фолдинг и позиционирование в клеточной мембране [29]. Сайты фосфорилирования расположены на большой внутриклеточной петле, связывающей 6-ю и 7-ю спирали. В реакциях фосфорилирования принимают участие протеинкиназы A (PKA), C (PKC), G (PKG) и кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (CaMKII) [31]. N- и C-концевые половины транспортера формируют щель, а связывание с лигандами и перенос субстратов предположительно происходит при взаимодействии с аминокислотными остатками, обращенными внутрь щели [22].

Основными субстратами данных транспортеров являются органические соединения эндогенного и экзогенного происхождения, структурно не связанные между собой и несущие положительный заряд при физиологическом значении pH. Для трансмембранного переноса органических катионов переносчики используют существующий на внутренней поверхности мембран клеток отрицательный заряд [40]. По электрохимическому градиенту происходит пассивная диффузия катионов, благодаря чему соответствующие субстраты накапливаются внутри клетки в концентрациях существенно более высоких (до 10 раз), чем снаружи [32]. Чем выше степень ионизации субстратов, тем выше сродство к транспортеру и скорость их транспорта при уменьшении значения pH [28].

Таблица 7. Тканевое распределение и субстратная специфичность транспортеров OCT/OCTN [41]**Table 7.** Tissue distribution and substrate specificity of OCT/OCTN transporters [41]

Транспортер / Transporter	Тканевое распределение / Tissue distribution	Основные эндогенные субстраты / Main endogenous substrates	Основные экзогенные субстраты / Main exogenous substrates
OCT-1	Печень, почки, тонкая кишка, легкие, скелетная мускулатура, головной мозг, жировая ткань, иммунные клетки / Liver, small intestine, kidney, lung, skeletal muscle, brain, adipose tissue, immune cells	Путресцин, гистидил-пролил-дикетопиперазин, салсолин-нол, агматин / Putrescine, hys-pro-diketopiperazine, salsolinol, agmatine	Метформин, ацикловир, пентамидин, фураимидин, оксиплатин, афлатоксин В1, этидиумбромид и др. / Metformin, acyclovir, pentamidine, furamide, oxaliplatin, aflatoxin B1, ethidiumbromide, etc.
OCT-2	Почки, тонкая кишка, легкие, плацента, тимус, головной мозг, клетки внутреннего уха / Kidney, small intestine, lung, placenta, thymus, brain, inner ear cells	Ацетилхолин, дофамин, эpineфрин, норэpineфрин, серотонин, гистамин, путресцин, холин, салсолин / Acetylcholine, dopamine, epinephrine, norepinephrine, serotonin, histamine, putrescine, choline, salsolinol	Амантин, цисплатин, афлатоксин В1, этидиумбромид, паракват и др. / Amantadine, cisplatin, aflatoxin B1, ethidiumbromide, paraquat, etc.
OCT-3	Сердце, скелетная мускулатура, головной мозг, тонкая кишка, печень, легкие, почки, мочевой пузырь, молочная железа, кровеносные сосуды кожи / Heart, skeletal muscle, brain, small intestine, liver, lung, kidney, urinary bladder, mammary gland, skin blood vessels	Эpineфрин, норэpineфрин, гистамин, агматин, гистидил-пролил-дикетопиперазин, салсолин / Epinephrine, norepinephrine, histamine, agmatine, cyclo(His-Pro), salsolinol	Лидокаин, метформин, оксиплатин, квинидин, этилэфрин и др. / Lidocaine, metformin, oxaliplatin, quinidine, etilefrine, etc.
OCTN-1	Почки, кишечник, брыжейка, сердце, скелетная мускулатура, головной мозг, молочная железа, тимус, простата, семенники, глаз, сперма, иммунные клетки / Kidney, intestine, mesentery, heart, skeletal muscle, brain, mammary gland, thymus, prostate, testis, eye, sperm, immune cells	Ацетилхолин, эрготионеин, глицил-бетаин, L-карнитин / acetylcholine, ergothioneine, glycinebetaine, L-carnitine	Квинидин, верапамил, ипратропиум, митоксантрон, доксорубин, бетоницин и др. / Quinidine, verapamil, ipratropium, mitoxantrone, doxorubicine, betonicine, etc.
OCTN-2	Скелетная мускулатура, почки, простата, легкие, печень, поджелудочная железа, сердце, тонкая кишка, надпочечники, щитовидная железа / Skeletal muscle, kidney, prostate, lung, pancreas, heart, small intestine, adrenal gland, thyroid gland, liver	L-карнитин, холин / L-carnitine, choline	Милдронат, цефалоридин, эметин, верапамил, шпиронолактон, оксиплатин и др. / Mildronate, cephaloridine, emetine, verapamil, spironolactone, oxaliplatin, etc.
OCT-6	Семенники (клетки Сертоли и семенного протока), почки, лейкоциты, костный мозг / Testis (Sertoli cells and epididymal duct cells), kidney, leukocytes, bone marrow	L-карнитин, спермидин / L-carnitine, spermidine	Доксорубин, блеомицин А5 / Doxorubicin, bleomycin A5

АТФ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ КАССЕТНЫЕ ТРАНСПОРТЕРЫ СЕМЕЙСТВА ABC: СТРУКТУРА, ТКАНЕВАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ, МЕХАНИЗМ РЕАЛИЗАЦИИ ТРАНСПОРТНЫХ ФУНКЦИЙ

АТФ-связывающие кассетные транспортеры (ATP-binding cassette transporters, ABC) — это самый большой класс мембраносвязанных белков, осуществляющих выведение продуктов метаболизма как через плазматическую мембрану, так и через внутриклеточные мембраны различных органелл: эндоплазматический ретикулум, пероксисомы и митохондрии [33]. Свое название эти белки получили в связи с тем, что для переноса различных молекул они используют энергию АТФ. Обнаружено, что ABC-транспортеры участвуют во многих патологических процессах: при разви-

тии множественной лекарственной устойчивости, онкогенезе, аутоиммунных реакциях, дегенеративной патологии белкового обмена [19, 25].

ABC-транспортеры различаются по аминокислотной последовательности, структурному и доменному строению и разделяются на 7 подсемейств: ABCA, ABCB, ABCC, ABCD, ABCE, ABCF и ABCG. Все ABC-транспортеры можно также разделить на полные транспортеры, имеющие в составе четыре домена (2 трансмембранных домена (TMD1, TMD2) и 2 нуклеотидсвязывающих домена (NBD1, NBD2)) и неполные транспортеры, которые имеют в структуре по одному TMD и NBD [3, 26]. Неполные транспортеры локализованы во внутриклеточных мембранах органелл и обычно собираются в гетеро- или гомодимеры. TMD пронизывают мембрану и имеют на своей внутриклеточной части сайты связывания лиганда. Домены NBD, находящиеся

Таблица 8. Тканевое распределение и субстратная специфичность ABC-транспортеры человека [54]**Table 8.** Tissue distribution and substrate specificity of human ABC transporters [54]

Транспортер / Transporter	Тканевое распределение / Tissue distribution	Основные субстраты / Main substrates
ABCB1 (Pgp)	Гематоэнцефалический барьер, печень, кишечник, почки, плацента, стволовые клетки / Blood-brain barrier, liver, intestine, kidney, placenta, stem cells	Противоопухолевые препараты (доксорубин, винбластин, этопозид, паклитаксел, метотрексат), анальгетики (морфин), ингибиторы протеазы ВИЧ (ампренавир, индинавир), цитокины (IL-2, IL-4), антидиарейные препараты (лоперамид), антигельминтики (ивермектин, абамектин), противорвотные препараты (домперидон, ондасетрон), сердечные гликозиды (дигоксин), антидепрессанты (амитриптилин, пароксетин), антибиотики (эритромицин, тетрациклины), средства против подагры (колхицин, гистамин), антагонисты H ₂ -рецептора (циметидин), блокаторы кальциевых каналов (верапамил), противозипелитические препараты (карбамазепин, ламотригин, фенобарбитал, габапентин) / Anticancer drugs (doxorubicine, vinblastine, etoposide, paclitaxel, methotrexate), analgesics (morphine), HIV protease inhibitors (amprenavir, indinavir), cytokines (IL-2, IL-4), antidiarrheal agents (loperamide), anthelmintic agents (ivermectin, abamectin), antiemetics (domperidone, ondansetron), cardiac glycosides (digoxin), antidepressants (amitryptiline, paroxetine), antibiotics (erythromycin, tetracyclines), anti-gout agents (colchicines, histamine), H ₂ -receptor antagonists (cimetidine), calcium channel blocker (verapamil), antiepileptic drugs (carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, gabapentin)
ABCC1 (MRP1)	Легкие, семенники, почки, скелетная и сердечная мускулатура, плацента / Lung, testes, kidney, skeletal and cardiac muscle, placenta	Противоопухолевые препараты: этопозид, тенипозид, винкристин, лейкотриены C ₄ (LTC ₄), D ₄ , E ₄ , различные глутатион-, глюкуроид- и сульфат-конъюгаты, а также неконъюгированные соединения (флуоресцеин) / Anticancer drugs: etoposide, teniposide, vincristine, leukotriene C ₄ (LTC ₄), D ₄ , E ₄ , various glutathione, glucuronide, and sulfate conjugates, but also unconjugated compounds (fluorescein)
ABCC2 (MRP2)	Гематоэнцефалический барьер, печень, кишечник, почки, плацента, легкие / Blood-brain barrier, liver, intestine, kidney, placenta, lung	Противоопухолевые препараты: этопозид, тенипозид, винкристин, лейкотриены C ₄ (LTC ₄), D ₄ , E ₄ , различные глутатион-, глюкуроид- и сульфат-конъюгаты, а также неконъюгированные соединения (флуоресцеин) / Anticancer drugs: etoposide, teniposide, vincristine, leukotriene C ₄ (LTC ₄), D ₄ , E ₄ , various glutathione, glucuronide, and sulfate conjugates, but also unconjugated compounds (fluorescein)
ABCC3 (MRP3)	Надпочечники, кишечник, поджелудочная железа, желчный пузырь, плацента, печень, почки, простата / Adrenal gland, intestine, pancreas, gallbladder, placenta, liver, kidney, prostate	Транспортер органических анионов со значительным сходством субстратной специфики с MRP1 и MRP2 / Organic anion transporter with considerable overlap in drug substrates with MRP1 and MRP2
ABCC4 (MRP4)	Яичники, семенники, почки, легкие, простата / Ovary, testes, kidney, lung, prostate	Противоопухолевые препараты, такие как метотрексат, 6-меркаптопурин, тиогуанин / Anticancer drugs such as methotrexate, 6-mercaptopyrine, thioguanine
ABCC5 (MRP5)	Печень, семенники, скелетная и сердечная мускулатура, мозг / Liver, testes, skeletal and cardiac muscle, brain	BQ-123 (анионный циклопептид, антагонист рецептора эндотелина) / BQ-123 (an anionic cyclopentapeptide and endothelin receptor antagonist)
ABCG2/BCRP	Гематоэнцефалический барьер, плацента, печень, кишечник, молочная железа, стволовые клетки / Blood-brain barrier, placenta, liver, intestine, breast, stem cells	Противоопухолевые препараты, значительное субстратное перекрытие с Pgp, MRP1 и MRP2, антрациклины, митоксантрон, бисантрон, празолин / Several anticancer drugs; considerable substrate overlap with Pgp, MRP1, and MRP2, anthracyclines, mitoxantrone, bisantrene, prazosin

в цитоплазме, имеют сайты связывания двух молекул АТФ и обладают АТФ-азной активностью. Энергия гидролиза АТФ используется для переноса субстрата [45].

ABC-транспортеры локализируются практически во всех тканях внутренних органов, а также в опухолевых клетках. Наиболее важное значение для транспорта лекарственных препаратов, ксенобиотиков, в том числе иммуноотропных веществ, имеют представители подсемейств ABCB, ABCC

и ABCG (табл. 8). Кроме самих лекарственных средств эти белки транспортируют их сульфатированные, глутатионированные и глюкуронированные метаболиты. Наиболее исследованным у человека представителем семейства ABC является транспортер ABCB1 (P-glycoprotein, Pgp, MDR1). Данный транспортер экспрессируется на высоком уровне в клетках гематоэнцефалического барьера, в печени, кишечнике, почках, плаценте, стволовых клетках [19].

P-гликопротеин работает как трансмембранная помпа, удаляющая лекарственные средства и другие ксенобиотики из клетки, повышая выведение лекарственного средства или токсиканта в желчь и мочу. Апокальное (или люминальное) расположение P-гликопротеина в эпителии слизистой оболочки кишечника приводит к снижению абсорбции лекарственного средства из ЖКТ. При нарушении функционирования данного механизма транспорта продуктов метаболизма ксенобиотиков, который обеспечивается P-гликопротеином, в условиях мощного оксидативного стресса развивается несостоятельность или недостаточность других систем элиминации метаболитов. Эти метаболиты начинают накапливаться в тканевых структурах, где реализуют свои токсические эффекты.

С высокой активностью транспортера ABCG2, который участвует в транспорте конъюгированных лекарственных средств и токсинов в желчь и мочу, связано развитие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) [42]. Выводя противоопухолевые препараты из клетки и снижая их внутриклеточную концентрацию, ABC-транспортеры играют ключевую роль в развитии МЛУ опухоли, что отрицательно сказывается на эффективности проводимой химиотерапии.

Резистентный белок рака молочной железы (BCRP, ABCG2) является полутранспортером и функционирует в виде гомодимера, активно выводя из опухолевых клеток антрациклины, ингибиторы ДНК-топоизомеразы 1-го типа и тирозинкиназы [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биохимические процессы, обеспечивающие вторую фазу биотрансформации и метаболизма ксенобиотиков, традиционно относят к детоксикационным реакциям. Однако имеются примеры химических соединений, которые в реакциях второй фазы метаболизма превращаются в активные электрофильные метаболиты, способные к ковалентным взаимодействиям с макромолекулами организма, включая белки, посредством связывания с нуклеофильными участками этих макромолекул. В результате таких взаимодействий реакционноспособные метаболиты модифици-

руют антигенную специфичность этих макромолекул как аутоантигенов и индуцируют аутоенсибилизацию организма, что может способствовать возникновению аллергических и аутоиммунных заболеваний, а также увеличивает проканцерогенную активность химических канцерогенов.

Транспортеры третьей фазы метаболизма являются неотъемлемой частью системы биотрансформации ксенобиотиков и играют важную роль в ее функционировании через тесную взаимосвязь с ферментами первой и второй фаз. Эта роль состоит не только в преобразовании разного рода эндогенных метаболитов, лекарств и токсинов, но и в осуществлении взаимосвязи между метаболическими процессами, передаче сигнала. Важность изучения белков-транспортеров в настоящее время особенно актуальна, поскольку связана с разработкой методов и подходов оценки эффективности и последствий применения вновь создаваемых лекарственных средств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С. Программа «Геном человека» как научная основа профилактической медицины. *Вестник РАМН*. 2000;(10):27–37. EDN: ZADIUX.
2. Белицкий Г.А., Якубовская М.Г. Генетический полиморфизм и вариабельность химического канцерогенеза. *Биохимия*. 2008;73(5):677–689. EDN: JUEDWV.
3. Бойчук С.В., Ивойлова Т.В. Роль ABC-транспортеров в поддержании гомеостаза, патогенезе и терапии онкологических заболеваний. *Успехи молекулярной онкологии*. 2024;11(1):8–21. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-1-8-21>.
4. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. В.С. Баранов, ред. СПб.: Н-Л; 2009. 528 с.
5. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Особенности иммунологических и генетических нарушений человека в условиях дестабилизации среды обитания. Пермь: изд-во ПНИПУ; 2016. 300 с.
6. Каркищенко Н.Н. Классика и альтернативы биомедицины. Т. 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии. М.: Межакадем. изд. ВПК; 2007. 448 с.
7. Кашуро В.А. Система глутатиона и перикисное окисление липидов в патогенезе острых тяжелых интоксикаций циклофосфаном. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: 2003. 22 с.
8. Кашуро В.А. Патогенетическое и диагностическое значение системы глутатиона в оценке цитотоксического действия про-

- тивоопухолевых препаратов. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.: 2009. 45 с.
9. Кашуро В.А., Козлов В.К., Батоцыренова Е.Г., Васильев А.Г., Красникова Е.Н., Крецер Т.Ю., Сраго И.А. Принципы функционирования системы метаболизма иммунотоксикантов. Часть 1: первая фаза биотрансформации. *Педиатр.* 2025;16(2):89–104. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.41.52.009>.
 10. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство. В.Г. Кукес, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 432 с.
 11. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм; 2004. 144 с.
 12. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике. *Биомедицина.* 2007;(6):29–47. EDN: NTSTKP.
 13. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб.: Фолиант; 2004. 720 с.
 14. Методическое пособие по изучению молекулярно-генетических механизмов функционирования системы биотрансформации ксенобиотиков. Воронеж: Истоки; 2013. 46 с.
 15. Мустафин Р.Н., Гилязова И.Р., Тимашева Я.Р., Хуснутдинова Э.К. Основы фармакогенетики. Уфа: БГМУ; 2020. 116 с.
 16. Райс Р.Х., Гуляева Л.Ф. Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций. Новосибирск: Новосибирский ГУ; 2003. 208 с.
 17. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А. Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организм. СПб.: изд-во Политехн. ун-та; 2017. 384 с.
 18. Саловарова В.П., Приставка А.А., Берсенева О.А. Введение в биохимическую экологию. Иркутск: Изд-во Иркут. гос. ун-та; 2007. 159 с.
 19. Смирнов Л.П. АТФ-связывающие транспортные белки семейства abc (ATP-binding cassette transporters, abc). Номенклатура, структура, молекулярное разнообразие, функция, участие в функционировании системы биотрансформации ксенобиотиков. *Труды Карельского научного центра РАН.* 2020;(3):5–19. <https://doi.org/10.17076/eb1044>.
 20. Смирнов Л.П., Суховская И.В., Борвинская Е.В. Транспортёры органических анионов (OAT). Молекулярное разнообразие, структура, функция, участие в функционировании системы биотрансформации ксенобиотиков у животных (обзор). *Труды Карельского научного центра РАН.* 2017;(12):29–42. <https://doi.org/10.17076/eb622>.
 21. Смирнов Л.П., Суховская И.В., Борвинская Е.В. Транспортёры органических анионов (OATP). Свойства, структура, участие в процессах биотрансформации ксенобиотиков у животных (обзор). *Труды Карельского научного центра РАН.* 2017;(12):43–56. <https://doi.org/10.17076/eb629>.
 22. Смирнов Л.П. Белки-транспортёры органических катионов семейства SLC22 (OCT-OCTN). Молекулярное разнообразие, структура, функция, участие в функционировании системы межорганной коммуникации у животных (обзор). *Труды Карельского научного центра РАН.* 2018;(12):3–19. <https://doi.org/10.17076/eb866>.
 23. Ставровская А.А., Генс Г.П. Некоторые новые аспекты исследований множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. *Успехи молекулярной онкологии.* 2014;(1):4–11. EDN: TBXUOH.
 24. Шевченко О.В., Бычков Е.Н., Свистунов А.А. и др. Влияние полиморфизмов гена NAT2 на метаболизм холестерина у больных артериальной гипертензией. *Фундаментальные исследования.* 2012;7(Ч. 1):219–223. EDN: PBAGHP.
 25. Abuznait A.H., Qosa H., Busneva B.A., El Sayed K.A., Kaddoumi A. Olive-oil-derived oleocanthal enhances beta-amyloid clearance as a potential neuroprotective mechanism against Alzheimer's disease: in vitro and in vivo studies. *ACS Chem Neurosci.* 2013;4(6):973–982. <https://doi.org/10.1021/cn400024q>.
 26. Alam A., Locher K.P. Structure and mechanism of human ABC transporters. *Annu Rev Biophys.* 2023;52:275–300. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-111622-091232>.
 27. Ballatori N., Hammond C.L., Cunningham J.B., Krance S.M., Marchan R. Molecular mechanisms of reduced glutathione transport: role of theMRP/CFTR/ABCC and OATP/SLC21A families of membrane proteins. *Toxicol Applied Pharmacol.* 2005;204(3):238–255. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.09.008>.
 28. Barendt W.M., Wright S.H. The human organic cation transporter (hOCT2) recognizes the degree of substrate ionization. *J Biol Chem.* 2002;277(25):22491–22496. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203114200>.
 29. Brast S., Grabner A., Sucic S., Sitte H.H., Hermann E., Pavenstadt H., Schlatter E., Ciarimboli G. The cysteines of the extracellular loop are crucial for trafficking of human organic cation transporter 2 to the plasma membrane and are involved in oligomerization. *Faseb J.* 2011;26(3):976–986. <https://doi.org/10.1096/fj.11-180679>.
 30. Burchell R., Weatheril P. 4-nitrophenol UDP-glucuronosyltransferase. *Meth Enzymol.* 1981;77:169–177. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(81\)77022-8](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(81)77022-8).
 31. Burckhardt G., Wolff N.A. Structure of renal organic anion and cation transporters. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000;278:F853–F866. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.6.F853>.
 32. Chien H.C., Zur A.A., Maurer T.S., Yee S.W., Tolsma J., Jasper P., Scott D.O., Giacomini K.M. Rapid method to determine intracellular drug concentrations in cellular uptake assays: application to metformin in OCT1 transfected HEK cells. *Drug Metab Dispos.* 2016;44: 356–364. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.066647>.
 33. Dean M., Rzhetsky A., Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res.* 2001; 11:1156–1166. <https://doi.org/10.1101/gr.184901>.
 34. Gervasini G., Vagace J.M. Impact of genetic polymorphisms on chemotherapy toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Genet.* 2012;3:249. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00249>.
 35. Juan-Carlos P.M., Perla-Lidia P.P., Stephanie-Talia M.M. et al. ABC transporter superfamily. An updated overview, relevance in cancer multidrug resistance and perspectives with personalized medicine. *Mol Biol Rep.* 2021;48(2):1883–901. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06155-w>.

