2023 16+
ТОМ 14 Volume
Выпуск 5 Issue

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей
https://journals.eco-vector.com/pediatr

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

В.Г. Арсентьев — доктор медицинских наук, доцент. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

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

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

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

Д. Венто — доцент (Италия).

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

В.А. Илюхина — доктор биологических наук, проф. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Board

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

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

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

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

M.A. Pakhomova – Technical 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. Arsentiev — Associate Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (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).

E.M. Bulatova – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, 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).

V.A. Ilukhina – Prof., PhD (biology), Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

Рецензируемый научно-практический журнал
ПЕДИАТР
Pediatrician (St. Petersburg)
Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге
ISSN 2079-7850
eISSN 2587-6252
Key title: Pediatr (Sankt-Peterburg)
Abbreviated key title: Pediatr (St.-Peterbg.)

Выходит 6 раз в год
Учредители: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,

ООО «Эко-Вектор»

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

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

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

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

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

Издатель:
ООО «Эко-Вектор»
Щепин Е.В. (генеральный директор)
Репьева Н.Н. (выпускающий редактор)
Смирнова И.В. (корректор)
Еленин В.А. (верстка)

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

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

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 15.
Тираж 500 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен
ООО «Эко-Вектор»

ООО «Типография Экспресс В2В».
191180, Санкт-Петербург,
наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.
Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ № 4-284-lv.
Подписано в печать 15.11.2023
Выход в свет 11.12.2023

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

© Эко-Вектор, 2023

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

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

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

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

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Н.П. Шабалов — доктор медицинских наук, проф. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

G.L. Mikirtichan – 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).

N.P. Shabalov — Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

С.Л. Баннова, Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович, В.Н. Тимченко, Т.А. Каплина, Г.В. Кондратьев, Е.Ю. Фелькер, Р.Н. Ибрагимов, М.В. Разгон, М.О. Ревнова, М.Ю. Комиссарова, В.П. Новикова

Особенности тяжелых форм новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В.Н. Абрамова, А.Н. Тайц, М.А. Пугачева, В.И. Матухин, Е.Е. Куц

Комплексный метод подготовки к экстракорпоральному оплодотворению пациенток с внутриматочными синехиями 15

Т.В. Брус, А.Г. Васильев, А.А. Кравцова, А.В. Васильева, Ю.С. Брус, А.В. Баннова

Биомоделирование жировой дистрофии печени смешанной этиологии 25

И.А. Баландина, С.В. Снигирева, А.А. Баландин

Морфологические различия перешейка и воронки маточных труб женщин в молодом и старческом возрасте 33

О.О. Обухова, Т.И. Рябиченко, Г.А. Скосырева, А.О. Изюмов, Е.П. Тимофеева, А.П. Шваюк, Н.Н. Станкевич, М.И. Воевода

Аутореактивные процессы у детей в начальном периоде мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, и после проведенной реабилитации 41

В.О. Еркудов, К.У. Розумбетов, А.Т. Матчанов, А.П. Пуговкин, С.Н. Нисанова, М.А. Калмуратова, А.В. Кочубеев, С.С. Рогозин

Изменения гормонального профиля под воздействием факторов окружающей среды у детей, проживающих в регионе Аральской экологической катастрофы 51

ОБЗОРЫ

Е.В. Ермолаева, С.С. Скляр, Н.В. Цыган, Б.И. Сафаров, В.С. Кушнирова, О.И. Тимаева, А.Г. Васильев, А.П. Трашков, А.В. Васильева

Циркулирующие опухолевые РНК и экзосомы — новые маркеры прогноза заболевания и эффективности терапии при злокачественных глиомах у взрослых 71

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Т.А. Каплина, Д.О. Иванов, В.Н. Тимченко, С.Л. Баннова, Г.В. Кондратьев, В.Ф. Суховецкая, М.Д. Субботина, Е.Б. Павлова, А.Н. Назарова, А.В. Федорова, О.В. Булина

Клинический случай COVID-19 у ВИЧ-инфицированного подростка 85

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

А.М. Шишкова, В.В. Бочаров, Ю.С. Черная, А.В. Шашков, И.В. Порфирьев, А.Г. Титов

Взаимосвязь социально-демографических и клинических факторов с эмоциональным выгоранием и вовлеченностью у матерей, состоящих в интернет-сообществах для лиц, воспитывающих детей с ограниченными возможностями здоровья 95

М.В. Билецкая

Взаимосвязь перфекционизма и эмпатии у врачей-ординаторов психиатрического и неврологического профилей ... 107

ЮБИЛЕИ

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

Педагог, ученый, практик — Валерий Павлович Иващенко 115

— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

EDITORIAL

S.L. Bannova, D.O. Ivanov, Yu.S. Aleksandrovich, V.N. Timchenko, T.A. Kaplina, G.V. Kondratiev, E.Yu. Felker, R.N. Ibragimov, M.V. Razgon, M.O. Revnova, M.Yu. Komissarova, V.P. Novikova
Features of severe forms of new coronavirus infection (COVID-19) in children 5

ORIGINAL STUDIES

V.N. Abramova, A.N. Taits, M.A. Pugacheva, V.I. Matukhin , E.E. Kuts
Complex method of preparation for *in vitro* fertilization of patients with intrauterine synechia 15

T.V. Brus, A.G. Vasiliev, A.A. Kravcova, A.V. Vasilieva, Yu.S. Brus, A.V. Bannova
Biomodeling of mixed origin fatty liver disease 25

I.A. Balandina, S.V. Snigireva, A.A. Balandin
Morphological differences in the isthmus and funnel of the fallopian tubes of women in young and old age 33

O.O. Obukhova, T.I. Ryabichenko, G.A. Skosyreva, A.O. Izyumov, E.P. Timofeeva, A.P. Shvayuk, N.N. Stankevich, M.I. Voevoda
Autoreactive processes in children in the initial period of multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 and after rehabilitation 41

V.O. Erkudov, K.U. Rozumbetov, A.T. Matchanov, A.P. Pugovkin, S.N. Nisanova, M.A. Kalmuratova, A.V. Kochubeev, S.S. Rogozin
Hormonal profile changes under the influence of environmental factors in children residing in the Aral environmental disaster region 51

REVIEWS

E.V. Ermolaeva, S.S. Sklyar, N.V. Tsygan, B.I. Safarov, V.S. Kushnirova, O.I. Timaeva, A.G. Vasiliev, A.P. Trashkov, A.V. Vasilieva
Circulating tumor RNA and exosomes as disease prognosis and therapy effectivity novel markers in case of malignant gliomas in adults 71

CLINICAL OBSERVATION

T.A. Kaplina, D.O. Ivanov, V.N. Timchenko, S.L. Bannova, G.V. Kondratiev, V.F. Sukhovetskaya, M.D. Subbotina, E.B. Pavlova, A.N. Nazarova, A.V. Fedorova, O.V. Bulina
Clinical case of COVID-19 in an HIV-infected teenager 85

CLINICAL PSYCHOLOGY

A.M. Shishkova, V.V. Bocharov, Yu.S. Chernaya, A.V. Shashkov, I.V. Porfirev, A.G. Titov
Interrelation of sociodemographic and clinical factors with burnout and engagement among mothers, who joined online peer support networks for persons raising children with disabilities 95

M.V. Biletskaya
Associations between perfectionism and empathy in psychiatry and neurology residents 107

ANNIVERSARIES

K.M. Komissarchik, L.I. Khalilova, L.V. Mitenkova, V.P. Ivashchenko, A.V. Shigabudinov
Teacher, scientist, practitioner — Valeriy P. Ivashchenko 115

— Open Access online

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625937
Научная статья

Особенности тяжелых форм новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей

С.Л. Баннова, Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович, В.Н. Тимченко, Т.А. Каплина, Г.В. Кондратьев, Е.Ю. Фелькер, Р.Н. Ибрагимов, М.В. Разгон, М.О. Ревнова, М.Ю. Комиссарова, В.П. Новикова

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Проблема осложненного течения COVID-19 и летальных исходов у детей с тяжелой коморбидной патологией является актуальной. Тяжелые формы заболевания нередко становятся причиной критических состояний и летальных исходов, включая декомпенсированную дыхательную недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, септический шок, сердечную, печеночную, почечную недостаточность, нарушения коагуляции, поражение центральной нервной системы.

Цель — проанализировать особенности течения COVID-19 у детей, которые требуют обязательной госпитализации в профильные стационары по фоновой патологии, выявить предикторы развития тяжелых форм COVID-19 для выбора оптимальных способов лечения этой патологии.

Материалы и методы. Под наблюдением в ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России в отделении для детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с палатами реанимации и интенсивной терапии в период 2020–2022 гг. с подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция» находился 791 пациент в возрасте от 0 до 17 лет. Диагноз выставляли на основании клинико-эпидемиологических данных, результатов комплексного лабораторного и инструментального исследования. Степень тяжести заболевания устанавливали в соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты. Тяжелая форма COVID-19 диагностирована у 34 пациентов из 791 (4,3 %). Неблагоприятные исходы составили 1,4 %. У 27 из 34 детей (79,4 %) новая коронавирусная инфекция протекала на фоне тяжелой коморбидной патологии. Пневмония диагностирована в 91,2 % случаев. В оксигенотерапии нуждались 88,2 % пациентов.

Заключение. Тяжелые формы COVID-19 у детей характеризуются высокой лихорадкой с выраженной интоксикацией, поражением дыхательных путей со значительным объемом поражения легких (КТ-3 и КТ-4) с развитием полиорганной недостаточности. Предикторами, которые требуют обязательной госпитализации в профильные стационары по фоновой патологии при тяжелых формах COVID-19, являются: первичные иммунодефицитные состояния, онкогематологическая патология с постцитостатической аплазией кроветворения, тяжелые органические поражения центральной нервной системы, эпилепсия, белково-энергетическая недостаточность III–IV степени, бронхолегочная дисплазия, атипичный гемолитико-уремический синдром с острым повреждением почек. Комплексное лечение таких пациентов следует проводить мультидисциплинарной командой в профильном отделении, имеющем широкие диагностические и лечебные возможности.

Ключевые слова: COVID-19; тяжелые формы; дети; вирус SARS-CoV-2; летальные исходы.

Как цитировать

Баннова С.Л., Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Тимченко В.Н., Каплина Т.А., Кондратьев Г.В., Фелькер Е.Ю., Ибрагимов Р.Н., Разгон М.В., Ревнова М.О., Комиссарова М.Ю., Новикова В.П. Особенности тяжелых форм новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей // Педиатр. 2023. Т. 14. № 5. С. 5–13. DOI: https://doi.org/10.17816/PED625937

Рукопись получена: 14.09.2023 **Рукопись одобрена:** 12.10.2023 **Опубликована:** 31.10.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625937
Research Article

Features of severe forms of new coronavirus infection (COVID-19) in children

Svetlana L. Bannova, Dmitry O. Ivanov, Yuriy S. Aleksandrovich, Vladimir N. Timchenko, Tatyana A. Kaplina, Gleb V. Kondratiev, Evgeniy Yu. Felker, Rustam N. Ibragimov, Marina V. Razgon, Mariya O. Revnova, Marina Yu. Komissarova, Valeria P. Novikova

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

ABSTRACT

BACKGROUND: The problem of the complicated course of COVID-19 and deaths in children with severe comorbid pathology is relevant. Severe forms of the disease are often the cause of critical conditions and deaths, including decompensated respiratory failure, acute respiratory distress syndrome, septic shock, cardiac, hepatic, renal insufficiency, coagulation disorders, damage to the central nervous system.

AIM: The aim is to analyze the features of the course of COVID-19 in children who require mandatory hospitalization in specialized hospitals for background pathology, to identify predictors of the development of severe forms of COVID-19 in order to choose the optimal ways of treating this pathology.

MATERIALS AND METHODS: Under the supervision of the St. Petersburg State Pediatric Medical University in the department for children with new coronavirus infection COVID-19 with intensive care and intensive care wards in the period 2020–2022 with a confirmed diagnosis of "new coronavirus infection" there were 791 patients aged 0 to 17 years. The diagnosis was made on the basis of clinical and epidemiological data, the results of a comprehensive laboratory and instrumental study. The severity of the disease was determined in accordance with the methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation.

RESULTS: The severe form of COVID-19 was diagnosed in 34 patients out of 791 (4.3%). Adverse outcomes were 1.4%. In 27 out of 34 children (79.4%), new coronavirus infection occurred against the background of severe comorbid pathology. Pneumonia was diagnosed in 91.2% of cases. 88.2% of patients needed oxygen therapy.

CONCLUSIONS: Severe forms of COVID-19 in children are characterized by high fever with severe intoxication, respiratory tract damage with a significant volume of lung damage (CT-3 and CT-4) with the development of multiple organ failure. Predictors that require mandatory hospitalization in specialized hospitals for background pathology in severe forms of COVID-19 are: primary immunodeficiency conditions, oncohematological pathology with postcytostatic aplasia of hematopoiesis, severe organic lesions of the central nervous system, epilepsy, protein-energy deficiency of 3–4 degrees, bronchopulmonary dysplasia, atypical emolytic uremic syndrome with acute kidney damage. Comprehensive treatment of such patients should be carried out by a multidisciplinary team in a specialized department with extensive diagnostic and therapeutic capabilities.

Keywords: COVID-19; severe forms; children; SARS-CoV-2 virus; deaths.

To cite this article

Bannova SL, Ivanov DO, Aleksandrovich YuS, Timchenko VN, Kaplina TA, Kondratiev GV, Felker EYu, Ibragimov RN, Razgon MV, Revnova MO, Komissarova MYu, Novikova VP. Features of severe forms of new coronavirus infection (COVID-19) in children. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(5):5–13. DOI: https://doi.org/10.17816/PED625937

Received: 14.09.2023 **Accepted:** 12.10.2023 **Published:** 31.10.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема осложненного течения COVID-19 и летальных исходов у детей с тяжелой коморбидной патологией является актуальной. В США 17,4 % всех случаев COVID-19, зарегистрированных Центром по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), приходится на детей (данные на 07.09.2022) [17]. Дети с COVID-19 легкой степени тяжести редко проходят систематическое тестирование, исследования по отслеживанию контактов и серопревалентности обычно не проводятся, таким образом, объективные данные по распространению SARS-CoV-2 в педиатрической популяции разноречивы. Примерно 75 % детей и подростков к февралю 2022 г. имели серологические признаки перенесенной инфекции COVID-19 [18].

Клиническая картина новой коронавирусной инфекции (НКИ) разнообразна: от легких проявлений респираторной инфекции до тяжелой пневмонии с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и полиорганной недостаточностью. Тяжелое течение отмечается в среднем в 1 % случаев инфекции COVID-19 у детей. Чаще всего осложненные формы болезни развиваются у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [6, 9, 14].

Тяжелые формы НКИ нередко становятся причиной критических состояний и летальных исходов, включая декомпенсированную дыхательную недостаточность, ОРДС, септический шок, сердечную, печеночную, почечную недостаточность, нарушения коагуляции, поражение центральной нервной системы [3, 9–11].Кроме того, у детей может развиться тяжелый мультисистемный воспалительный синдром, связанный с SARS-CoV-2 [2, 4, 8, 9, 12]. Инфицирование SARS-CoV-2, тяжелое течение заболевания и летальные исходы в следствие COVID-19 у детей встречаются реже, чем у взрослых [1, 15, 16].

Анализ смертности от новой коронавирусной инфекции среди лиц моложе 21 года, проведенный Центром по контролю и профилактике заболеваний, выявил наибольшее количество случаев среди детей и подростков с сопутствующими заболеваниями (70 % пришлось на возрастную группу 10–20 лет, 20 % — детей 1–9 лет, и 10 % — пациентов младше одного года). Смертность оказалась более высокой среди мальчиков (63 %) и в возрастной группе 18–20 лет — 41,3 %; при этом 75 % умерших имели одну сопутствующую патологию, остальные — две и более. Наиболее частыми были хронические заболевания легких (бронхиальная астма и др.), неврологические и сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет, гидронефротическая трансформация почек, онкогематологическая патология, инвагинация кишечника [13, 19].

Особенности патогенеза и тяжести течения COVID-19 у детей изучены недостаточно, в сравнении со взрослыми, хотя количество госпитализаций в отделения интенсивной терапии детей сопоставимо с результатами в популяции взрослого населения [20].

Цель исследования — проанализировать особенности течения COVID-19 у детей, которые требуют обязательной госпитализации в профильные стационары по фоновой патологии, выявить предикторы развития тяжелых форм COVID-19 для выбора оптимальных способов лечения этой патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением с диагнозом НКИ находился 791 человек в возрасте от 0 до 17 лет, госпитализированный в отделение для детей с COVID-19 с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России в период 2020–2022 гг.

Критерии включения: наличие у пациентов тяжелой степени COVID-19. Степень тяжести оценивали исходя из выраженности синдромов интоксикации и лихорадки, катаральных проявлений, степени поражения легких, других органов и систем, а также изменений лабораторных показателей. Степень тяжести заболевания устанавливали в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России [9].

Диагноз ставили на основании клинико-эпидемиологических данных и результатов комплексного лабораторного (клинический анализ крови, общий анализ мочи, посев слизи из носо- и ротоглотки на SARS-CoV-2 методом ПЦР, биохимическое исследование, коагулограмма) и инструментального исследования (рентгенография и/или мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, электрокардиография, ультразвуковое исследование легких, эхокардиография сердца).

Все пациенты получали комплексную терапию с учетом тяжести заболевания, преморбидного фона и возраста. В качестве этиотропных средств использовали препараты рекомбинантного интерферона — α2b. По показаниям проводили антибактериальную, патогенетическую и симптоматическую терапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По возрасту пациенты распределились следующим образом: от 0 до 1 мес. — 3,1 % (n = 25), от 1 мес. до 1 года — 15,7 % (n = 124), от 1 года до 3 лет — 15,0 % (n = 118), от 3 до 7 лет — 16,3 % (n = 129), от 7 до 12 лет — 19,6 % (n = 155), от 12 до 15 лет — 10,2 % (n = 81) и старше 15 лет — 20,1 % (n = 159).

По степени тяжести COVID-19 (n = 791) распределение детей было следующим: легкая форма — 57,4 % (n = 454), среднетяжелая — 38,3 % (n = 303), тяжелая — 4,3 % (n = 34). Неблагоприятный (летальный) исход составил 1,4 % (n = 11).

Проанализировано 34 случая тяжелой формы течения НКИ. Распределение детей по возрасту с тяжелой формой COVID-19 представлено в табл. 1.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625937

Таблица 1. Распределение детей по возрасту с тяжелой формой COVID-19
Table 1. Distribution of children by age with severe form of COVID-19

Возрастная группа / Age group	Количество детей / Number of children	%
Дети раннего возраста и дошкольники / Young children and preschoolers		
0–1 мес. / 0–1 month	1	2,9
1 мес. – 1 г. / 1 month – 1 years	1	2,9
1–3 года / 1–3 years	4	11,8
3–7 лет / 3–7 years	4	11,8
Всего / Total	10	29,4
Дети школьного возраста / School-age children		
7–12 лет / 7–12 years	9	26,5
12–15 лет / 12–15 years	3	8,8
Старше 15 лет / Over 15 years old	12	35,3
Всего / Total	24	70,6

Таблица 2. Сопутствующая патология у детей с тяжелой формой COVID-19
Table 2. Concomitant pathology of children with severe form of COVID-19

Сопутствующая патология / Concomitant pathology	Количество детей / Number of children	%
Онкогематологическая (пациенты после трансплантации костного мозга): апластическая анемия, острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, миелодиспластический синдром, мукополисахаридоз 1-го типа (синдром Гурлера) / **Oncohematological** (patients after bone marrow transplantation): aplastic anemia, acute lymphoblastic leukemia, acute myeloblastic leukemia, myelodysplastic syndrome, mucopolysaccharidosis type 1 (Gurler syndrome)	10	37,1
Эндокринная: сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа + ожирение III степени, гиперинсулинизм + ожирение III степени, гипотиреоз + ожирение III степени, хроническая надпочечниковая недостаточность / **Endocrine:** type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus + grade III obesity, hyperinsulinism + grade III obesity, hypothyroidism + grade III obesity, chronic adrenal insufficiency	6	22,2
Пульмонологическая: бронхиальная астма, муколипидоз, хроническая обструктивная болезнь легких, первичный иммунодефицит / **Pulmonological:** bronchial asthma, mucolipidosis, chronic obstructive pulmonary disease, primary immunodeficiency	6	22,2
Нефрологическая: системный васкулит (синдром Гудпасчера), гемолитико-уремический синдром / **Nephrological:** systemic vasculitis (Goodpasture syndrome), hemolytic-uremic syndrome	3	11,1
Хирургическая: гангренозный аппендицит / **Surgical:** gangrenous appendicitis	1	3,7
Болезни периода новорожденности: гемолитическая болезнь новорожденных, сепсис / **Diseases of the newborn period:** hemolytic disease of newborns, sepsis	1	3,7
Всего / Total	27	100

У 29 (85,3 %) детей установлен контакт по COVID-19: семейный — у 14 человек, медицинское учреждение (медицинский персонал или лица по уходу) — 15 пациентов. В 5 случаях (14,7 %) источник инфицирования не выявлен.

У 20 (58,8 %) пациентов при поступлении в стационар отмечались клинические симптомы заболевания разной степени выраженности. При этом 14 (41,2 %) детей переведены из других стационаров/отделений для изоляции, в связи с положительным результатом мазка из носо- и ротоглотки на SARS-CoV-2 методом ПЦР, у которых клинических признаков заболевания на момент госпитализации не наблюдалось, однако они развились в динамике наблюдения.

Обращает на себя внимание, что при поступлении в отделение в 44,1 % (n = 15) случаев диагностировали легкую степень тяжести, в 23,5 % (n = 8) — среднетяжелую, 32,4 % (n = 11) — тяжелую.