36. Hediger M.A., Romero M.F., Peng J.B., Rolfs A., Takanaga H., Bruford E.A. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins: Introduction. *Pflügers Arch.* 2004;447(5):465–468. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1192>.
37. Hagenbuch B., Gui C. Xenobiotic transporters of the human organic anion transporting polypeptides (OATP) family. *Xenobiotica.* 2008;38(7-8):778–801. <https://doi.org/10.1080/00498250801986951>.
38. Hagenbuch B., Meier P.J. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflügers Arch.* 2004;447(5):653–665. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1168-y>.
39. Hagenbuch B., Stieger B. The SLCO (former SLC21) superfamily of transporters. *Molecular Aspects of Medicine.* 2013;34(2-3):396–412. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.10.009>.
40. Koepsell H., Endou H. The SLC22 drug transporter family. *Pflügers Arch.* 2004;447(5): 666–676. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1089-9>.
41. Koepsell H. The SLC22 family with transporters of organic cations, anions and zwitterions. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2-3):413–435. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.10.010>.
42. Leslie E.M., Deeley R.G., Cole S.P. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;204(3):216–237. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.10.012>.
43. Li L., Lee T.K., Meier P.J., Ballatori N. Identification of glutathione as a driving force and leukotriene C4 as a substrate for oatp1, the hepatic sinusoidal organic solute transporter. *J Biol Chem.* 1998;273(26):16184–16191. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.26.16184>.
44. Li L., Meier P.J., Ballatori N. Oatp2 mediates bidirectional organic solute transport: a role for intracellular glutathione. *Mol Pharmacol.* 2000;58(2):335–340. <https://doi.org/10.1124/mol.58.2.335>.
45. Linton K.J. Structure and function of ABC transporters. *Physiology (Bethesda).* 2007;22(1):122–30. <https://doi.org/10.1152/physiol.00046.2006>.
46. Natarajan K., Xie Y., Baer M.R., Ross D.D. Role of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in cancer drug resistance. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(8):1084–1103. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.01.002>.
47. Niemi M., Backman J.T., Neuvonen M., Neuvonen P.J. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: Potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia.* 2003;46: 347–351. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1034-7>.
48. Nigam S.K., Bush K.T., Martovetsky G., Ahn S.-Y., Liu H.C., Richard E., Bhatnagar V., Wu W. The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective. *Physiol Rev.* 2015;95(1):83–123. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2013>.
49. Pelis R.M., Wright S.H. SLC22, SLC44, and SLC-47Transporters — Organic Anion and Cation Transporters: Molecular and Cellular Properties. *Curr Top Membr.* 2014;73:233–261. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800223-0.00006-2>.
50. Roth M., Obaidat A., Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC22A gene superfamilies. *Br J Pharmacol.* 2012;165(5):1260–1287. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01724.x>.
51. Saier M.H.Jr., Reddy V.S., Tamang D.G., Vastermark A. The transporter classification database. *Nucleic Acids Res.* 2014;42:251–258. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1097>.
52. Stieger B., Hagenbuch B. Organic anion transporting polypeptides. *Curr Top Membr.* 2014;73:205–232. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800223-0.00005-0>.
53. Sweet D.H., Chan L.M., Walden R., Yang X.P., Miller D.S., Pritchard J.B. Organic anion transporter 3 [Slc22a8] is a dicarboxylate exchanger indirectly coupled to the Na⁺ gradient. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284(3):763–769. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00405.2002>.
54. Szakacs G., Varadi A., Ozvegy-Laczka C., Sarkadi B. The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox). *Drug Discovery Today.* 2007;13(9/10):279–393. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.12.010>.
55. Van Wert A.L., Gionfriddo M.R., Sweet D.H. Organic anion transporters: discovery, pharmacology, regulation and roles in pathophysiology. *Biopharm Drug Dispos.* 2010;31(3):1–71. <https://doi.org/10.1002/bdd.693>.
56. Wang P., Hata S., Xiao Y., Murray J. W., Wolkoff A.W. Topological assessment of oatp1a1:a 12-transmembrane domain integral membrane protein with three N-linked carbohydrate chains. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(4):G1052–1059. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00584.2007>.
57. Weber W.W., King C.M. N-acetyltransferase and Arylhydroxamic Acid acyltransferase. *Meth Enzymol.* 1981;77:272–281. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(81\)77037-x](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(81)77037-x).
58. Wu W., Jamshidi N., Eraly S.A., Liu H.C., Bush K.T., Pals-son B.O., Nigam S.K. Multispecific drug transporter slc22a8 (oat3) regulates multiple metabolic and signaling pathways. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(10):1825–1834. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.052647>.
59. Yao J., Hong W., Huang J., Zhan K., Huang H., Hong M. N-Glycosylation dictates proper processing of organic anion transporting polypeptide 1B1. *PLoS ONE.* 2012;7(12):e52563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052563>.
60. Zhang L., Zhang Y., Huang S.M. Scientific and regulatory perspectives on metabolizing enzyme-transporter interplay and its role in drug interactions: Challenges in predicting drug interactions. *Mol Pharm.* 2009;6(6):1766–1774. <https://doi.org/10.1021/mp900132e>.
61. Zhu C., Nigam K.B., Date R.C., Bush K.T., Springer S.A., Saier M.H.Jr., Wu W., Nigam S.K. Evolutionary analysis and classification of OATs, OCTs, OCTNs, and other SLC22 transporters: structure-function implications and analysis of sequence motifs. *Plos ONE.* 2015;10(11):e0140569. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140569>.

REFERENCES

1. Baranov V.S. The Human Genome program as the scientific basis of preventive medicine. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2000;(10):27–37. (In Russian).
2. Belitsky G.A., Yakubovskaya M.G. Genetic polymorphism and variability of chemical carcinogenesis. *Biochemistry-Moscow*. 2008;73(5):677–689. (In Russian). EDN: JUEDWV.
3. Boichuk S.V., Ivoilova T.V. The role of ABC-transporters in homeostasis, cancer pathogenesis and therapy. *Advances in Molecular Oncology*. 2024;11(1):8–21. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-1-8-21>.
4. The genetic passport is the basis of individual and predictive medicine. V.S. Baranov, ed. Saint Petersburg: N-L; 2009. 528 p. (In Russian).
5. Zaitseva N.V., Dolgih O.V., Dianova D.G. Features of human immunological and genetic disorders in conditions of habitat destabilization. Perm: izd-vo PNIPU; 2016. 300 p. (In Russian).
6. Karkischenko N.Yu. Classics and alternatives of biomedicine Vol. 2. Classics and alternatives to pharmacotoxicology. Moscow: Mezhdakadem. izd. VPK; 2007. 448 p. (In Russian).
7. Kashuro V.A. The glutathione system and lipid peroxidation in the pathogenesis of acute severe cyclophosphane poisoning. Dissertation abstract. Saint Petersburg; 2003. 22 p. (In Russian).
8. Kashuro V.A. Pathogenetic and diagnostic significance of the glutathione system in assessing the cytotoxic effect of antitumor drugs. Dissertation abstract. Saint Petersburg; 2009. 45 p. (In Russian).
9. Kashuro V.A., Kozlov V.K., Batotsyrenova E.G., Vasiliev A.G., Krasnikova E.N., Kretser T.Yu., Srago I.A. Principles of functioning of the immunotoxicant metabolism system. Part 1: the first phase of biotransformation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):89–104. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.41.52.009>.
10. Clinical pharmacokinetics: theoretical, applied and analytical aspects: guidelines. Kukes V.G., ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 432 p. (In Russian).
11. Kukes V.G. Drug metabolism: clinical and pharmacological aspects. Moscow: Reapharm; 2004. 144 p. (In Russian).
12. Kukes V.G., Sychev D.A., Ramenskaya G.V., Ignat'ev I.V. Pharmacogenetics of system of biotransformation and drugs transporters: from the theory to practice. *Biomedicine*. 2007;(6):29–47. (In Russian). EDN: NTSTKP.
13. Kutsenko S.A. Fundamentals of toxicology: a scientific and methodological publication. Saint Petersburg: Foliant; 2004. 720 p. (In Russian).
14. Methodical guide for studying the molecular and genetic mechanisms of the xenobiotic biotransformation system. Voronezh: Istoki; 2013. 46 p. (In Russian).
15. Mustafin R.N., Gilyazova I.R., Timasheva Ya.R., Khusnutdinova E.K. Fundamentals of Pharmacogenetics. Ufa: Bashkir State Medical University Publishing House; 2020. 116 p. (In Russian).
16. Rais R.H., Gulyaeva L.F. Biological effects of toxic compounds: a course of lectures. Novosibirsk: Novosibirsk State University Publishing House; 2003. 208 p. (In Russian).
17. Rembovsky V.R., Mogilenkova L.A. Detoxification processes when exposed to chemicals on the body. Saint Petersburg: Polytechnic University Publishing House; 2017. 384 p. (In Russian).
18. Salovarova V.P., Pristavka A.A., Berseneva O.A. Introduction to biochemical ecology. Irkutsk: Publishing House of Irkutsk State University; 2007. 159 p. (In Russian).
19. Smirnov L.P. ATP-binding transport proteins (ABC): nomenclature, structure, molecular diversity, function and participation in xenobiotic metabolism. *Proceedings of the Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2020;(3):5–19. (In Russian). <https://doi.org/10.17076/eb1044>.
20. Smirnov L.P., Sukhovskaya I.V., Borvinskaya E.V. Organic anion transporters. Molecular diversity, structure, contribution to the functioning of the xenobiotic biotransformation system in animals (a review). *Proceedings of the Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2017;(12):29–42. (In Russian). <https://doi.org/10.17076/eb622>.
21. Smirnov L.P., Sukhovskaya I.V., Borvinskaya E.V. Organic anion transporters of the SLCO Family. Properties, structure, contribution to the functioning of the xenobiotic biotransformation system in animals (a review). *Proceedings of the Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2017;(12):43–56. (In Russian). <https://doi.org/10.17076/eb629>.
22. Smirnov L.P. Organic cation transporters of the SLC22 family. Molecular diversity, structure, function, partnership in the functioning of the interorgan communication system of animals (a review). *Proceedings of the Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2018;(12):3–19. (In Russian). <https://doi.org/10.17076/eb866>.
23. Stavrovskaya A.A., Gens G.P. Some new aspects of studies of multidrug resistance of tumor cells. *Advances in Molecular Oncology*. 2014;(1):4–11. (In Russian). EDN: TBXUOH.
24. Shevchenko O.V., Bychkov E.N., Svislunov A.A. et al. The effect of NAT2 gene polymorphisms on cholesterol metabolism in patients with arterial hypertension. *Basic research*. 2012;7 (Pt. 1):219–223. (In Russian). EDN: PBAGHP.
25. Abuznait A.H., Qosa H., Busneva B.A., El Sayed K.A., Kad-doumi A. Olive-oil-derived oleocanthal enhances beta-amyloid clearance as a potential neuroprotective mechanism against Alzheimer's disease: in vitro and in vivo studies. *ACS Chem Neurosci*. 2013;4(6):973–982. <https://doi.org/10.1021/cn400024q>.
26. Alam A., Locher K.P. Structure and mechanism of human ABC transporters. *Annu Rev Biophys*. 2023;52:275–300. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-111622-091232>.
27. Ballatori N., Hammond C.L., Cunningham J.B., Krance S.M., Marchan R. Molecular mechanisms of reduced glutathione transport: role of the MRP/CFTR/ABCC and OATP/SLC21A families of membrane proteins. *Toxicol Applied Pharmacol*. 2005;204(3):238–255. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.09.008>.
28. Barendt W.M., Wright S.H. The human organic cation transporter (hOCT2) recognizes the degree of substrate ionization. *J Biol Chem*. 2002;277(25):22491–22496. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203114200>.

29. Brast S., Grabner A., Sucic S., Sitte H.H., Hermann E., Pavenstadt H., Schlatter E., Ciarimboli G. The cysteines of the extracellular loop are crucial for trafficking of human organic cation transporter 2 to the plasma membrane and are involved in oligomerization. *Faseb J.* 2011;26(3):976–986. <https://doi.org/10.1096/fj.11-180679>.
30. Burchell R., Weatheril P. 4-nitrophenol UDP-glucuronosyltransferase. *Meth Enzymol.* 1981;77:169–177. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(81\)77022-8](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(81)77022-8).
31. Burckhardt G., Wolff N.A. Structure of renal organic anion and cation transporters. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000;278:F853–F866. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.6.F853>.
32. Chien H.C., Zur A.A., Maurer T.S., Yee S.W., Tolsma J., Jasper P., Scott D.O., Giacomini K.M. Rapid method to determine intracellular drug concentrations in cellular uptake assays: application to metformin in OCT1 transfected HEK cells. *Drug Metab Dispos.* 2016;44: 356–364. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.066647>.
33. Dean M., Rzhetsky A., Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res.* 2001;11:1156–1166. <https://doi.org/10.1101/gr.184901>.
34. Gervasini G., Vagace J.M. Impact of genetic polymorphisms on chemotherapy toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Genet.* 2012;3:249. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00249>.
35. Juan-Carlos P.M., Perla-Lidia P.P., Stephanie-Talia M.M. et al. ABC transporter superfamily. An updated overview, relevance in cancer multidrug resistance and perspectives with personalized medicine. *Mol Biol Rep.* 2021;48(2):1883–901. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06155-w>.
36. Hediger M.A., Romero M.F., Peng J.B., Rolfs A., Takanaga H., Bruford E.A. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins: Introduction. *Pflugers Arch.* 2004;447(5):465–468. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1192>.
37. Hagenbuch B., Gui C. Xenobiotic transporters of the human organic anion transporting polypeptides (OATP) family. *Xenobiotica.* 2008;38(7-8):778–801. <https://doi.org/10.1080/00498250801986951>.
38. Hagenbuch B., Meier P.J. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers Arch.* 2004;447(5):653–665. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1168-y>.
39. Hagenbuch B., Stieger B. The SLCO (former SLC21) superfamily of transporters. *Molecular Aspects of Medicine.* 2013;34(2-3):396–412. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.10.009>.
40. Koepsell H., Endou H. The SLC22 drug transporter family. *Pflugers Arch.* 2004;447(5): 666–676. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1089-9>.
41. Koepsell H. The SLC22 family with transporters of organic cations, anions and zwitterions. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2-3):413–435. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.10.010>.
42. Leslie E.M., Deeley R.G., Cole S.P. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;204(3):216–237. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.10.012>.
43. Li L., Lee T.K., Meier P.J., Ballatori N. Identification of glutathione as a driving force and leukotriene C4 as a substrate for oatp1, the hepatic sinusoidal organic solute transporter. *J Biol Chem.* 1998;273(26):16184–16191. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.26.16184>.
44. Li L., Meier P.J., Ballatori N. Oatp2 mediates bidirectional organic solute transport: a role for intracellular glutathione. *Mol Pharmacol.* 2000;58(2):335–340. <https://doi.org/10.1124/mol.58.2.335>.
45. Linton K.J. Structure and function of ABC transporters. *Physiology (Bethesda).* 2007;22(1):122–30. <https://doi.org/10.1152/physiol.00046.2006>.
46. Natarajan K., Xie Y., Baer M.R., Ross D.D. Role of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in cancer drug resistance. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(8):1084–1103. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.01.002>.
47. Niemi M., Backman J.T., Neuvonen M., Neuvonen P.J. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: Potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia.* 2003;46: 347–351. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1034-7>.
48. Nigam S.K., Bush K.T., Martovetsky G., Ahn S.-Y., Liu H.C., Richard E., Bhatnagar V., Wu W. The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective. *Physiol Rev.* 2015;95(1):83–123. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2013>.
49. Pelis R.M., Wright S.H. SLC22, SLC44, and SLC-47 Transporters — Organic Anion and Cation Transporters: Molecular and Cellular Properties. *Curr Top Membr.* 2014;73:233–261. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800223-0.00006-2>.
50. Roth M., Obaidat A., Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC22A gene superfamilies. *Br J Pharmacol.* 2012;165(5):1260–1287. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01724.x>.
51. Saier M.H.Jr., Reddy V.S., Tamang D.G., Vastermark A. The transporter classification database. *Nucleic Acids Res.* 2014;42:251–258. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1097>.
52. Stieger B., Hagenbuch B. Organic anion transporting polypeptides. *Curr Top Membr.* 2014;73:205–232. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800223-0.00005-0>.
53. Sweet D.H., Chan L.M., Walden R., Yang X.P., Miller D.S., Pritchard J.B. Organic anion transporter 3 [Slc22a8] is a dicarboxylate exchanger indirectly coupled to the Na⁺ gradient. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284(3):763–769. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00405.2002>.
54. Szakacs G., Varadi A., Ozvegy-Laczka C., Sarkadi B. The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox). *Drug Discovery Today.* 2007;13(9/10):279–393. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.12.010>.
55. Van Wert A.L., Gionfriddo M.R., Sweet D.H. Organic anion transporters: discovery, pharmacology, regulation and roles in pathophysiology. *Biopharm Drug Dispos.* 2010;31(3):1–71. <https://doi.org/10.1002/bdd.693>.
56. Wang P., Hata S., Xiao Y., Murray J. W., Wolkoff A.W. Topological assessment of oatp1a1:a 12-transmembrane domain integral

- membrane protein with three N-linked carbohydrate chains. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(4):G1052–1059. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00584.2007>.
57. Weber W.W., King C.M. N-acetyltransferase and Arylhydroxamic Acid acyltransferase. *Meth Enzymol.* 1981;77:272–281. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(81\)77037-x](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(81)77037-x).
 58. Wu W., Jamshidi N., Eraly S.A., Liu H.C., Bush K.T., Pals-son B.O., Nigam S.K. Multispecific drug transporter slc22a8 (oat3) regulates multiple metabolic and signaling pathways. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(10):1825–1834. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.052647>.
 59. Yao J., Hong W., Huang J., Zhan K., Huang H., Hong M. N-Glycosylation dictates proper processing of organic anion transporting polypeptide 1B1. *PLoS ONE.* 2012;7(12):e52563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052563>.
 60. Zhang L., Zhang Y., Huang S.M. Scientific and regulatory perspectives on metabolizing enzyme-transporter interplay and its role in drug interactions: Challenges in predicting drug interactions. *Mol Pharm.* 2009;6(6):1766–1774. <https://doi.org/10.1021/mp900132e>.
 61. Zhu C., Nigam K.B., Date R.C., Bush K.T., Springer S.A., Sailer M.H.Jr., Wu W., Nigam S.K. Evolutionary analysis and classification of OATs, OCTs, OCTNs, and other SLC22 transporters: structure-function implications and analysis of sequence motifs. *Plos ONE.* 2015;10(11):e0140569. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140569>.