У 27 (79,4 %) из 34 детей имела место тяжелая сопутствующая патология (табл. 2). Не имели отягощенного преморбидного фона и коморбидной патологии — 20,6 % (n = 7) пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Таблица 3. Объем поражения легких у детей при COVID-19
Table 3. The volume of lung damage in children with COVID-19

Критерий поражения легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) / Criteria for lung damage according to multispiral computed tomography (CT)	Количество детей / Number of children	%
КТ-0 (отсутствие вовлечения) / CT-0 (no involvement)	3	8,8
КТ-1 (минимальный объем, распространенность менее 25 % объема легких) / CT-1 (minimum volume, prevalence less than 25% of lung volume)	1	2,9
КТ-2 (средний объем, 25–50 %) / CT-2 (average volume, 25–50%)	2	5,9
КТ-3 (значительный объем, 50–75 %) / CT-3 (significant volume, 50–75%)	22	64,7
КТ-4 (субтотальный объем, более 75 %) / CT-4 (subtotal volume, more than 75%)	6	17,7
Всего / Total	34	100

Основные клинические синдромы COVID-19, такие как лихорадка, интоксикация, катаральный синдром с поражением верхних и нижних дыхательных путей различной степени выраженности, наблюдались у всех пациентов с тяжелой формой болезни.

Тяжесть болезни была обусловлена, в основном, развившейся пневмонией, которая диагностирована в 91,2 % (*n* = 31) случаев. При поступлении у 58,1 % (*n* = 18) пациентов отмечалось поражение легких различной степени выраженности, в динамике заболевания пневмония развилась еще у 13 детей (41,9 %) (табл. 3). В 8,8 % (*n* = 3) случаев за весь период течения болезни изменений в легких не выявлено.

В оксигенотерапии нуждалось 88,2 % (30 из 34) детей с тяжелой степенью заболевания. С первого дня госпитализации 53,3 % (*n* = 16) пациентов получали кислород, из них 10 — через лицевую маску/канюли, и 6 находились на инвазивной вентиляции легких (ИВЛ). В дальнейшем в процессе заболевания еще 14 (46,7 %) больным потребовалась кислородотерапия (неинвазивная вентиляция через лицевую маску/канюли — 6 челловек, ИВЛ — 8).

Анализ гемограммы наблюдаемых пациентов показал, что у большинства из них отмечались лейкопения — 73,5 % (*n* = 25), лейкоцитоз выявлен в 17,6 % (*n* = 6) случаев, анемия — у 64,7 % (*n* = 22), тромбоцитопения — у 47,2 % (*n* = 16). При этом в динамике заболевания / при ухудшении состояния — выраженные воспалительные изменения в крови отмечались у всех 34 больных (100 %).

В биохимическом анализе крови (*n* = 34) наблюдались следующие изменения: повышенный уровень С-реактивного белка — 100 %, аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы — 53,0 % (*n* = 18), лактатдегидрогеназы — 32,4 % (*n* = 11), ферритина — 44,1 % (*n* = 15), метаболические нарушения выявлены в 100 % случаев. У 41,2 % (*n* = 14) детей отмечались гипопротеинемия, гипоальбуминемия — у 26,5 % (*n* = 9). В коагулограмме у 47,1 % (*n* = 16) больных выявлены признаки гипокоагуляции, гиперкоагуляции — у 14,7 % (*n* = 5), повышенный уровень D-димера — 73,5 % (*n* = 25).

У 23 (67,4 %) детей исход был благоприятным с выздоровлением от COVID-19: 6 человек выписаны домой с клинико-лабораторным выздоровлением, 10 пациентов — переведены в другой стационар/отделение для дальнейшего лечения сопутствующей патологии, и 7 — переведены на пульмонологическое отделение с выздоровлением, но с сохраняющимися изменениями в легких.

Неблагоприятный исход наблюдался в 1,4 % (11 из 791) случаев COVID-19. У всех пациентов (*n* = 11) НКИ протекала на фоне тяжелой сопутствующей патологии: 6 детей со злокачественной онкогематологией после трансплантации костного мозга, 2 — с гемолитико-уремическим синдромом, 1 — с первичным иммунодефицитом, 1 — с сочетанной патологией (синдром Шерешевского – Тернера, хроническая обструктивная болезнь легких, органическое поражение головного мозга), и 1 — с патологией периода новорожденности (бактериальный сепсис) [5, 7].

В 100 % случаев (11 пациентов) с неблагоприятным исходом при COVID-19 наблюдались признаки полиорганной недостаточности (энцефалопатия, сердечно-сосудистая, почечная, печеночная недостаточность). Тяжелая пневмония (КТ-3, КТ-4) с дыхательной недостаточностью отмечалась у 8 (72,7 %) пациентов, ОРДС — 5 (45,4 %), тромбоэмболия легочной артерии — 4 (36,4 %), сепсис — 4 (36,4 %), септический шок — 3 (27,3 %). У 8 детей (72,7 %) развилось нарушение коагуляции (ДВС-синдром).

Результаты проведенного исследования показали, что тяжелые формы новой коронавирусной инфекции COVID-19 протекают с «классическим» синдромокомплексом: высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией, поражением верхних и нижних дыхательных путей (КТ-3, КТ-4), дыхательной (III–IV степени) и полиорганной недостаточностью. Отсутствие клинических симптомов заболевания не исключает наличие значительного объема поражения легких.

Онкогематологическая патология, такая как апластическая анемия, миелобластный и лимфобластный лейкозы, длительная высокотоксичная цитостатическая терапия способствуют развитию выраженной иммуносупрессии, на фоне которой имеет место прогрессивное нарастание степени тяжести НКИ (от КТ-1 до КТ-4). Заболевание часто протекает негладко, может осложнятся сепсисом (вирусно-бактериально-грибковой этиологии) и развитием полиорганной недостаточности.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625937

Наши результаты подтверждаются исследованиями других авторов, которые отмечают, что наличие коморбидной патологии является фактором, существенно осложняющим течение COVID-19 у детей и в ряде случаев определяющим неблагоприятный исход [13, 19]. Тяжелая коморбидная патология у детей различного возраста — один из предикторов, предрасполагающих к тяжелому течению COVID-19 и способствующая прогностически неблагоприятному исходу. При этом SARS-CoV-2 так же усугубляет течение фоновой патологии, что в свою очередь приводит к развитию осложнений и летальных исходов.

ВЫВОДЫ

Тяжелые формы COVID-19 у детей характеризуются высокой лихорадкой с выраженной интоксикацией, поражением дыхательных путей со значительным объемом поражения легких (КТ-3 и КТ-4) и развитием полиорганной недостаточности.

Предикторами, которые требуют обязательной госпитализации в профильные стационары по фоновой патологии при тяжелых формах COVID-19, являются: первичные иммунодефицитные состояния, онкогематологическая патология с постцитостатической аплазией кроветворения, тяжелые органические поражения ЦНС, эпилепсия, белково-энергетическая недостаточность III–IV степени, бронхолегочная дисплазия, атипичный гемолитико-уремический синдром с острым повреждением почек. Комплексное лечение детей, переносящих COVID-19, с тяжелой коморбидной патологией (онкогематологической, эндокринной, почечной, первичными иммунодефицитами, тяжелыми формами поражения ЦНС и других систем и органов), следует проводить с мультидисциплинарным подходом в профильном отделении, имеющем широкие диагностические и лечебные возможности и с подготовленной командой врачей-специалистов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку рукописи статьи. Окончательная версия прочитана и одобрена всеми авторами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, 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 source. This study was not supported by any external sources of funding

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.

2. Аврусин И.С., Белозеров К.Е., Купреева А.Д., и др. Анализ двадцати случаев мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей: опыт СПбГПМУ // Лечение и профилактика. 2021. Т. 11, № 3. С. 67–71.

3. Александрович Ю.С., Прометной Д.В., Миронов П.И., и др. Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 18, № 4. С. 29–36. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36

4. Ефремова О.С., Брегель Л.В., Руденко Н.Ю., и др. Наблюдение тяжелого детского воспалительного мультисистемного синдрома, ассоциированного с COVID-19 // Педиатр. 2023. Т. 14, № 1. С. 127–134. DOI: 10.17816/PED141127-134

5. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Насыров Р.А., и др. Клинический случай COVID-19 у ребенка с апластической анемией // Журнал инфектологии. 2022. Т. 14. № 1. С. 145–151. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-1-145-151

6. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А., и др. Дети ковидом не болеют… Заметки из красной зоны Педиатрического университета / под ред. Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2022. 208 с.

7. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А., и др. COVID-19 на фоне острого лимфобластного лейкоза (анализ случая с летальным исходом) // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2022. Т. 14. № 2. С. 73–82. DOI: 10.22328/2077-9828-2022-14-2-73-82

8. Лобзин Ю.В., Вильниц А.А., Костик М.М., и др. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: Нерешенные проблемы // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13, № 1. С. 13–20. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20

9. Методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 от 03.07.2020 / под ред. Е.Г. Камкина. Москва: Минздрав РФ, 2020. 73 с.

10. Нестеренко З.В., Прокопьева Н.Э., Маталыгина О.А., и др. Внебольничная пневмония у детей в период коронавирусной эпидемии // Медицина: теория и практика. 2021. Т. 6, № 4. С. 12–20.

11. Прометной Д.В., Александрович Ю.С., Миронов П.И., и др. Оценка эффективности применения клинических рекомендаций при лечении тяжелых форм новой коронавирусной инфекции у детей // Анестезиология и реаниматология. 2022. № 4. С. 78–84. DOI: 10.17116/anaesthesiology202204178

12. Реева С.В., Белоусова Т.И., Парфенова Н.Н., и др. Клинический случай дебюта системной красной волчанки после перенесенной инфекции COVID-19 // Университетский терапевтический вестник. 2020. Т. 4, № S. С. 30–31.
13. medvestnik.ru [Электронный ресурс]. А. Теслина. Статистика CDC по смертям детей с COVID-19. Медвестник. Библиотека врача [дата обращения: 08.01.2021]. Режим доступа: https://bz.medvestnik.ru/content/news/CDC-opublikovali-statistiku-po-smertyam-detei-s-COVID-19.html?ysclid=lr7h0k3vay277057358
14. Шакмаева М.А., Чернова Т.М, Тимченко В.Н., и др. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста // Детские инфекции. 2021. Т. 20, № 2. С. 5–9. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9
15. covid.cdc.gov [Электронный ресурс]. Centers for Disease Control and Prevention. Demographic trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC. 2022 [дата обращения: 26.07.2022]. Режим доступа: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics
16. covid.cdc.gov [Электронный ресурс]. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-NET laboratory-confirmed COVID-19 hospitalizations [дата обращения: 26.07.2022]. Режим доступа: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#covidnet-hospitalization-network
17. covid.cdc.gov [Электронный ресурс]. CDC. Demographic trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC. Centers for Disease Control and Prevention [дата обращения: 8.09.2022]. Режим доступа: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics
18. Clarke K.E.N., Jones J.M., Deng Y., et al. Seroprevalence of infection-induced SARS-CoV-2 antibodies — United States, September 2021–February 2022 // *Morb Mortal Wkly Rep*. 2022. Vol. 71, No. 17. P. 606–608. DOI: 10.15585/mmwr.mm7117e3
19. Lu X., Liqiong Zhang L., Du H., et al. SARS-CoV-2 infection in children // N Engl J Med. 2020. Vol. 382, No. 17. P. 1663–1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073
20. Siegel D.A., Reses H.E., Cool A.J., et al. Trends in COVID-19 cases, emergency department visits, and hospital admissions among children and adolescents aged 0–17 years — United States, August 2020–August 2021 // Morb Mortal Wkly Rep. 2021. Vol. 70, No. 36. P. 1249–1254. DOI: 10.15585/mmwr.mm7036e1

REFERENCES

1. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. *Prevention, diagnosis and treatment of a novel coronavirus infection (COVID-19). Version 9*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. (In Russ.)
2. Avrusin IS, Belozerov KYe, Kupreeva AD, et al. Analysis of twenty cases of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children: the experience of SPBSPMU. *Treatment and prevention*. 2021;11(3):67–71.
3. Aleksandrovich YuS, Prometnoy DV, Mironov PI, et al. Predictors of death in severe new coronavirus infection in children. Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2021;18(4):29–36. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36
4. Efremova OS, Bregel LV, Rudenko NY, et al. Observation of severe pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(1):127–134. DOI: 10.17816/PED141127-134
5. Ivanov DO, Petrenko YuV, Nasyrov RA, et al. Clinical case of COVID-19 course in a child with aplastic anemia. *Journal Infectology*. 2022;14(1):145–151. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-1-145-151
6. Ivanov DO, Petrenko YV, Reznik VA, et al. *Children are not sick with COVID... Notes from the red zone of Pediatric University*. Ivanov DO, editor. Saint Petersburg: SPbGPMU, 2022. 208 p.
7. Kondratyev GV, Krasnogorskaya OL, Shakmayeva MA, et al. COVID-19 i in the setting of acute lymphoblastic leukaemia (case analysis, resulting in death). *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022;14(2):73–82. DOI: 10.22328/2077-9828-2022-14-2-73-82
8. Lobzin YuV, Vilnits AA, Kostik MM, et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved issues. *Journal Infectology*. 2021;13(1):13–20. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20
9. Kamkin EG, editor. *Methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2 from 03.07.2020*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. 73 p. (In Russ.)
10. Nesterenko ZV, Prokopyeva NE, Matalygina OA, et al. Community-acquired pneumonia in children during the coronavirus pandemic. *Medicine: theory and practice*. 2021;6(4):12–20.
11. Prometnoy DV, Aleksandrovich YuS, Mironov PI, et al. Efficacy of clinical guidelines in the treatment of severe forms of a novel coronavirus infection in children. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;(4):78–84. DOI: 10.17116/anaesthesiology202204178
12. Reeva SV, Belousova TI, Parfenova NN, et al. Clinical case of systemic lupus erythematosus debut after an infection COVID-19. *University therapeutic journal*. 2020;4(S):30–31.
13. medvestnik.ru [Internet]. Teslina A. CDC statistics on pediatric deaths with COVID-19. Medjournal. Doctor's library [cited 2021 Jan 8]. Available at: https://bz.medvestnik.ru/content/news/CDC-opublikovali-statistiku-po-smertyam-detei-s-COVID-19.html?ysclid=lr7h0k3vay277057358 (In Russ.)
14. Shakmaeva MA, Chernova TM, Timchenko VN, et al. Features of a new Coronavirus infection in children of different ages. *Children infections*. 2021;20(2):5–9. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9
15. covid.cdc.gov [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Demographic trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC. 2022 [cited 2022 Jul 26]. Available at: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics
16. covid.cdc.gov [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-NET laboratory-confirmed COVID-19 hospitalizations [cited 2022 Jul 26]. Available at: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#covidnet-hospitalization-network
17. covid.cdc.gov [Internet]. CDC. Demographic trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC. Centers for Disease Control and Prevention [cited 2022 Sep 8]. Available at: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics
18. Clarke KEN, Jones JM, Deng Y, et al. Seroprevalence of infection-induced SARS-CoV-2 antibodies — United States, September 2021–February 2022. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(17):606–608. DOI: 10.15585/mmwr.mm7117e3

19. Lu X, Liqiong Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663–1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073

20. Siegel DA, Reses HE, Cool AJ, et al. Trends in COVID-19 cases, emergency department visits, and hospital admissions among children and adolescents aged 0–17 years — United States, August 2020–August 2021. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(36):1249–1254. DOI: 10.15585/mmwr.mm7036e1

ОБ АВТОРАХ

***Светлана Леонидовна Баннова,** канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; ORCID: 0000-0003-1351-1910; eLibrary SPIN: 9654-9386; e-mail: svetlanalb81@mail.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: doivanov@yandex.ru

Юрий Станиславович Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: jalex1963@mail.ru

Владимир Николаевич Тимченко, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4068-1731; eLibrary SPIN: 8594-0751; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Татьяна Анатольевна Каплина, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1659-2058; eLibrary SPIN: 1381-9580; e-mail: k.kta@yandex.ru

Глеб Валентинович Кондратьев, ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1462-6907; eLibrary SPIN: 9092-3185; e-mail: spbgvk@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Svetlana L Bannova,** MD, PhD, Assistant Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0003-1351-1910; eLibrary SPIN: 9654-9386; e-mail: svetlanalb81@mail.ru

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Yuriy S. Alexandrovich, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: jalex1963@mail.ru

Vladimir N. Timchenko, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4068-1731; eLibrary SPIN: 8594-0751; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Tatyana A. Kaplina, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCD: 0000-0003-1659-2058; eLibrary SPIN: 1381-9580; e-mail: k.kta@yandex.ru

Gleb V. Kondratiev, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1462-6907; eLibrary SPIN: 9092-3185; e-mail: spbgvk@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Евгений Юрьевич Фелькер, канд. мед. наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-7780-8871; eLibrary SPIN: 9244-0361; e-mail: felkeru@gmail.com

Рустам Наильевич Ибрагимов, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-5009-1938; eLibrary SPIN: 8657-3664; e-mail: rustyibr@gmail.com

Марина Владимировна Разгон, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0006-5157-1374; e-mail: mar.krupskaia@gmail.com

Мария Олеговна Ревнова, д-р. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии им. А.Ф. Тура, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-3537-7372; eLibrary SPIN: 5474-9268; e-mail: revnoff@mail.ru

Марина Юрьевна Комиссарова, канд. мед. наук, заместитель главного врача по госпитализации, старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии, НИЦ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1533-4498; eLibrary SPIN: 1809-1118; e-mail: vtmp@gpma.ru

Валерия Павловна Новикова, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующий лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии, НИЦ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0992-1709; eLibrary SPIN: 1875-8137; e-mail: novikova-vp@mail.ru

AUTHORS' INFO

Evgeniy Yu. Felker, MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology-Intensive Care, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-7780-8871; eLibrary SPIN: 9244-0361; e-mail: felkeru@gmail.com

Rustam N. Ibragimov, anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology-Intensive Care, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-5009-1938; eLibrary SPIN: 8657-3664; e-mail: rustyibr@gmail.com

Marina V. Razgon, anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology-Intensive Care, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0006-5157-1374; e-mail: mar.krupskaia@gmail.com

Maria O. Revnova, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Outpatient Pediatrics Department named after Academician A.F. Tour, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-3537-7372; eLibrary SPIN: 5474-9268; e-mail: revnoff@mail.ru

Marina Yu. Komissarova, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Hospitalization, Senior Researcher at the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics of SIC, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1533-4498; eLibrary SPIN: 1809-1118; e-mail: vtmp@gpma.ru

Valeria P. Novikova, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care, Head of the Laboratory of Medical and social problems in pediatrics, Research Center of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0992-1709; eLibrary SPIN: 1875-8137; e-mail: novikova-vp@mail.ru





ЭКО • ВЕКТОР

СЕРТИФИКАТ

319

Настоящим подтверждается, что

ОКСАНА БОРЩ

Успешно прошел(прошла) курс

ПУБЛИКАЦИИ В МЕЖДУНАРОДНЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛАХ

Продолжительность курса 16 ак. часов. В ходе курса слушатели узнали:

- как функционирует современное международное научное издание;
- для чего нужны международные базы данных (Scopus, Web of Science) и как ими пользоваться;
- как выбрать журнал для публикации;
- как подготовить и структурировать материал в соответствии с требованиями журнала;
- как написать убедительное сопроводительное письмо;
- принципы современной научной и публикационной этики;
- как «победить» рецензентов и добиться принятия своей статьи;
- как рецензировать чужие статьи;
- как автоматизировать создание списка литературы;
- как продвигать результаты своего исследования онлайн и офлайн;
- как найти свою нишу и повысить уровень научных исследований.

2020-10-23
Дата

«Академия «Эко-Вектор»

С. А. Афонин

И. Г. Родин

Онлайн курсы

1. **Публикации в международных научных журналах, интеллектуальное право.**
   20 академических часов. Удостоверение гос. образца о повышении квалификации + Сертификат участника.

2. **Публикации в международных научных журналах.**
   16 академических часов. Сертификат участника.

3. **Основы академического письма (на английском языке).**
   10 академических часов. Сертификат участника.

4. **Школа научного редактора, интеллектуальное право.**
   20 академических часов. Удостоверение гос. образца о повышении квалификации + Сертификат участника.

5. **Школа научного редактора.**
   16 академических часов. Сертификат участника.

6. **Статистика в научной публикации.**
   16 академических часов. Сертификат участника.

7. **Запуск и ведение соцсетей для ученого, журнала или научной организации.**
   8 академических часов. Сертификат участника.

8. **Объясняя свою работу: научные коммуникации, презентация, постер.**
   5 академических часов. Сертификат участника.

9. **Искусство публичных выступлений для ученого.**
   3 академических часа. Сертификат участника.

+7(495) 308-83-89 school@ecovector-academy.com
school.ecovector-academy.com

ЭКО • ВЕКТОР

АКАДЕМИЯ «Эко-Вектор»

Курсы

Вебинары

Конференции

Для молодых и опытных ученых

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625939
Научная статья

Комплексный метод подготовки к экстракорпоральному оплодотворению пациенток с внутриматочными синехиями

В.Н. Абрамова, А.Н. Тайц, М.А. Пугачева, В.И. Матухин, Е.Е. Куц

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Внутриматочные синехии (синдром Ашермана) — одна из достаточно распространенных причин бесплодия. Несмотря на большой ряд клинических исследований, до сих пор не имеется эффективных методов как профилактики, так и лечения, что является одной из основных причин репродуктивных неудач. В статье рассмотрен опыт комбинированной предимплантационной подготовки пациенток с маточным фактором бесплодия, обусловленный внутриматочными синехиями. Дана оценка эффективности подготовки к процедуре экстракорпорального оплодотворения, с субэндометриальным применением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы на фоне хирургической, антибактериальной и гормональной терапии.

Цель — оценка эффективности комплексной предимплантационной подготовки пациенток с маточным фактором бесплодия, обусловленным внутриматочными синехиями. Эффективность оценивалась по проценту наступления биохимической и клинической беременности.

Материалы и методы. Исследование результатов подготовки к экстракорпоральному оплодотворению размороженными эмбрионами 30 женщин с инфертильностью на фоне синдрома Ашермана. Проведенное лечение: хирургическое (гистероскопический адгезиолизис), антибактериальная терапия (полусинтетические пенициллины с клавулановой кислотой), гормональная поддержка (конъюгированный эстрадиола валерат и микронизированный прогестерон) и субэндометриальное введение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы. Основной критерий эффективности лечения — наступление биохимической и клинической беременности.