ОБ АВТОРАХ

* **Вадим Анатольевич Кашуро**, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; профессор кафедры анатомии и физиологии животных и человека, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена» Минпросвещения России; адрес: Россия, 191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48; профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ORCID: 0000-0002-7892-0048; eLibrary SPIN: 3821-8062; e-mail: kashuro@yandex.ru

Виктор Константинович Козлов, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии, ФГБУ «НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-5751-215X; eLibrary SPIN: 6676-6810; e-mail: kvk52@mail.ru

Екатерина Геннадьевна Батоцыренова, д-р биол. наук, доцент, заведующий кафедрой общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии и морфологии отдела биомедицинских и трансляционных исследований, ФГБУ «НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-3827-4579; eLibrary SPIN: 5800-7966; e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Vadim A. Kashuro**, MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; Professor of the Department of Anatomy and Physiology of Animals and Humans, Herzen State Pedagogical University of Russia, Ministry of Education of the Russian Federation; address: 48 Moika River emb., Saint Petersburg, 191186, Russia; Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Saint Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russia; ORCID: 0000-0002-7892-0048; eLibrary SPIN: 3821-8062; e-mail: kashuro@yandex.ru

Viktor K. Kozlov, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher at the Biochemistry and Morphology Laboratory of the Department of Biomedical and Translational Research, Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-5751-215X; eLibrary SPIN: 6676-6810; e-mail: kvk52@mail.ru

Ekaterina G. Batotsyrenova, PhD, Dr Biol Sci, Associate Professor, Head of the Department of General and Medical Chemistry named after Prof. V.V. Khorunzhego, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher at the Biochemistry and Morphology Laboratory of the Department of Biomedical and Translational Research, Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-3827-4579; eLibrary SPIN: 5800-7966; e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

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

Татьяна Геннадьевна Невзорова, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0003-3043-5144; eLibrary SPIN: 8668-8397; e-mail: nevz-tatyana@yandex.ru

Любовь Александровна Литвиненко, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-9801-9688; eLibrary SPIN: 6450-8349; e-mail: lyublitsin@inbox.ru

Наталья Владиленовна Кузьмина, канд. хим. наук, доцент кафедры общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-003-0375-8677; eLibrary SPIN: 9164-6930; e-mail: kuznatvlad@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

AUTHORS' INFO

Andrey G. Vasiliev, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a course in Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Tatyana G. Nevzorova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0003-3043-5144; eLibrary SPIN: 8668-8397; e-mail: nevz-tatyana@yandex.ru

Lyubov A. Litvinenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Biological Chemistry. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-9801-9688; eLibrary SPIN: 6450-8349; e-mail: lyublitsin@inbox.ru

Natalia V. Kuzmina, PhD, Chem. Sci., Associate Professor, Department of Biological Chemistry. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-003-0375-8677; eLibrary SPIN: 9164-6930; e-mail: kuznatvlad@yandex.ru

<https://doi.org/10.56871/PED.2025.56.31.010>

УДК 616.62-007.271-053.2+616.61-008.64+616.613-008.22

Клапан задней уретры у детей. Обзор литературы

К.И. Пелих^{1, 3}, Е.А. Кашина^{1, 2}, И.М. Каганцов^{1, 2, 3}¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия²Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия³Детская городская больница № 22, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Клапан задней уретры — наиболее частая причина инфравезикальной обструкции у новорожденных мальчиков с распространенностью около 1:3800. Этиология мультифакториальна, связана с нарушением эмбриогенеза на 4-й неделе беременности при аномальном слиянии мезонефральных протоков с клоакой. Патогенез включает механическую обструкцию уретры, приводящую к повышению внутрипузырного давления, вторичным изменениям мочевого пузыря (гипертрофия детрузора, трабекулярность), пузырно-мочеточниковому рефлюксу (до 50% случаев) и прогрессирующему поражению почек. Пренатальное ультразвуковое исследование позволяет диагностировать до 47% случаев по признакам: двусторонний уретерогидронефроз, мегацистис, симптом «замочной скважины», олиго-/ангидрамнион. Основой лечения является ранняя эндоскопическая абляция клапана в первые месяцы жизни и начало медикаментозной терапии М-холиноблокаторами (оксибутинин), что улучшает уродинамику и прогноз. При невозможности первичной абляции применяется временное отведение мочи (катетеризация, цистостомия). Долгосрочные осложнения включают формирование «клапанного мочевого пузыря» с нейрогенной дисфункцией, персистирующий пузырно-мочеточниковый рефлюкс, хроническую болезнь почек (развивается у 30–50% пациентов), что требует постоянного динамического наблюдения, уродинамического контроля, а в части случаев — аугментационной цистопластики или заместительной почечной терапии. Пренатальная диагностика и раннее малоинвазивное вмешательство остаются ключевыми для улучшения исходов.

Ключевые слова: клапан задней уретры, почечная недостаточность, клапанный мочевой пузырь, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, абляция клапана, дети

Как цитировать

Пелих К.И., Кашина Е.А., Каганцов И.М. Клапан задней уретры у детей. Обзор литературы. *Педиатр.* 2025;16(5):100–110. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.56.31.010>.

Posterior urethral valves in children. Literature review

Kirill I. Pelikh^{1, 3}, Evgeniya A. Kashina^{1, 2}, Ilya M. Kagantsov^{1, 2, 3}

¹ Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Children's City Hospital No. 22, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The posterior urethral valve is the most common cause of infravesical obstruction in newborn boys with a prevalence of about 1 in 3800. The etiology is multifactorial, associated with impaired embryogenesis in the 4th week of pregnancy with abnormal fusion of the mesonephral ducts with the cloaca. The pathogenesis includes mechanical obstruction of the urethra, leading to increased intravesical pressure, secondary changes in the bladder (detrusor hypertrophy, trabecularity), vesicoureteral reflux (up to 50% of cases) and progressive kidney damage. Prenatal ultrasound can diagnose up to 47% of cases based on the following symptoms: bilateral ureterohydronephrosis, megacystis, keyhole symptom, oligo-/anhydramnion. The basis of treatment is early endoscopic valve ablation in the first months of life and the initiation of drug therapy with M-holinoblockers (oxybutynin), which improves urodynamics and prognosis. If primary ablation is not possible, temporary urine withdrawal (catheterization, cystostomy) is used. Long-term complications include the formation of a "valvular bladder" with neurogenic dysfunction, persistent vesicoureteral reflux, chronic kidney disease (develops in 30–50% of patients), which requires constant dynamic monitoring, urodynamic control, and in some cases, augmentation cytoplasty or renal replacement therapy. Prenatal diagnosis and early minimally invasive intervention remain key to improving outcomes.

Keywords: posterior urethral valve, renal failure, valvular bladder, vesicoureteral reflux, valve ablation, children

To cite this article

Pelikh K.I., Kashina E.A., Kagantsov I.M. Posterior urethral valves in children. Literature review. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(5):100–110. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.56.31.010>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

История изучения проблемы инфравезикальной обструкции, вызванной клапаном уретры, насчитывает более 300 лет. Врожденный клапан задней уретры был впервые описан Джованни Баттиста Моргани в 1717 году [39]. Наименее часто первое упоминание о клапанах задней уретры как о клапанообразных складках слизистой оболочки в результатах аутопсии датируется 1802 годом, однако исследователь не сделал вывод о какой-либо клинической значимости этих находок [35]. В дальнейшем имелись единичные сообщения об обнаружении этой структуры в результате вскрытий [2]. В 1870 году опубликованы результаты исследования полулунных клапанов мочеиспускательного канала у детей, а в 1875 году дано всестороннее описание клапанов как патологического явления и предложена гипотеза его происхождения [48]. Первые случаи прижизненной диагностики клапана задней уретры и их успешного лечения описаны в 1913 году. Несколько позднее была представлена и по сей день актуальная классификация клапанов задней уретры у детей [54].

ЭТИОЛОГИЯ, ЭМБРИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Точная этиология возникновения задних уретральных клапанов неизвестна, но, по-видимому, это мультифакторальная эмбриопатия. Семейное наследование встречается нечасто, но имеются описания таких случаев [12]. В эмбриогенезе самый каудальный конец вольфова протока впадает в примитивную клоаку на месте будущего семенного холмика в задней уретре. У здоровых мужчин остаточными структурами этого процесса являются задние уретральные складки, называемые *plicae colliculi* [41]. Гистологические исследования показывают, что клапан задней уретры (КЗУ) формируется примерно на 4-й неделе беременности, когда вольфов протоки сливаются с развивающейся клоакой. Если впадение мезонефральных протоков в клоаку аномальное или происходит слишком дистально, нормальная миграция протоков нарушается, и они сливаются спереди от семенного бугорка, что приводит к образованию аномальных гребней или складок, которые, как полагают, являются источником 95% КЗУ [24]. Этот тип называется КЗУ I типа. Хотя Hugh Young описал II тип КЗУ, большинство детских урологов считают, что это не обструктивные клапаны, а просто гипертрофия складок слизистой оболочки шейки мочевого пузыря. Клапаны III типа составляют оставшиеся 5% и представляют собой кольцевидную мембрану, находящуюся дистально по отношению к семенному бугорку, с перфорацией в центре. Причиной клапанов III типа является неполное растворение уrogenитальной мембраны [24].

Классификация клапанов задней уретры по Н. Young [54] включает три типа.

1. Клапаны I типа. Выявляются у 90–95% пациентов в виде парусовидных складок, которые исходят из гребня уретры (*crista urethralis urethrae masculinae* — продольная складка на задней стенке уретры, идущая от язычка моче-

вого пузыря через простатическую уретру), проходят в дистальном направлении, огибая с обеих сторон семенной бугорок, и сливаются перед мембранозным отделом уретры.

2. Клапаны II типа. Представляют собой естественные складки слизистой оболочки, проходящие от семенного бугорка к мочепузырной шейке. Обнаруживаются редко. Поскольку практически никогда не влияют на пассаж мочи по уретре, считаются вариантом анатомической нормы.

3. Клапаны III типа. Диагностируются в 5–10% случаев. Представлены сплошной диафрагмой или кольцевидной мембраной с центральным отверстием, расположенными на уровне семенного бугорка или несколько дистальнее по ходу уретры. Могут существенно ограничивать мочеиспускание [54].

В настоящее время целесообразность использования классификации Н. Young является предметом дискуссии, поскольку в некоторых случаях выявляемые при цистоскопии клапаны не могут быть отнесены ни к одному типу клапанов по Young [3].

При КЗУ имеются поражения мочевой системы различной тяжести, которые зависят от степени обструкции. Патологический процесс не ограничивается лишь транзитной инфравезикальной обструкцией, но врожденная обструкция мочевыводящих путей в критический момент органогенеза может иметь значительное влияние на функцию почек, мочеточников и мочевого пузыря [11].

Макроскопическое появление клапана задней уретры является первичной патологией, вызывающей механическую обструкцию мочеиспускательного канала, приводящую к последующим вторичным изменениям. Выраженность этих изменений зависит от степени и времени появления первичной обструкции [32].

С 20-й недели гестации почки плода обеспечивают 90% амниотической жидкости. Достаточное количество амниотической жидкости имеет жизненно важное значение для развития легких и скелета [49]. Выраженное маловодие или ангидрамнион, вызванный снижением диуреза, приводит к уменьшению полости матки, как следствие возникает сдавление плода, что препятствует нормальному росту и расширению грудной клетки плода, в свою очередь обуславливая гипоплазию легких и деформацию мягких тканей [19, 32]. Типичный фенотип плода на фоне олиго/ангидрамниона включает низко посаженные уши, широко посаженные глаза, микрогнатию, контрактуры конечностей и косолапость (последовательность Поттера) [16]. Для полного и правильного разветвления бронхиального дерева и формирования альвеол необходим соответствующий объем амниотической жидкости (вырабатываемой почками). Растяжение мочевого пузыря и мочевой асцит увеличивают объем живота плода и нарушают развитие мышц брюшной стенки, что приводит к появлению сморщенного живота. Спонтанная декомпрессия верхних мочевыводящих путей может привести к мочевому асциту, паранефральной или перинеальной уриноме [5, 32]. Высокая степень маловодия, азотемия и тяжелая гипоплазия легких могут привести к гибели плода.

Обструкция задней уретры приводит к повышению внутрипузырного давления, прогрессирующему утолщению мышц (гипертрофия и гиперплазия), трабекулярности, образованию дивертикулов и, в тяжелых случаях, образованию паравезикальной или парауретральной урины. Некоторые авторы считают, что большой дивертикул мочевого пузыря обеспечивает некоторую степень защиты верхних мочевых путей из-за механизма сброса давления, который связан с хорошим прогнозом [8, 41]. Однако имеются публикации, в которых сообщается, что образование дивертикула мочевого пузыря или урины в дальнейшем не имело различий в проценте развития терминальной почечной недостаточности в сравнении с группой, в которой этих осложнений не наступало [27]. В мочевом пузыре с выраженной трабекулярностью наблюдается увеличение коллагеновых и соединительнотканых элементов. Это приводит к следующим изменениям: высокое внутрипузырное давление, увеличение объема остаточной мочи, повышение давления при микции и дисфункция мочевого пузыря даже после абляции клапанов [32].

Расширение мочеточника может возникнуть при КЗУ из-за пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР). Он присутствует у 50% пациентов с КЗУ. ПМР может возникать как первично ввиду патологии уретеро-везикального сегмента, так и вторично ввиду высокого внутрипузырного давления [41]. Значительная часть пузырно-мочеточникового рефлюкса разрешается после устранения обструкции [17].

Патология почек включает гидронефроз и прогрессирующее поражение почек. Гидронефроз обусловлен: 1) пузырно-мочеточниковым рефлюксом; 2) обструкцией — высоким внутрипузырным давлением, которое передается на мочеточник и почку посредством гидростатического давления; 3) аномальное развитие мочеточникового зачатка, приводящее к дисплазии почки и расширению полостной системы.

Повреждение почек обусловлено следующими двумя факторами.

- 1) Дисплазия почек, вероятно, вызвана повреждением в раннем фетальном периоде или аномалиями эмбриогенеза. Она проявляется микрокистами, которые встречаются в основном в периферической корковой зоне. Гистологические данные включают дезорганизацию почечной паренхимы, наличие эмбриональных канальцев, кист, а также наличие мезенхимальной соединительной ткани. Эти изменения необратимы и являются причиной почечной недостаточности.
- 2) Обструктивная уропатия — повреждение почек из-за инфравезикальной обструкции приводит к дисфункции как клубочков, так и канальцев с уменьшением скорости клубочковой фильтрации, снижению функции почек, фиброзу и рубцеванию почечной паренхимы, повреждению канальцев, что вызывает нарушение концентрации и закисление мочи. Вследствие этого повышается диурез, увеличиваются потери натрия и возникают электролитные нарушения. Эти изменения потенциально обратимы [22].

Частота возникновения КЗУ составляет примерно 1:3800 живорожденных мальчиков. КЗУ является наиболее частой причиной инфравезикальной обструкции у новорожденных мальчиков [13].

ДИАГНОСТИКА

Ранняя диагностика КЗУ стала возможной с появлением пренатального ультразвукового исследования (УЗИ) плода. В настоящее время до 46,9% КЗУ обнаруживается во время пренатального скрининга [37]. Подозрение на КЗУ до 24-й недели беременности связано с повышенным риском перинатальной смертности и поражения почек [30]. Основными признаками УЗИ, указывающими на КЗУ, являются двусторонний гидронефроз, мегацистис с утолщением стенки (>3 мм) и расширение задней уретры (симптом замочной скважины) [9, 15]. Немаловажным прогностическим симптомом может быть олиго/ангиоамнион [14].

Постнатальная диагностика заключается в проведении УЗИ, микционной цистографии и видеочистоскопии, которая остается «золотым стандартом» подтверждения диагноза.

ЛЕЧЕНИЕ

Пренатальное лечение. Исходя из положений патофизиологии, большие надежды возлагались на фетальную хирургию и методику везикоамниотического шунтирования. Однако рандомизированное международное многоцентровое исследование показало неубедительные результаты относительно реального долгосрочного улучшения функции почек у пациентов, получавших это лечение. Более того, частота осложнений после этой процедуры составляла 21–59% [40]. Недавно были предложены еще две внутриутробные методики: абляция клапана с помощью цистоскопии и везикостомия с помощью открытой фетальной хирургии. Однако обе методики коррелируют с высокой материнской и перинатальной заболеваемостью [31, 51]. Со стороны матери отмечаются такие осложнения, как преждевременный разрыв плодных оболочек, а со стороны плода — миграция везикоамниотического шунта, эвентрация петли кишки и сальника в амниотическую полость, уринома, перфорация кишки. В 50% случаев происходило прерывание беременности ввиду гибели плода после выполнения фетального вмешательства [51].

На данный момент нет четких параметров для прогнозирования будущей функции почек. Фетальная хирургия может быть предложена в отдельных случаях в качестве альтернативного метода лечения после подробного консультирования родителей [24].

Постнатальное лечение. Ранний этап хирургического лечения клапана задней уретры заключался в обширных травматичных открытых вмешательствах на уретре. Вместе с клапаном иногда удалялась гипертрофированная шейка мочевого пузыря, что приводило к тотальному недержанию мочи [42]. Промежностная уретропластика по Хольцову выполнялась вплоть до 1990-х годов [2].

Современный этап хирургического лечения КЗУ начался с внедрения видеоэндоскопических технологий в детскую урологию. Сегодня новорожденные с подозрением на КЗУ в пренатальном периоде находятся под наблюдением в специализированных многопрофильных центрах. В меньшем проценте случаев КЗУ диагностируется в более позднем возрасте из-за наличия гетерогенных мочевого симптомов, таких как инфекции мочевыводящих путей, недержание мочи, вялая струя мочи и энурез. Существует мнение, что у этих пациентов может быть лучший почечный исход [13]. Однако исследователи не обнаружили существенных различий в долгосрочных результатах между пациентами с ранней и поздней диагностикой КЗУ. Единственное реальное различие между двумя группами касалось инфекций мочевыводящих путей, которые чаще встречались в группе с постнатальной диагностикой [50]. Напротив, опубликованы данные, что пациенты с поздней диагностикой КЗУ имеют худший прогноз из-за длительного воздействия на почки более высокого давления [46].

У новорожденного с подозрением на КЗУ первостепенной задачей при рождении является дренирование мочевого пузыря путем установки трансуретрального катетера. Затем необходимо провести микционную цистоуретрографию для подтверждения диагноза, если состояние пациента позволяет провести это исследование. После стабилизации состояния пациента (электролитные, дыхательные, почечные нарушения) видеочистоскопия может подтвердить данные микционной цистогрфии и перейти из диагностической процедуры в лечебную. Следует выполнить эндоскопическую абляцию или резекцию клапана [21]. Абляция клапана в первые несколько месяцев жизни имеет лучшие долгосрочные результаты с точки зрения уродинамики, ПМР и улучшения или разрешения уретерогидронефроза [21, 34, 53]. Некоторым новорожденным невозможно выполнить раннюю абляцию клапана из-за малого калибра их уретры. В таких случаях следует применять постепенную дилатацию уретры посредством этапной замены уретральных катетеров с увеличением их калибра [53]. Методы разрушения КЗУ включают электрокоагуляцию, «холодный» нож или лазерную инцизию/фульгурацию. После выполнения абляции клапана в мочевой пузырь устанавливается уретральный катетер подходящего диаметра, и начинается медикаментозная терапия М-холиноблокаторами (оксибутинин) в дозе 0,2 мг на килограмм трижды в день [4, 7].

Отведение мочи. В некоторых случаях первичная абляция клапана невозможна. В такой ситуации отведение мочи должно быть выполнено с помощью уретрального катетера, надлобковой цистостомии или временной везикостомии. Вопрос выбора метода деривации мочи остается дискуссионным [34, 45]. Последние исследования говорят о том, что везикостомия не улучшает прогноз и не снижает частоту развития почечной недостаточности в группе пациентов с тяжелой степенью нарушения функции верхних мочевых путей, пузырно-мочеточниковым рефлюксом высоких степеней, рецидивирующей инфекцией мочевых путей [45].

Периодическая катетеризация. При сохраняющейся дисфункции мочеиспускания, хронической задержке мочи, рецидивирующей инфекции мочевой системы, сохраняющемся пузырнозависимом ПМР пациентам рекомендуется проведение чистой периодической катетеризации мочевого пузыря. Исследования показывают, что чистая периодическая катетеризация позволяет уменьшить частоту осложнений, связанных с нейрогенной дисфункцией клапанного мочевого пузыря и стабилизировать почечную функцию или отсрочить необходимость проведения заместительной почечной терапии [38].

Аугментационная цистопластика. Независимо от проводимого лечения примерно у 1/3 пациентов с клапаном задней уретры наступает хроническая почечная недостаточность [18]. Проблема усугубляется полиурией и развитием клапанного мочевого пузыря высокого давления и низкой емкости [36]. Аугментационная цистопластика позволяет создать резервуар низкого давления и достаточной емкости, тем самым избавить пациентов от недержания мочи, стабилизировать или улучшить почечную функцию, что, в свою очередь, позволяет отсрочить или предотвратить необходимость трансплантации почки у этих детей [10].