Результаты. Методика комбинированной предимплантационной подготовки инфертильных пациенток с внутриматочными синехиями показала высокую эффективность процедуры экстракорпорального оплодотворения: наступление клинической беременности у 46,7 % женщин, живорождение — 36,7 %, тогда как в группе сравнения данные параметры были ниже: у 40 % пациенток наступила беременность, у 33,3 % беременность завершилась живорождением.

Заключение. Комплексный метод подготовки к экстракорпоральному оплодотворению пациенток с внутриматочными синехиями значительно увеличивает шансы на успешную имплантацию эмбриона при проведении данной процедуры.

Ключевые слова: бесплодие; экстракорпоральное оплодотворение; предимплантационная подготовка; внутриматочные синехии; синдром Ашермана; адгезиолизис; аутоплазма, обогащенная тромбоцитами.

Как цитировать

Абрамова В.Н., Тайц А.Н., Пугачева М.А., Матухин В.И., Куц Е.Е. Комплексный метод подготовки к экстракорпоральному оплодотворению пациенток с внутриматочными синехиями // Педиатр. 2023. Т. 14. № 5. С. 15–24. DOI: https://doi.org/10.17816/PED625939

Рукопись получена: 15.08.2023 **Рукопись одобрена:** 19.09.2023 **Опубликована:** 31.10.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625939
Research Article

Complex method of preparation for *in vitro* fertilization of patients with intrauterine synechia

Victoria N. Abramova, Anna N. Taits, Marina A. Pugacheva, Valery I. Matukhin , Elena E. Kuts

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Intrauterine synechiae (Ascherman syndrome) is one of the fairly common causes of infertility. Despite a large number of clinical studies, there are still no effective methods of both prevention and treatment, which is one of the main causes of reproductive failures. The article discusses the experience of combined preimplantation preparation of patients with uterine factor infertility caused by intrauterine synechia. An assessment of the effectiveness of preparation for the *in vitro* fertilization procedure, with subendometrial use of platelet-rich autoplasma against the background of surgical, antibacterial and hormone therapy, is given.

AIM: Evaluation of the effectiveness of complex preimplantation preparation of patients with uterine factor infertility caused by intrauterine synechia.

MATERIALS AND METHODS: Study of the results of preparation for *in vitro* fertilization with thawed embryos of 30 women with infertility against the background of Asherman's syndrome. Treatment: surgical (hysteroscopic adhesiolysis), antibiotic therapy (semisynthetic penicillin's with clavulanic acid), hormonal support (conjugated estradiol valerate and micronized progesterone) and subendometrial administration of platelet-rich autoplasma. The main criterion for the effectiveness of treatment is the onset of biochemical and clinical pregnancy.

RESULTS: The method of combined preimplantation preparation of infertile patients with intrauterine synechia showed high efficiency of the *in vitro* fertilization procedure: the onset of clinical pregnancy in 46.7% of women, live birth in 36.7%.

CONCLUSIONS: A comprehensive method of preparation for *in vitro* fertilization of patients with intrauterine synechiae significantly increases the chances of successful embryo implantation during this procedure.

Keywords: infertility; *in vitro* fertilization; preimplantation preparation; intrauterine synechiae; Asherman's syndrome; adhesiolysis; platelet-rich autoplasma.

To cite this article

Abramova VN, Taits AN, Pugacheva MA, Matukhin VI, Kuts EE. Complex method of preparation for *in vitro* fertilization of patients with intrauterine synechia. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(5):15–24. DOI: https://doi.org/10.17816/PED625939

Received: 15.08.2023 **Accepted:** 19.09.2023 **Published:** 31.10.2023

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Патология в виде внутриматочных синехий, клинически проявляющаяся стойкой аменореей после выскабливания стенок полости матки, была впервые описана еще в 1894 г. H. Fritsch, но в дальнейшем более чем через 150 лет J. Asherman в 1950-м объединил анамнестические данные 29 женщин со вторичной аменореей на фоне травматизации полости матки [17, 19].

Данная патология на сегодняшний день называется синдромом Ашермана. Синдром Ашермана — это наличие внутриматочных или эндоцервикальных спаек, клинически проявляющееся гипо-/аменореей, снижением фертильности, потерей беременности и аномальной плацентацией [7, 13]. Распространенность данной патологии весьма варьирует, что обусловлено стертой клинической картиной, зависимостью от изучаемой популяции, используемых методов диагностики и классификации. Считается, что среди причин женского бесплодия синдром Ашермана регистрируется в 4,6–45,5 % случаев (в большинстве случаев это вторичное бесплодие), при этом после выскабливания полости матки по поводу неполного аборта или удаления остатков плацентарной ткани частота синдрома Ашермана может увеличиться до 40 % [1, 4, 14]. В других исследованиях (метаанализ) показано, что гистероскопически подтвержденный диагноз синдрома Ашермана был установлен в течение года у 19,1 % пациенток после хирургического лечения выкидыша и у 37,6 % после аборта [3, 5]. Наиболее часто (75–90 %) внутриматочные синехии обусловлены вмешательствами, связанными с беременностью, что, по-видимому, обусловлено наибольшей травматизацией базального слоя эндометрия в этом периоде [17, 24]. В то же время не отрицается факт развития внутриматочного спаечного процесса на фоне хронического или острого инфекционного процесса в эндометрии [6, 18, 30].

Клинические симптомы в виде нарушений менструального цикла (гипо-/аменорея), хотя и являются патогномоничными для синдрома Ашермана, встречаются, по мнению исследователей, лишь в 42–64 % случаев. При этом золотым стандартом постановки данного диагноза в настоящее время считается гистероскопия, которая достаточно часто определяет клинически нерелевантные спайки, а надежных неинвазивных методов диагностики данной патологии до сих пор не найдено, что, к сожалению, не позволяет избежать повторного появления спаек после хирургического вмешательства [11, 19, 20, 25].

Цель терапии синдрома Ашермана состоит, в первую очередь, в восстановлении фертильности. Достижение этой цели невозможно без восстановления нормальной структуры полости матки, с адекватной рецептивностью эндометрия и наличием свободных устьев маточных труб [23, 31]. Сейчас наиболее адекватным выбором служит хирургическое гистероскопическое лечение с различными вариантами ликвидации спаечного процесса полости матки — адгезиолизисом [23, 29, 31]. При этом термические и различные энергетические воздействия на спайки в большинстве случаев не рекомендуются в связи с возможностью повреждения функционального слоя эндометрия [2, 21]. В исследованиях, оценивающих эффективность гистероскопического адгезиолизиса, отмечается восстановление нормальной менструации у 75–80 % пациенток, при этом частота наступления беременности отмечается в 25–46 % [2, 15, 16].

Несмотря на обнадеживающие результаты применения адгезиолизиса при синдроме Ашермана, последующее повторное образование спаек становится весьма частым осложнением — 21–42 %, что нивелирует успех от проводимой терапии и обусловливает поиск новых методов профилактики спаечного процесса после инвазивных внутриполостных процедур [2, 28]. В настоящее время используются несколько методов вторичной профилактики спаечного процесса — это гормональная (эстрогены) терапия, введение внутриматочной спирали или катетера Фолея [21, 28]. Кроме этого, оптимистичные результаты получены при применении ферменто- и иммунотерапии, гиалуроновой кислоты, но все эти исследования не достигли высокого уровня доказательности [21, 26, 27].

На современном этапе развития регенеративной медицины одним из самых востребованных методов терапии является применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (АОТ, PRP), которая содержит в своем составе различные факторы роста, цитокины, благотворно влияющие на репаративные процессы в тканях [10, 22]. При этом, несмотря на большое количество исследований, данные в них противоречивы, и это касается как метода введения, кратности, доз АОТ-терапии, так и ее эффективности, что подтверждает необходимость дальнейших исследований в этой области [2, 10, 27, 28].

Цель исследования — оценка эффективности комплексной предимплантационной подготовки пациенток с маточным фактором бесплодия, обусловленным внутриматочными синехиями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках протокола клинической апробации, инициированной Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, «Метод комплексного лечения женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями с использованием минимально инвазивного адгезиолизиса в сочетании с комбинированным внутриматочным введением АОТ, и циклической гормональной терапией, по сравнению с пациентками, получившими только хирургическое и гормональное лечение», на базе Перинатального центра ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625939

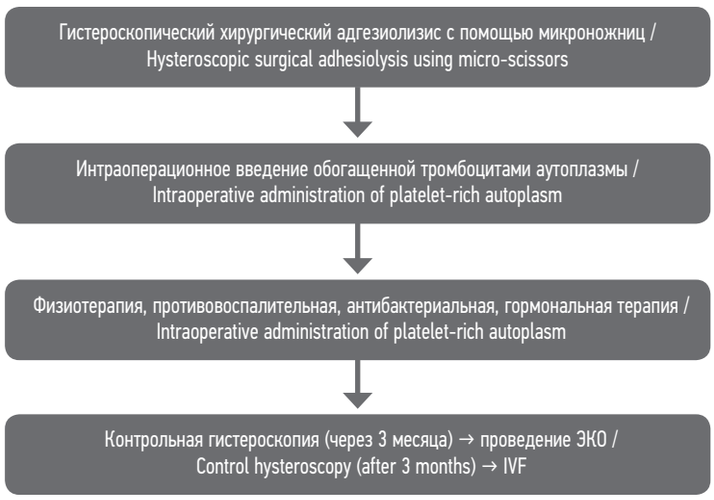


Рис. 1. Дизайн клинической апробации комплексного метода подготовки к экстракорпоральному оплодотворению пациенток с внутриматочными синехиями
Fig. 1. Design of clinical approbation of a complex method of preparation for *in vitro* fertilization (IVF) of patients with intrauterine synechiae

педиатрический медицинский университет» Минздрава России (СПбГПМУ) проведено проспективное клиническое исследование с участием 30 женщин с бесплодием, обусловленным синдромом Ашермана, включенными в протокол по проведению экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)[1]. Продолжительность апробации: 03.2021–12.2022. Критерии включения: 1) наличие гистероскопически диагностированного синдрома Ашермана (код МКБ-10 N85.6 «Внутриматочные синехии»); 2) отсутствие противопоказаний для проведения программы ЭКО[2]; 3) согласие на проведение протокола клинической апробации. Критерии исключения: пороки развития матки, гиперпластические процессы эндометрия, полипы цервикального канала и эндометрия, аденомиоз и туберкулез половых органов, индекс массы тела более 30 кг/м^2.

Методика АОТ-терапии: забор 400,0 мл цельной крови → центрифугирование → с помощью плазмоэкстрактора отбор плазмы и тромбоцитов → центрифугирование → отбор концентрированных тромбоцитов (0,55–0,70 · 10^{11} в 50 мл) → хранение в специальном контейнере при температуре 20–24 °С (до 5 дней). Интраоперационно (при проведении гистероскопии) ОАТ в объеме 20 мл с помощью полужесткой иглы субэндометриально вводится в 14 точек стенок полости матки (0,2 мл на вкол), с последующим орошением 15 мл ОАТ полости матки.

Этапы проводимой терапии приведены на рис. 1.

Антибактериальную послеоперационную терапию проводили полусинтетическими пенициллинами в комбинации с клавулановой кислотой (7 дней в терапевтической дозе). Физиотерапию (магнитно-лазерную) — со вторых суток после гистероскопии и в следующем менструальном цикле (МЦ). Непосредственно после хирургического вмешательства проводилась гормональная подготовка эндометрия. В следующем МЦ применялись гестагены (препараты натурального микронизированного прогестерона, 200 мг вагинально со дня переноса эмбриона до 12 нед. клинически подтвержденной беременности); эстрогены — препарат эстрадиола валерата (6 мг/сут в течение 28 дней).

Качество эмбрионов после размораживания оценивали в соответствии со Стамбульским консенсусом [12]. Перенос размороженных эмбрионов осуществляли в третий МЦ после адгезиолизиса и контрольной гистероскопии в предполагаемое «окно имплантации». Оценка эффективности: наличие/отсутствие внутриматочных синехий при контрольной гистероскопии; детекция хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови через 14 дней после имплантации; УЗИ через 28 дней — наличие эмбриона с сердцебиением в полости матки (признак клинической беременности).

Исследования проводились в соответствии с принципами, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации[3], Федеральным законом[4], принципами «Надлежащей клинической практики»[5] и правилами клинической практики в Российской Федерации[6]. План исследования одобрен локальным этическим комитетом СПбГПМУ.

[1] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

[2] Там же.

[3] Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (Принята на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.). Последние изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.

[4] Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

[5] Good Clinical Practice; GCP, 2016 год, Астана.

[6] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

Таблица 1. Анамнестические данные пациенток с синдромом Ашермана, принимавших участие в исследовании (*n* = 30)
Table 1. Anamnestic data of patients with Ascherman syndrome who participated in the study (*n* = 30)

Характеристики / Specifications	Среднее / Average	±*SD*
Возраст, лет / Age, years	37,4	3,6
Индекс массы тела, кг/см^2 / Body mass index, kg/cm^2	27,5	2,1
Средний возраст менархе, лет / Menarche middle age, years	12,4	1,4
Средний возраст полового дебюта, лет / Sexual debut average age	18,2	2,1
Длительность бесплодия, лет / Infertility duration, years	4,9	1,5
Количество неудачных попыток ЭКО / Number of unsuccessful *in vitro* fertilization attempts	2,7	0,9

Примечание. *SD* — среднее квадратичное отклонение.

Таблица 2. Распространенность гинекологической патологии и урогенитальной инфекции у пациенток с синдромом Ашермана, принимавших участие в исследовании
Table 2. Prevalence of gynecologic pathology and urogenital infection in patients with Asherman syndrome who participated in the study

Патология / Pathology	*n*	%
Гинекологическая / Ggynecological		
Внутриматочные синехии / Intrauterine synechiae	30	100
Хронический эндометрит / Chronic endometritis	23	76,7
Эндометриоз / Endometriosis	5	16,7
Миома матки / Uterine fibroids	9	30,0
Хронический сальпингоофорит / Chronic salpingoophoritis	8	26,7
Эктопия шейки матки / Eectopia of the cervix	10	33,3
Бактериальный вагиноз / Bacterial vaginosis	27	90,0
Инфекции, передающиеся половым путем / Sexually transmitted infections		
Хламидийная / Chlamydia	14	46,7
Микоплазменная / Mycoplasma	19	63,3
Трихомониаз / Trichomoniasis	8	26,7
Гонорея / Gonorrhea	5	16,7

Для статистического анализа данных использовали программное обеспечение SPSS 24.0 (IBM Corp., США). Непрерывные переменные представлены как *SD* — среднее квадратичное отклонение: качественные в виде абсолютных (*n*) и относительных (%) величин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обследовано 30 пациенток с диагнозом «Внутриматочные синехии» и инфертильностью [средний возраст 37,4 ± 3,6 года; 95 % доверительный интервал (ДИ) 33–43], по социо-анамнестическим данным не отличающихся от общепопуляционных (отсутствие прямой зависимости от бесплодия, возраста, места работы и других социальных причин). Длительность бесплодия (у всех женщин диагностировано вторичное бесплодие) в среднем составила 5,2 ± 1,8 года (95 % ДИ 3,0–8,0). У большинства (56,7 %; 17/30) были две и более неудачные попытки ЭКО в анамнезе. Анализ гинекологической патологии у женщин выявил высокую, по сравнению с общепопуляционными данными, распространенность гинекологической патологии, особенно в плане урогенитальных инфекций, что может служить предрасполагающим фактором в нарушении морфофункциональной структуры эндометрия (табл. 1, 2).

Паритет респонденток: роды были почти у половины (роды всего: 46,7 %; 14/30) женщин (из данной выборки у 16,7 % — преждевременные, у 83,3 % — своевременные); самопроизвольный выкидыш — у 16 женщин, неразвивающаяся беременность — у 8, артифициальные аборты — у 22 (рис. 2).

Пациентки были отобраны для проведения процедуры ЭКО после проведенной терапии на третий месяц в I фазу МЦ. Готовность пациенток оценивали по данным контрольной гистероскопии и УЗИ полости матки, которые проводились на 22–23-й дни МЦ на фоне гормональной терапии. Оценивалось отсутствие спаечного процесса (менее 5 баллов по классификации American Fertility Society (AFS), срединное маточное эхо (М-эхо) более 7 мм. Данные показатели наблюдались у 26/30 пациенток (86,7 %),

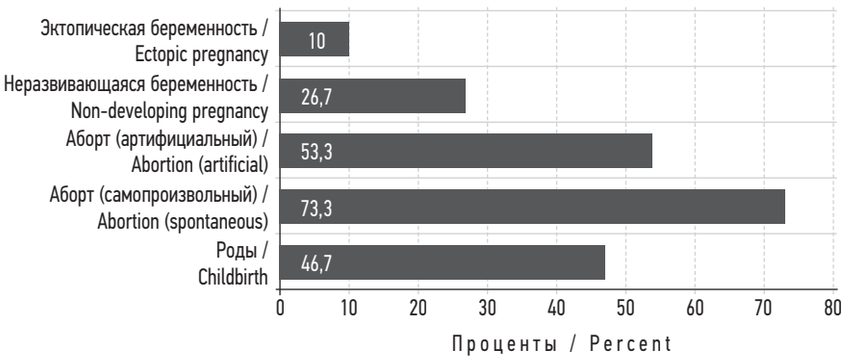


Рис. 2. Паритет когорты исследуемых пациенток, *n* = 30
Fig. 2. Parity of the cohort of the studied patients, *n* = 30

Таблица 3. Исходы имплантации эмбрионов у исследуемых пациенток (*n* = 26)
Table 3. Outcomes of embryo implantation in the studied patients (*n* = 26)

Исход / Outcomes	*n*	%
Биохимическая беременность / Biochemical pregnancy	17	65,4
Клиническая беременность / Clinical pregnancy	15	57,7
Внематочная беременность / Ectopic pregnancy	–	–
Выкидыш на ранних сроках (до 12 нед.) / Early miscarriage (up to 12 weeks)	3	11,5
Выкидыш на поздних сроках (13–21 нед.) / Late-term miscarriage (13–21 weeks)	1	3,8
Преждевременные роды / Premature birth	1	3,8
Срочные роды / Urgent delivery	10	38,5
Живорождение / Live birth	11	42,3

которые были включены в данный цикл по подготовке к переносу размороженного эмбриона.

После переноса эмбриона беременность зарегистрирована у 65,4 % (17/26) пациенток — биохимическая — у 17 (65,4 %), клиническая — у 15 (57,7 %) (табл. 3).

Ранний и поздний самопроизвольный выкидыш произошел у 4/26 (15,4 %) женщин; родоразрешены в сроке 22–36 нед. гестации (преждевременные роды в сроке 34 нед.) — 1/26 (3,8 %), срочные роды — у 10/26 (38,5 %).

Анализ полученных данных показал высокую эффективность комбинированной подготовки, включающей гистероскопический адгезиолизис с АОТ-терапией, на фоне антибактериального, гормонального и физиотерапевтического лечения женщин с инфертильностью, обусловленной синдромом Ашермана перед процедурой ЭКО [13].

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение АОТ в репродуктивной медицине все еще находится в стадии разработки и не включено в клинические протоколы. При этом, несмотря на экономическую составляющую, отсутствие дорогостоящих компонентов и простое получение материала, достаточно известный механизм действия, минимальное количество побочных эффектов, данный метод до сих пор не получил распространения в клинической практике и имеет определенное количество как сторонников, так и противников. Учитывая, что состояние полости матки и, в частности, эндометрия является одним из ключевых моментов в имплантационных неудачах, были опубликованы данные научных исследований, в которых внутриматочная инфузионная АОТ-терапия пациенткам с «тонким» эндометрием способствовала увеличению клинических беременностей [9, 19, 27]. Однако, несмотря на такие оптимистичные результаты, некоторые авторы показали, что инфузии АОТ в полость матки у пациенток с повторными неудачами имплантации не показали статистической значимости в эффективности подготовки к переносу эмбрионов по отношению к группе сравнения — исходы, включая биохимические, клинические беременности, были схожими [8, 26].

Назначение внутриматочных инфузий АОТ при синдроме Ашермана в двух исследованиях одного коллектива авторов [13, 26] показало хорошую эффективность в плане повышения функциональных свойств эндометрия, приведших к успешной имплантации эмбрионов и развитию клинической беременности.

Анализируя проведенное в Перинатальном центре СПбГПМУ исследование, можно сделать вывод, что введение АОТ пациенткам с неудачными попытками ЭКО значительно повышает шансы на успешную имплантацию эмбриона, так как способствует лечению «тонкого»

эндометрия в репродуктологии, а также повышению функциональных свойств эндометрия.

Сопоставляя данные литературы с нашими, можно сделать вывод, что данная методика (субэндометриальное гистероскопическое введение АОТ на фоне антибактериальной терапии и гормональной поддержки гестагенами и высокими дозами эстрогенов) имеет высокую эффективность, так как значительно повышает шансы на успешную имплантацию эмбриона при проведении ЭКО пациенткам с бесплодием, обусловленным внутриматочными синехиями (синдромом Ашермана).

Предложенная методика подготовки к протоколу ЭКО пациенток с хроническим эндометритом и повторными неудачами имплантации, включающая сочетание деконтаминационной терапии с внутриматочным введением АОТ, позволяет увеличить эффективность лечения в 1,8 раза (по параметру предимплантационного роста эндометрия) и в 1,6 раз (по параметру наступления клинической беременности) за счет синергизма с антибактериальной терапией в подавлении роста условно-патогенной микрофлоры с полифункциональным воздействием на очаг хронического воспаления [2, 24].

Согласно нашему исследованию, беременность наступила в 46,7 %, живорождение — в 36,7 %.

В группе сравнения после ЭКО беременность наступила в 40 %, беременность закончилась живорождением в 33,3 % случаев. В результате, введение АОТ перед процедурой ЭКО у пациенток с диагностированным синдромом Ашермана и множественными неудачами в циклах ЭКО, повышает в 1,2 раза наступление клинической беременности, что отличается на 0,4 %.

Исследование, проведенное в рамках данной клинической апробации, показало, что проект, инициированный ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России по исследованию влияния АОТ в комплексной терапии синдрома Ашермана является более эффективным по сравнению со стандартным лечением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Методика подготовки к проведению ЭКО у пациенток с бесплодием, обусловленным внутриматочными синехиями, с субэндометриальным гистероскопическим введением АОТ на фоне антибактериальной терапии и гормональной поддержки гестагенами и высокими дозами эстрогенов показала высокую эффективность по параметрам наступления клинической беременности (46,7 %) и живорождения (36,7 %). Данные, полученные в процентах, означают, что почти у половины пациенток после проведенного лечения наступила беременность (у 14 из 30), что является хорошим показателем.

В группе сравнения после ЭКО беременность наступала в 40 %. Беременность заканчивалась живорождением в 33,3 % случаев. Оба показателя ниже, чем в первой группе, что подчеркивает эффективность методики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку рукописи статьи. Окончательная версия прочитана и одобрена всеми авторами. Идея статьи и опыт наблюдения за пациентками принадлежат основному автору статьи В.Н. Абрамовой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

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

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Выписка из протокола № 31 от 13.02.2021). Все участники добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, 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. The idea of the article and the experience of patient observation belong to the main author of the article V.N. Abramova.

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

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

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University (extract from minutes No. 31, 2021 Feb 13). All participants voluntarily signed an informed consent form prior to inclusion in the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беспалова А.Г., Попов А.А., Федоров А.А., и др. Внутриматочные синехии в репродуктивном возрасте: комплексный подход к решению проблемы // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021. Т. 21, № 2. С. 62–67. DOI: 10.17116/rosakush20212102162

2. Боровиков И.О., Боровикова О.И., Булгакова В.П. Возможности PRP-терапии у женщин с хроническим эндометритом и повторными неудачами имплантации // Актуальные вопросы современных научных исследований. 2023. С. 186–188.

3. Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П., и др. Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза: опыт предимплантационной подготовки // Медицинский Совет. 2020. № 3. С. 115–121. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-3-115-121

4. Булгакова В.П., Боровиков И.О. Применение препаратов микронизированного натурального прогестерона при подготовке к проведению вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с маточным фактором бесплодия // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24, № 6. С. 67–75. DOI: 10.17116/repro20182406167

5. Глухов Е.Ю., Дикке Г.Б., Нефф Е.И., и др. Опыт применения комплексной терапии при лечении больных с синдромом Ашермана // Фарматека. 2021. № 6. С. 64–70. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.6.64-70

6. Дерябина В.А., Брус Т.В., Пюрвеев С.С. Эндометриоз и аденомиоз: общие черты и различия // Педиатр. 2022. Т. 13, № 5. С. 81–97. DOI: 10.17816/PED13581-97

7. Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии // Акушерство и гинекология. 2019. № 9. С. 139–146. DOI: 10.18565/aig.2019.9.139-146

8. Лизунова К.А., Таджиева В.Д. Исход беременности при ЭКО: естественные роды или кесарево сечение? // FORCIPE. 2022. Т. 5, № S3. С. 43.

9. Орел В.И., Криволесова Т.А. Оценка качества помощи и организационные проблемы лечения бесплодия методом ВРТ // Медицина и организация здравоохранения. 2022. Т. 7, № 4. С. 32–39. DOI: 10.56871/MHCO.2022.55.47.004

10. Aghajanova L., Sundaram V., Kao C., et al. Autologous platelet-rich plasma treatment for moderate-severe Asherman syndrome: The first experience // J Assist Reprod Genet. 2021. Vol. 38. P. 2955–2963. DOI: 10.1007/s10815-018-1135-3

11. Alves R., Grimalt R. A review of platelet-rich plasma: History, biology, mechanism of action, and classification // Skin Appendage Disord. 2018. Vol. 4, No. 1. P. 18–24. DOI: 10.1159/000477353

12. Balaban B., Brison D., Calderon G., et al. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: Proceedings of an expert meeting // Hum Reprod. 2011. Vol. 26, No. 6. P. 1270–1283. DOI: 10.1093/humrep/der037

13. Baradwan S., Baradwan A., Al-Jaroudi D. The association between menstrual cycle pattern and hysteroscopic March classification with endometrial thickness among infertile women with Asherman syndrome // Medicine. 2018. Vol. 97, No. 27. ID e11314. DOI: 10.1097/MD.0000000000011314

14. Chen L., Zhang H., Wang Q., et al. Reproductive outcomes in patients with intrauterine adhesions following hysteroscopic adhesiolysis: experience from the largest women's hospital in China // J Minim Invasive Gynecol. 2017. Vol. 24, No. 2. P. 299–304. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.10.018

15. Farimani M., Heshmati S., Poorolajal J., Bahmanzadeh M. A report of three live births in woman with poor ovaria response following intra-ovarian injection of platelet-rich plasma (PRP) // Mol Biol Rep. 2019. Vol. 46. P. 1611–1616. DOI: 10.1007/s11033-019-04609-w

16. Goldstein A., Mitchell L., Govind V., Heller D. A randomized double-blind placebo-controlled trial of autologous platelet-rich plasma intradermal injections for the treatment of vulvar lichen sclerosus // J Am Acad Dermatol. 2019. Vol. 80, No. 6. P. 1788–1789. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.12.060

17. Hooker A., de Leeuw R., van de Ven P., et al. Prevalence of intrauterine adhesions after the application of hyaluronic acid gel after dilatation and curettage in women with at least one previous curettage: short-term outcomes of a multicenter, prospective randomized controlled trial // Fertil Steril. 2017. Vol. 107, No. 5. P. 1223–1231. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.113

18. Hooker A.B., Lemmers M., Thurkow A.L., et al. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome // Hum Reprod Update. 2014. Vol. 20, No. 2. P. 262–278. DOI: 10.1093/humupd/dmt045

19. Lana J., Purita J., Paulus C., et al. Contributions for classification of platelet rich plasma-proposal of a new classifiaction: MARSPILL // Regen Med. 2017. Vol. 12, No. 5. P. 565–574. DOI: 10.2217/rme-2017-0042

20. Liu L., Huang X., Xia E., et al. A cohort study comparing 4 mg and 10 mg daily doses of postoperative oestradiol therapy to prevent adhesion reformation after hysteroscopic adhesiolysis // Hum Fertil. 2019. Vol. 22, No. 3. P. 191–197. DOI: 10.1080/14647273.2018.1444798

21. Long C.-Y., Lin K.-L., Shen C.-R., et al. A pilot study: Effectiveness of local injection of autologous platelet-rich plasma in treating women with stress urinary incontinence // Sci Rep. 2021. Vol. 11. ID 1584. DOI: 10.1038/s41598-020-80598-2

22. Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M., et al. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998. Vol. 85, No. 6. P. 638–646. DOI: 10.1016/s1079-2104(98)90029-4

23. Molina M., Sanchez J., Sanchez W., Vielma V. Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium // JBRA Assist Reprod. 2018. Vol. 22, No. 1. P. 42–48. DOI: 10.5935/1518-0557.20180009

24. Li X., Wu L., Zhou Y., et al. New crosslinked hyaluronan gel for the prevention of intrauterine adhesions after dilation and curettage in patients with delayed miscarriage: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial // J Minim Invasive Gynecol. 2019. Vol. 26, No. 1. P. 94–99. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.03.032

25. Salzani A., Yela D., Gabiatti J., et al. Prevalence of uterine synechia after abortion evacuation curettage // Sao Paulo Med J. 2007. Vol. 125, No. 5. P. 261–264. DOI: 10.1590/s1516-31802007000500002

26. Sfakianoudis K., Simopoulou M., Nitsos N., et al. Successful implantation and live birth following autologous Platelet-rich Plasma treatment for a patient with recurrent implantation failure and chronic endometritis // Vivo. 2019. Vol. 33, No. 2. P. 515–521. DOI: 10.21873/invivo.11504

27. Sharara F.I., Lelea L.-L., Rahman S., et al. A narrative review of platelet-rich plasma (PRP) in reproductive medicine // J Assist Reprod Genet. 2021. Vol. 38. P. 1003–1012. DOI: 10.1007/s10815-021-02146-9

28. Sukgen G., Kaya A.E., Karagun E., Caliskan E. Platelet rich plasma administration to the lower anterior vaginal wall to improve female sexuality satisfaction // Turk J Obstet Gynecol. 2019. Vol. 16. P. 228–234. DOI: 10.4274/tjod.galenos.2019.23356

29. Tehraninejad E., Kashani N., Hosseini A., Tarafdari A. Autologous platelet-rich plasma infusion does not improve pregnancy outcomes in frozen embryo transfer cycles in women with history of repeated implantation failure without thin endometrium // J Obstet Gynaecol Res. 2021. Vol. 47, No. 1. P. 147–151. DOI: 10.1111/jog.14445

30. Xu W., Zhang Y., Yang Y., et al. Effect of early second-look hysteroscopy on reproductive outcomes after hysteroscopic adhesiolysis in patients with intrauterine adhesion, a retrospective study in China // Int J Surg. 2018. Vol. 50. P. 49–54. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.11.040

31. Zadehmodarres S., Salhpour S., Saharkhiz N., Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: A pilot study // JBRA Assist Reprod. 2017. Vol. 21, No. 1. P. 54–56. DOI: 10.5935/1518-0557.20170013

REFERENCES

1. Bespalova AG, Popov AA, Fedorov AA, et al. Intrauterine adhesion at reproductive age: an integrated approach to solving the problem. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(2):6267. DOI: 10.17116/rosakush20212102162

2. Borovikov IO, Borovikova OI, Bulgakova VP. Possibilities of PRP-therapy in women with chronic endometritis and repeated implantation failures. *Actual issues of modern scientific research*. 2023;186–188.

3. Borovikov IO, Kutsenko II, Bulgakova VP, et al. Infertility against the background of chronic endometritis and vaginal dysbiosis: preimplantation preparation experience. *Medical Council*. 2020;(3):115–121. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-3-115-121

4. Bulgakova VP, Borovikov IO. Use of micronized natural progesterone as preparation for assisted reproductive technologies in patients with uterine infertility factor. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(6):67–75. DOI: 10.17116/repro20182406167

5. Glukhov EYu, Dikke GB, Neff EI, et al. Experience of complex therapy in the treatment of patients with Asherman's syndrome. *Farmateka*. 2021;(6):64–70. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.6.64-70

6. Deryabina VA, Brus TV, Pyurveev SS. Endometriosis and adenomyosis: common and disparate features. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(5):81–97. DOI: 10.17816/PED13581-97

7. Dikke GB, Ostromensky VV. Immune dysfunction in chronic endometritis and the experience of its correction using local cytokine therapy. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;(9):139–146. DOI: 10.18565/aig.2019.9.139-146

8. Lizunova KA, Tadzhieva VD. Pregnancy outcome in IVF: natural childbirth or cesarean section? *FORCIPE*. 2022;5(S3):43.

9. Orel VI, Krivolesova TA. Assessment of the quality of care and organizational problems of infertility treatment by ART. *Medicine and health care*. 2022;7(4):32–39. DOI: 10.56871/MHCO.2022.55.47.004

10. Aghajanova L, Sundaram V, Kao C, et al. Autologous platelet-rich plasma treatment for moderate-severe Asherman syndrome: The first experience. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38:2955–2963. DOI: 10.1007/s10815-018-1135-3

11. Alves R, Grimalt R. A review of platelet-rich plasma: History, biology, mechanism of action, and classification. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(1):18–24. DOI: 10.1159/000477353

12. Balaban B, Brison D, Calderon G, et al. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: Proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod*. 2011;26(6):1270–1283. DOI: 10.1093/humrep/der037

13. Baradwan S, Baradwan A, Al-Jaroudi D. The association between menstrual cycle pattern and hysteroscopic March classification with endometrial thickness among infertile women with Asherman syndrome. *Medicine*. 2018;97(27):e11314. DOI: 10.1097/MD.0000000000011314

14. Chen L, Zhang H, Wang Q, et al. Reproductive outcomes in patients with intrauterine adhesions following hysteroscopic adhesiolysis: experience from the largest women's hospital in China. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(2):299–304. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.10.018

15. Farimani M, Heshmati S, Poorolajal J, Bahmanzadeh M. A report of three live births in woman with poor ovaria response following intra-ovarian injection of platelet-rich plasma (PRP). *Mol Biol Rep*. 2019;46:1611–1616. DOI: 10.1007/s11033-019-04609-w

16. Goldstein A, Mitchell L, Govind V, Heller D. A randomized double-blind placebo- controlled trial of autologous platelet-rich plasma intradermal injections for the treatment of vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1788–1789. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.12.060

17. Hooker A, de Leeuw R, van de Ven P, et al. Prevalence of intrauterine adhesions after the application of hyaluronic acid gel after dilatation and curettage in women with at least one previous curettage: short-term outcomes of a multicenter, prospective randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2017;107(5):1223–1231. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.113

18. Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, et al. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):262–278. DOI: 10.1093/humupd/dmt045

19. Lana J, Purita J, Paulus C, et al. Contributions for classification of platelet rich plasma-proposal of a new classifiaction: MARSPILL. *Regen Med*. 2017;12(5):565–574. DOI: 10.2217/rme-2017-0042

20. Liu L, Huang X, Xia E, et al. A cohort study comparing 4mg and 10mg daily doses of postoperative oestradiol therapy to prevent adhesion reformation after hysteroscopic adhesiolysis. *Hum Fertil*. 2019;22(3):191–197. DOI: 10.1080/14647273.2018.1444798

21. Long C-Y, Lin K-L, Shen C-R, et al. A pilot study: Effectiveness of local injection of autologous platelet-rich plasma in treating women with stress urinary incontinence. *Sci Rep*. 2021;11:1584. DOI: 10.1038/s41598-020-80598-2

22. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, et al. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85(6):638–646. DOI: 10.1016/s1079-2104(98)90029-4

23. Molina M, Sanchez J, Sanchez W, Vielma V. Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium. *JBRA Assist Reprod*. 2018;22(1):42–48. DOI: 10.5935/1518-0557.20180009

24. Li X, Wu L, Zhou Y, et al. New crosslinked hyaluronan gel for the prevention of intrauterine adhesions after dilation and curettage in patients with delayed miscarriage: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(1):94–99. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.03.032

25. Salzani A, Yela D, Gabiatti J, et al. Prevalence of uterine synechia after abortion evacuation curettage. *Sao Paulo Med J*. 2007;125(5):261–264. DOI: 10.1590/s1516-31802007000500002

26. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, et al. Successful implantation and live birth following autologous Platelet-rich Plasma treatment for a patient with recurrent implantation failure and chronic endometritis. *Vivo*. 2019;33(2):515–521. DOI: 10.21873/invivo.11504

27. Sharara FI, Lelea L-L, Rahman S, et al. A narrative review of platelet-rich plasma (PRP) in reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38:1003–1012. DOI: 10.1007/s10815-021-02146-9

28. Sukgen G, Kaya AE, Karagun E, Caliskan E. Platelet rich plasma administration to the lower anterior vaginal wall to improve female sexuality satisfaction. *Turk J Obstet Gynecol*. 2019;16:228–234. DOI: 10.4274/tjod.galenos.2019.23356

29. Tehraninejad E, Kashani N, Hosseini A, Tarafdari A. Autologous platelet-rich plasma infusion does not improve pregnancy outcomes in frozen embryo transfer cycles in women with history of repeated implantation failure without thin endometrium. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(1):147–151. DOI: 10.1111/jog.14445

30. Xu W, Zhang Y, Yang Y, et al. Effect of early second-look hysteroscopy on reproductive outcomes after hysteroscopic adhesiolysis in patients with intrauterine adhesion, a retrospective study in China. *Int J Surg*. 2018;50:49–54. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.11.040

31. Zadehmodarres S, Salhpour S, Saharkhiz N, Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: A pilot study. *JBRA Assist Reprod*. 2017;21(1):54–56. DOI: 10.5935/1518-0557.20170013

ОБ АВТОРАХ

Виктория Николаевна Абрамова, врач акушер-гинеколог, Перинатальный центр, гинекологическое отделение, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0000-2655-1300; eLibrary SPIN: 8742-3972; e-mail: abramova_vn@mail.ru

Анна Николаевна Тайц, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1084-260X; eLibrary SPIN: 9766-7352; e-mail: annataits@yandex.ru

Марина Альбертовна Пугачева, канд. мед. наук, Перинатальный центр, гинекологическое отделение, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-0308-0977; e-mail: Pugacheva-medi@mail.ru

Валерий Игоревич Матухин, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8906-8356; eLibrary SPIN: 9327-0208; e-mail: val-matukhin@mail.ru

***Елена Евгеньевна Куц,** ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; ORCID: 0000-0003-0415-5993; eLibrary SPIN: 8683-0478; e-mail: elenakuts999@gmail.com

AUTHORS' INFO

Victoria N. Abramova, obstetrician-gynecologist, Perinatal Center, gynecological department, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0000-2655-1300; eLibrary SPIN: 8742-3972; e-mail: abramova_vn@mail.ru

Anna N. Taits, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics & Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1084-260X; eLibrary SPIN: 9766-7352; e-mail: annataits@yandex.ru

Marina A. Pugacheva, MD, PhD, Perinatal Center, gynecological department, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-0308-0977; e-mail: Pugacheva-medi@mail.ru

Valery I. Matukhin, Assistant Professor, Department of Obstetrics & Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8906-8356; eLibrary SPIN: 9327-0208; e-mail: val-matukhin@mail.ru

***Elena E. Kuts,** Assistant Professor, Department of Obstetrics & Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0003-0415-5993; eLibrary SPIN: 8683-0478; e-mail: elenakuts999@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625940
Научная статья

Биомоделирование жировой дистрофии печени смешанной этиологии

Т.В. Брус [1], А.Г. Васильев [1], А.А. Кравцова [1], А.В. Васильева [1], Ю.С. Брус [1], А.В. Баннова [2]

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

[2] Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Основными примерами патологии печени метаболического и токсического генеза являются неалкогольная, алкогольная жировая болезни печени и жировая дистрофия смешанного генеза. В настоящее время, ввиду отсутствия четкого понимания причин и патогенеза гепатопатий неинфекционного генеза, нет эффективных методов профилактики и лечения этих состояний. Ключевую роль в изучении этиологии и механизмов патогенеза играет поиск адекватных экспериментальных моделей печеночной недостаточности.

Цель — разработать, опробовать и оценить экспериментальную модель жировой дистрофии печени смешанного происхождения.

Материалы и методы. Исследование проведено на 30 самцах альбиносах серых крыс Wistar. Подопытные крысы, массой тела на момент включения в эксперимент 180–200 г, в течение 30 дней ежесуточно получали 20 г гранулированного корма для грызунов, в который вводили 6 г кристаллической фруктозы (из расчета 30 % общего рациона), а вместо питьевой воды в свободном доступе в поилке получали 10 % раствор этилового спирта.

Результаты. В экспериментальной группе отмечалось статистически значимое повышение уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы, что подтверждает факт развития цитолитического и холестатического синдромов. На аутопсийных препаратах печени зарегистрирована гистологическая картина жировой дистрофии гепатоцитов.

Вывод. Для решения поставленной цели был разработан способ моделирования жировой дистрофии печени смешанного генеза. Высокоуглеводная и насыщенная этанолом диета приводила к быстрому развитию патологических процессов в печени. В ходе исследования была показана целесообразность детального морфологического исследования печени, совместно с учетом данных анамнеза, лабораторных показателей цитолитического и холестатического синдромов для дифференциальной диагностики жировой дистрофии печени различной этиологии.

Ключевые слова: жировая дистрофия печени; биомоделирование; крысы; стеатоз; стеатогепатит; алкогольная болезнь печени.

Как цитировать

Брус Т.В., Васильев А.Г., Кравцова А.А., Васильева А.В., Брус Ю.С., Баннова А.В. Биомоделирование жировой дистрофии печени смешанной этиологии // Педиатр. 2023. Т. 14. № 5. С. 25–31. DOI: https://doi.org/10.17816/PED625940

Рукопись получена: 12.09.2023 **Рукопись одобрена:** 09.10.2023 **Опубликована:** 31.10.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625940
Research Article

Biomodeling of mixed origin fatty liver disease

Tatiana V. Brus [1], Andrei G. Vasiliev [1], Aleftina A. Kravcova [1], Anna V. Vasilieva [1], Yurii S. Brus [1], Anastasia V. Bannova [2]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia
[2] S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The main examples of liver pathology of metabolic and toxic origin are non-alcoholic, alcoholic fatty liver disease and fatty degeneration of mixed origin. Currently, due to the lack of a clear understanding of the causes and pathogenesis of hepatopathy of non-infectious origin, there are no effective methods for the prevention and treatment of these conditions. A key role in studying the etiology and mechanisms of pathogenesis is played by the search for adequate experimental models of liver failure.

AIM: To develop, test and evaluate an experimental model of mixed fatty liver disease.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted on 30 male albino gray Wistar rats. Experimental rats, weighing 180–200 grams at the time of inclusion in the experiment, received granulated rodent food weighing 20 grams daily for 30 days, to which 6 g of crystalline fructose was introduced (at the rate of 30% of the total diet), and instead of drinking 10% ethyl alcohol solution was given freely available in the drinking bowl.

RESULTS: In experimental group, there was a statistically significant increase in the level of aspartate aminotransferase, alanylaminotransferase, and alkaline phosphatase, which confirms the development of cytolytic and cholestatic syndromes. Autopsy liver specimens showed a histological picture of fatty degeneration of hepatocytes.

CONCLUSIONS: To achieve this goal, a method was developed for modeling fatty liver of mixed origin. A high-carbohydrate and ethanol-rich diet led to the rapid development of pathological processes in the liver. The study demonstrated the feasibility of a detailed morphological study of the liver, taking into account medical history, laboratory indicators of cytolytic and cholestatic syndromes for the differential diagnosis of fatty liver of various etiologies.

Keywords: fatty liver disease; biomodelling; rats; steatosis; steatohepatitis; alcoholic liver disease.

To cite this article
Brus TV, Vasiliev AG, Kravcova AA, Vasilieva AV, Brus YuS, Bannova AV. Biomodeling of mixed origin fatty liver disease. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(5):25–31. DOI: https://doi.org/10.17816/PED625940

Received: 12.09.2023 **Accepted:** 09.10.2023 **Published:** 31.10.2023

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Важнейшая задача здравоохранения на современном этапе — разработка и осуществление комплексных научно-обоснованных программ по профилактике и лечению болезней детского и взрослого населения. Одним из приоритетных направлений современной медицины, объединяющим интересы различных специалистов (терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов), является изучение патогенеза и клинических проявлений жировой дистрофии печени, имеющей широкую распространенность и безусловную социальную значимость [1, 6, 7].