Лечение ПМР. Несмотря на значимую частоту ПМР при КЗУ (от 48 до 66% [24]), спонтанное разрешение рефлюкса наступает в 27–79% случаев, от 2 недель до более чем одного года после абляции клапана [26, 43]. Принципы EAU–ESPU предполагают профилактическое применение антибиотиков у мальчиков с высокой степенью ПМР и КЗУ [23]. Обрезание крайней плоти может благоприятно влиять на снижение числа фебрильных инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) [25]. В случаях, когда у пациентов после разрушения КЗУ сохраняется ПМР и отмечаются повторяющиеся эпизоды фебрильных ИМВП или прогрессирует почечная недостаточность, показано оперативное лечение — эндоскопическая коррекция или реимплантация мочеточника [6, 33]. У пациентов с КЗУ, у которых развивается манифестная инфекция мочевыводящих путей, хороший результат может дать раннее создание континентной аппендиковезикостомы по Митрофанову [44].

ИСХОДЫ

Клапанный мочевой пузырь. Концепция клапанного мочевого пузыря была сформулирована в 1980-х годах. Он был описан как толстостенный, плохо растяжимый мочевой пузырь с высоким давлением покоя, который приводит к уретерогидронефрозу и почечной недостаточности [44]. В серии исследований уродинамики у этих пациентов было выявлено три основных уродинамических паттерна, которые являются развитием одной и той же нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, изменяясь с возрастом пациентов [20, 29]. У младенцев имеется снижение функциональной емкости мочевого пузыря и гиперактивность детрузора. На протяжении следующих 1–3 лет увеличивается емкость мочевого пузыря и сохраняется гиперактивность, повышается объем остаточной мочи. К возрасту 4–12 лет

объем мочевого пузыря также увеличивается, гиперактивность исчезает, а сократительность детрузора снижается и нарастает объем остаточной мочи [47].

Почечная недостаточность. У детей с КЗУ два основных фактора, провоцирующих развитие хронической болезни почек (ХБП): нарушение нефрогенеза и нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, которые могут сохраняться даже после трансуретральной резекции клапана [1, 44]. В различных исследованиях сообщается, что хроническая почечная недостаточность наступает примерно у 30–50% пациентов с КЗУ. Недавние отчеты многоцентровых когортных исследований в Соединенных Штатах Америки, включающие 274 [38] и 685 [28] пациентов, представили новые данные об эпидемиологии ХБП и терминальной стадии болезни почек у детей с КЗУ. В возрасте 1, 5 и 15 лет — 7, 12 и 20% детей соответственно нуждались в заместительной почечной терапии. В другом исследовании с участием 35 младенцев к возрасту 10 лет у 50% из них развилась ХБП II–IV стадии, а 15% детей нуждались в заместительной почечной терапии [18]. Еще одно исследование за период с 2002 по 2011 год установило, что 11% детей на заместительной почечной терапии в Северной Америке имели диагноз КЗУ, что подчеркивает высокое социально-экономическое бремя этого заболевания [52]. Хотя цифры в разных отчетах отличаются, доля пациентов с ХБП (до 50%) и терминальной почечной недостаточностью (до 20%) достаточно высока, что диктует необходимость постоянного наблюдения детского нефролога с выполнением уродинамических исследований всем детям с КЗУ. Прогностическими неблагоприятными факторами развития ХБП являются: раннее проявление КЗУ, повышение сывороточного креатинина выше 1 мг/дл, ПМР III степени и более, рецидивирующие фебрильные инфекции мочевой системы, дисплазия почек и нейрогенная дисфункция мочевого пузыря [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, клапан задней уретры — серьезная врожденная аномалия, способная приводить к прогресси-

рующему поражению почек и мочевого пузыря. Современная тактика ее лечения основана на ранней диагностике с помощью пренатального УЗИ и выполнении малоинвазивной эндоскопической абляции клапана в первые месяцы жизни. Несмотря на совершенствование методов этого вмешательства, у значительной части пациентов сохраняется риск развития хронической болезни почек и дисфункции мочевого пузыря, что требует длительного мультидисциплинарного наблюдения. Дальнейшие исследования необходимы для стандартизации подходов к лечению и улучшения его долгосрочных результатов у детей с данной патологией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

The source of financing. The authors state that there is no external funding for the study.

Conflict of interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахунзянов А.А., Байбиков Р.С., Тахаутдинов Ш.К., Печерица Г.Ф. Опыт диагностики и лечения клапанов задней уретры у детей. *Практическая медицина*. 2008;6(30):13. EDN: PDCQHL.
2. Ахунзянов А.А., Байбиков Р.С. К истории изучения инфравезикальной обструкции у детей. *Практическая медицина*. 2008;6(30):12–13. EDN: PDCQHB.
3. Добросельский М.В., Чепурной Г.И., Сизонов В.В. Редкий анатомический вариант врожденного клапана уретры, осложненный двусторонним пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Детская хирургия*. 2014;(5):41–44.
4. Каганцов И.М., Ганиев Ш.С., Кондратьева Е.А. и др. Диагностика и своевременное хирургическое и детрузоростабилизирующее лечение клапана уретры у детей. *Детская хирургия*. 2023;27(S1):85. EDN: UOTBEW.
5. Каганцов И.М., Задыкян С.С., Задыкян Р.С., Сварич В.Г., Байров В.Г., Сухоцкая А.А. Гигантская уринома у новорожденного мальчика с клапаном задней уретры (клиническое наблюдение и литературный обзор). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2021;11(1):77–84. <https://doi.org/10.17816/psaic935>.
6. Осипов И.Б., Лебедев Д.А., Сарычев С.А., Осипов А.И., Алексеева Л.А., Соловьев А.А., Завьялова А.Н., Лифанова М.В., Красильников Д.Е., Бурханов В.В., Лебедева Н.Д. Хирургическое лечение детей с клапаном задней уретры. *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(4):16–27. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-4-16-27>.
7. Abdelhalim A., El-Hefnawy A.S., Dawaba M.E., Bazeed M.A., Hafez A.T. Effect of early oxybutynin treatment on posterior

- urethral valve outcomes in infants: a randomized controlled trial. *J Urol.* 2020;203(4):826–831. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000691>.
8. Adorisio O., Silveri M., Colajacomo M. et al. The impact of perinatal urinoma formation on renal function: our experience and review of the literature. *J Paediatr Child Health.* 2011;47(4):217–222. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01927.x>.
 9. Bernardes L.S., Aksnes G., Saada J., Masse V., Elie C., Dumez Y., Lortat-Jacob S.L., Benachi A. Keyhole sign: how specific is it for the diagnosis of posterior urethral valves? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(4):419–423. <https://doi.org/10.1002/uog.6413>.
 10. Bhatti W., Sen S., Chacko J., Thomas G., Karl S., Mathai J., George J. Does bladder augmentation stabilize serum creatinine in urethral valve disease? A series of 19 cases. *J Pediatr Urol.* 2007;3(2):122–126. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2006.06.004>.
 11. Bomalaski M.D., Anema J.G., Coplen D.E., Koo H.P., Rozanski T., Bloom D.A. Delayed presentation of posterior urethral valves: a not so benign condition. *J Urol.* 1999;162(6):2130–2132. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)68140-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)68140-2).
 12. Borzi P.A., Beasley S.W., Fowler R. Posterior urethral valves in non twin siblings. *Br J Urol.* 1992;70:201.
 13. Brownlee E., Wragg R., Robb A., Chandran H., Knight M., McCarthy L., BAPS-CASS. Current epidemiology and antenatal presentation of posterior urethral valves: Outcome of BAPS CASS National Audit. *J Pediatr Surg.* 2019;54(2):318–321. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.10.091>.
 14. Capone V., Persico N., Berrettini A., Decramer S., De Marco E.A., De Palma D., Familiari A., Feitz W., Herthelius M., Kazlauskas V., Liebau M., Manzoni G., Maternik M., Mosiello G., Schanstra J.P., Vande Walle J., Wühl E., Ylinen E., Zurowska A., Schaefer F., Montini G. Definition, diagnosis and management of fetal lower urinary tract obstruction: consensus of the ERKNet CAKUT-Obstructive Uropathy Work Group. *Nat Rev Urol.* 2022;19(5):295–303. <https://doi.org/10.1038/s41585-022-00563-8>.
 15. Chitrit Y., Bourdon M., Korb D., Grapin-Dagorno C., Joinau-Zoulovits F., Vuillard E., Paye-Jaouen A., Peycelon M., Belarbi N., Delezoide A.L., Schmitz T., El Ghoneimi A., Sibony O., Oury J.F. Posterior urethral valves and vesicoureteral reflux: can prenatal ultrasonography distinguish between these two conditions in male fetuses? *Prenat Diagn.* 2016;36(9):831–837. <https://doi.org/10.1002/pd.4868>.
 16. Christianson C., Huff D., McPherson E. Limb deformations in oligohydramnios sequence: effects of gestational age and duration of oligohydramnios. *Am J Med Genet.* 1999;86(5):430–3.
 17. Close C.E., Carr M.C., Burns M.W., Mitchell M.E. Lower urinary tract changes after early valve ablation in neonates and infants: is early diversion warranted? *J Urol.* 1997;157(3):984–988.
 18. Coquillette M., Lee R.S., Pagni S.E., Cataltepe S., Stein D.R. Renal outcomes of neonates with early presentation of posterior urethral valves: a 10-year single center experience. *J Perinatol.* 2020;40(1):112–117. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0489-4>.
 19. Cuckow P.M., Nyirady P., Winyard P.J. Normal and abnormal development of the urogenital tract. *Prenat Diagn.* 2001;21(11):908–916. <https://doi.org/10.1002/pd.214>.
 20. De Gennaro M., Capitanucci M.L., Mosiello G., Caione P., Silveri M. The changing urodynamic pattern from infancy to adolescence in boys with posterior urethral valves. *BJU Int.* 2000;85(9):1104–1108. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00700.x>.
 21. Deshpande A.V. Current strategies to predict and manage sequelae of posterior urethral valves in children. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(10):1651–1661. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3815-0>.
 22. Dewan P.A. Congenital obstructing posterior urethral membrane (COPUM): further evidence for common morphological diagnosis. *Pediatr Surg Int.* 1993;8:45–50.
 23. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. Доступно по: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf> (дата обращения: 10.10.2025).
 24. Elder J.S., Shapio E. Posterior urethral valves. In: Pediatric Surgery. Ashcraft K.W., Holcomb G.W., Murphy J.P., eds. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. P. 781–792.
 25. Harper L., Botto N., Peycelon M., Michel J.L., Leclair M.D., Garnier S., Clermidi P., Arnaud A.P., Dariel A.L., Dobremez E., Faure A., Fourcade L., Boudaoud N., Chaussy Y., Collin F., Huiart L., Ferdynus C., Bocquet V., Sauvat F. Risk factors for febrile urinary tract infection in boys with posterior urethral valves. *Front Pediatr.* 2022;10:971662. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.971662>.
 26. Hassan J.M., Pope J.C. 4th, Brock J.W. 3rd, Adams M.C. Vesicoureteral reflux in patients with posterior urethral valves. *J Urol.* 2003;170(4 Pt 2):1677–1680; discussion 1680. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000087491.16553.0d>.
 27. Heikkilä J., Taskinen S., Rintala R. Urinomas associated with posterior urethral valves. *J Urol.* 2008;180(4):1476–1478. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.06.056>.
 28. Herbst K.W., Tomlinson P., Lockwood G., Mosha M.H., Wang Z., D'Alessandri-Silva C. Survival and kidney outcomes of children with an early diagnosis of posterior urethral valves. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(11):1572–1580. <https://doi.org/10.2215/CJN.04350419>.
 29. Holmdahl G., Sillén U., Bachelard M., Hansson E., Hermansson G., Hjälmås K. The changing urodynamic pattern in valve bladders during infancy. *J Urol.* 1995;153(2):463–467. <https://doi.org/10.1097/00005392-199502000-00058>.
 30. Hutton K.A., Thomas D.F., Arthur R.J., Irving H.C., Smith S.E. Prenatally detected posterior urethral valves: is gestational age at detection a predictor of outcome? *J Urol.* 1994;152(2 Pt 2):698–701. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)32684-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32684-8).
 31. Ibirogba E.R., Haeri S., Ruano R. Fetal lower urinary tract obstruction: What should we tell the prospective parents? *Prenat Diagn.* 2020;40(6):661–668. <https://doi.org/10.1002/pd.5669>.
 32. Imai R., Moon D.A., Dewan P.A. Congenital posterior urethral membrane: variable morphological expression. *J Urol.* 2001;165(4):1240–1242; discussion 1242-3.
 33. Javali T., Pathade A., Nagaraj H.K. Laparoscopic extravesical detrusorraphy, a minimally invasive treatment option for vesicoureteral reflux: a single centre experience. *J Pediatr Urol.* 2015;11(2):88.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2015.01.007>.

34. Kim Y.H., Horowitz M., Combs A., Nitti V.W., Libretti D., Glasberg K.I. Comparative urodynamic findings after primary valve ablation, vesicostomy or proximal diversion. *J Urol*. 1996;156(2 Pt2): 673–676. <https://doi.org/10.1097/00005392-199608001-00028>.
35. Krishnan A., de Souza A., Konijeti R., Baskin L.S. The anatomy and embryology of posterior urethral valves. *J Urol*. 2006;175:1214–1220.
36. Lopez Pereira P., Martinez Urrutia M.J., Espinosa L., Lobato R., Navarro M., Jaureguizar E. Bladder dysfunction as a prognostic factor in patients with posterior urethral valves. *BJU Int*. 2002 ;90(3):308–311. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.02881.x>.
37. Malin G., Tonks A.M., Morris R.K., Gardosi J., Kilby M.D. Congenital lower urinary tract obstruction: a population-based epidemiological study. *BJOG*. 2012;119(12):1455–1464. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03476.x>.
38. McLeod D.J., Szymanski K.M., Gong E., Granberg C., Reddy P., Sebastião Y., Fuchs M., Gargollo P., Whittam B., VanderBrink B.A.; Pediatric Urology Midwest Alliance (PUMA). Renal replacement therapy and intermittent catheterization risk in posterior urethral valves. *Pediatrics*. 2019;143(3):e20182656. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2656>.
39. Morgagni J.B.. Seats and Causes of Diseases investigated by Anatomy. In: Millar A., Cadell T., eds. Five books, containing a Great Variety of Dissections with Remarks to which are added very accurate and copious indexes of the principal things and Names Therein contained. London: Johnson and payne; 1769. P. 540–556.
40. Morris R.K., Malin G.L., Quinlan-Jones E., Middleton L.J., Hemming K., Burke D., Daniels J.P., Khan K.S., Deeks J., Kilby M.D.; Percutaneous vesicoamniotic shunting in Lower Urinary Tract Obstruction (PLUTO) Collaborative Group. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9903):1496–1506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60992-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60992-7).
41. Nasir A.A., Ameh E.A., Abdur-Rahman L.O., Adeniran J.O., Abraham M.K. Posterior urethral valve. *World J Pediatr*. 2011;7(3):205–216. <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0289-1>.
42. Puri P., Höllwarth M.E. Pediatric Surgery: Diagnosis and Management. Springer Science and Business Media; 2009. P. 88.
43. Priti K., Rao K.L., Menon P., Singh N., Mittal B.R., Bhattacharya A., Mitra S.K. Posterior urethral valves: incidence and progress of vesicoureteric reflux after primary fulguration. *Pediatr Surg Int*. 2004;20(2):136–139. <https://doi.org/10.1007/s00383-003-1107-1>.
44. Rickard M., Chua M.E., Zu'bi F., Dos Santos J., Koyle M.A., Lorenzo A.J., Farhat W.A. Comparative outcome analysis of pediatric kidney transplant in posterior urethral valves children with or without pretransplant Mitrofanoff procedure. *Pediatr Transplant*. 2020;24(8):e13798. <https://doi.org/10.1111/petr.13798>.
45. Salih E.M., Abdrabuh A.M., Okasha A.H., Galal H. Temporary vesicostomy in pediatrics: What are the potential predictors of functional and morphological improvement of the upper urinary tract? *J Pediatr Urol*. 2021;17(6):834.e1-834.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2021.09.016>.
46. Shields L.B.E., White J.T., Mohamed A.Z., Peppas D.S., Rosenberg E. Delayed presentation of urethral valves: a diagnosis that should be suspected despite a normal prenatal ultrasound. *Glob Pediatr Health*. 2020;7:2333794X20958918. <https://doi.org/10.1177/2333794X20958918>.
47. Tang L.F., Bi Y.L., Fan Y., Liu Y., Sun Y.B., Wang A.L. Posterior urethral valves with lower urinary tract symptoms: perspective on urodynamics. *J Invest Surg*. 2021;34(10):1066–1071. <https://doi.org/10.1080/08941939.2020.1749328>.
48. Tolmatschew N. A case of Semilunaren flaps of the urethra and vergrosserter vesicula prostaticae. *Archiv Path Anat*. 1870;11:348.
49. Vanderheyden T., Kumar S., Fisk N.M. Fetal renal impairment. *Semin Neonatol*. 2003;8(4):279–289. [https://doi.org/10.1016/S1084-2756\(03\)00022-8](https://doi.org/10.1016/S1084-2756(03)00022-8).
50. Vasconcelos M.A., Simões E Silva A.C., Dias C.S., Gomes I.R., Carvalho R.A., Figueiredo S.V., Dumont T.R., Oliveira M.C.L., Pinheiro S.V., Mak R.H., Oliveira E.A. Posterior urethral valves: comparison of clinical outcomes between postnatal and antenatal cohorts. *J Pediatr Urol*. 2019;15(2):167.e1-167.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.11.005>.
51. Vinit N., Gueneuc A., Bessières B., Dreux S., Heidet L., Salomon R., Lapillonne A., De Bernardis G., Salomon L.J., Stirnemann J.J., Blanc T., Ville Y. Fetal cystoscopy and vesicoamniotic shunting in lower urinary tract obstruction: long-term outcome and current technical limitations. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(1):74–83. <https://doi.org/10.1159/000500569>.
52. Weaver D.J. Jr, Somers M.J.G., Martz K., Mitsnefes M.M. Clinical outcomes and survival in pediatric patients initiating chronic dialysis: a report of the NAPRTCS registry. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(12):2319–2330. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3759-4>.
53. Wu C.Q., Traore E.J., Patil D., Blum E., Cerwinka W., Elmore J., Kirsch A.J., Scherz H., Smith E.A. Role of a preoperative catheter regimen in achieving early primary endoscopic valve ablation in neonates with posterior urethral valves. *J Urol*. 2021;205(6):1792–1797. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001591>.
54. Young H.H., Frontz W.A., Baldwin J.C. Congenital obstruction of the posterior urethra. *J Urol*, 3: 289-365, 1919. *J Urol*. 2002;167(1):265–267; discussion 268.