В настоящее время термином «жировая дистрофия печени» (ЖДП) обозначают гетерогенную группу патологических изменений печени, характеризующихся жировой дистрофией гепатоцитов или воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов. Выделяют следующие стадии ЖДП: стеатоз печени (СП), стеатогепатит (СГ) и цирроз печени.

Основным этиологическим фактором развития СП и СГ остается алкоголь, роль которого прослеживается у 46–65 % пациентов. Накоплены убедительные данные, свидетельствующие, что ожирение, инсулинорезистентность также представляют собой факторы прогрессирования СП и СГ алкогольной и неалкогольной этиологии. Ожирению в развитии стеатогепатитов отводят около 76 % [18]. Одновременное влияние нескольких факторов, таких как алкоголь и ожирение, приводит к незамедлительному развитию СП и СГ у 95 % пациентов [19]. В связи с этим сегодня алкоголь, ожирение и инсулинорезистентность рассматривают как взаимодополняющие факторы поражения печени смешанного генеза [8, 9] или смешанной жировой дистрофии печени (СЖДП) [2, 3].

Особое внимание уделяется метаболическому синдрому, олицетворяющему в настоящее время одну из наиболее приоритетных и социально-значимых проблем как терапии, так и педиатрии [11]. Это обусловлено, в первую очередь, высокой распространенностью и прогрессирующим течением данного заболевания. Ранние осложнения проявляются симптомокомплексом, в который входят задержка темпов физического и полового развития и хроническое нарушение функции печени с формированием ее жировой дистрофии [5, 15].

Биомоделирование дает исследователю практически неограниченные возможности изучения причин болезни, ввиду, в том числе, заведомо известной прямой связи между действующим причинным фактором и развивающейся патологией [4, 13, 16]; в результате становится возможным применить строго контролируемую совокупность воздействующих на организм факторов, в том числе и патогенных, что невозможно осуществить в клинической практике.

Цель данного исследования — разработать, опробовать и оценить экспериментальную модель жировой дистрофии печени смешанного происхождения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор объекта исследования — крыс линии Wistar — неслучаен, он определен рядом факторов: генетической однородностью, что проявляется постоянством реакций на воздействие физических, химических, стрессорных влияний, а также спецификой морфологических и биохимических показателей и определенным уровнем сходства с таковыми у человека.

Исследование проведено на 30 самцах альбиносах серых крыс Wistar, массой тела на момент включения в исследование 220–240 г, на базе научно-исследовательской лаборатории кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сформировано две группы животных:

1. «Контроль» (n = 15) — здоровые, интактные крысы, у которых производили исследование параметров метаболизма для расчета фоновых, референсных значений («нормальные показатели»).

2. «СЖДП» (n = 15) — крысы, которые на протяжении всего эксперимента в качестве корма получали брикеты, содержащие пищевые компоненты в следующих соотношениях (по массе): 31 % — белок, 15 % — животный жир, 30 % — фруктоза, 13 % — целлюлоза, 5 % — минеральные вещества, 1 % — витамины, и вместо питьевой воды 10 % раствор этанола [2].

Подопытные крысы, массой тела на момент включения в эксперимент 180–200 г, в течение 30 дней ежесуточно получали 20 г гранулированного корма для грызунов, в который вводили 6 г кристаллической фруктозы (из расчета 30 % общего рациона), а вместо питьевой воды в свободном доступе в поилке получали 10 % раствор этилового спирта. Режим двигательной активности животных был не ограничен.

С целью оценки метаболических нарушений у экспериментальных животных оценивали: биохимические показатели (концентрацию общего билирубина и прямой его фракции, активность ферментов щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, уровень общего холестерина и триглицеридов). Для подтверждения развития жировой дистрофии гистологическое исследование проводилось методом световой микроскопии, окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×40.

Статистический анализ выполнен с помощью программ GraphPadPrism 8. Полученные в ходе работы данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка. Для сравнения контрольной и экспериментальной групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, так как выборка соответствует закону нормального распределения.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625940

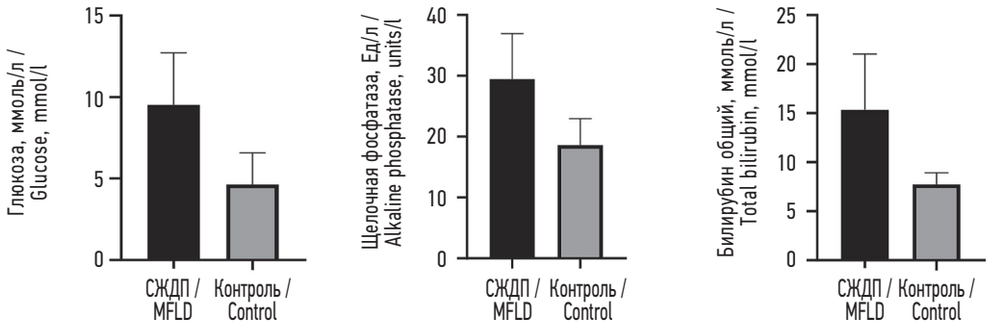


Рис. 1. Изменение биохимических показателей в экспериментальной группе. *Достоверные отличия ($p < 0,05$). СЖДП — смешанная жировая дистрофия печени
Fig. 1. Changes of biochemical parameters in experimental group. *Valid difference ($p < 0,05$). MFLD — mixed fatty liver disease

Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Для представления полученных данных использовали такие показатели описательной статистики, как среднеарифметическое значение и ошибка среднего. Полноценный и качественный статистический анализ позволил минимизировать количество лабораторных животных в эксперименте.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Летальности в группах животных выявлено не было. В группе СЖДП произошло увеличение массы тела животных на 75,5 ± 2,1 г и массы печени, которая составила 12,7 ± 2,3 г, что на 48,5 % больше, чем в контроле ($p < 0,05$).

В экспериментальной группе СЖДП отмечалось повышение уровня внутриклеточных ферментов: аспартатаминотрансферазы по сравнению с контролем (127,6 ± 8,8 против 101,4 ± 6,5 Ед/л; $p < 0,05$), аланинаминотрансферазы по сравнению с контролем (39,6 ± 1,5 против 33,3 ± 2,9 Ед/л; $p < 0,05$). О развившемся синдроме холестаза свидетельствует достоверное повышение уровня щелочной фосфатазы по сравнению с контролем (28,9 ± 2,3 против 18,2 ± 1,3 Ед/л; $p = 0,0005$). Регистрировалось также достоверное повышение уровня глюкозы по сравнению с контролем (9,4 ± 1 против 5,0 ± 0,4 ммоль/л; $p < 0,0001$) (рис. 1).

У животных группы СЖДП на гистологических препаратах печени зарегистрировано значимое изменение балочной структуры (рис. 2). Стеатоз смешанного типа (мелко-крупнокапельное ожирение) следует расценивать как мелкокапельный, так как оба эти варианта прогностически менее благоприятны по сравнению с крупнокапельным. Воспалительный инфильтрат внутри долек содержит нейтрофилы, лимфоциты и гистиоциты.

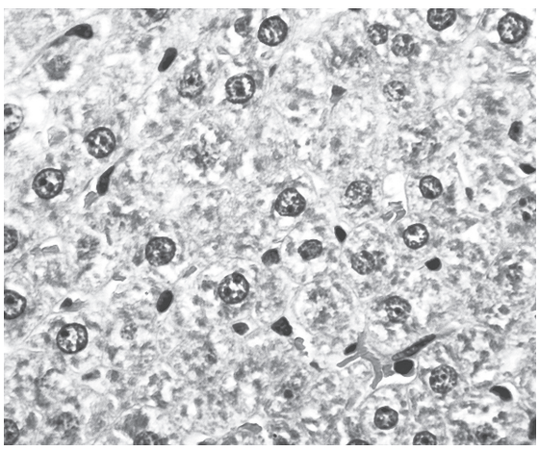


Рис. 2. Жировая дистрофия печени смешанного генеза. Нарушение балочной структуры (биоптат печени, окраска гематоксилином и эозином, ×40)
Fig. 2. Mixed origin fatty dystrophy. Distortion of hepatic cords (liver bioptate, hematoxylin and eosin staining, ×40)

ОБСУЖДЕНИЕ

Диеты западного стиля, содержащие большое количество жира, фруктозы (или сахарозы) и высокий уровень холестерина широко использовались для создания моделей ЖДП у крыс, поскольку такие диетические особенности были связаны с развитием данной патологии у людей и могут вызывать не только СГ, но также ожирение и инсулинорезистентность [10, 12]. Такие крысиные модели не идеальны, поскольку диетическое питание дорогостоящее и требует увеличения длительности эксперимента.

Этанол традиционно использовался для индуцирования повреждения печени и фиброза у крыс. В этом исследовании мы использовали этанол в качестве «ускорителя» СГ. Таким образом, этанол и западная диета проявляют синергетические эффекты для ускорения формирования СГ [14, 17]. Как и ожидалось, этанол усугубил СП, дольковое воспаление и баллонную дистрофию гепатоцитов, что соответствует аналогичным изменениям у пациентов-людей.

Сочетание двух основных факторов развития жировой болезни печени у человека — гиперкалорийное питание и употребление алкоголя при ежесуточном приеме — позволяют воспроизвести модель в наиболее короткие сроки — 30 дней, при отсутствии случаев летальности

в экспериментальных группах. Это минимальный срок, за который происходит развитие жировой болезни печени у крыс.

На лабораторных крысах была разработана модель, которая повторяет гистологическую картину ЖДП. Функциональные пути метаболических нарушений в этой модели очень похожи на таковые при заболевании у человека. Простота, скорость и воспроизводимость этой модели делают ее идеальной для изучения патогенеза заболеваний и тестирования новых методов лечения.

ВЫВОДЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Предложенный способ моделирования СЖДП отражает наиболее важные этиологические факторы и механизмы формирования патологии печени, позволяет сократить сроки эксперимента и дает 100 % воспроизводимость у подопытных животных. Он не сложен в техническом воспроизведении и создает условия для проведения оригинальных и имеющих важное практическое значение для гепатологии и экспериментальной медицины работ.

2. Предложенная крысиная модель СЖДП демонстрирует быстрое прогрессирование СГ и имитирует гистологические и биохимические особенности человеческого СГ, предполагая, что она станет полезным экспериментальным инструментом для доклинического тестирования фармакологических препаратов.

Разработанная в ходе исследования модель ЖДП может быть использована в дальнейших фундаментальных исследованиях по изучению патогенеза этой патологии и служить теоретическим обоснованием целесообразности фармакологической коррекции у подопытных животных, которое в последствии возможно экстраполировать на человека.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол № 09/04 от 11.02.2022).

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, 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.

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

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

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local of St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Russian Ministry of Health (Protocol No. 09/04, 2022 Feb 11).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брус Т.В., Васильев А.Г. Современное представление о неалкогольной болезни печени // Российские биомедицинские исследования. 2020. Т. 5, № 1. С. 18–25.

2. Патент РФ на изобретение № 2757199/ 12.10.2021. Бюл. № 29. Брус Т.В., Васильев А.Г., Трашков А.П., и др. Способ моделирования жировой болезни печени смешанного генеза у крыс.

3. Брус Т.В., Евграфов В.А. Патофизиология печеночной недостаточности // Педиатр. 2022. Т. 13, № 3. С. 55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64

4. Ким А.Е., Шустов Е.Б., Цыган В.Н., и др. Метаболические эффекты длительного воздействия волнообразного кислородного голодания умеренной степени тяжести // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8, № 2. С. 4–11. DOI: 10.56871/RBR.2023.46.59.001

5. Новиков В.С., Шанин В.Ю., Акылбеков И.К., и др. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2000. 384 с.

6. Савченко Я.В., Сергиевская З.А., Лопатиева С.О. Неалкогольная жировая дегенерация печени у людей различных возрастных групп: современный взгляд на проблему // Университетский терапевтический вестник. 2022. Т. 4, № 1. С. 11–21. DOI: 10.56871/4338.2022.10.13.002

7. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г., и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол // Педиатр. 2017. Т. 8, № 4. С. 78–85. DOI: 10.17816/PED8478-85

8. Åberg F., Puukka P., Salomaa V., et al. Risks of light and moderate alcohol use in fatty liver disease: follow-up of population cohorts // Hepatology. 2020. Vol. 71, No. 3. P. 835–848. DOI: 10.1002/hep.30864

9. De Alwis N.M.W., Day C.P. Nonalcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears // J Hepatol. 2008. Vol. 48, No. S1. P. 104–112. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.009

10. Boyle M., Masson S., Anstee Q.M. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: cofactors for progressive fatty liver disease // J Hepatol. 2018. Vol. 68, No. 2. P. 251–267. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.006
11. Chang Y., Cho Y.K., Kim Y., et al. Nonheavy drinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study // Hepatology. 2019. Vol. 69, No. 1. P. 64–75. DOI: 10.1002/hep.30170
12. Cotrim H.P., Parise E.R., Oliveira C.P.M.S., et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile // Ann Hepatol. 2011. Vol. 10, No. 1. P. 33–37. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31584-4
13. Lassale C., Tzoulaki I., Moons K.G.M., et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis // Eur Heart J. 2018. Vol. 39, No. 5. P. 397–406. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx448
14. Lomonaco R., Ortiz-Lopez C., Orsak B., et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. 2012. Vol. 55, No. 5. P. 1389–1397. DOI: 10.1002/hep.25539
15. Mitra S., De A., Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver diseases // Transl Gastroenterol Hepatol. 2020. Vol. 5. ID 16. DOI: 10.21037/tgh.2019.09.08
16. Rich N.E., Oji S., Mufti A.R., et al. Racial and ethnic disparities in nonalcoholic fatty liver disease prevalence, severity, and outcomes in the United States: a systematic review and meta-analysis // Clin Gastroenterol Hepatol. 2018. Vol. 16, No. 2. P. 198–210. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.09.041
17. Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise // J Hepatol. 2017. Vol. 67, No. 4. P. 829–846. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016
18. Winkler T.W., Gunther F., Hollerer S., et al. A joint view on genetic variants for adiposity differentiates subtypes with distinct metabolic implications // Nat Commun. 2018. Vol. 9, No. 1. ID 1946. DOI: 10.1038/s41467-018-04124-9
19. Younossi Z.M., Stepanova M., Ong J., et al. Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients with non-alcoholic and alcohol-related fatty liver disease // Clin Gastroenterol Hepatol. 2018. Vol. 17, No. 8. P. 1625–1633. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.033

REFERENCES

1. Brus TV, Vasiliev AG. Up-to-date concept of non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Biomedical Research*. 2020;5(1):18–25.
2. Patent RUS № 2757199/ 12.10.2021. Byul. No. 29. Brus TV, Vasiliev AG, Trashkov AP, et al. *Method of modeling fatty liver disease of mixed genesis in rats*. (In Russ.)
3. Brus TV, Evgrafov VA. Pathophysiology of hepatic insufficiency. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(3):55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64
4. Kim AE, Shustov EB, Tsygan VN, et al. Metabolic effects of long-term exposure to wave-like oxygen fasting of moderate severity. *Russian Biomedical Research*. 2023;8(2):4–11. DOI: 10.56871/RBR.2023.46.59.001
5. Novikov VS, Shanin VYu, Akylbekov IK, et al. *Hypoxia. Adaptation, pathogenesis, clinic*. Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2000. 384 p. (In Russ.)
6. Savchenko YV, Sergievskaya ZA, Lopatieva SO. Non-alcoholic fatty liver degeneration in people of different age groups: A modern view of the problem. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(1):11–21. DOI: 10.56871/4338.2022.10.13.002
7. Trashkov AP, Brus TV, Vasiliev AG, et al. Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of various gravity and its correction with Remaxol. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(4):78–85. DOI: 10.17816/PED8478-85
8. Åberg F, Puukka P, Salomaa V, et al. Risks of light and moderate alcohol use in fatty liver disease: follow-up of population cohorts. *Hepatology*. 2020;71(3):835–848. DOI: 10.1002/hep.30864
9. De Alwis NMW, Day CP. Nonalcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears. *J Hepatol*. 2008;48(S1):104–112. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.009
10. Boyle M, Masson S, Anstee QM. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: cofactors for progressive fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(2):251–267. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.006
11. Chang Y, Cho YK, Kim Y, et al. Nonheavy drinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study. *Hepatology*. 2019;69(1):64–75. DOI: 10.1002/hep.30170
12. Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CPMS, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. *Ann Hepatol*. 2011;10(1):33–37. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31584-4
13. Lassale C, Tzoulaki I, Moons KGM, et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(5):397–406. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx448
14. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(5):1389–1397. DOI: 10.1002/hep.25539
15. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:16. DOI: 10.21037/tgh.2019.09.08
16. Rich NE, Oji S, Mufti AR, et al. Racial and ethnic disparities in nonalcoholic fatty liver disease prevalence, severity, and outcomes in the United States: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):198–210. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.09.041
17. Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829–846. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016
18. Winkler TW, Gunther F, Hollerer S, et al. A joint view on genetic variants for adiposity differentiates subtypes with distinct metabolic implications. *Nat Commun*. 2018;9(1):1946. DOI: 10.1038/s41467-018-04124-9
19. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, et al. Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients with non-alcoholic and alcohol-related fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;17(8):1625–1633. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.033

ОБ АВТОРАХ

***Татьяна Викторовна Брус,** канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; ORCID: 0000-0001-7468-8563; eLibrary SPIN: 9597-4953; e-mail: bant.90@mail.ru

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

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

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

Юрий Сергеевич Брус, студент 1-го курса магистратуры по специальности «Общественное здоровье и здравоохранение», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-8932-8076; e-mail: brusyury@gmail.com

Анастасия Викторовна Баннова, студентка 1-го курса 1-го медицинского факультета, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия; ORCID: 0009-0007-6867-9477; e-mail: bannova06@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Tatiana V. Brus,** MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with the course of Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0001-7468-8563; eLibrary SPIN: 9597-4953; e-mail: bant.90@mail.ru

Andrei G. Vasiliev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Chairman of the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, St. 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

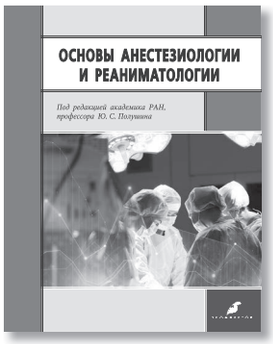
Aleftina A. Kravcova, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with the course of Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0657-3390; eLibrary SPIN: 6762-1182; e-mail: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

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

Yurii S. Brus, 1st year master's student in the specialty "Public Health and Healthcare", St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-8932-8076; e-mail: brusyury@gmail.com

Anastasia V. Bannova, 1st year student of the 1st medical faculty of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; ORCID: 0009-0007-6867-9477; e-mail: bannova06@list.ru

ЭКО • ВЕКТОР



Александрович Ю.С., Барсукова И.М.
и др.; под ред. Ю.С. Полушина

ОСНОВЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

НОВИНКА

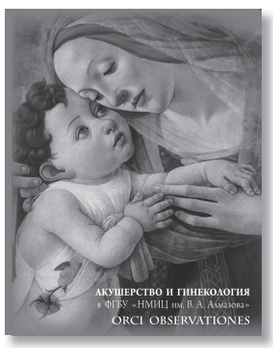


ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДИКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ
Под ред. В.С. Баранова



Ферри Фред Ф., Багненко С.Ф.

СПРАВОЧНИК ПАЦИЕНТА ПО ФЕРРИ



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ В ФГБУ «НМИЦ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» ORCI OBSERVATIONES
Под ред. И.Е. Зазерской

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН научной специализированной литературы

Разделы:

- Акушерство и гинекология
- Анестезиология и реаниматология
- Биология и биохимия
- Генетика
- Детские книги
- Для широкого круга читателей
- Инфекции
- Колопроктология
- Онкология
- Ортопедия, травматология, физическая культура
- Офтальмология
- Патологоанатомия
- Педиатрия, неонатология
- Психология
- Стоматология
- Техносферная безопасность
- Урология
- Физика
- Фитотерапия
- Хирургия
- Эпилептология

8 (812) 648-83-68 info@eco-vector.com
eco-vector.com/books

DOI: https://doi.org/10.17816/PED624864
Научная статья

Морфологические различия перешейка и воронки маточных труб женщин в молодом и старческом возрасте

И.А. Баландина, С.В. Снигирева, А.А. Баландин

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Научный интерес к возрастным изменениям организма женщины неизменно усиливается, что обусловлено прежде всего увеличением продолжительности жизни современного человека.

Цель — выявление на секционном материале закономерностей возрастных морфологических изменений перешейка и воронки маточных труб рожавших женщин, находившихся на момент исследования в старческом возрасте в сравнении с молодым возрастом.

Материалы и методы. Исследование выполнено на секционном материале 70 рожавших женщин, которых разделили на две группы: в первую группу включили 34 женщины молодого возраста (22–35 лет), во вторую группу — 36 женщин старческого возраста (75–88 лет). Определяли наружный диаметр перешейка и воронки маточных труб. Для гистологического исследования изъятые при аутопсии фрагменты маточных труб в местах перешейка и воронки окрашивали пикрофуксином по Ван Гизону и гематоксилином и эозином.

Результаты. Установлено уменьшение показателей наружного диаметра перешейка и воронки обеих маточных труб женщин от молодого возраста к старческому ($p < 0,01$). В старческом возрасте определено преобладание параметров наружного диаметра перешейка и воронки правой маточной трубы в сравнении с показателями левой маточной трубы ($p < 0,01$), наряду с этим в молодом возрасте выявлена лишь тенденция к превалированию значений диаметра перешейка и воронки правой маточной трубы ($p > 0,05$). Гистологическое исследование показало наличие утолщенных складок слизистой оболочки и уплощенного эпителия в исследуемых областях у женщин старческого возраста, истончение слоев мышечной оболочки и разрастание соединительной ткани в сравнении с образцами, взятыми для исследования у женщин молодого возраста.

Заключение. Морфологическая перестройка перешейка и воронки маточных труб от молодого к старческому возрасту заключается в утолщении складок слизистой оболочки, уплощении эпителия, разрастании соединительной ткани в стенке и уменьшении их наружного диаметра с преобладанием параметров в правой маточной трубе.