REFERENCES

1. Akhunzyanov A.A., Baybikov R.S., Takhautdinov Sh. K., Pecheritsa G.F. Experience in diagnostics and treatment of posterior urethral valves in children. *Prakticheskaya meditsina*. 2008;6(30):13. (In Russian). EDN: PDCQHL.
2. Akhunzyanov A.A., Baybikov R.S. On the history of the study of infravesical obstruction in children. *Prakticheskaya meditsina*. 2008;6(30):12–13. (In Russian). EDN: PDCQHB.
3. Dobrosel'skiy M.V., Chepurnoy G.I., Sizonov V.V. A rare anatomical variant of congenital urethral valve complicated by bila-

- teral vesicoureteral reflux. *Detskaya khirurgiya*. 2014;(5):41–44. (In Russian).
4. Kagantsov I.M., Ganiev Sh.S., Kondrat'eva E.A. et al. Diagnostics and timely surgical and detrusor-stabilizing treatment of urethral valve in children. *Detskaya khirurgiya*. 2023;27(S1):85. (In Russian). EDN: UOTBEW.
 5. Kagantsov I.M., Zadykhan S.S., Zadykhan R.S., Svarich V.G., Bairov V.G., Sukhotskaya A.A. Giant urinoma in a newborn boy with a posterior urethral valve: A case report and review. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2021;11(1):77–84. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/psaic935>.
 6. Osipov I.B., Lebedev D.A., Sarychev S.A., Osipov A.I., Alekseeva L.A., Solovov A.A., Zavyalova A.N., Lifanova M.V., Krasilnikov D.E., Burkhanov V.V., Lebedeva N.D. Surgical treatment of children with posterior urethral valve. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(4):16–27. (In Russian). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-4-16-27>.
 7. Abdelhalim A., El-Hefnawy A.S., Dawaba M.E., Bazeed M.A., Hafez A.T. Effect of early oxybutynin treatment on posterior urethral valve outcomes in infants: a randomized controlled trial. *J Urol*. 2020;203(4):826–831. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000691>.
 8. Adorisio O., Silveri M., Colajacomo M. et al. The impact of perinatal urinoma formation on renal function: our experience and review of the literature. *J Paediatr Child Health*. 2011;47(4):217–222. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01927.x>.
 9. Bernardes L.S., Aksnes G., Saada J., Masse V., Elie C., Dumez Y., Lortat-Jacob S.L., Benachi A. Keyhole sign: how specific is it for the diagnosis of posterior urethral valves? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(4):419–423. <https://doi.org/10.1002/uog.6413>.
 10. Bhatti W., Sen S., Chacko J., Thomas G., Karl S., Mathai J., George J. Does bladder augmentation stabilize serum creatinine in urethral valve disease? A series of 19 cases. *J Pediatr Urol*. 2007;3(2):122–126. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2006.06.004>.
 11. Bomalaski M.D., Anema J.G., Coplen D.E., Koo H.P., Rozanski T., Bloom D.A. Delayed presentation of posterior urethral valves: a not so benign condition. *J Urol*. 1999;162(6):2130–2132. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)68140-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)68140-2).
 12. Borzi P.A., Beasley S.W., Fowler R. Posterior urethral valves in non twin siblings. *Br J Urol*. 1992;70:201.
 13. Brownlee E., Wragg R., Robb A., Chandran H., Knight M., McCarthy L.; BAPS-CASS. Current epidemiology and antenatal presentation of posterior urethral valves: Outcome of BAPS CASS National Audit. *J Pediatr Surg*. 2019;54(2):318–321. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.10.091>.
 14. Capone V., Persico N., Berrettini A., Decramer S., De Marco E.A., De Palma D., Familiari A., Feitz W., Herthelius M., Kazlauskas V., Liebau M., Manzoni G., Maternik M., Mosiello G., Schanstra J.P., Vande Walle J., Wühl E., Ylinen E., Zurowska A., Schaefer F., Montini G. Definition, diagnosis and management of fetal lower urinary tract obstruction: consensus of the ERKNet CAKUT-Obstructive Uropathy Work Group. *Nat Rev Urol*. 2022;19(5):295–303. <https://doi.org/10.1038/s41585-022-00563-8>.
 15. Chitrit Y., Bourdon M., Korb D., Grapin-Dagorno C., Joinau-Zoulovits F., Vuillard E., Paye-Jaouen A., Peycelon M., Belarbi N., Delezoide A.L., Schmitz T., El Ghoneimi A., Sibony O., Oury J.F. Posterior urethral valves and vesicoureteral reflux: can prenatal ultrasonography distinguish between these two conditions in male fetuses? *Prenat Diagn*. 2016;36(9):831–837. <https://doi.org/10.1002/pd.4868>.
 16. Christianson C., Huff D., McPherson E. Limb deformations in oligohydramnios sequence: effects of gestational age and duration of oligohydramnios. *Am J Med Genet*. 1999;86(5):430–3.
 17. Close C.E., Carr M.C., Burns M.W., Mitchell M.E. Lower urinary tract changes after early valve ablation in neonates and infants: is early diversion warranted? *J Urol*. 1997;157(3):984–988.
 18. Coquillotte M., Lee R.S., Pagni S.E., Cataltepe S., Stein D.R. Renal outcomes of neonates with early presentation of posterior urethral valves: a 10-year single center experience. *J Perinatol*. 2020;40(1):112–117. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0489-4>.
 19. Cuckow P.M., Nyirady P., Winyard P.J. Normal and abnormal development of the urogenital tract. *Prenat Diagn*. 2001;21(11):908–916. <https://doi.org/10.1002/pd.214>.
 20. De Gennaro M., Capitanucci M.L., Mosiello G., Caione P., Silveri M. The changing urodynamic pattern from infancy to adolescence in boys with posterior urethral valves. *BJU Int*. 2000;85(9):1104–1108. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00700.x>.
 21. Deshpande A.V. Current strategies to predict and manage sequelae of posterior urethral valves in children. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(10):1651–1661. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3815-0>.
 22. Dewan P.A. Congenital obstructing posterior urethral membrane (COPUM): further evidence for common morphological diagnosis. *Pediatr Surg Int*. 1993;8:45–50.
 23. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. Available at: <https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf> (accessed: 10.10.2025).
 24. Elder J.S., Shapio E. Posterior urethral valves. In: *Pediatric Surgery*. Ashcraft K.W., Holcomb G.W., Murphy J.P., eds. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. P. 781–792.
 25. Harper L., Botto N., Peycelon M., Michel J.L., Leclair M.D., Garnier S., Clermidi P., Arnaud A.P., Dariel A.L., Dobremez E., Faure A., Fourcade L., Boudaoud N., Chaussy Y., Collin F., Huiart L., Ferdynus C., Bocquet V., Sauvat F. Risk factors for febrile urinary tract infection in boys with posterior urethral valves. *Front Pediatr*. 2022;10:971662. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.971662>.
 26. Hassan J.M., Pope J.C. 4th, Brock J.W. 3rd, Adams M.C. Vesicoureteral reflux in patients with posterior urethral valves. *J Urol*. 2003;170(4 Pt 2):1677–1680; discussion 1680. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000087491.16553.0d>.
 27. Heikkilä J., Taskinen S., Rintala R. Urinomas associated with posterior urethral valves. *J Urol*. 2008;180(4):1476–1478. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.06.056>.
 28. Herbst K.W., Tomlinson P., Lockwood G., Mosha M.H., Wang Z., D'Alessandri-Silva C. Survival and kidney outcomes of children with an early diagnosis of posterior urethral valves. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(11):1572–1580. <https://doi.org/10.2215/CJN.04350419>.

29. Holmdahl G., Sillén U., Bachelard M., Hansson E., Hermanson G., Hjälmås K. The changing urodynamic pattern in valve bladders during infancy. *J Urol.* 1995;153(2):463–467. <https://doi.org/10.1097/00005392-199502000-00058>.
30. Hutton K.A., Thomas D.F., Arthur R.J., Irving H.C., Smith S.E. Prenatally detected posterior urethral valves: is gestational age at detection a predictor of outcome? *J Urol.* 1994;152(2 Pt 2):698–701. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)32684-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32684-8).
31. Ibiroga E.R., Haeri S., Ruano R. Fetal lower urinary tract obstruction: What should we tell the prospective parents? *Prenat Diagn.* 2020;40(6):661–668. <https://doi.org/10.1002/pd.5669>.
32. Imaji R., Moon D.A., Dewan P.A. Congenital posterior urethral membrane: variable morphological expression. *J Urol.* 2001;165(4):1240–1242; discussion 1242–3.
33. Javali T., Pathade A., Nagaraj H.K. Laparoscopic extravesical detrusorraphy, a minimally invasive treatment option for vesicoureteral reflux: a single centre experience. *J Pediatr Urol.* 2015;11(2):88.e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2015.01.007>.
34. Kim Y.H., Horowitz M., Combs A., Nitti V.W., Libretti D., Glassberg K.I. Comparative urodynamic findings after primary valve ablation, vesicostomy or proximal diversion. *J Urol.* 1996;156(2 Pt 2):673–676. <https://doi.org/10.1097/00005392-199608001-00028>.
35. Krishnan A., de Souza A., Konijeti R., Baskin L.S. The anatomy and embryology of posterior urethral valves. *J Urol.* 2006;175:1214–1220.
36. Lopez Pereira P., Martinez Urrutia M.J., Espinosa L., Lobato R., Navarro M., Jaureguizar E. Bladder dysfunction as a prognostic factor in patients with posterior urethral valves. *BJU Int.* 2002;90(3):308–311. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.02881.x>.
37. Malin G., Tonks A.M., Morris R.K., Gardosi J., Kilby M.D. Congenital lower urinary tract obstruction: a population-based epidemiological study. *BJOG.* 2012;119(12):1455–1464. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03476.x>.
38. McLeod D.J., Szymanski K.M., Gong E., Granberg C., Reddy P., Sebastião Y., Fuchs M., Gargollo P., Whittam B., VanderBrink B.A.; Pediatric Urology Midwest Alliance (PUMA). Renal replacement therapy and intermittent catheterization risk in posterior urethral valves. *Pediatrics.* 2019;143(3):e20182656. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2656>.
39. Morgagni J.B.. Seats and Causes of Diseases investigated by Anatomy. In: Millar A., Cadell T., eds. Five books, containing a Great Variety of Dissections with Remarks to which are added very accurate and copious indexes of the principal things and Names Therein contained. London: Johnson and payne; 1769. P. 540–556.
40. Morris R.K., Malin G.L., Quinlan-Jones E., Middleton L.J., Hemming K., Burke D., Daniels J.P., Khan K.S., Deeks J., Kilby M.D.; Percutaneous vesicoamniotic shunting in Lower Urinary Tract Obstruction (PLUTO) Collaborative Group. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. *Lancet.* 2013;382(9903):1496–1506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60992-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60992-7).
41. Nasir A.A., Ameh E.A., Abdur-Rahman L.O., Adeniran J.O., Abraham M.K. Posterior urethral valve. *World J Pediatr.* 2011;7(3):205–216. <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0289-1>.
42. Puri P., Höllwarth M.E. Pediatric Surgery: Diagnosis and Management. Springer Science and Business Media; 2009. P. 88.
43. Priti K., Rao K.L., Menon P., Singh N., Mittal B.R., Bhattacharya A., Mitra S.K. Posterior urethral valves: incidence and progress of vesicoureteric reflux after primary fulguration. *Pediatr Surg Int.* 2004;20(2):136–139. <https://doi.org/10.1007/s00383-003-1107-1>.
44. Rickard M., Chua M.E., Zu'bi F., Dos Santos J., Koyle M.A., Lorenzo A.J., Farhat W.A. Comparative outcome analysis of pediatric kidney transplant in posterior urethral valves children with or without pretransplant Mitrofanoff procedure. *Pediatr Transplant.* 2020;24(8):e13798. <https://doi.org/10.1111/petr.13798>.
45. Salih E.M., Abdrabuh A.M., Okasha A.H., Galal H. Temporary vesicostomy in pediatrics: What are the potential predictors of functional and morphological improvement of the upper urinary tract? *J Pediatr Urol.* 2021;17(6):834.e1–834.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2021.09.016>.
46. Shields L.B.E., White J.T., Mohamed A.Z., Peppas D.S., Rosenberg E. Delayed presentation of urethral valves: a diagnosis that should be suspected despite a normal prenatal ultrasound. *Glob Pediatr Health.* 2020;7:2333794X20958918. <https://doi.org/10.1177/2333794X20958918>.
47. Tang L.F., Bi Y.L., Fan Y., Liu Y., Sun Y.B., Wang A.L. Posterior urethral valves with lower urinary tract symptoms: perspective on urodynamics. *J Invest Surg.* 2021;34(10):1066–1071. <https://doi.org/10.1080/08941939.2020.1749328>.
48. Tolmatschew N. A case of Semilunaren flaps of the urethra and vergrösserter vesicula prostatica. *Archiv Path Anat.* 1870;11:348.
49. Vanderheyden T., Kumar S., Fisk N.M. Fetal renal impairment. *Semin Neonatol.* 2003;8(4):279–289. [https://doi.org/10.1016/S1084-2756\(03\)00022-8](https://doi.org/10.1016/S1084-2756(03)00022-8).
50. Vasconcelos M.A., Simões E Silva A.C., Dias C.S., Gomes I.R., Carvalho R.A., Figueiredo S.V., Dumont T.R., Oliveira M.C.L., Pinheiro S.V., Mak R.H., Oliveira E.A. Posterior urethral valves: comparison of clinical outcomes between postnatal and antenatal cohorts. *J Pediatr Urol.* 2019;15(2):167.e1–167.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.11.005>.
51. Vinit N., Gueneuc A., Bessières B., Dreux S., Heidet L., Salomon R., Lapillonne A., De Bernardis G., Salomon L.J., Stirnemann J.J., Blanc T., Ville Y. Fetal cystoscopy and vesicoamniotic shunting in lower urinary tract obstruction: long-term outcome and current technical limitations. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(1):74–83. <https://doi.org/10.1159/000500569>.
52. Weaver D.J. Jr, Somers M.J.G., Martz K., Mitsnefes M.M. Clinical outcomes and survival in pediatric patients initiating chronic dialysis: a report of the NAPRTCS registry. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(12):2319–2330. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3759-4>.
53. Wu C.Q., Traore E.J., Patil D., Blum E., Cerwinka W., Elmore J., Kirsch A.J., Scherz H., Smith E.A. Role of a preoperative catheter regimen in achieving early primary endoscopic valve ablation in neonates with posterior urethral valves. *J Urol.* 2021;205(6):1792–1797. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001591>.
54. Young H.H., Frontz W.A., Baldwin J.C. Congenital obstruction of the posterior urethra. *J Urol.* 3: 289–365, 1919. *J Urol.* 2002;167(1):265–267; discussion 268.

ОБ АВТОРАХ

* **Кирилл Игоревич Пелих**, младший научный сотрудник НИЛ хирургии врожденной и наследственной патологии института перинатологии и педиатрии, ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России; адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; врач — детский хирург, детский уролог-андролог хирургического отделения, СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 22»; адрес: Россия, 196657, Санкт-Петербург, г. Колпино, Заводской пр., д. 1; ORCID: 0000-0001-8064-1315; eLibrary SPIN: 1010-3851; e-mail: dr.pelikh@yandex.ru

Евгения Александровна Кашина, младший научный сотрудник НИЛ хирургии врожденной и наследственной патологии института перинатологии и педиатрии, ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; аспирант кафедры детской хирургии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5435-8487; eLibrary SPIN: 4818-9170; e-mail: kashina_ea@almazovcentre.ru

Илья Маркович Каганцов, д-р мед. наук, профессор, руководитель НИЛ хирургии врожденной и наследственной патологии института перинатологии и педиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; врач детский уролог-андролог СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 22», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-3957-1615; eLibrary SPIN: 7936-8722; e-mail: ilkagan@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

AUTHORS' INFO

* **Kirill I. Pelikh**, Junior Researcher at the Institute of Surgery of Congenital and Hereditary Pathology of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Research Medical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia; Pediatric surgeon, pediatric urologist-andrologist of the Surgical Department, Saint Petersburg State Medical Institution "Children's City Hospital No. 22"; address: 1 Zavodskoy ave., Saint Petersburg, Kolpino, 196657, Russia; ORCID: 0000-0001-8064-1315; eLibrary SPIN: 1010-3851; e-mail: dr.pelikh@yandex.ru

Evgeniya A. Kashina, Junior Researcher at the Institute of Surgery of Congenital and Hereditary Pathology of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Research Medical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Postgraduate student of the Department of Pediatric Surgery of the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5435-8487; eLibrary SPIN: 4818-9170; e-mail: kashina_ea@almazovcentre.ru

Ilya M. Kagantsov, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor; Head of the Research Institute of Surgery of Congenital and Hereditary Pathology, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Professor of the Department of Pediatric Surgery of the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Pediatric urologist-andrologist of Saint Petersburg State Medical Institution "Children's City Hospital No. 22", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-3957-1615; eLibrary SPIN: 7936-8722; e-mail: ilkagan@rambler.ru

Гепатобилиарный и панкреатический аскаридоз. Клинический случай рецидивирующего панкреатита паразитарного происхождения у ребенка

С.Н. Дроздова, М.Е. Балакина, Е.А. Корниенко, Е.Л. Моисейкова

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

РЕЗЮМЕ

Гепатобилиарный и панкреатический аскаридоз (ГПА) — редкое осложнение инвазии *Ascaris lumbricoides*, одного из самых распространенных гельминтов в мире. В Российской Федерации аскаридоз является вторым по распространенности паразитарным заболеванием, а в группе риска — дети. Однако ГПА как причина хронического панкреатита в педиатрии встречается крайне редко, а общая заболеваемость хроническим панкреатитом среди детей составляет всего около 0,5–1 случая на 100 тысяч, что создает значительные диагностические трудности и приводит к длительному безуспешному лечению. В статье описан клинический случай рецидивирующего хронического панкреатита у девочки 6 лет. На протяжении нескольких лет пациентка неоднократно госпитализировалась с картиной острого билиарнозависимого панкреатита. При обследовании были исключены желчнокаменная болезнь, аномалии развития протоков, аутоиммунный и наследственный панкреатит. В ходе диагностики была выполнена тонкоигольная биопсия поджелудочной железы под эндосонографическим контролем. Цитологическое исследование пунктата выявило картину, не исключавшую паразитарное поражение. Несмотря на отрицательные серологические тесты на аскаридоз, ключевыми находками стали эозинофилия и эндосонографическая картина скопления цилиндрических кальцинатов в терминальном отделе вирсунгова протока, интерпретированная как результат кальцификации погибшего гельминта. Данное наблюдение подчеркивает, что при идиопатическом рецидивирующем панкреатите у детей необходимо учитывать вероятность перенесенной паразитарной инвазии. Комплексный поиск должен включать не только серологическое, но и морфологическое исследование, а также высокоразрешающие методы визуализации протоковой системы.

Ключевые слова: аскаридоз, гепатобилиарный и панкреатический аскаридоз, рецидивирующий панкреатит

Как цитировать

Дроздова С.Н., Балакина М.Е., Корниенко Е.А., Моисейкова Е.Л. Гепатобилиарный и панкреатический аскаридоз. Клинический случай рецидивирующего панкреатита паразитарного происхождения у ребенка. *Педиатр*. 2025;16(5):111–118. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.16.60.011>.

<https://doi.org/10.56871/PED.2025.16.60.011>

UDC 616.995.132.8+616.361-002+616.37-002-039.35

Hepatobiliary and pancreatic ascariasis. A clinical case of recurrent pancreatitis of parasitic origin in a child

Svetlana N. Drozdova, Maria E. Balakina, Elena A. Kornienko, Ekaterina L. Moiseikova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Hepatobiliary and pancreatic ascariasis (HPA) is a rare complication of *Ascaris lumbricoides* infection, one of the most common helminths worldwide. In the Russian Federation, ascariasis is the second most prevalent parasitic disease, and children are the primary risk group. However, HPA as a cause of chronic pancreatitis in pediatrics is extremely rare, with the overall incidence of chronic pancreatitis among children being only about 0.5–1 case per 100,000. This rarity creates significant diagnostic challenges and leads to prolonged unsuccessful treatment. The article describes a clinical case of recurrent chronic pancreatitis in a 6-year-old girl. Over several years, the patient was repeatedly hospitalized with acute biliary pancreatitis. The examination ruled out cholelithiasis, ductal anomalies, and autoimmune or hereditary pancreatitis. During the diagnostic workup, an endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the pancreas was performed; cytological examination of the aspirate revealed findings consistent with possible parasitic infestation. Despite negative serological tests for ascariasis, key findings included eosinophilia and an endosonographic image of a cluster of cylindrical calcifications in the terminal part of the Wirsung's duct, interpreted as a result of calcification of a dead helminth. This case underscores that in children with idiopathic recurrent pancreatitis, the possibility of a past parasitic infection must be considered. A comprehensive diagnostic approach should include not only serology but also morphological examination and high-resolution imaging of the ductal system.

Keywords: ascariasis, hepatobiliary and pancreatic ascariasis, recurrent pancreatitis

To cite this article

Drozdova S.N., Balakina M.E., Kornienko E.A., Moiseikova E.L. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis. A clinical case of recurrent pancreatitis of parasitic origin in a child. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(5):111–118. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.16.60.011>.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире аскаридозом заражено более 1,4 млрд человек. Дети дошкольного и школьного возраста составляют большинство из них. Ежегодно до 20 тыс. человек погибают от аскаридоза и его осложнений. В России аскаридоз является вторым по распространенности гельминтозом после энтеробиоза. В США инфицировано около 4 млн человек, большинство инфицированных — иммигранты из развивающихся стран. Аскаридоз распространен повсеместно на индийском субконтиненте, в Китае, на Африканском континенте и в Латинской Америке [3, 6]. Наибольшая распространенность аскаридоза регистрируется в развивающихся странах с плохими санитарно-эпидемиологическими условиями. Достаточно обширен список заболеваний, причиной которых может стать аскаридоз. Это белково-калорическая недостаточность, полигиповитаминоз, пневмония, синдром Леффлера, токсико-аллергические реакции, синусит, фронтит, инвагинация кишечника, аппендицит, кишечная непроходимость, менингизм и гепатобилиарный и панкреатический аскаридоз (ГПА) [4, 5]. Эндемичными по аскаридозу, и в частности по ГПА, являются Кашмир, Индия и Колумбия, Саудовская Аравия, Сирия, Филиппины и Южная Африка. Спорадические случаи ГПА описаны в Италии, Испании, Швейцарии и Литве [6, 10, 11, 14]. ГПА вызывает нематода *Ascaris lumbricoides* — один из самых распространенных кишечных паразитов в мире. Его клинические проявления включают желчную колику, холангит, холецистит, острый панкреатит и, редко, абсцесс печени. Сообщалось также о желчном перитоните [6]. Чаще ГПА встречается у взрослых пациентов и беременных женщин, у детей — значительно реже, что обусловлено меньшими размерами протоков и дуоденального сосочка [6].

Зарегистрированы случаи аскаридоза у жителей Америки, Азии и Европы в результате заражения другим видом нематод из рода *Ascaris* — *A. suum*. Поскольку практически невозможно отличить микроскопически яйца этих двух видов, а взрослые особи похожи, частота инфицирования *A. suum* остается неизвестной. В случае *A. suum* заражение человека может происходить от свиней при использовании свиных фекалий в качестве удобрений [11].

Единственный хозяин *Ascaris lumbricoides* — человек. С калом зараженного человека во внешнюю среду выделяются незрелые яйца, в которых при благоприятных условиях созревают личинки. Созревание яиц проходит при температуре не ниже 12 °С, влажности почвы не ниже 8% и свободном доступе кислорода. Механизм заражения человека — попадание яиц с частицами почвы в рот. Факторы передачи: загрязненная вода, грязные руки и продукты питания (непромытые ягоды, листовые овощи и корнеплоды). Это обуславливает наибольшую распространенность аскаридоза у детей дошкольного возраста, у лиц, проживающих в неблагоприятных санитарно-эпидемиологических условиях, у сельских жителей. Описан случай трансплацентарной миграции личинок от матери к плоду [11]. Яйца гельминтов

могут сохраняться в почве до 10 лет, а в пресных водоемах — до одного года. В умеренном климате яйца аскарид выдерживают морозы до –25 °С, а пик заболеваемости длится с апреля по октябрь. В теплом и влажном климате встречаемость остается высокой круглый год. Проглоченные яйца аскарид попадают в тонкую кишку человека, где из них выходят личинки и внедряются в стенку кишки, проникают в сосуды и мигрируют через печень в нижнюю полую вену. Через правые отделы сердца личинки забрасываются кровотоком в легочные сосуды и выходят в паренхиму легких. В легочной ткани формируются эозинофильные инфильтраты. Здесь они растут, линяют и спустя 14 дней по эпителию альвеол и бронхиол, мелких и крупных бронхов поднимаются до ротоглотки и со слюной заглатываются. Попадая снова в тонкую кишку, они 70–75 суток растут и превращаются в самцов и самок [2, 4, 14].

В патогенезе аскаридоза есть несколько ключевых аспектов: механическое воздействие личинок на ткани и кровеносные сосуды, активация местного воспаления, сенсибилизация организма хозяина продуктами жизнедеятельности паразита, потребление питательных веществ хозяина и развитие гиповитаминоза, нарушение процесса пищеварения ввиду уменьшения площади переваривания пищи, нарушения пассажа пищевого комка, линька и распад погибших червей. В подавляющем большинстве случаев иммунитет формируется кратковременный, нестойкий, не препятствующий повторному заражению [2, 6].

Для аскарид характерен половой диморфизм. Размеры самцов достигают 15 см в длину и 4 мм в диаметре, их задний конец тела изогнут. Живые черви розовые, молочно-белыми они становятся, когда погибают. Самки аскарид могут достигать 30 см в длину и 6 мм в ширину. Продолжительность жизни взрослой аскариды составляет около одного года. За сутки зрелая самка откладывает до 200–245 тыс. яиц [2, 3, 6].

ГПА развивается при заползании аскариды через отверстие большого дуоденального сосочка в общий желчный проток и создает механическое препятствие для оттока желчи и панкреатического сока. Зачастую пациенты с ГПА проходят длительный путь от дебюта заболевания в виде острого панкреатита до верификации инвазии и устранения причины рецидивирующего панкреатита. Трудность диагностики состоит в том, что червь может мигрировать из протоковой системы обратно в кишку и быть длительное время незамеченным с помощью средств визуализации. Взрослый червь способен закупоривать как общий желчный проток, так и панкреатический. Кроме того, движения червя вызывают выраженный спазм сфинктера Одди и нарушение моторики. Попадая в желчный проток и перемещаясь вверх, аскариды вызывают обструктивный холецистит, холангит и механическую желтуху. Червь может мигрировать в печеночные протоки, причем чаще в левые. Описаны случаи гнойного холангита и абсцесса печени у таких пациентов. В панкреатические протоки аскариды проникают значительно реже. Исследователи полагают, что червь может

оставаться живым в желчных путях около 10 дней. По истечении этого срока паразита следует считать мертвым. Погибшие аскариды также представляют собой опасность — они являются субстратом для образования конкрементов в протоковой системе. Развитию локального воспаления и образованию конкрементов также способствуют кишечные микроорганизмы, которые вместе с аскаридами попадают в желчевыводящие протоки [6, 8].

Клинические формы ГПА включают желчную колику, острый холангит, некалькулезный холецистит, абсцесс печени, острый панкреатит, рецидивирующий гнойный холангит [6, 7, 10]. Пациенты могут предъявлять жалобы на тошноту и рвоту, боль в правом подреберье, озноб. Может наблюдаться лихорадка, желтуха, гепатомегалия, гиперферментемия (повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы), лейкоцитоз, гипербилирубинемия. При развитии острого панкреатита возникают опоясывающие боли, иррадиирующие в спину, повышение амилазы и липазы в крови. Описаны летальные случаи некротического и геморрагического панкреатита в результате инвазии аскарид. У большинства пациентов с паразитарной инвазией отмечается эозинофилия. При сборе анамнеза следует обращать внимание на посещение пациентом эндемичных регионов, употребление непромытых ягод или овощей, появление неспецифических симптомов, таких как снижение веса, слабость и быстрая утомляемость, нарушения стула. У пациентов с сопутствующей аллергической патологией паразитарная инвазия может провоцировать обострение основного заболевания [3, 6, 10, 14].

Наиболее информативным методом диагностики ГПА на данный момент считается эндоскопическая ультрасонография [6]. Но и она дает до 30% ложноотрицательных результатов. Ультрасонографическая картина представлена одиночными или множественными линейными гиперэхогенными структурами без акустической тени в панкреатическом протоке или общем желчном протоке с центральной гипоехогенной трубкой, представляющей пищеварительный канал червя. Можно также увидеть движения червей внутри протока, так называемый феномен четырех линий. Важным аспектом является то, что эндоскопическая ультрасонография позволяет сразу же провести лечебные мероприятия по удалению червей. По мнению ряда исследователей, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) уступает по точности диагностики ГПА в случае инвазии холедоха, желчного пузыря и печеночных желчных протоков. Противоположная ситуация возникает, когда речь идет об инвазии панкреатических протоков. В таком случае явное преимущество имеет ЭРХПГ, где червь визуализируется как гладкий длинный дефект наполнения. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) также рассматривается как высокоточный метод, но не дает возможности сразу же провести лечебные мероприятия в случае обнаружения паразита. Для динамического наблю-

дения пациентов и контроля эффективности терапии предпочтительно отдается ультразвуковым методам [6, 12].

Терапия ГПА включает противопаразитарные препараты, спазмолитики, анальгетики и антибактериальные препараты широкого спектра действия. Препаратом выбора среди противопаразитарных считается альбендазол, эффективность которого повышается при одновременном приеме с жирной пищей. Применяются также мебендазол и пирантел. Мебендазол метаболизируется в печени до неактивного метаболита и оказывает недостаточный эффект на гельминтов в желчном пузыре и протоках [3, 4, 8]. Спорным остается момент, можно ли проводить противогельминтную терапию во время нахождения червя в протоках. Описаны попытки ведения пациентов консервативно без противопаразитарной терапии, чтобы предотвратить гибель червя в протоковой системе [13]. Важно также понимать, что применяемые противогельминтные препараты не действуют на личиночную стадию. Даже легкие случаи заражения аскаридами следует лечить, чтобы предотвратить осложнения, вызванные миграцией паразитов, однако во время активной миграции через легкие медикаментозная терапия не показана из-за повышенного риска пневмонита. Не следует проводить инстилляции растворов противопаразитарных препаратов в желчевыводящие пути во избежание распада червя и прогрессирования воспаления [9]. Нет единой тактики ведения пациентов с ГПА. Одни авторы считают, что эндотерапия при ГПА показана, если у пациентов продолжают наблюдаться симптомы на фоне медикаментозной терапии или когда черви не выходят из просвета протока в течение трех недель либо погибают в протоках [6, 14]. Другие авторы считают, что проводить эндоскопическую терапию следует сразу при обнаружении гельминтов в желчном пузыре или в протоках [8]. Ряд авторов предлагает выжидательную тактику в течение 72 часов с начала консервативного лечения. Если по истечении этого срока сохраняются клинические проявления и ультрасонографическая картина ГПА, то следует провести ЭРХПГ с лечебной целью. Сфинктеротомия может способствовать повторной миграции червей в желчные пути. По этой причине предпочтительнее баллонная дилатация сфинктера Одди. Червей следует извлекать полностью, поскольку остатки могут привести к образованию камней. Удаление червей обычно связано с быстрым облегчением клинических симптомов [9]. В случае неэффективности эндоскопического метода показано хирургическое лечение пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка, 6 лет, с пищевой аллергией в анамнезе поступила в стационар с жалобами на интенсивные боли в животе, тошноту и многократную рвоту. Лабораторно выявлены повышение АЛТ до 658 Ед/л, АСТ до 760 Ед/л, общего билирубина до 33 мкмоль/л и амилазы крови до 1566 Ед/л. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости выявлено: расширение внутрипеченочных протоков и холедоха до 9 мм, конкре-

мент до 8 мм в области слияния холедоха с панкреатическим протоком, расширение желчного пузыря и его стенок, увеличение поджелудочной железы за счет головки до 35 мм. Выполнена МРХПГ: признаки сужения в области устья и расширение холедоха на всем протяжении. Установлен диагноз: Острый билиарный панкреатохолецистит, Жёлчнокаменная болезнь. Лечение проводилось в условиях стационара антибактериальными препаратами, спазмолитиками и H₂-гистаминоблокаторами, проводилась также инфузионная терапия. На амбулаторном этапе лечения пациентка получала ферментные препараты и урсодезоксихолиевую кислоту курсами. Сохранялось повышение амилазы до 2–3 норм длительно.

Через год случился рецидив, девочка поступила с приступообразной болью в животе и многократной рвотой, повышением амилазы крови до 5000 Ед/л, АЛТ и АСТ до 250 Ед/л. Билирубин нарастал волнообразно до 180 мкмоль/л. По результатам МСКТ органов брюшной полости: увеличение головки поджелудочной железы, расширение общего панкреатического протока до 11 мм, доле-вых протоков до 7 мм, кистозная трансформация желчного пузыря. После проведенного лечения в течение 2 лет рецидивов не наблюдалось, проводилось диспансерное наблюдение. Лабораторно отмечалось периодическое повышение амилазы крови до двух норм. Пациентка соблюдала строгую диету с ограничением жиров, получала ферменты и урсодезоксихолиевую кислоту.

Третий приступ панкреатита случился в 9 лет. Девочка поступила с острой болью в животе и повышением амилазы до 1186 Ед/л. По данным МСКТ увеличение и диффузные изменения головки поджелудочной железы. Холестероз желчного пузыря (рис. 1). Было принято решение о проведении хирургического лечения. Выполнено удаление кисты общего желчного протока, холедохоюноанастомоз по Ру. В послеоперационном периоде отмечались явления панкреатита, в остальном — без особенностей. В ходе контрольного обследования в позднем послеоперационном периоде

выявлены расширения внутрипеченочных протоков, но в динамике меньше. Расширение вирсунгова и санториниева протоков по данным МРХПГ.

Через 1,5 года после проведенного оперативного лечения пациентка поступила вновь с обострением панкреатита. Выявлено повышение панкреатической амилазы крови до 2000 Ед/л. По тяжести состояния пациентка находилась в отделении реанимации, получала инфузионную терапию, октреотид, амикацин, метрогил, спазмолитики, анальгетики, на фоне чего уровень амилазы снизился. Наблюдалось также повышение липазы крови от 886 Ед/л. Отмечалась эозинофилия крови. По МСКТ органов брюшной полости выявлено увеличение и кальцинат головки поджелудочной железы, расширение желчных протоков и протоков поджелудочной железы, выпот в брюшную полость между

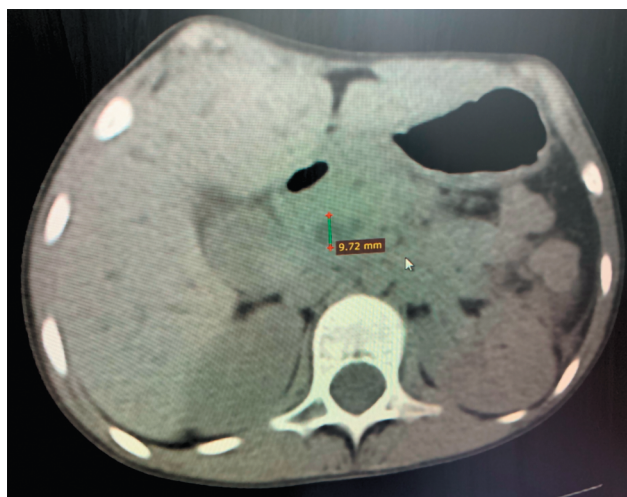


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости. Увеличение и диффузные изменения головки поджелудочной железы. Холестероз желчного пузыря, кистозная трансформация холедоха

Fig. 1. Abdominal CT scan. Enlargement and diffuse changes of the pancreatic head. Gallbladder cholesterosis, cystic transformation of the common bile duct

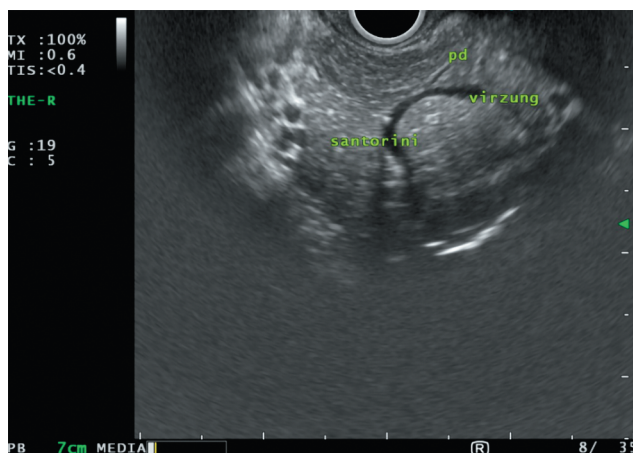


Рис. 2. Эндосонографические признаки конкрементов терминального отдела вирсунгова протока (гиперэхогенные включения до 5–7 мм на протяжении около 1,5 см, с четкой акустической тенью), панкреатической гипертензии

Fig. 2. Endosonographic signs of calculi in the terminal part of the Wirsung's duct (hyperechoic inclusions measuring 5–7 mm extending for approximately 1.5 cm, with a distinct acoustic shadow) and pancreatic hypertension

петлями тонкой кишки. При проведении МРХПГ выявлено расширение вирсунгова и санториниева протоков, неравномерность диаметра внутрипеченочных протоков. Эндосонаографически обнаружены конкременты терминального отдела вирсунгова протока и панкреатическая гипертензия (рис. 2). Во время эндоскопической ультрасонографии проведена тонкоигольная биопсия поджелудочной железы.

Цитологическое исследование пунктата ткани поджелудочной железы: материал представлен преимущественно плотноватой белковой субстанцией, микрокальцинатами, элементами крови, немногочисленными клетками эпителия с пролиферацией без митотической активности. Данных за опухолевое поражение в исследуемом материале не выявлено. Подобная картина не исключала паразитарного поражения. Иммуноферментный анализ крови на антитела к аскаридам, лямблиям, анизакидам, токсокарам были отрицательными. Обращало на себя внимание повышение уровня IgG4 в крови, что требовало дополнительного обследования для дифференциальной диагностики между обструктивным и аутоиммунным панкреатитом.

В дальнейшем были проведены контрольные плановые обследования. Эндосонаографически выявлено скопление кальцинатов цилиндрической формы с четкой акустической тенью в терминальном отделе вирсунгова протока, блокирующих проток (рис. 3). Выполнена аспирационная биопсия ткани головки поджелудочной железы с последующим проведением иммуногистохимического исследования препарата. Данных за атипичию и активное воспаление не обнаружено. Иммуногистохимических признаков аутоиммунного панкреатита не обнаружено. Поскольку причины обструкции и хронического панкреатита (желчнокаменная болезнь, аутоиммунный панкреатит, опухоль) были исключены, по совокупности клинко-анамнестических данных, течению заболевания с формированием скопления кальцинатов цилиндрической формы в вирсунговом протоке было

высказано предположение о перенесенном ГПА с гибелью гельминта в протоке и вторичном кальцинозе.

При дальнейшем динамическом наблюдении в течение трех лет обострений панкреатита не отмечалось. Постоянно получает терапию препаратами панкреатических ферментов из расчета 500 ЕД по липазе/кг в сутки. По результатам последней госпитализации в сентябре 2024 года эластаза кала — 284,39 мкг/г, альфа-амилаза мочи — 253 ед/л (норма до 321 ед/л), сывороточная альфа-амилаза — 30,1 ед/л (норма до 80 ед/л). По данным компьютерной томографии брюшной полости сохраняются изменения поджелудочной железы в виде увеличения размеров, неоднородности структуры за счет участков обызвествления в области головки, расширения вирсунгова протока до 3 мм, уплотнения парапанкреатической клетчатки. В динамике отмечается незначительное уменьшение размеров поджелудочной железы. Требуется дальнейшее наблюдение, лабораторный и инструментальный контроль состояния пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложный и нетипичный случай хронического рецидивирующего панкреатита у ребенка, вероятно, паразитарной этиологии. Его диагностической особенностью является сочетание косвенных признаков инвазии с прямым морфологическим подтверждением: на фоне отрицательных серологических тестов и отсутствия визуализации живого паразита ключевое значение имело цитологическое исследование пунктата поджелудочной железы, выявившее признаки паразитарного поражения. Эта находка, наряду с эозинофилией и уникальной эндосонаографической картиной скопления цилиндрических кальцинатов в вирсунговом протоке, позволила интерпретировать процесс как результат гибели и кальцификации аскариды с формированием обтурирующего конкремента. Данный случай наглядно иллюстрирует, что ГПА может протекать под маской идиопатического панкреатита с многолетним торпидным течением и рецидивами даже после хирургической коррекции вторичных осложнений. Наблюдение подчеркивает необходимость активного поиска паразитарного генеза у детей с рецидивирующим панкреатитом неясной этиологии и указывает на высокую диагностическую ценность комбинации эндосонаографии с прицельной морфологической верификацией в выявлении как прямых, так и отдаленных последствий инвазии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в концепцию исследования, сбор, анализ, интерпретацию данных для работы, составление и пересмотр статьи, окончательное утверждение версии для публикации и соглашаются нести ответственность за все аспекты исследования.