Ключевые слова: воронка маточной трубы; перешеек маточной трубы; морфометрия; гистоархитектоника; молодой возраст; старческий возраст.

Как цитировать

Баландина И.А., Снигирева С.В., Баландин А.А. Морфологические различия перешейка и воронки маточных труб женщин в молодом и старческом возрасте // Педиатр. 2023. Т. 14. № 5. С. 33–40. DOI: https://doi.org/10.17816/PED624864

Рукопись получена: 11.09.2023 **Рукопись одобрена:** 05.10.2023 **Опубликована:** 31.10.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED624864
Research Article

Morphological differences in the isthmus and funnel of the fallopian tubes of women in young and old age

Irina A. Balandina, Sofia V. Snigireva, Anatolii A. Balandin

E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Scientific interest in age-related changes of the female organism is invariably increasing, which is caused, first of all, by the increase in life expectancy of modern man.

AIM: Identification of patterns of age-related morphological changes in the isthmus and funnel of fallopian tubes of women giving birth in old age versus young age using sectional material.

MATERIALS AND METHODS: The study was performed on the sectional material of 70 women who had given birth and were divided into two groups: group 1 included 34 women of young age (22–35 years) and group 2 consisted of 36 elderly women (75–88 years). The external diameter of the isthmus and funnel of the fallopian tubes was determined. For histological examination, fallopian tubes fragments taken at autopsy were stained with Van Gieson picrofuchsin and hematoxylin and eosin.

RESULTS: There was a decrease in the external diameter of the isthmus and funnel of both fallopian tubes in women from young age to old age ($p < 0.01$). At old age, there was a predominance of external diameter parameters of the isthmus and funnel of the right fallopian tube in comparison with those of the left fallopian tube ($p < 0.01$), while at young age there was only a tendency for the diameter of the isthmus and funnel of the right fallopian tube to predominate ($p > 0.05$). The histological study showed the presence of thickened folds of the mucous membrane and flattened epithelium in the studied areas in older women, thinning of the muscular membrane layers and overgrowth of connective tissue in comparison with the samples taken for the study in younger women.

CONCLUSIONS: Morphologic restructuring of the isthmus and funnel of the fallopian tubes from young to old age consists in thickening of the mucous membrane folds, flattening of the epithelium, overgrowth of connective tissue in the wall and reduction of their outer diameter with predominant parameters in the right fallopian tube.

Keywords: fallopian tube funnel; fallopian tube isthmus; morphometry; histoarchitectonics; young age; old age.

To cite this article

Balandina IA, Snigireva SV, Balandin AA. Morphological differences in the isthmus and funnel of the fallopian tubes of women in young and old age. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(5):33–40. DOI: https://doi.org/10.17816/PED624864

Received: 11.09.2023 **Accepted:** 05.10.2023 **Published:** 31.10.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Научный интерес к возрастным изменениям организма женщины неизменно усиливается, что обусловлено прежде всего увеличением продолжительности жизни современного человека [1, 2, 7]. Структура тканей, бесспорно, с возрастом склонна к изменениям [5, 6, 9, 10, 21, 24, 27]. В результате этого все большее внимание исследователей привлекает возрастная изменчивость морфофункциональных особенностей человека, включая и органы его репродуктивной системы [1, 3, 8]. Инволюционные процессы, возникающие в периоде постменопаузы, происходят на фоне возрастных изменений всего организма женщины [1].

Сведения, имеющиеся на сегодняшний день в научной литературе, демонстрируют закономерность постепенного изменения возрастных морфологических характеристик тканей и органов. При этом исследователи обращают внимание на то, что скачкообразная динамика параметров присуща, как правило, патологии [1, 15, 23, 29]. В отличие от молодого, в старческом возрасте в первую очередь изменяется количество функционирующих в органе или ткани клеток. Из-за стимуляции митохондриального пути апоптоза с возрастом численность таковых, в абсолютном большинстве органов, становится меньше [13]. Впоследствии это приводит к уменьшению анатомических параметров органа.

Учеными ранее были выявлены множественные взаимосвязи между морфологическими и функциональными параметрами органов с одной стороны и возрастом женщины с другой. Анализ таких литературных данных говорит в первую очередь о системном характере старения организма, что, по данным исследователей, связано с возрастным уменьшением уровня половых гормонов в организме женщины, биохимическими изменениями в тканях, снижением транспортной функции, проявляющимся замедлением кровотока на уровне микроциркуляции и «некачественной» доставкой кислорода к клеткам [2, 25, 26].

Очевидно, эпителиальные ткани маточной трубы, в том числе реснитчатые и экзокриноциты, являются точками приложения для гормонов эстрогенного ряда. Менопауза обусловлена угасанием синтеза эстрогена. После ее наступления начинается морфологическая перестройка прежде всего гормонозависимых тканей. Данные изменения тканей происходят в организме женщины системно: возникает остеопороз, появляется уязвимость к сердечно-сосудистыми заболеваниям, снижаются когнитивные функции и т. д. [14, 18, 19, 20].

Несмотря на то что для каждого анатомического отдела маточной трубы свойственна значительная вариабельность, строение и гистоархитектоника перешейка и воронки маточных труб женщины в научной литературе освещены крайне скудно. Исследователи отмечают, что и в репродуктивном возрасте женщины и после менопаузы морфологическая характеристика маточных труб обнаруживает четкую цикличность изменений, происходящих в организме женщины [17]. Поэтому очень важно объективное разграничение патологии и возрастных морфологических преобразований перешейка и воронки маточных труб [11, 16]. Ввиду того что недостаток сведений о возрастной морфологии крайне остро отмечается при работе с женщинами старческого возраста, потребность в ее детальном изучении и стала целью данной работы.

Цель исследования — на секционном материале выявить закономерности возрастных морфологических изменений перешейка и воронки маточных труб рожавших женщин, находившихся на момент исследования в старческом возрасте в сравнении с молодым.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Комплексное морфологическое исследование проведено в период с 2017 по 2020 г. в танатологическом отделении ГКУЗОТ «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы» при соответствующем разрешении этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» (протокол № 13 от 21.12.2016). Оно выполнено в ходе проведения секции маточных труб 70 рожавших женщин в возрасте от 22 до 35 лет и от 75 до 88 лет. Применены макрометрический и гистологический методы исследования.

Для включения умерших женщин в исследование разработаны следующие критерии: смерть женщины произошла по причине ранения или травмы, при этом не отмечены повреждения живота и таза; анамнестические данные умерших не содержат патологии органов репродуктивной системы; прошествие смерти не более 36 ч; тела умерших перед исследованием хранятся в одинаковых условиях, температура воздуха 2 °С; при секционном исследовании не выявлены макроскопические признаки патологии органов репродуктивной системы.

Для проведения сравнительного анализа изучаемый материал разделили на две группы: в первую группу включили 34 женщины молодого возраста (от 22 до 35 лет включительно), во вторую группу — 36 женщин старческого возраста (от 75 до 88 лет включительно).

Предварительно у умерших определяли длину и массу тела, а также размеры таза, затем рассчитывали индекс массы тела. В данное исследование включили женщин, длина тела которых составляла 160–175 см, масса тела 55–75 кг, индекс массы тела 20–25 кг/м^2. При этом размеры таза были следующими: расстояние между передневерхними остями подвздошных костей составляло 25–26 см; расстояние между максимально отдаленными точками гребней подвздошных костей — 28–29 см; расстояние между большими вертелами бедренных костей — 31–32 см.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED624864

Окружность перешейка и воронки определяли с использованием микрометра (ГОСТ 6507–90) после выделения маточных труб из полости таза. Измерение окружности воронки выполняли в ее наиболее дистальном отделе, в месте отхождения бахромок. Наружный диаметр рассчитывали по формуле: $D = l/\pi$, где D — диаметр окружности, l — длина окружности; π — натуральное число, равное 3,14.

Для проведения гистологического исследования изъятые при аутопсии фрагменты маточных труб в местах перешейка и воронки фиксировали в течение 24 ч в забуференном по Лилли 10 % растворе формалина (pH 7,2). Далее в течение 30 мин их промывали в проточной воде, обезвоживали и заливали в парафиновые блоки. Гистологические срезы изготавливали на ротационном микротоме толщиной 4–6 мкм и окрашивали пикрофуксином по Ван Гизону и гематоксилином и эозином.

Статистическую оценку полученных в ходе исследования данных проводили, используя программу Microsoft Excel 2014. В каждом исследовании выполнялось по три измерения. Результаты представлены в виде средней арифметической (M), стандартной ошибки средней арифметической (m), максимального (max) и минимального (min) значения, среднего квадратичного отклонения (σ), коэффициента вариации (C_v), медианы (Me). Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования установили, что параметры наружного диаметра перешейка и воронки правой маточной трубы преобладают в сравнении с диаметром левой маточной трубы в старческом возрасте ($p < 0,01$), наряду с этим в молодом возрасте выявлена лишь тенденция к превалированию значений диаметра перешейка и воронки правой маточной трубы ($p > 0,05$) (табл. 1).

Сравнительный анализ показателей наружного диаметра как перешейка, так и воронки обеих маточных труб женщин выявил их уменьшение от молодого возраста к старческому ($p < 0,01$) (табл. 2).

Таблица 1. Параметры наружного диаметра перешейка и воронки маточных труб рожавших женщин, находившихся на момент исследования в молодом и старческом возрасте, мм ($n = 70$)

Table 1. Parameters of the external diameter of the isthmus and funnel of fallopian tubes of women who gave birth at young and old age, mm ($n = 70$)

Возраст / Age	Маточная труба / Fallopian tube	$M \pm m$	max	min	σ	C_v	Me
		Перешеек / Isthmus					
Молодой возраст / Young age	Правая / Right	7,5 ± 0,04	7,9	7,2	0,20	0,01	7,5
	Левая / Left	7,5 ± 0,04	7,9	7,1	0,22	0,01	7,4
Старческий возраст / Old age	Правая / Right	6,8 ± 0,04	6,9	6,1	0,22	0,01	6,4
	Левая / Left	6,6 ± 0,05	6,8	6,0	0,24	0,01	6,4
		Воронка / Funnel					
Молодой возраст / Young age	Правая / Right	10,9 ± 0,11	11,7	10,1	0,47	0,02	10,8
	Левая / Left	10,8 ± 0,08	11,7	10,0	0,48	0,02	10,7
Старческий возраст / Old age	Правая / Right	10,1 ± 0,06	9,7	8,7	0,30	0,01	9,2
	Левая / Left	9,8 ± 0,06	9,7	8,7	0,32	0,01	9,0

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей наружного диаметра перешейка и воронки маточных труб рожавших женщин, находившихся на момент исследования в молодом и старческом возрасте, мм ($n = 70$)

Table 2. Comparative analysis of the external diameter of the isthmus and funnel of fallopian tubes of women who gave birth at young and old age, mm ($n = 70$)

Маточная труба / Fallopian tube	Молодой возраст / Young age ($M \pm m$)	Старческий возраст / Old age ($M \pm m$)	t (p)
	Перешеек / Isthmus		
Правая / Right	7,5 ± 0,04	6,8 ± 0,04	$t = 1,995$ ($p < 0,01$)
Левая / Left	7,5 ± 0,04	6,6 ± 0,05	$t = 1,995$ ($p < 0,01$)
	Воронка / Funnel		
Правая / Right	10,9 ± 0,11	10,1 ± 0,06	$t = 6,38$ ($p < 0,01$)
Левая / Left	10,8 ± 0,08	9,8 ± 0,06	$t = 10,0$ ($p < 0,01$)

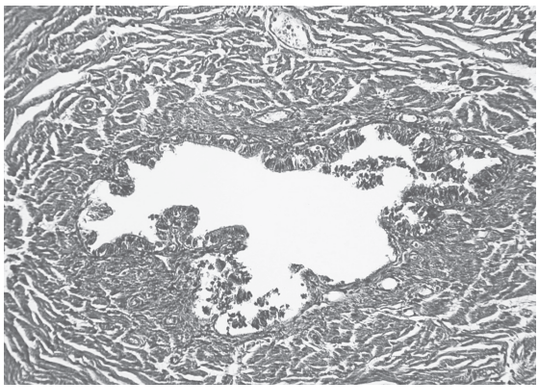


Рис. 1. Фрагмент перешейка маточной трубы женщины в возрасте 25 лет. Окраска гематоксилином и эозином, увел. ×10
Fig. 1. Fragment of the uterine tube isthmus of a 25-year-old woman. Hematoxylin and eosin staining, ×10

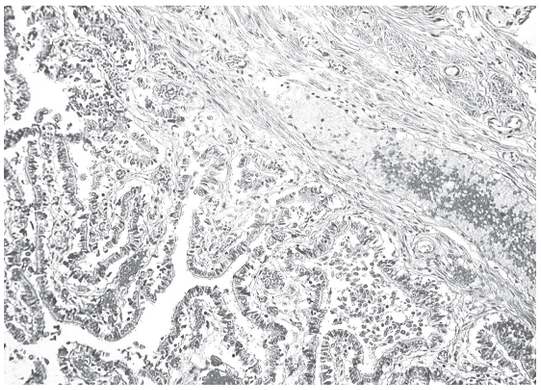


Рис. 2. Фрагмент воронки маточной трубы женщины в возрасте 25 лет. Окраска гематоксилином и эозином, увел. ×10
Fig. 2. Funnel fragment of the fallopian tube of a 25-year-old woman. Hematoxylin and eosin staining, ×10

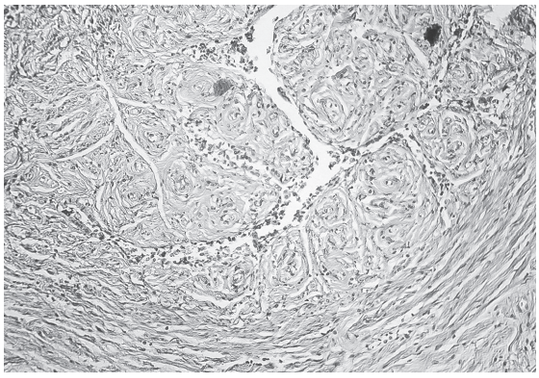


Рис. 3. Фрагмент перешейка маточной трубы женщины в возрасте 86 лет. Окраска гематоксилином и эозином, увел. ×10
Fig. 3. Fragment of the uterine tube isthmus of an 86-year-old woman. Hematoxylin and eosin staining, ×10

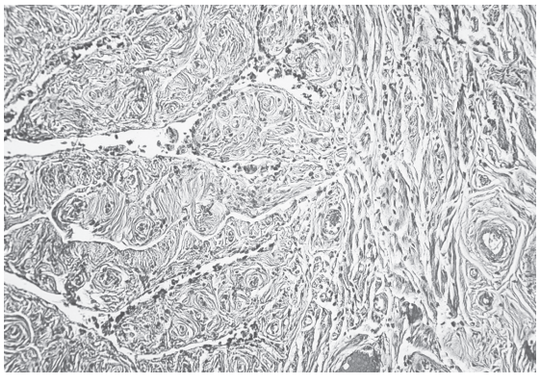


Рис. 4. Фрагмент воронки маточной трубы женщины в возрасте 86 лет. Окраска гематоксилином и эозином, увел. ×10
Fig. 4. Funnel fragment of the fallopian tube of a woman aged 86 years. Hematoxylin and eosin staining, ×10

Гистологическое исследование препаратов показало, что в молодом возрасте слизистая оболочка перешейка и воронки маточных труб образует множественные продольные складки. Она представлена однослойным столбчатым эпителием и собственной пластинкой, которая образована рыхлой соединительной тканью. По ходу маточной трубы реснитчатые и секреторные эпителиоциты (экзокриноциты) располагаются неравномерно — реснитчатые преобладают в воронке маточной трубы, а секреторные — в области ее перешейка. Мышечная оболочка состоит из циркулярного и продольного слоев (рис. 1, 2).

Перешеек и воронка маточных труб женщин старческого возраста характеризуются наличием утолщенных складок слизистой оболочки и уплощенным эпителием. Наблюдается неравномерное сужение просвета как в перешейке, так и в воронке, обусловленное близким друг к другу расположением складок слизистой оболочки, частично объединенных между собой. В старческом возрасте циркулярный и продольный слои мышечной оболочки выглядят истонченными в сравнении с образцами, взятыми для исследования у женщин молодого возраста. Наряду с этим у женщин старческого возраста выявлено разрастание соединительной ткани в стенке маточной трубы как в области воронки, так и в области перешейка. Видны скопления адипоцитов, локализующихся в подсерозной основе, где сосуды в утолщенной стенке располагаются группами (рис. 3, 4).

Исследователи возрастных дегенеративных изменений в органах и тканях в ранее проведенных работах отмечали многофакторность запуска этих процессов [25–27].

Наличие асимметрии, выявленной в ходе данного исследования в маточных трубах женщины, отражено в выводах более ранних исследований, где у парных органов, в том числе и репродуктивной системы, была установлена асимметричность [22]. В ряде работ такой феномен объясняется функциональной особенностью внутренних органов. Некоторые исследователи связывают данный факт с интегрированием асимметрии мозга в работу парных органов. Встречаются также публикации, в которых асимметрия органов истолковывается как следствие протекающих процессов в тканях организма на молекулярно-клеточном уровне [4, 12, 28].

ВЫВОДЫ

1. Перешеек и воронка маточных труб женщин старческого возраста характеризуются наличием утолщенных складок слизистой оболочки и уплощенным эпителием, а также разросшейся соединительной тканью в стенке маточной трубы.

2. Наружный диаметр перешейка и воронки обеих маточных труб у женщин старческого возраста достоверно меньше соответствующих показателей у женщин молодого возраста ($p < 0,01$).

3. У женщин старческого возраста величина наружного диаметра перешейка и воронки правой маточной трубы достоверно больше, чем соответствующих показателей левой маточной трубы ($p < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе исследования сведения о строении перешейка и воронки дополняют имеющиеся на сегодняшний день фундаментальные знания о закономерностях возрастных морфологических изменений маточных труб рожавших женщин к достижению ими старческого возраста. Эти знания будут полезны ученым и врачам различных специальностей, занимающихся разработкой профилактики преждевременного старения и борьбы с патологией репродуктивной системы женщины, ассоциированной с возрастом, а также развитием адаптивных возможностей организма.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку рукописи статьи. Окончательная версия прочитана и одобрена всеми авторами. Вклад каждого автора: И.А. Баландина — разработка концепции и дизайна, планирование исследования, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка черновика рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации; С.В. Снигирева — сбор данных, анализ литературы, обоснование рукописи, анализ и интерпретация полученных данных; А.А. Баландин — сбор данных, анализ литературы, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка черновика рукописи; обоснование рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

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

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» (протокол № 13 от 21.12.2016).

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, 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. Each author's contribution: I.A. Balandina — concept and design development, study planning, analysis and interpretation of data obtained, preparation of draft manuscript, final approval for publication of the manuscript; S.V. Snigireva — data collection, literature analysis; manuscript justification, analysis and interpretation of obtained data; A.A. Balandin — data collection, literature review, analysis and interpretation of the obtained data, preparation of draft manuscript, justification of the manuscript.

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

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

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the E.A. Vagner Perm State Medical University (extract from minutes No. 13, 2016 Dec 21).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев Ю.Д., Ивахина С.А., Ефимов А.А., и др. Возрастные морфологические изменения органов женской половой системы // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 4. С. 51.

2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. В 2 т. Санкт-Петербург: Наука, 2008. 434 с.