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

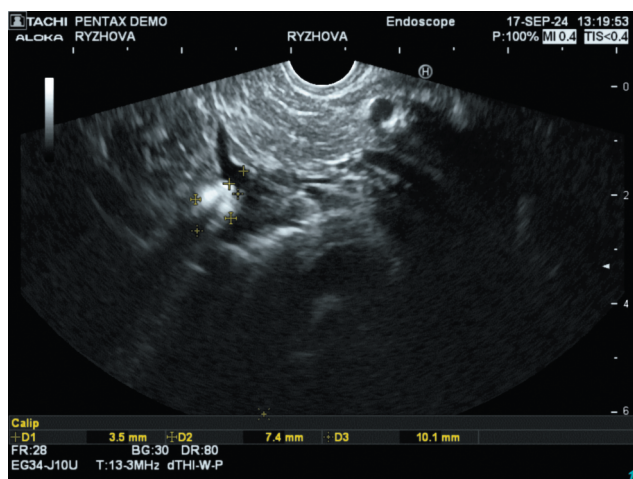


Рис. 3. Эндосонаографические признаки скопления гиперэхогенных конкрементов с четкой акустической тенью в терминальном отделе вирсунгова протока, панкреатической гипертензии

Fig. 3. Endosonographic signs of hyperechoic calculi with a distinct acoustic shadow in the terminal part of the Wirsung's duct, indicating pancreatic hypertension

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis,

interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The author declares that he has no competing interests.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аскаридоз у детей: федеральные клинические рекомендации. Минздрав России. 2021. Доступно по: <https://base.garant.ru/403266690/> (дата обращения: 10.12.2025).
2. Бархатова Н.А., Пешикова М.В., Шлепотина Н.М., Бархатова Е.И., Пешиков О.В. Поражение поджелудочной железы *Ascaris lumbricoides*. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;(7):71–76. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202207171>.
3. Гуца О.А., Безрукова Л.А., Пузырева Л.В. Клинический случай тяжелой формы аскаридоза с осложненным течением в педиатрической практике. *Детские инфекции*. 2019;18(2):63–67. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-2-63-67>.
4. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. А.Б. Ходжаян, С.С. Козлов, М.В. Голубева, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 448 с.
5. de Lima Corvino D.F., Horrall S. Ascariasis. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
6. Khuroo M.S., Rather A.A., Khuroo N.S., Khuroo M.S. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(33):7507–7517. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i33.7507>.
7. Regmi P., Deo K.B., Gautam S., Yogi B.R., Sah B.P., Adhikary S. Ascaris in infected pancreatic necrosis: a case report of an intraoperative surprise. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024;86(11):6798–6800. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002587>.
8. Rokaitė R., Dženkaitis M., Nedzinskaitė M., Kučinskienė R. Biliary ascariasis in a pediatric patient in Lithuania: case report and literature review. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(6):916. <https://doi.org/10.3390/medicina60060916>.
9. Rujeerapaiboon N., Kaewdech A. Massive biliary ascariasis: an unusual cause of acute cholangitis. *BMJ Case Rep*. 2021;14(3):e239784. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-239784>.
10. Samanta R., Debnath P., Sethy P., Mobing H., Modak R. A patient with idiopathic recurrent acute pancreatitis demystified by endoscopic ultrasound. *Cureus*. 2024;16(4):e57758. <https://doi.org/10.7759/cureus.57758>.
11. Schindler-Piontek M., Chaubal N., Dehmani S., Cui X.W., Dong Y., Sharma M., Dietrich C.F. Ascariasis, a review. *Med Ultrason*. 2022;24(3):329–338. <https://doi.org/10.11152/mu-3343>.
12. Somani P., Sharma M. Pancreatic duct ascariasis: Case series. *Endosc Ultrasound*. 2017;6(Suppl 2):S50. <https://doi.org/10.4103/2303-9027.218421>.
13. Temesgen R., Abebe H., Abera Y. Hepatobiliary and pancreatic duct ascariasis: an unusual cause of obstructive jaundice and severe acute cholangitis. *Int Med Case Rep J*. 2022;15:281–286. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S369442>.
14. Zahida K., Joseph P., Balaraju G., Al Kaabi S.R.M., Naushad V.A. Hidden nematode causing recurrent pancreatitis: a case report. *Cureus*. 2020;12(12):e11835. <https://doi.org/10.7759/cureus.11835>.

REFERENCES

1. Ascariasis in children: federal clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. Available at: <https://base.garant.ru/403266690/> (accessed: 10.12.2025).
2. Barkhatova N.A., Peshikova M.V., Shlepotina N.M., Barkhatova E.I., Peshikov O.V. Pancreatic damage by *Ascaris lumbricoides*. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2022;(7):71–76. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202207171>.
3. Gushcha O.A., Bezrukova L.A., Puzyreva L.V. Clinical case of severe ascariasis with a complicated course in pediatric practice. *Children Infections*. 2019;18(2):63–67. (In Russian). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-2-63-67>.
4. Medical parasitology and parasitic diseases: a tutorial. A.B. Khodzhan, S.S. Kozlov, M.V. Golubeva, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 448 p.
5. de Lima Corvino D.F., Horrall S. Ascariasis. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
6. Khuroo M.S., Rather A.A., Khuroo N.S., Khuroo M.S. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(33):7507–7517. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i33.7507>.
7. Regmi P., Deo K.B., Gautam S., Yogi B.R., Sah B.P., Adhikary S. Ascaris in infected pancreatic necrosis: a case report of an intraoperative surprise. *Ann Med*

- Surg (Lond)*. 2024;86(11):6798–6800. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002587>.
8. Rokaitė R., Dženkaitis M., Nedzinskaitė M., Kučinskienė R. Biliary ascariasis in a pediatric patient in Lithuania: case report and literature review. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(6):916. <https://doi.org/10.3390/medicina60060916>.
 9. Rujeerapaiboon N., Kaewdech A. Massive biliary ascariasis: an unusual cause of acute cholangitis. *BMJ Case Rep*. 2021;14(3):e239784. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-239784>.
 10. Samanta R., Debnath P., Sethy P., Mobing H., Modak R. A patient with idiopathic recurrent acute pancreatitis demystified by endoscopic ultrasound. *Cureus*. 2024;16(4):e57758. <https://doi.org/10.7759/cureus.57758>.
 11. Schindler-Piontek M., Chaubal N., Dehmani S., Cui X.W., Dong Y., Sharma M., Dietrich C.F. Ascariasis, a review. *Med Ultrason*. 2022;24(3):329–338. <https://doi.org/10.11152/mu-3343>.
 12. Somani P., Sharma M. Pancreatic duct ascariasis: Case series. *Endosc Ultrasound*. 2017;6(Suppl 2):S50. <https://doi.org/10.4103/2303-9027.218421>.
 13. Temesgen R., Abebe H., Abera Y. Hepatobiliary and pancreatic duct ascariasis: an unusual cause of obstructive jaundice and severe acute cholangitis. *Int Med Case Rep J*. 2022;15:281–286. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S369442>.
 14. Zahida K., Joseph P., Balaraju G., Al Kaabi S.R.M., Naushad V.A. Hidden nematode causing recurrent pancreatitis: a case report. *Cureus*. 2020;12(12):e11835. <https://doi.org/10.7759/cureus.11835>.

ОБ АВТОРАХ

* **Светлана Николаевна Дроздова**, канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 192100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0009-0009-2163-4778; eLibrary SPIN: 9129-4393; e-mail: s.drozdova@mail.ru

Мария Евгеньевна Балакина, ординатор кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-3334-5561; eLibrary SPIN: 1290-8309; e-mail: mariaevgenevab@yandex.ru

Елена Александровна Корниенко, д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-2743-1460; eLibrary SPIN: 5120-9007; e-mail: elenkorienk@yandex.ru

Екатерина Леонидовна Моисейкова, канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0000-5043-8965; eLibrary SPIN: 6581-9294; e-mail: igumenjva@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Svetlana N. Drozdova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics them. Professor I.M. Vorontsov AF and CPE, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0009-0009-2163-4778; eLibrary SPIN: 9129-4393; e-mail: s.drozdova@mail.ru

Maria E. Balakina, Resident doctor, Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov AF and CPE, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-3334-5561; eLibrary SPIN: 1290-8309; e-mail: mariaevgenevab@yandex.ru

Elena A. Kornienko, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov AF and CPE, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-2743-1460; eLibrary SPIN: 5120-9007; e-mail: elenkorienk@yandex.ru

Ekaterina L. Moiseikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov AF and CPE, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0000-5043-8965; eLibrary SPIN: 6581-9294; e-mail: igumenjva@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

Вильгельм Конрад Рентген: человек, который увидел невидимое. К 180-летию со дня рождения и 130-летию открытия рентгеновских лучей

И.П. Мавиди, К.Т. Абдулагаева, Д.И. Василевский, В.М. Лазарев

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена жизни и научному подвигу Вильгельма Конрада Рентгена (1845–1923), выдающегося физика-экспериментатора и первооткрывателя X-лучей, которые стали одним из величайших достижений мировой науки. В работе прослеживается путь Рентгена — от несправедливого изгнания из школы и трудностей раннего образования до руководства крупнейшими физическими институтами Германии, где он сформировался как ученый, определивший направление развития экспериментальной физики на десятилетия вперед.

Особое внимание уделено обстоятельствам открытия в ноябре 1895 года нового типа излучения, способного проникать сквозь непрозрачные материалы и впервые в истории позволившего увидеть внутреннее строение человеческого организма без операции. Подробно рассматриваются экспериментальные поиски Рентгена, его многодневная работа в изоляции, стремление проверить каждую гипотезу и установить природу лучей, которые на тот момент не имели аналогов в науке.

Отмечается принципиальная позиция ученого, категорически отказавшегося патентовать свое открытие, поскольку он считал, что подобное излучение должно служить всему человечеству. Его решение открыло путь к стремительному развитию медицинской диагностики и спасло миллионы жизней по всему миру.

Материал позволяет увидеть в Рентгене не только гениального экспериментатора, но и человека высочайших моральных принципов, для которого научная истина и общественное благо стояли выше личной выгоды. Его наследие, олицетворяющее соединение таланта, упорства и этики, продолжает определять развитие медицины и физики и сегодня.

Ключевые слова: Вильгельм Рентген, открытие рентгеновских лучей, история науки, Нобелевская премия по физике, рентгеновский снимок, научная этика, биография ученого

Как цитировать

Мавиди И.П., Абдулагаева К.Т., Василевский Д.И., Лазарев В.М. Вильгельм Конрад Рентген: человек, который увидел невидимое. К 180-летию со дня рождения и 130-летию открытия рентгеновских лучей. *Педиатр*. 2025;16(5):119–126. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.32.63.012>.

Wilhelm Conrad Röntgen: the man who saw the invisible. On the 180th anniversary of his birth and the 130th anniversary of the discovery of X-rays

Inna P. Mavidi, Karina T. Abdulagaeva, Dmitriy I. Vasilevsky, Vadim M. Lazarev

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article explores the life and scientific achievement of Wilhelm Conrad Röntgen (1845–1923), the outstanding experimental physicist who discovered X-rays and transformed the course of modern science and medicine. It traces Röntgen's path from his unjust expulsion from school and the difficulties of his early education to his later leadership of major physics institutions in Germany, where he developed into a scientist whose work shaped experimental physics for decades to come.

Particular attention is devoted to the circumstances of his November 1895 discovery of a new type of radiation capable of penetrating opaque materials and revealing the internal structure of the human body without surgical intervention. The article highlights Röntgen's meticulous experimental approach, his long days and nights of isolated work, and his determination to investigate every hypothesis in order to understand the nature of the mysterious rays that had no precedent in science.

A central theme is Röntgen's principled decision to refuse a patent for his discovery. Believing that such knowledge must serve humanity, he deliberately made the new radiation freely available, enabling its rapid adoption in medical diagnostics and ultimately saving millions of lives.

The material presents Röntgen not only as a brilliant experimenter but also as a man of exceptional moral integrity, for whom scientific truth and public good outweighed personal benefit. His legacy — an embodiment of talent, perseverance, and ethical conviction — continues to define the development of physics and medicine to this day.

Keywords: Wilhelm Röntgen, discovery of X-rays, history of science, Nobel Prize in Physics, cathode rays, X-ray image, scientific ethics, biography of a scientist

To cite this article

Mavidi I.P., Abdulagaeva K.T., Vasilevsky D.I., Lazarev V.M. Wilhelm Conrad Röntgen: the man who saw the invisible. On the 180th anniversary of his birth and the 130th anniversary of the discovery of X-rays. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(5):119–126. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.32.63.012>.

Гениальность может оказаться лишь мимолетным шансом.
Только работа и воля могут дать ей жизнь и обратить ее в славу.

Альбер Камю

Во все времена рождаются люди, способные смотреть на мир иначе — под особым углом, видеть то, что скрыто от других, проливать свет на то, что еще во мраке. Именно они способствуют прогрессу, благодаря им человечество стало цивилизацией, а наука с каждым годом делает новые шаги вперед. Кажется, что сама судьба ведет таких людей: каждая встреча, каждое событие складываются в путь, ведущий к великому открытию (рис. 1).

Именно такой человек родился 27 марта 1845 года в маленьком городе Леннеп у Фридриха Конрада Рентгена и Шарлоты Констанции. Мальчика назвали Вильгельм Конрад. Мать происходила из старинной семьи Фровейн, жившей в Голландии, а отец — из уважаемой купеческой династии, чьи корни уходили далеко в земли по берегам Рейна.

В 1848 году грянула Французская революция, отголоски которой докатились и до Пруссии. Отец Рентгена продал семейный дом и перевез семью в Нидерланды. Так трехлетний Вильгельм неожиданно стал голландцем. Но, начав новую жизнь на чужбине, он навсегда сохранил в сердце дом в Леннепе: с особой нежностью и грустью вспоминал каждый его уголок, где прошли самые безмятежные годы детства.

В 1850 году семья Рентгенов поселилась в Апелдорне, в доме, который стал для них символом любви и надежд. На южной стене появилась гравировка с именем пятилетнего Вильгельма. Этот трогательный жест красноречиво говорит о чувствах родителей: они не просто устраивали жилище, а создавали пространство, в котором



Рис. 1. Портрет Вильгельма Конрада Рентгена. 1900 г. (Фотография. Общественное достояние)

Fig. 1. Portrait of Wilhelm Conrad Röntgen. 1900. (Photograph. Public domain)

их единственный и горячо любимый сын сможет вырасти достойным человеком.

В этом доме Вильгельм Рентген провел четырнадцать лет, одновременно учась в школе Мартинуса Германуса ван Доорна. В 1862 году семья переехала в Утрехт. Почти восемнадцатилетний Вильгельм Конрад поселился в доме утрехтского химика, доктора Ганнинга, который преподавал как в университете, так и в технической школе.

В Утрехтскую техническую школу принимали юношей от 14 до 18 лет, готовя из них будущих руководителей фабрик и предприятий. Сначала и для Рентгена виделся вполне предсказуемый путь: продолжить дело семьи и заняться ткацким производством. Но судьба распорядилась иначе. В начале 1865 года его наставник, доктор Ян Ганнинг, был назначен профессором химии в Амстердаме. Для юного Вильгельма это стало переломным моментом: он все отчетливее понимал, что тянется к естественным наукам.

Рентген был способным учеником и легко справлялся с большинством предметов, кроме физики. Ее преподавал Гер Паттерсон, человек, который с самого начала невзлюбил Вильгельма, и взаимность не заставила себя ждать. Окончанием этой истории стало печальное недоразумение: один из одноклассников изобразил на бумаге карикатуру на учителя, но обвинение пало на Рентгена. Он не выдал настоящего виновника и за молчание заплатил высокую цену — в семнадцать лет его исключили из школы [1].

Удар судьбы Вильгельм Рентген выдержал с присущим ему благородством и стойкостью, несмотря на то что отсутствие аттестата было препятствием к поступлению в университет. Отец поддержал сына: «Ничего, в нашей семье в трех поколениях все мужчины были фабрикантами-суконщиками, и ты станешь отличным суконщиком».

Но Рентген решил не сдаваться, его врожденные упорство и целеустремленность взяли верх. Он начал самостоятельно подготовку к экзаменам для поступления в Утрехтский университет. Но по злой иронии судьбы экзамен по математике у него принимал тот самый Гер Паттерсон, который заменял неожиданно заболевшего профессора. И экзамен был провален.

Неудивительно, что после подобных испытаний Рентген всю жизнь относился к экзаменам с оттенком иронии. В 1920 году он писал миссис Бовери, дочери своего друга, биолога Теодора Бовери, чьи идеи предвосхитили современную теорию мутаций: «Студенческие экзамены, как правило, не выявляют подлинных способностей к предмету. К сожалению, они являются необходимым злом. Истинное испытание способностей к профессии происходит лишь в зрелом возрасте».

Но и на этот раз Вильгельм Рентген не сдался: всего через четыре дня после неудачи он записался на философский факультет, куда принимали без строгих требований к аттестату. Однако одной философии ему оказалось мало — слишком сильным было влечение к естественным наукам. И словно по счастливому совпадению в 1865 году в Цюрихе был открыт Политехнический институт, где можно

было поступить без аттестата, лишь сдав экзамены по математике, древнегреческому и латинскому языкам. Рентгена приняли, освободив от языковых испытаний: его исключительные знания в математике покорили экзаменаторов. Так двадцатилетний юноша стал студентом института, который определил его научную судьбу.

Именно в студенческие годы Рентген вместе с товарищами по вечерам собирался в кафе «У зеленого бокала». Там он встретил Бертю Людвиг, дочь владельца заведения. Эта встреча через семь лет завершилась их браком.

Не менее важной оказалось и знакомство с профессором Августом Кундтом. Взяв Рентгена своим помощником в лабораторию, Кундт однажды задал ему вопрос, который оказался судьбоносным: «Что вы на самом деле хотите сделать со своей жизнью?» Этот вопрос заставил Рентгена окончательно определить свой путь в науке.

Не получив точного ответа, профессор посоветовал: «Начните заниматься наукой — никогда не поздно». Кундт был для Рентгена не просто наставником, а настоящим проводником в мир физики. Он сумел привить молодому исследователю любовь к эксперименту, терпение в работе и умение самостоятельно создавать приборы. Именно рядом с Кундтом Рентген почувствовал вкус подлинного научного поиска и окончательно нашел свое призвание — стать физиком-экспериментатором [2].

В 1870 году Август Кундт был назначен в Вюрцбургский университет, куда и пригласил с собой своего верного помощника, молодого Вильгельма Рентгена. Здесь Рентген начал работу над диссертацией, однако декан университета по неизвестным причинам отказался от нее. Эти трудности оказались временными: вскоре Кундта перевели в Имперский университет в Страсбурге, и Рентген, разумеется, последовал за ним. Именно в Страсбурге в 1874 году Рентген получил должность приват-доцента Физического института.

Карьера молодого ученого продолжала развиваться. По рекомендации Генриха Вебера, бывшего профессора академии, Рентгена назначили профессором физики и математики в Сельскохозяйственной академии Хохенхайма. Однако уже в 1876 году он вернулся в Страсбург, чтобы занять должность лектора по физике. Хотя Рентгену приходилось преподавать теоретическую физику, именно страсбургские годы раскрыли его настоящее призвание. Его исследования того времени отличались ясной постановкой задач, изяществом экспериментальной техники и редкой способностью к трезвому и глубокому анализу результатов.

Ученики Рентгена вспоминали, что уже тогда он проявлял особую страсть к эксперименту и больше всего ценил в людях самостоятельность и продуктивность. Именно в этот период он опубликовал ряд значительных работ, принесших ему широкую известность и открывших путь к новой ступени карьеры: в 1879 году Рентгена пригласили на должность ординарного профессора физики в Гиссенский университет.

С этого момента круг знакомств Вильгельма расширился, он познакомился с биологом Георгом Гафки, выдающимся немецким врачом и бактериологом, ближайшим соратником Роберта Коха, и хирургом Рудольфом-Фридрихом Кренляйном, одним из пионеров аппендэктомии в Европе и хирургом, разработавшим и усовершенствовавшим собственную методику резекции желудка. Знакомство со столь выдающимися учеными значительно расширило научный кругозор Рентгена и оказало благотворное влияние на его работу.

Но Рентген никогда не забывал и о семье. Хотя детей у супругов не было, они удочерили племянницу Берты — Жозефину Людвиг. Вильгельм был заботливым мужем и стал для девочки настоящим отцом [3].

В Гиссене он написал немало работ, одна из которых «Об электродинамической силе, вызванной движением диэлектрика, находящегося в однородном электрическом поле». Рентген показал, что свободные заряды, находящиеся на границе раздела электрически поляризованного диэлектрика, т.е. на поверхности изолятора, находящегося в конденсаторе, также соответствуют электрическому току при механическом движении и окружают себя магнитным полем. Для этой цели он заставил диэлектрик вращаться между пластинами заряженного конденсатора и, таким образом, смог экспериментально доказать справедливость первого уравнения Максвелла.

Эта работа вызвала особый интерес у ученых того времени. Людвиг Цендер, научный сотрудник Массачусетского технологического института Рентгена, пишет об этом: «Названное открытие Рентгена было оценено теоретическими учеными, такими как Лоренц, Зоммерфельд и др., почти так же высоко, как и его открытие рентгеновских лучей» [4].