3. Баландин А.А., Баландина И.А., Панкратов М.К. Эффективность лечения пациентов пожилого возраста с черепно-мозговой травмой, осложненной субдуральной гематомой // Успехи геронтологии. 2021. Т. 34, № 3. С. 461–465. DOI: 10.34922/AE.2021.34.3.017

4. Баландин А.А., Железнов Л.М., Баландина И.А. Сравнительная характеристика параметров таламусов человека в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте у мезоцефалов // Сибирский научный медицинский журнал. 2021. Т. 41, № 2. С. 101–105. DOI: 10.18699/SSMJ20210214

5. Баландин А.А., Железнов Л.М., Баландина И.А., и др. Динамика структурной организации мозолистого тела в периоде от молодого к старческому возрасту // Успехи геронтологии. 2020. Т. 33, № 5. С. 916–920. DOI: 10.34922/AE.2020.33.5.012

6. Баландина И.А., Некрасова А.М. Морфологические изменения ампулы маточных труб в разные периоды жизни рожавших женщин // Медицинская наука и образование Урала. 2021. Т. 22, № 3. С. 9–12. DOI: 10.36361/1814-8999-2021-22-3-9-12

7. Бахидзе Е.В., Беляева А.В., Берлев И.В., и др. Менопаузальная гормональная терапия и рак молочной железы // Успехи геронтологии. 2021. Т. 34, № 2. С. 277–286. DOI: 10.34922/AE.2021.34.2.014

8. Букатов В.В., Осипова О.А. Особенности ремоделирования миокарда у пациентов различных возрастных групп через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда // Человек и его здоровье. 2021. Т. 24, № 4. С. 34–43. DOI: 10.21626/vestnik/2021-4/05

9. Диреев А.О., Мунц И.В., Маздорова Е.В., и др. Возрастзависимые характеристики сосудов сетчатки при старении (обзор литературы) // Успехи геронтологии. 2021. Т. 34, № 1. С. 54–63. DOI: 10.34922/AE.2021.34.1.007
10. Жарикова Т.С., Милюков В.Е., Николенко В.Н. Закономерности изменения длины коронарных артерий у людей второго периода зрелого и пожилого возраста // Сеченовский вестник. 2018. № 1. С. 16–18.
11. Каплунова О.А. Возрастные особенности артериальных сосудов почек человека // Медицинский вестник Юга России. 2019. Т. 10, № 4. С. 51–58. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-51-58
12. Катерлина И.Р., Изранов В.А., Соловьева И.Г., и др. Межполушарная асимметрия головного мозга и морфологическая асимметрия щитовидной железы // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: биология и клиническая медицина. 2010. Т. 8, № 1. С. 129–132.
13. Северин Ф.Ф., Скулачёв В.П. Запрограммированная клеточная смерть как мишень борьбы со старением организма // Успехи геронтологии. 2009. № 1. С. 37–48.
14. Шадлинская С.В. Клеточный состав и микроанатомия лимфоидных образований преддверия влагалища в постнатальном онтогенезе // Сеченовский вестник. 2019. № 1. С. 57–62. DOI: 10.47093/22187332.2019.1.57-62
15. Юзефович Н.А., Юдина О.А., Мельников И.А., Студеникина Т.М. Особенности экспрессии виментина, десмина и фактора роста эндотелия сосудов в средней оболочке стенки аорты в норме и при аневризме брюшного отдела аорты // Медицинские новости. 2017. № 8. С. 71–76.
16. Briceag I., Costache A., Purcarea V.L., et al. Fallopian tubes — literature review of anatomy and etiology in female infertility // J Med Life. 2015. Vol. 8, No. 2. P. 129–131.
17. Correr S., Makabe S., Heyn R., et al. Microplicae-like structures of the fallopian tube in postmenopausal women as shown by electron microscopy // Histol Histopathol. 2006. Vol. 21, No. 3. P. 219–226. DOI: 10.14670/HH-21.219
18. Hart D.A. Sex differences in biological systems and the conundrum of menopause: potential commonalities in post-menopausal disease mechanisms // Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23, No. 8. ID 4119. DOI: 10.3390/ijms23084119
19. Ezzati M., Djahanbakhch O., Arian S., Carr B.R. Tubal transport of gametes and embryos: a review of physiology and pathophysiology // J Assist Reprod Genet. 2014. Vol. 31, No. 10. P. 1337–1347. DOI: 10.1007/s10815-014-0309-x
20. Grund S., Grümmer R. Direct cell-cell interactions in the endometrium and in endometrial pathophysiology // Int J Mol Sci. 2018. Vol. 9, No. 8. ID 2227. DOI: 10.3390/ijms19082227
21. Hamada H. Molecular and cellular basis of left–right asymmetry in vertebrates // Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2020. Vol. 96, No. 7. P. 273–296. DOI: 10.2183/pjab.96.021
22. Hena H., Ara S., Ullah M., et al. Age Related change of total length of fallopian tubes in Bangladesh female cadaver // Update Dental College Journal. 2011. Vol. 1, No. 2. P. 13–16. DOI: 10.3329/updcj.v1i2.13980
23. Hrishikesh T., Santosh K.S. A morphological study on fallopian tube // Int J Anat Res. 2016. Vol. 4, No. 4. P. 3066–3071. DOI: 10.16965/ijar.2016.403
24. Javaheri B., Pitsillides A.A. Aging and mechanoadaptive responsiveness of bone // Curr Osteoporos Rep. 2019. Vol. 17, No. 6. P. 560–569. DOI: 10.1007/s11914-019-00553-7
25. Maryam S., Emily J.A., Christopher P.C. The fallopian tube and broad ligament. In: Diagnostic gynecologic and obstetric pathology. 3rd edition / ed. by C.P. Crum, M.R. Nucci, T.K. Boyd. Elsevier, 2018. P. 716–760. DOI: 10.1016/B978-0-323-44732-4.00021-2
26. Slobodian O., Guzik O. Anatomic peculiarities of cervix uteri ligaments in pre- and postnatal human ontogenesis // Mold Med J. 2017. Vol. 60, No. 3. P. 50–53. DOI: 10.5281/zenodo.1051160
27. Susan J.C. Morphology of the aging lung on computed tomography // J Thorac Imaging. 2016. Vol. 31, No. 3. P. 140–150. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000211
28. Tamash Ya.V., Khayrullin R.M., Supilnikov A.A., Lysov N.A. Variant anatomy of the fallopian tubes and ovaries: side-to-side differences, reference values // Ann Anat. 2021. Vol. 237, No. S1. ID 151747. DOI: 10.1016/j.aanat.2021.151747
29. Velez M.P., Alvarado B.E., Rosendaal N., et al. Age at natural menopause and physical functioning in postmenopausal women: the Canadian Longitudinal Study on Aging // Menopause. 2019. Vol. 26, No. 9. P. 958–965. DOI: 10.1097/GME.0000000000001362

REFERENCES

1. Alekseev YuD, Ivakhina SA, Efimov AA, et al. Age-related morphologic changes in organs of the female genital system. *Modern problems of science and education*. 2016;(4):51.
2. Anisimov VN. *Molecular and physiological mechanisms of aging. In 2 vol*. Saint Petersburg: Nauka, 2008. 434 p. (In Russ.)
3. Balandin AA, Balandina IA, Pankratov MK. Effectiveness of treatment of elderly patients with traumatic brain injury complicated by subdural hematoma. *Advances in Gerontology*. 2021;34(3):461–465. DOI: 10.34922/AE.2021.34.3.017
4. Balandin AA, Zheleznov LM, Balandina IA. Comparative characteristics of human thalamus parameters in the first period of mature age and in senile age in mesocephals. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(2):101–105. DOI: 10.18699/SSMJ20210214
5. Balandin AA, Zheleznov LM, Balandina IA, et al. The dynamics of the structural organization of the corpus callosum from young to old age. *Advances in Gerontology*. 2020;33(5):916–920. DOI: 10.34922/AE.2020.33.5.012
6. Balandina IA, Nekrasova AM. Morphological changes in the ampula of the uterine tubes in different periods of life of giving women. *Medical science and education in the Urals*. 2021;22(3):9–12. DOI: 10.36361/1814-8999-2021-22-3-9-12
7. Bakhidze EV, Belyaeva AV, Berlev IV, et al. Menopausal hormonal therapy and breast cancer. *Advances in Gerontology*. 2021;34(2): 277–286. DOI: 10.34922/AE.2021.34.2.014
8. Bukatov VV, Osipova OA. Peculiarities of myocardial remodeling in patients of different age groups 6 months after myocardial infarction. *Humans and their Health.* 2021;24(4):34–43. DOI: 10.21626/vestnik/2021-4/05
9. Direev AO, Munz IV, Mazdorova EV, et al. Age-related characteristics of retinal vessels in aging (literature review). *Advances in Gerontology*. 2021;34(1):54–63. DOI: 10.34922/AE.2021.34.1.007
10. Zharikova TS, Milyukov VE, Nikolenko VN. The patterns of change in length of the coronary arteries in humans in the second period of mature ageand in early old age. *Sechenov Medical Journal.* 2018;(1):16–18.

11. Kaplunova OA. Age features of arterial human kidney vessels. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):51–58. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-51-58
12. Katerlina IR, Izranov VA, Solovieva IG, et al. Interhemispheric asymmetry of the brain and morphologic asymmetry of the thyroid gland. *Vestnik Novosibirsk State University. Series: Biology and Clinical Medicine*. 2010;8(1):129–132.
13. Severin FF, Skulachev VP. Programmed cell death as a target of the fight against aging of the organism. *Advances in Gerontology*. 2009;(1):37–48.
14. Shadlinskaya SV. Cellular composition and microanatomy of lymphoid formations of the vestibule of the vagina in postnatal ontogenesis. *Sechenov Medical Journal*. 2019;(1):57–62. DOI: 10.47093/22187332.2019.1.57-62
15. Yuzefovich NA, Yudina OA, Melnikov IA, Studenikina TM. Feature of the expression of vimentin, desmin, vascular endothelial growth factor in an aortic media in normal and abdominal aortic aneurysm. *Medical news*. 2017;(8):71–76.
16. Briceag I, Costache A, Purcarea VL, et al. Fallopian tubes — literature review of anatomy and etiology in female infertility. *J Med Life*. 2015;8(2):129–131.
17. Correr S, Makabe S, Heyn R, et al. Microplicae-like structures of the fallopian tube in postmenopausal women as shown by electron microscopy. *Histol Histopathol*. 2006;21(3):219–226. DOI: 10.14670/HH-21.219
18. Hart DA. Sex differences in biological systems and the conundrum of menopause: potential commonalities in post-menopausal disease mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4119. DOI: 10.3390/ijms23084119
19. Ezzati M, Djahanbakhch O, Arian S, Carr BR. Tubal transport of gametes and embryos: a review of physiology and pathophysiology. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(10):1337–1347. DOI: 10.1007/s10815-014-0309-x
20. Grund S, Grümmer R. Direct cell-cell interactions in the endometrium and in endometrial pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2018;9(8):2227. DOI: 10.3390/ijms19082227
21. Hamada H. Molecular and cellular basis of left-right asymmetry in vertebrates. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2020;96(7): 273–296. DOI: 10.2183/pjab.96.021
22. Hena H, Ara S, Ullah M, et al. Age Related change of total length of fallopian tubes in Bangladesh female cadaver. *Update Dental College Journal*. 2011;1(2):13–16. DOI: 10.3329/updcj.v1i2.13980
23. Hrishikesh T, Santosh KS. A morphological study on fallopian tube. *Int J Anat Res*. 2016;4(4):3066–3071. DOI: 10.16965/ijar.2016.403
24. Javaheri B, Pitsillides AA. Aging and mechanoadaptive responsiveness of bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17(6):560–569. DOI: 10.1007/s11914-019-00553-7
25. Maryam S, Emily JA, Christopher PC. The fallopian tube and broad ligament. In: *Diagnostic gynecologic and obstetric pathology. 3rd edirion*. Crum CP, Nucci MR, Boyd TK, editors. Elsevier, 2018. P. 716–760. DOI: 10.1016/B978-0-323-44732-4.00021-2
26. Slobodian O, Guzik O. Anatomic peculiarities of cervix uteri ligaments in pre- and postnatal human ontogenesis. *Mold Med J*. 2017;60(3):50–53. DOI: 10.5281/zenodo.1051160
27. Susan JC. Morphology of the aging lung on computed tomography. *J Thorac Imaging*. 2016;31(3):140–150. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000211
28. Tamash YaV, Khayrullin RM, Supilnikov AA, Lysov NA. Variant anatomy of the fallopian tubes and ovaries: side-to-side differences, reference values. *Ann Anat*. 2021;237(S1):151747. DOI: 10.1016/j.aanat.2021.151747
29. Velez MP, Alvarado BE, Rosendaal N, et al. Age at natural menopause and physical functioning in postmenopausal women: the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause*. 2019;26(9):958–965. DOI: 10.1097/GME.0000000000001362

ОБ АВТОРАХ

***Ирина Анатольевна Баландина,** д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; адрес: Россия, 614000, Пермь, ул. Куйбышева, д. 39; ORCID: 0000-0002-4856-9066; eLibrary SPIN: 6484-8520; e-mail: balandina_ia@mail.ru

Софья Витальевна Снигирева, методист кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия; ORCID: 0000-0003-0738-8178; e-mail: snigirevasofy@yandex.ru

Анатолий Александрович Баландин, канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии; ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия; ORCID: 0000-0002-3152-8380; eLibrary SPIN: 8298-5970; e-mail: balandinnauka@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Irina A. Balandina,** Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Normal, Topographical and Clinical Anatomy, Operative Surgery, E.A. Vagner Perm State Medical University; address: 39 Kuibysheva st., Perm, 614000, Russia; ORCID: 0000-0002-4856-9066; eLibrary SPIN: 6484-8520; e-mail: balandina_ia@mail.ru

Sofia V. Snigireva, Methodologist of the Department of Normal, Topographical and Clinical Anatomy, Operative Surgery, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia; ORCID: 0000-0003-0738-8178; e-mail: snigirevasofy@yandex.ru

Anatolii A. Balandin, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Normal, Topographical and Clinical Anatomy, Operative Surgery, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia; ORCID: 0000-0002-3152-8380; eLibrary SPIN: 8298-5970; e-mail: balandinnauka@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626015
Научная статья

Аутореактивные процессы у детей в начальном периоде мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, и после проведенной реабилитации

О.О. Обухова [1], Т.И. Рябиченко [1], Г.А. Скосырева [1], А.О. Изюмов [2], Е.П. Тимофеева [2], А.П. Шваюк [1], Н.Н. Станкевич [1], М.И. Воевода [1]

[1] Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия;
[2] Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Патогенез мультисистемного воспалительного синдрома (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C), связанного с SARS-CoV-2, пока неясен. Один из возможных вариантов развития указанного патологического процесса — аутоиммунный.

Цель — изучить динамику изменений уровней аутоантител к нативной и денатурированной ДНК в сыворотке крови у детей, перенесших MIS-C, связанный с SARS-CoV-2, в постреабилитационный период в сравнении с начальным периодом патологического процесса.

Материалы и методы. В исследование включен 101 ребенок от 2 до 17 лет, из них 77 детей с подтвержденным диагнозом MIS-C, связанный с SARS-CoV-2. Сформированы 3 группы: группа 1 — с подтвержденным диагнозом MIS-C, связанный с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар; группа 2 — дети, перенесшие MIS-C, связанный с SARS-CoV-2, и прошедшие курс реабилитации амбулаторно; группа 3 — группа сравнения. Группы сопоставимы по возрасту. Всем детям проводилось определение концентраций IgG-аутоантител к нативной и денатурированной ДНК (ААТ к нДНК и дДНК) в сыворотке крови, которое выполняли с использованием коммерческих тест-систем для иммуноферментного анализа производства ООО «Вектор-Бест» (Россия) по инструкции производителя. Проведена статистическая обработка полученных результатов с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 10.0. При статистической обработке использовался критерий множественного сравнения Ньюмена – Кейлса.

Результаты. При клиническом обследовании детей, перенесших MIS-C, у большинства отмечено появление болей в суставах, нарушение памяти, дисфункции кишечника и другие симптомы. Полученные результаты свидетельствуют о сохранении воспалительных реакций с развитием аутореактивного компонента. Это требует поиска маркеров риска развития MIS-C и дальнейшего наблюдения за детьми, перенесшими MIS-C, для предотвращения осложнений аутоиммунного характера, включая артриты, повреждение эндотелия сосудов с возможным формированием тромботических осложнений.

Выводы. В острый период MIS-C и после проведенной реабилитации отмечены повышенные уровни среднего содержания ААТ к нДНК и дДНК по сравнению с контролем. Индивидуальные значения ААТ к нДНК и дДНК превышали нормативные уровни показателя у значительно большего числа детей в постреабилитационный период после MIS-C и это превышение было более выраженным по сравнению с острым периодом процесса. При оценке клинического состояния детей после перенесенного MIS-C у большинства из них выявлены боли в суставах при нагрузке, абдоминальные, неврологические нарушения, снижение толерантности к физической нагрузке, что свидетельствует о сохраняющихся воспалительных реакциях.

Ключевые слова: дети; мультисистемный воспалительный синдром; аутоиммунитет; вирус SARS-CoV-2.

Как цитировать
Обухова О.О., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Изюмов А.О., Тимофеева Е.П., Шваюк А.П., Станкевич Н.Н., Воевода М.И. Аутореактивные процессы у детей в начальном периоде мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, и после проведенной реабилитации // Педиатр. 2023. Т. 14. № 5. С. 41–49. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626015

Рукопись получена: 14.09.2023 **Рукопись одобрена:** 17.10.2023 **Опубликована:** 31.10.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626015
Research Article

Autoreactive processes in children in the initial period of multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 and after rehabilitation

Olga O. Obukhova [1], Tatyana I. Ryabichenko [1], Galina A. Skosyreva [1], Alexander O. Izyumov [2], Elena P. Timofeeva [2], Alya P. Shvayuk [1], Nadezhda N. Stankevich [1], Mikhail I. Voevoda [1]

[1] Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia;
[2] Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The problem of the pathogenesis of the multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), associated with SARS-CoV-2, remains relevant, but is still far from being resolved. In this regard.

AIM: The aim our research was to study and evaluate the levels of autoantibodies to native and denatured DNA in the blood serum of children who underwent MIS-C, associated with SARS-CoV-2, in comparison with the initial period of the pathological process.

MATERIALS AND METHODS: 101 children aged 2 to 17 years old were examined, 77 of them was with a confirmed diagnosis of MIS-C associated with SARS-CoV-2. We have formed 3 groups: group 1 — children with MIS-C upon admission to the hospital; group 2 — children who underwent MIS-C after a course of rehabilitation; group 3 — comparison group. All children underwent determination of the concentrations of IgG-autoantibodies to native and denatured DNA in blood serum, which was performed by EIA ELISA using commercial test systems of Vector-Best LLC (Russia) according to the manufacturer's instructions. Statistical processing of the obtained results was carried out using the Statistica v. 10.0 application package. Statistical processing used the Newman–Keuls multiple comparison test.

RESULTS: It was noted that both in the initial period of MIS-C and after rehabilitation, an increased content of autoantibodies to nDNA and dDNA was determined compared to the control group. At the same time, there was a significant excess of the levels of indicators in the post-rehabilitation period compared with the initial period of MIS-C. During a clinical examination of children who underwent MIS-C, most of them noted the appearance of pain in the joints. The results obtained indicate the persistence of inflammatory reactions with the development of an autoreactive component. This requires both the search for risk markers for the development of MIS-C and further monitoring of children who have undergone MIS-C to prevent autoimmune complications, including arthritis, damage to the vascular endothelium with the possible formation of thrombotic complications.

CONCLUSIONS: In the acute period of MIS-C and after rehabilitation, increased levels of the average content of autoantibodies to nDNA and dDNA were noted compared to the control. Individual values of autoantibodies to nDNA and dDNA exceeded normative levels of the indicator were found in a significantly larger number of children in the post-rehabilitation period after MIS-C, and this excess was more pronounced compared to the acute period of the process. When assessing the clinical condition of children after MIS-C, most of them showed pain in the joints during exercise, abdominal and neurological disorders, and decreased tolerance to physical activity, which indicates persistent inflammatory reactions.

Keywords: children; multisystem inflammatory syndrome; autoimmunity.

To cite this article
Obukhova OO, Ryabichenko TI, Skosyreva GA, Izyumov AO, Timofeeva EP, Shvayuk AP, Stankevich NN, Voevoda MI. Autoreactive processes in children in the initial period of multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 and after rehabilitation. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(5):41–49. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626015

Received: 14.09.2023 **Accepted:** 17.10.2023 **Published:** 31.10.2023

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Мультисистемный воспалительный синдром, — тяжелый полиорганный воспалительный процесс у детей и подростков, ассоциированный с SARS-CoV-2. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 15 мая 2020 г. сформулировала предварительное определение такой формы болезни — Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) [1, 15]. Описан один из клинических вариантов развития патологического процесса, который представлен тяжелым острым поражением миокарда, развивающимся в течение нескольких дней с проявлениями кардиогенного и вазогенного шока. При этом весьма характерным является наличие лабораторных маркеров кардиомиоцитолиза [4]. Первоначальной проблемой, с которой столкнулись клиницисты, была дифференциальная диагностика MIS-C с болезнью Кавасаки (KD) или синдромом токсического шока (TSS) [7, 9]. На сегодняшний день известно, что KD — это васкулит, который обычно сопровождается высокой температурой и острым воспалением слизистых оболочек различных органов и систем у детей [10]. Как правило, это самоограничивающееся состояние, однако у некоторых детей могут возникнуть серьезные осложнения, включая формирование аневризм коронарных артерий, дисфункции миокарда и тромботических осложнений [12, 19]. В некоторых исследованиях было проведено сравнение взаимосвязи возраста и данных лабораторных показателей у пациентов с MIS-C, KD и TSS [8]. Отмечено, что KD и MIS-C имеют несколько общих симптомов, таких как кожная сыпь, лимфаденопатия, клубничный язык и повышение воспалительных биомаркеров. Однако MIS-C при COVID-19 имеет некоторые уникальные особенности, в том числе более позднее начало (описаны случаи у детей в подростковом возрасте), распространенность абдоминальных симптомов и большее количество случаев систолической дисфункции левого желудочка [11, 17].

В настоящее время остается дискутабельным вопрос об особенностях патогенеза мультисистемного воспалительного синдрома у детей. Согласно одной из теорий, ключевым фактором тяжелого течения коронавирусной инфекции может быть отсроченная выработка интерферонов в начале заболевания COVID-19. В то же время у детей снижение продукции интерферона-гамма может формироваться в период, когда вирус на слизистых оболочках носо- и ротоголотки уже не определяется [2].

Молекулярная мимикрия позволяет эпитопам вирусных белков «копировать» антигенные детерминанты организма-хозяина, что приводит к перекрестной реакции и может вызвать потерю толерантности и развитие аутореактивности. Хорошо известно, что предикторами тяжелого течения COVID-19 у взрослых являются гипертония и сахарный диабет, при которых наблюдается хронический стресс эндотелиальных клеток и аномальная экспрессия на их поверхности внутриклеточных белков, например, посттрансляционно модифицированных шаперонов [5, 6]. Было высказано предположение, что противовирусные антитела могут перекрестно реагировать с эпитопами собственных белков на поверхности плазматической мембраны эндотелиальных клеток, подвергшихся стрессу. В свою очередь, аутоиммунные реакции против эндотелия сосудов могут вызывать тромбоз, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганную недостаточность [13, 16]. Полиорганность поражения также может быть ассоциирована с распространенностью потенциальных мишеней для аутоантител. Новые данные свидетельствуют об увеличении уровней интерлейкинов IL-18 и IL-6 у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, усилении лимфоцитарного и миелоидного хемотаксиса, а также иммунной дизрегуляции слизистых оболочек [7, 14]. Существует предположение, что мультисистемный воспалительный синдром в своем классическом описании представляет собой всего лишь один из частных вариантов развития постковидного синдрома [3]. Среди наиболее тревожных выводов периода пандемии было то, что у детей возможно развитие MIS-C, несмотря на бессимптомное течение новой коронавирусной инфекции [4].

Цель исследования — изучение динамики изменений уровней аутоантител к нативной и денатурированной ДНК (ААТ к нДНК и дДНК) в сыворотке крови у детей, перенесших MIS-C, связанный с SARS-CoV-2, в постреабилитационный период в сравнении с начальным периодом патологического процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 101 ребенок в возрасте от 2 до 17 лет. Из них обследовано 77 детей, госпитализированных в Детскую клиническую инфекционную больницу (ДКБ) № 3 Новосибирска за период 2020–2021 гг. с подозрением на MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2. Верификация диагноза проводилась врачами специализированного инфекционного отделения ДКБ № 3. Сформированы три группы.

В группу 1 (n = 32) вошли дети с подтвержденным диагнозом MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар. Средний возраст в группе составил 7,84 ± 1,02 года. Условно эту группу можно определить как «острый» MIS-C.