1 октября 1888 года Рентген получил предложение занять кафедру во Вюрцбурге, сменив знаменитого физика Фридриха Кольрауша (1840–1910). Так он вернулся туда, где когда-то начинался его путь. Но теперь Рентген возвращался уже не студентом, а признанным ученым и выдающимся экспериментатором — вершина, на которую он поднялся благодаря своему труду и таланту. В этот период он начал изучать влияние давления на различные свойства жидкостей. На основании аномалии воды (наличие максимальной плотности при 4 °C) ему удалось сделать вывод, что вода состоит из двух различных молекулярных структур: более объемной ледяной структуры и структур меньшего объема, которые образуются только при более высоких температурах.

Вильгельм Рентген был строгим и требовательным наставником и к себе, и к студентам. Он недолюбливал формальные экзамены и предпочитал проверять у учеников подлинную глубину понимания предмета. Такой подход нередко ставил в затруднительное положение тех, кто привык к зубрежке, но не к настоящему осмыслению науки.

Несмотря на свои многочисленные обязанности, Рентген активно вел научную работу. С 1888 по 1894 годы он опубликовал 50 работ, посвященных влиянию давления на

свойства жидкостей. Параллельно его внимание привлекли катодные лучи в газоразрядных трубках. Ученый считал, что это явление изучено недостаточно, и посвятил его исследованию много времени. К концу 1895 года он проводил опыты с модифицированной газоразрядной трубкой, располагавшейся прямо под его квартирой — он не любит тратить время впустую. Тогда он еще не знал, что стоит на пороге своего главного открытия [5].

История науки полна примеров, когда величайшие открытия рождались из случайности. Так было и с Вильгельмом Рентгеном. Вечером 8 ноября 1895 года он уже собирался ужинать с семьей, когда, закрыв шторы и накрыв катодную трубку картоном, по забывчивости не выключил ее. Обернувшись на пороге, он заметил странное сияние: лист бумаги с бариевой солью светился зеленым светом, хотя поблизости не было источника света. Ученый мгновенно понял — перед ним явление неизвестной природы. Рентген вернулся в лабораторию и больше не позволял никому входить: жене он велел лишь приносить еду и оставлять ее за дверью. Он решил докопаться до истины, работая днями и ночами, отдыхая лишь пару часов в день. 50 дней никто не видел ученого, а он экспериментировал с лучами, пропуская их через все предметы, которые находились в лаборатории (рис. 2). «Узнав о существовании нового вида лучей, я, конечно, начал исследовать, что они будут делать. ... Вскоре из тестов выяснилось, что лучи обладают проникающей силой до сих пор неизвестной степени», — писал Вильгельм Рентген [6].

Великий иммунолог Луи Пастер говорил: сдержаться и не объявить об открытии, пока не проверены все гипотезы, — тяжелая задача. Эти слова очень точно описывают

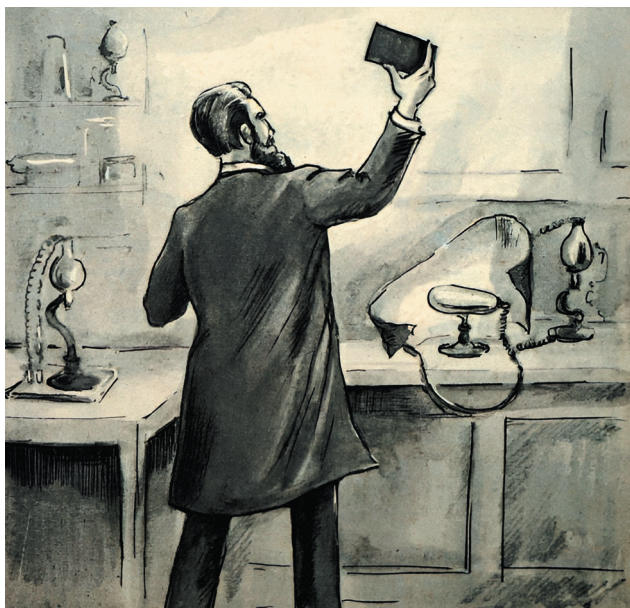


Рис. 2. Художественная иллюстрация: Вильгельм Конрад Рентген в лаборатории во время открытия X-лучей. Конец XIX — начало XX века (общественное достояние)

Fig. 2. Artistic illustration: Wilhelm Conrad Röntgen in his laboratory at the moment of discovering X-rays. Late XIX – early XX century (public domain)



Рис. 3. Первая рентгенограмма — кисть Анны Берты Людвиг с кольцом на безымянном пальце. В.К. Рентген, 8 ноября 1895 года. Физический институт Вюрцбургского университета (общественное достояние)

Fig. 3. The first X-ray image — the hand of Anna Bertha Ludwig with a ring on her ring finger. W.C. Röntgen, 8 November 1895. Physical Institute of the University of Würzburg (public domain)

Вильгельма Рентгена. Погрузившись в изучение загадочных лучей, он работал допоздна, жертвуя сном и здоровьем.

Жена переживала за здоровье мужа, который не видел дневного света много дней. «Сколько это будет длиться?» — спрашивала она его. «Столько, сколько потребуются», — отвечал ей Рентген. Спустя семь недель экспериментов он позвал жену в лабораторию и сделал снимок ее руки. Увидев на пластине изображение собственных костей, Берта вскрикнула от ужаса: «Я видела свою смерть». Это был первый в мире рентгеновский снимок [7].

5 января 1896 года сенсация потрясла читателей венской газеты Die Presse. На первой странице было сообщение, что 8 ноября 1895 года некий профессор Рентген открыл новый тип излучения, способный проникать сквозь непрозрачные материалы и даже позволяющий заглянуть сквозь человеческое тело. Как же это попало в газету? На дискуссионном вечере профессор Франц Экснер (коллега и друг Рентгена) принес специальное издание работы Рентгена, а также фотографию человеческой руки, на которой отчетливо видны кости, суставы и даже кольцо на безымянном пальце (рис. 3).

Вскоре о великом открытии Рентгена узнал весь мир. Все были потрясены, кроме самого ученого, убежденного, что сенсации являются лишь «забавой тщеславия», тогда как истинная наука требует скромности. Он отказался патентовать открытие, заявив: «Мое открытие принадлежит народу!». Значение рентгеновских лучей оказалось огромным: медицина впервые получила возможность заглядывать внутрь человеческого тела без хирургического вмешательства,



Рис. 4. Художественная гравюра: Вильгельм Конрад Рентген демонстрирует применение X-лучей для обследования мальчика. Конец XIX века (общественное достояние)

Fig. 4. Artistic engraving: Wilhelm Conrad Röntgen demonstrating the use of X-rays to examine a young boy. Late XIX century (public domain)

и уже вскоре появились первые рентгенологические лаборатории, в том числе и в России [8].

Поскольку о природе лучей обычные люди абсолютно ничего не знали, произошел очень смешной случай. Однажды Вильгельму Рентгену прислал письмо моряк, который просил ученого прислать ему немного X-лучей, чтобы найти пулю в грудной клетке, на что Рентген ответил: «К сожалению, передача лучей будет затруднительна, но можно поступить проще: пришлите мне свою грудную клетку, я найду пулю и пришлю вам ее обратно» [9].

Рентген категорически отказался от военного применения своего открытия. На предложение использовать лучи в военных целях он ответил самому кайзеру, Вильгельму II: «Непозволительно и бесчеловечно применять в военных целях средство, которое нужно больным людям». По иронии судьбы кайзер упал с лестницы и подвернул ногу, по этой причине ему пришлось согласиться с мнением Рентгена и использовать изобретение в целях медицины.

Вильгельм Рентген был человеком редкого благородства и человечности: все труды он посвящал служению науке и людям, веря, что задача ученого — «делать мир лучше» (рис. 4). Он избегал славы, не любил интервью, почти не выходил из дома, словно стыдясь всеобщего внимания, обрушившегося на него после открытия. В 1900 году Рентген переехал в Мюнхен, где занял кафедру в университете и возглавил Мюнхенский физический институт [10].

В 1901 году Вильгельм Рентген стал первым лауреатом Нобелевской премии по физике. Однако, будучи скромным человеком, отказался от публичной речи и почетных титулов,

поэтому премию ему переслали по почте. «В знак признания необычайно важных заслуг перед наукой, выразившихся в открытии замечательных лучей, названных впоследствии в его честь», — такие слова были в письме комитета по Нобелевской премии.

Отказался он и от почетной должности в академии наук Германии, а чуть позже и от дворянского титула «фон». Когда кто-то из людей называл его доктором фон Рентгеном, ученый возмущенно поправлял: «Поскольку я до сих пор не подавал специального прошения и не намерен таковое подавать, мне не подобает носить приставку «фон»».

Последней остановкой в жизни Вильгельма Конрада Рентгена стал Мюнхен. В 1900 году он возглавил кафедру физики в университете Людвига-Максимилиана. В 1903 году к нему на стажировку приехал молодой русский ученый Абрам Иоффе, вскоре ставший ассистентом Рентгена и одним из немногих близких ему друзей. Их сотрудничество положило начало совместным исследованиям и стало важной страницей в жизни обоих ученых [11].

Первая мировая война тяжело отразилась на судьбе Рентгена. Он пожертвовал все свои сбережения, включая Нобелевскую премию, на нужды страны, жил предельно скромно, ездил в поездах третьим классом. После смерти жены он остался совершенно один.

В 1923 году ученый заболел. Врач, обследовавший его, был поражен скромностью пациента, имя которого знала вся планета. Ирония судьбы заключалась в том, что его диагноз — рак толстой кишки — был поставлен с помощью его собственного открытия, рентгеновских лучей.

10 февраля 1923 года Вильгельм Конрад Рентген ушел из жизни, ни разу не поступившись своими моральными принципами. Его завещание предписывало сжечь научные бумаги, что и было исполнено [12].



Рис. 5. Вильгельм Конрад Рентген. Фотография. Университет Вюрцбурга, конец XIX века. (Архив библиотеки университета Вюрцбурга, общественное достояние)

Fig. 5. Wilhelm Conrad Röntgen. Photograph. University of Würzburg, late XIX century (Würzburg University Library Archives, public domain)

Мир потерял одного из самых трудолюбивых, гениальных и человеческих ученых, чье имя навсегда вписано в историю благодаря открытию, которое изменило ход медицины и судьбу человечества (рис. 5).

Не смотри назад — смотри в лицо жизни,
Не опускай рук.
Подними чело, не внимай столам.
Кто стремится к цели — не отступай,
Не гляди на спины и прошлое.
Смотри в глаза свету, что впереди.

Рихард фон Фолькман. Берлин, 1890 г.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Walter Beier. Wilhelm Conrad Röntgen. Hochschulverlag AG an der ETH Zürich; 1995. 136 p.
2. Полякова П.А., Максимова Ю.А., Полякова Н.П. Вильгельм Конрад Рентген: биография, открытия, интересные факты из жизни. Сборник статей XIX Международной научно-практической студенческой конференции, Петрозаводск, 2020. С. 37–43.
3. Рейнберг С.А. Вильгельм Конрад Рентген. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1939;57(1):3–20.
4. Сушкова Н.В., Субботина В.Г., Емелина И.С. Знаменательные даты в медицине. 125 лет первому рентгенологическому снимку. Сборник статей IV Международной научно-практической конференции. Петрозаводск; 2021. С. 180–185.
5. Шевченко Е.В., Коржуев А.В., Хлопенко Н.А. Рентген, история открытия радиоактивного излучения и применение его в медицине. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014;(3):95–99.

6. Леднев С.А., Разуваева Ю.Ю., Леднева В.С. Нобелевский лауреат Вильгельм Конрад Рентген. *Молодежный инновационный вестник*. 2021;10(52):91–92.
7. Русяева А.В., Кузьменко В.В. Роль Вильгельма Рентгена в истории развития рентгенологии. *Молодой ученый*. 2019;(47):436–438.
8. Муфазалов Ф.Ф., Первозванская Л.И. Вильгельм Конрад Рентген: к 115-летию открытия X-лучей. *Креативная хирургия и онкология*. 2010;(3):65–68.
9. Паскалев Д., Лазарова М. Вильгельм Рентген: история открытия рентгеновских лучей. *Нефрология*. 2008;12(4):96–100.
10. Опимах И.В. Вильгельм Рентген и его X-лучи. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2015;(4):71–75.
11. Борисова У.Д. Рентгеновские лучи: история открытия и применения в медицине. *Молодой ученый*. 2023;(3):28–29.
12. Шевченко Е.В., Коржуев А.В. История обнаружения рентгеновского излучения и его значение в физике и медицине (к 120-летию великого открытия). *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015;132(1):141–145.

REFERENCES

1. Beier W. Wilhelm Conrad Röntgen. Hochschulverlag AG an der ETH Zürich; 1995. 136 p.
2. Polyakova P.A., Maksimova Yu.A., Polyakova N.P. Wilhelm Conrad Röntgen: Biography, Discoveries, and Interesting Facts from His Life. In: Proceedings of the XIX International Scientific and Practical Student Conference, Petrozavodsk, 2020. P. 37–43. (In Russian).
3. Reinberg S.A. Wilhelm Conrad Röntgen. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 1939;57(1):3–20. (In Russian).
4. Sushkova N.V., Subbotina V.G., Emelina I.S. Landmark Dates in Medicine: 125 Years Since the First X-ray Image. In: Proceedings

- of the IV International Scientific and Practical Conference. Petrozavodsk; 2021. p. 180–185. (In Russian).
5. Shevchenko E.V., Korzhuev A.V., Khlopenko N.A. Röntgen, the History of the Discovery of Radioactive Radiation, and Its Use in Medicine. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2014;(3):95–99. (In Russian).
6. Lednev S.A., Razuvaeva Yu.Yu., Ledneva V.S. Nobel Laureate Wilhelm Conrad Röntgen. *Molodezhnyi innovatsionnyi vestnik*. 2021;10(52):91–92. (In Russian).
7. Rusyaeva A.V., Kuz'menko V.V. The Role of Wilhelm Röntgen in the History of Radiology. *Molodoi uchenyi*. 2019;(47):436–438. (In Russian).

8. Mufazalov F.F., Pervozvanskaya L.I. Wilhelm Conrad Röntgen: On the 115th Anniversary of the Discovery of X-rays. *Creative surgery and oncology*. 2010;(3):65–68. (In Russian).
9. Paskalev D., Lazarova M. Wilhelm Röntgen: The History of the Discovery of X-rays. *Nephrology*. 2008;12(4):96–100. (In Russian).
10. Opimakh I.V. Wilhelm Röntgen and His X-rays. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2015;(4):71–75. (In Russian).
11. Borisova U.D. X-rays: History of Discovery and Their Application in Medicine. *Molodoi uchenyi*. 2023;(3):28–29. (In Russian).
12. Shevchenko E.V., Korzhuev A.V. The history of the discovery of X-ray radiation and its significance for physics and medicine (on the 120th anniversary of the great discovery). *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2015;132(1):141–145. (In Russian).

ОБ АВТОРАХ

Инна Павловна Мавиди, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры хирургических болезней стоматологического факультета имени профессора А.М. Ганичкина, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8908-1833; eLibrary SPIN: 3456-1966; e-mail: innamavidi@bk.ru

Карина Тимуровна Абдулагаева, студентка стоматологического факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0009-7599-7742; e-mail: Karina172517@gmail.com

* **Дмитрий Игоревич Василевский**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней стоматологического факультета имени профессора А.М. Ганичкина, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID: 0000-0001-7283-079X; eLibrary SPIN: 7598-6339; e-mail: vasilevsky1969@gmail.com

Вадим Михайлович Лазарев, канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней стоматологического факультета имени профессора А.М. Ганичкина, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-5829-5258; eLibrary SPIN: 5812-1593; e-mail: lazvad1890@mail.ru

AUTHORS' INFO

Inna P. Mavidi, MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery named after Prof. A.M. Ganichkin, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8908-1833; eLibrary SPIN: 3456-1966; e-mail: innamavidi@bk.ru

Karina T. Abdulagayeva, Student of the Faculty of Dentistry, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0009-7599-7742; e-mail: Karina172517@gmail.com

* **Dmitriy I. Vasilevskiy**, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of the Faculty of Dentistry named after Prof. A.M. Ganichkin, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russia; address: 6-8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0001-7283-079X; eLibrary SPIN: 7598-6339; e-mail: vasilevsky1969@gmail.com

Vadim M. Lazarev, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases of the Faculty of Dentistry named after Professor A.M. Ganichkin, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-5829-5258; eLibrary SPIN: 5812-1593; e-mail: lazvad1890@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ. ПРОТЕЗИРОВАНИЕ НЕСЪЁМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

М. Ф. Сухарев, С. Б. Фицев, М. Г. Рожкова



Учебник соответствует программе Министерства здравоохранения Российской Федерации по ортопедической стоматологии, предназначен и будет полезным для преподавателей курсов и стоматологических кафедр, студентов стоматологических факультетов, ординаторов, аспирантов, врачей-стоматологов.

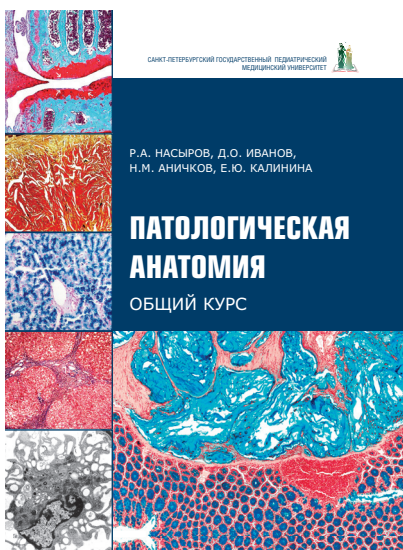
Авторы будут признательны за критические замечания и дополнения.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 464 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877708/>

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. ОБЩИЙ КУРС

Р.А. Насыров, Д.О. Иванов, Н.М. Аничков, Е.Ю. Калинина



В общем курсе патологической анатомии (клинической патоморфологии) рассмотрены вопросы общей патологической анатомии: методы исследования в патоморфологии, повреждение и гибель клеток и тканей, в том числе старение; нарушения кровообращения и иных сред организма, воспаление, репарация и регенерация, заживление ран, иммунная патология, адаптация, патология роста клеток и их дифференцировки, опухоли, генетические заболевания, учение о диагнозе в патологической анатомии, патология и факторы окружающей среды, патология, вызванная питанием, констатация смерти и др.

Учебник рассчитан на студентов-медиков всех факультетов, а также на врачей, интересующихся вопросами общей патологической анатомии.

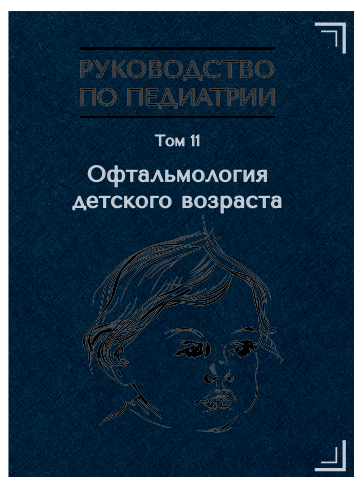
Твердый переплет, цветные иллюстрации, 280 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777658/>

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

Руководство по педиатрии. ОФТАЛЬМОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Редакционная коллегия тома: Д.О. Иванов, В.В. Бржеский



Том 11 «Руководства по педиатрии» отражает современный уровень развития офтальмологии детского возраста. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний глаз у детей. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям.

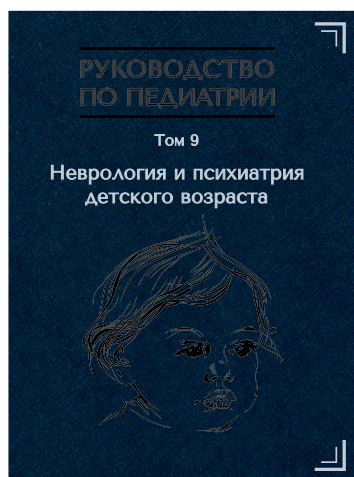
Издание предназначено офтальмологам, педиатрам и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 344 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877706/>

Руководство по педиатрии. НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Редакционная коллегия тома: Д.О. Иванов, В.И. Гузева, С.В. Гречаный



Том 9 «Руководства по педиатрии» отражает современный уровень развития неврологии и психиатрии детского возраста. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний нервной системы и психических расстройствах. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям.

Руководство предназначено неврологам, нейрохирургам, психиатрам, психотерапевтам и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

Твердый переплет, 288 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877707/>