В группу 2 включены дети (n = 45), которые перенесли MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, а также прошли курс реабилитации в амбулаторных условиях после выписки из стационара. Длительность реабилитации составила 7–8 нед. Средний возраст в группе составил 7,78 ± 0,63 года. Условно эту группу можно определить как «постреабилитационный» период, или «отдаленный период», после перенесенного MIS-C.

Группу сравнения составили 24 ребенка, поступивших в стационар ДКБСП с диагнозом «хронический аденоидит, период ремиссии» для оперативного лечения. Длительность ремиссии составила не менее 3 мес.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626015

Забор материала проводили до операции. Средний возраст в группе составил 8,12 ± 0,64 года.

Критерии включения для групп 1 и 2: соответствие диагностическим критериям MIS-C, ассоциированного с SARS-CoV-2 [18]. С целью формирования групп анализировали истори болезни детей, госпитализированных в стационар.

Для группы 1 дополнительным критерием включения была необходимость стационарного лечения. Забор материала для исследования у этой группы проводили в приемном покое до начала лечения.

Для группы 2 дополнительным критерием включения являлось окончание амбулаторного реабилитационного курса в течение 7–8 нед. после выписки из стационара после перенесенного MIS-C и отсутствие острых и обострения хронических вирусных или бактериальных процессов. В группе 2 проведен сбор анамнеза, осмотр детей и анкетирование с целью выявления наличия/отсутствия симптомов, не отмечавшихся до перенесенного MIS-C.

Критерии исключения для обеих групп: несоответствие диагностическим критериям MIS-C, ассоциированного с SARS-CoV-2 [18].

Для всех групп, включая группу сравнения, критерием исключения также являлось наличие аутоиммунных, эндокринных или опухолевых процессов в анамнезе.

У детей, поступавших в ДКБ № 3 с подозрением на MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, проводилось тестирование на выделение рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV-2 в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации[1]. В качестве исследуемого материала использовались соскобы из носоглотки и ротоглотки. Вирус идентифицировали методом РТ-ПЦР (ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени) с помощью «Набора реагентов для выявления РНК коронавирусов SARS-CoV-2 и подобных SARS-CoV методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (SARS-CoV-2/SARS-CoV)» (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия). Исследовали также содержание специфических IgM и IgG-антител к антигенам SARS-CoV-2 в сыворотке крови. Определение антител классов IgM и IgG в сыворотке крови осуществляли с помощью наборов реагентов «SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ» и «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия) по инструкции производителя.

У детей всех групп определяли содержание в сыворотке крови ААТ к нДНК и дДНК методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем производства ООО «Вектор-Бест» (Россия) по инструкции производителя. Результаты регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» (Россия) при длине волны 450 нм. Уровень аутоантител выражали в Ед/мл. Иммунологические исследования детей всех групп проведены в лаборатории иммунологии, вирусологические — в лаборатории вирусологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины.

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», а также законами Российской Федерации[2]. У всех законных представителей пациентов (родители) было получено добровольное информированное согласие на забор биологических жидкостей, а также использование данных исследования в научных целях.

Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу и представлены в виде таблиц и рисунков. Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием лицензионного пакета прикладных программ Statistica v. 10.0 (StatSoft, США). Абсолютные значения исследованных количественных показателей представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки ($M \pm m$). Сравнительный анализ количественных показателей проводили с использованием критерия множественного сравнения Ньюмена – Кейлса. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5 % уровне значимости — $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе историй болезней детей с MIS-C, ассоциированным с SARS-CoV-2, подтверждение наличия коронавируса в группах 1 и 2 методом ПЦР-диагностики при поступлении в стационар отмечено только у 12,14 % детей. У 87,86 % детей РНК вируса в отделяемом ротоглотки и носоглотки не обнаружено. В то же время у всех обследованных детей с MIS-C в сыворотке крови обнаружены IgG-антитела, специфичные к антигенам SARS-CoV-2. Это, безусловно, подтверждает коронавирусную этиологию заболевания.

Состояние детей в группе 2 в период забора материала (в постреабилитационный период) расценивалось как удовлетворительное. В то же время при проведении анкетирования для оценки качества жизни, а также при осмотре и дополнительном обследовании детей этой группы у части из них были выявлены симптомы, характерные не только для астенического состояния после перенесенной вирусной инфекции, но и вызывающие определенную настороженность в плане развития аутореактивных,

[1] Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой короновирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2. URL: static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf. Дата обращения 03.05.2023.

[2] Федеральный закон РФ от 21 ноября 2011 г. № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»; Федеральный закон РФ от 27 июля 2006 г. № 152 ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015).

Таблица. Уровни аутоантител к нативной и денатурированной ДНК у детей с MIS-C в сравниваемых группах, Ед/мл
Table. Levels of autoantibodies to native and denatured DNA in children with MIS-C in the compared groups, U/ml

Переменные / Variables	Острый период, группа 1 / Acute period, Group 1 (n = 32) $M \pm m$	Постреабилитационный период, группа 2 / Post-rehabilitation period, Group 2, (n = 45) $M \pm m$	Группа сравнения, группа 3 / Comparison group, Group 3 (n = 24) $M \pm m$	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Возраст, лет / Age, years	7,84 ± 1,02	7,87 ± 0,63	8,12 ± 0,64	>0,05	>0,05	>0,005
Аутоантитела к нативной ДНК / Autoantibodies to native DNA	36,61 ± 8,38	113,14 ± 46,11	10,86 ± 2,49	>0,05	>0,05	<0,05
Аутоантитела к денатурированной ДНК / Autoantibodies to denatured DNA	26,53 ± 2,22	50,29 ± 13,68	12,68 ± 2,86	>0,05	>0,05	<0,05

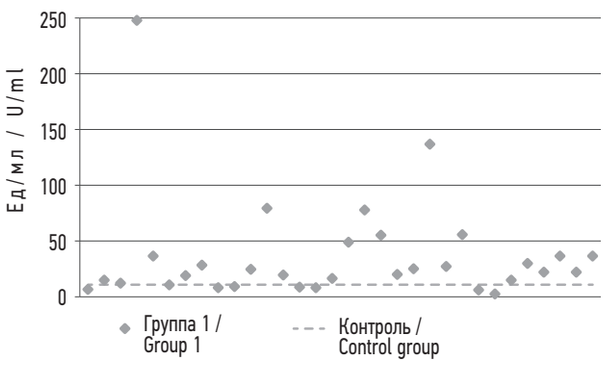


Рис. 1. Уровни аутоантител к нативной ДНК у детей в начальный период MIS-C
Fig. 1. Levels of autoantibodies to native DNA in children during the initial period of MIS-C

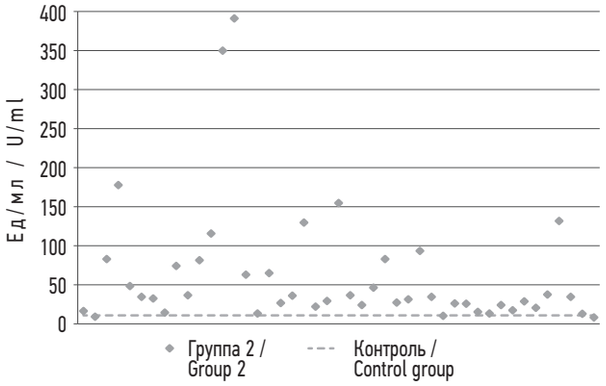


Рис. 2. Уровни аутоантител к нативной ДНК у детей в постреабилитационный период MIS-C
Fig. 2. Levels of autoantibodies to native DNA in children during the post-rehabilitation period of MIS-C

метаболических и выраженных интоксикационных процессов.

Так, у 95,9 % детей отмечались боли в суставах разной интенсивности при физической нагрузке. Практически у такого же числа детей (95,7 %) имело место ухудшение памяти, что проявлялось трудностями запоминания и воспроизведения информации. Выявленные нарушения памяти, возможно, связаны с сосудистыми изменениями. С такой же частотой в обследованной группе отмечались нарушения стула (как в виде запоров, так и в виде послабления). Выявленные симптомы могут свидетельствовать о наличии аутореактивного компонента воспалительных реакций, сохраняющихся у детей после перенесенного MIS-C, ассоциированного с SARS-CoV-2 в постреабилитационном периоде.

В остром периоде MIS-C уровень ААТ к н/дДНК недостоверно превышал значения в группе сравнения. В то же время в постреабилитационном периоде превышение содержания ААТ к н/дДНК статистически значимо по сравнению с контролем. При сопоставлении значений показателя в основных группах отмечено, что в постреабилитационном периоде уровень ААТ к н/дДНК значительно превышал таковой в остром периоде, но это превышение не было статистически значимым. Вероятно, это можно объяснить широким диапазоном разбросов индивидуальных значений внутри групп (см. таблицу).

В остром периоде MIS-C индивидуальные значения уровней ААТ к нДНК у достаточно большого числа детей (31,3 %) не превышали средние значения группы сравнения или даже были несколько ниже. У остальных же детей на начальном этапе развития процесса значения показателя выше, чем в группе сравнения, а у двух детей — выше более чем в 10 раз (рис. 1 и 2).

В постреабилитационный период также отмечено несколько детей (13,3 %), у которых уровень аутоантител не превышал средние значения группы сравнения. В то же время, у большинства детей в этой группе уровень показателя многократно превышал контрольные значения. Причем максимальные уровни ААТ были почти вдвое выше, чем максимальные уровни при остром MIS-C.

Индивидуальные значения уровней аутоантител к денатурированной ДНК (рис. 3 и 4) в начальный период MIS-C практически у всех детей были выше, чем в группе сравнения, а максимальные значения превышали контрольные почти в семь раз. В постреабилитационной группе так же индивидуальные значения показателя

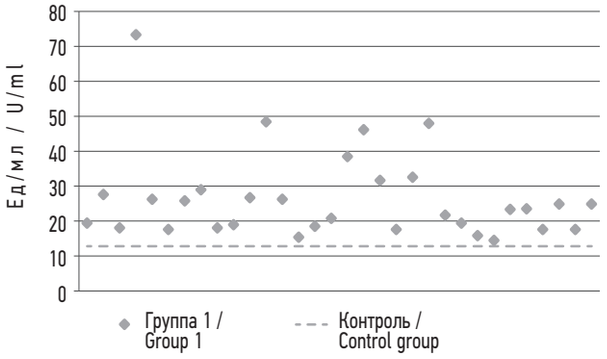


Рис. 3. Уровни аутоантител к денатурированной ДНК у детей в начальный период MIS-C
Fig. 3. Levels of autoantibodies to denatured DNA in children during the initial period of MIS-C

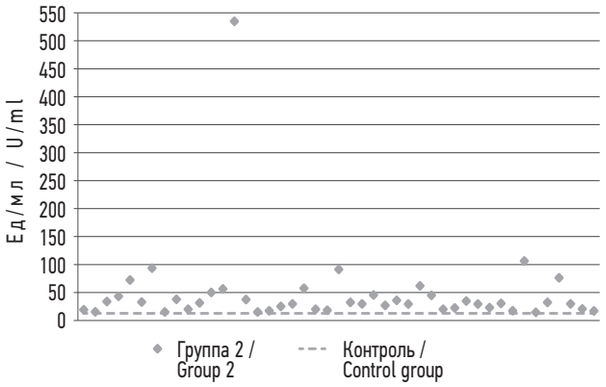


Рис. 4. Уровни аутоантител к денатурированной ДНК у детей в постреабилитационный период MIS-C
Fig. 4. Levels of autoantibodies to denatured DNA in children during the post-rehabilitation period of MIS-C

превышали контрольные уровни, однако, если в остром периоде MIS-C максимальные значения определялись на уровне 73,37 Ед/мл, то в постковидном периоде у нескольких детей уровень показателя составил около 100 Ед/мл и выше, а максимальное значение было 534,91 Ед/мл, что значительно превышает таковое в начальный период процесса.

Таким образом, индивидуальные значения уровней ААТ в постреабилитационный период были выше, чем в начальный период заболевания. Особенно выражено это превышение для ААТ к дДНК.

Можно предположить, что более низкие значения ААТ к н/дДНК в остром периоде обусловлены образованием иммунных комплексов с фиксацией их на клетках органов-мишеней, что и обусловливает тяжесть процесса и полиорганность поражения. Однако сохранение высоких значений показателей у детей в отдаленном периоде в комбинации с появившимися болями в суставах может свидетельствовать о сохранении аутореактивного компонента и угрозой развития серьезных осложнений аутоиммунного характера.

В целом, обнаруженное у детей, перенесших MIS-C, вовлечение в процесс различных органов и систем можно рассматривать как сохраняющиеся воспалительные реакции, возможно, обеспеченные аутореактивным компонентом воспаления на фоне мнимого клинического благополучия. В пользу этого свидетельствует и сохранение высоких значений ААТ к н/дДНК после перенесенного MIS-C. Возможно, в постреабилитационный период коронавирусной инфекции формируется избыточное воспаление, поддерживаемое усилением реакций антителозависимой клеточной цитотоксичности, что, в свою очередь, стимулирует деструкцию, а следовательно, в том числе продукцию ААТ. Безусловно, требуется исследование и других биологически активных молекул в группах детей, участвовавших в исследовании с изучением взаимосвязей, что и планируется на следующем этапе исследования. Однако уже сегодня можно сказать, что полученные клинико-лабораторные результаты свидетельствуют о сохранении воспалительных реакций с развитием аутореактивного компонента, что требует дальнейшего наблюдения за детьми, перенесшими MIS-C, связанный с SARS-CoV-2, для предотвращения и своевременной коррекции нарушений аутоиммунного характера, включая артриты, повреждение эндотелия сосудов, дисфункции миокарда и возможные тромботические осложнения.

ВЫВОДЫ

1. При коронавирусной инфекции выявлено значительное превышение средних значений ААТ к н/дДНК в постреабилитационном периоде по сравнению с начальным периодом MIS-C, хотя это превышение и не было статистически значимым.

2. В острый период MIS-C и после проведенной реабилитации отмечены повышенные уровни среднего содержания аутоантител к н/дДНК по сравнению с контролем.

3. Индивидуальные значения ААТ к н/дДНК превышали нормативные уровни показателя у значительно большего числа детей в постреабилитационный период после MIS-C и это превышение было более выраженным по сравнению с острым периодом процесса.

4. При оценке клинического состояния детей после перенесенного MIS-C у большинства из них выявлены боли в суставах при нагрузке, абдоминальные, неврологические нарушения, снижение толерантности к физической нагрузке, что свидетельствует о сохраняющихся воспалительных реакциях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку рукописи статьи. Окончательная версия прочитана и одобрена всеми авторами.

Финансирование. Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, 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.

Funding. The work was performed using the equipment of the Center for Collective Use "Proteomny Analysis", supported by funding from the Russian Ministry of Education and Science (agreement No. 075-15-2021-691).

Conflict of interests. The authors state that there is no conflict of interest.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вильниц А.А., Костик М.М., Бехтерева М.К., и др. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13, № 1. С. 13–19. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20

2. Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17, № 3. С. 219–229. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2126

3. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Садыкова Д.И., и др. Постковидный синдром у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т. 66, № 5. С. 188–193. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-188-193

4. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F., et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic // Circulation. 2020. Vol. 142, No. 5. P. 429–436. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360

5. Bouhaddou M., Memon D., Meyer B., et al. The global phosphorylation landscape of SARS-CoV-2 infection // Cell. 2020. Vol. 182, No. 3. P. 685–712.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.034

6. Cappello F. Is COVID-19 a proteiform disease inducing also molecular mimicry phenomena? // Cell Stress Chaperones. 2020. Vol. 25, No. 3. P. 381–382. DOI: 10.1007/s12192-020-01112-1

7. Consiglio C.R., Cotugno N., Sardh F., et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 // Cell. 2020. Vol. 183, No. 4. P. 968–81.e7. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016

8. Correction to Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association // Circulation. 2019. Vol. 140, No. 5. P. e181–184. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000703

9. Cuomo A.M., Zucker H.A., Dreslin S. Health advisory: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with Renavs disease (COVID-19) children // New York State of Opportunity. Department of Health. 2020. Vol. 226, No. 1. P. 45–54.

10. Dietz S.M., van Stijn D., Burgner D., et al. Dissecting Kawasaki disease: a state of the art review // Eur J Pediatr. 2017. Vol. 176, No. 8. P. 995–1009. DOI: 10.1007/s00431-017-2937-5

11. Dolhnikoff M., Ferreira Ferranti J., de Almeida Monteiro R.A., et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome // Lancet Child Adolesc Health. 2020. Vol. 4, No. 10. P. 790–794. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1

12. Jones V.G., Mills M., Suarez D., et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case // Hosp Pediatr. 2020. Vol. 10, No. 6. P. 537–540. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123

13. Kotlarz A., Tukaj S., Krzewski K., et al. Human Hsp40 proteins, DNAJA1 and DNAJA2, as potential targets of the immune response triggered by bacterial DnaJ in rheumatoid arthritis // Cell Stress Chaperones. 2013. Vol. 18, No. 5. P. 653–659. DOI: 10.1007/s12192-013-0407-1

14. Lin Z., Shi J.-L., Chen M., et al. CCL2: An important cytokine in-normal and pathological pregnancies: A review // Front Immunol. 2023. Vol. 13. ID 1053457. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1053457

15. Riphagen S., Gomez X., Gonzales-Martinez C., et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic // Lancet. 2020. Vol. 395, No. 10237. P. 1607–1608. DOI: 10.106/S0140-6736(20)31094-1

16. St John A.L., Rathore A.P.S. Early insights into immune responses during COVID-19 // J Immunol. 2020. Vol. 205, No. 3. P. 555–564. DOI: 10.4049/jimmunol.2000526

17. Whittaker E., Bamford A., Kenny J., et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 // JAMA. 2020. Vol. 324, No. 3. P. e2010369. DOI: 10.1001/jama.2020.10369

18. www.who.int [Электронный ресурс]. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [дата обращения: 15.05.2023]. Режим доступа: https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19

19. Wu L., O'Kane A.M., Peng H., et al. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management // Biochem Pharmacol. 2020. Vol. 178. ID 114114. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114114

REFERENCES

1. Lobzin YuV, Vilnits AA, Kostik MM, et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved issues. *Journal Infectology*. 2021;13(1):13–20. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20

2. Kantemirova MG, Novikova YuYu, Ovsyannikov DYu, et al. Children's multisystem inflammatory syndrome, associated with a new coronavirus infection (COVID-19): Relevant Information and clinical observation. *Pediatric pharmacology*. 2020;17(3):219–229. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2126

3. Khaliullina SV, Anokhin VA, Sadykova DI, et al. Post-COVID syndrome in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(5):188–193. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-188-193

4. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429–436. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360

5. Bouhaddou M, Memon D, Meyer B, et al. The global phosphorylation landscape of SARS-CoV-2 infection. *Cell*. 2020;182(3):685–712.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.034

6. Cappello F. Is COVID-19 a proteiform disease inducing also molecular mimicry phenomena? *Cell Stress Chaperones*. 2020;25(3):381–382. DOI: 10.1007/s12192-020-01112-1

7. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968–81.e7. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016

8. Correction to Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(5): e181–184. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000703

9. Cuomo AM, Zucker HA, Dreslin S. Health advisory: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with Renavs disease (COVID-19) children. *New York State of Opportunity. Department of Health*. 2020;226(1):45–54.

10. Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state of the art review. *Eur J Pediatr*. 2017;176(8):995–1009. DOI: 10.1007/s00431-017-2937-5

11. Dolhnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):790–794. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1

12. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr*. 2020;10(6):537–540. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123

13. Kotlarz A, Tukaj S, Krzewski K, et al. Human Hsp40 proteins, DNAJA1 and DNAJA2, as potential targets of the immune response triggered by bacterial DnaJ in rheumatoid arthritis. *Cell Stress Chaperones*. 2013;18(5):653–659. DOI: 10.1007/s12192-013-0407-1

14. Lin Z, Shi J-L, Chen M, et al. CCL2: An important cytokine in-normal and pathological pregnancies: A review. *Front Immunol*. 2023;13:1053457. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1053457

15. Riphagen S, Gomez X, Gonzales-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607–1608. DOI: 10.106/S0140-6736(20)31094-1

16. St John AL, Rathore APS. Early insights into immune responses during COVID-19. *J Immunol*. 2020;205(3):555–564. DOI: 10.4049/jimmunol.2000526

17. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3): e2010369. DOI: 10.1001/jama.2020.10369

18. www.who.int [Internet]. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [cited 2023 May 15]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19

19. Wu L, O'Kane AM, Peng H, et al. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem Pharmacol*. 2020;178:114114. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114114

ОБ АВТОРАХ

***Ольга Олеговна Обухова,** д-р мед. наук, гл. научн. сотр., лаборатория иммунологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; адрес: Россия, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; ORCID: 0000-0002-9834-1799; eLibrary SPIN: 1638-8225; e-mail: trio188@yandex.ru

Татьяна Ивановна Рябиченко, д-р мед. наук, вед. научн. сотр., лаборатория иммунологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия; ORCID: 0000-0002-0990-0078; eLibrary SPIN: 1919-6218; e-mail: 2925871@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Olga O. Obukhova,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Chef Researcher, Laboratory of immunology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; address: 2 Timakova st., Novosibirsk, 630117, Russia; ORCID: 0000-0002-9834-1799; eLibrary SPIN: 1638-8225; e-mail: trio188@yandex.ru

Tatyana I. Ryabichenko, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Immunology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia; ORCID: 0000-0002-0990-0078; eLibrary SPIN: 1919-6218; e-mail: 2925871@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Галина Александровна Скосырева, д-р мед. наук, ст. научн. сотр., лаборатория иммунологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия; ORCID: 0000-0001-5477-3445; e-mail: skosyreva43@mail.ru

Александр Олегович Изюмов, канд. мед. наук, доцент, кафедра стоматологии детского возраста, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ORCID: 0000-0002-1223-1995; eLibrary SPIN: 4790-0154; e-mail: izumovao@yandex.ru

Елена Петровна Тимофеева, канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики детских болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ORCID: 0000-0003-0657-5705; eLibrary SPIN: 5311-9252; e-mail: timofeevae.p@mail.ru

Аля Петровна Шваюк, канд. биол. наук, ст. научн. сотр., лаборатория иммунологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия; ORCID: 0000-0002-8247-7085; e-mail: alya.shvayuk@bk.ru

Надежда Николаевна Станкевич, аспирант, лаборатория иммунологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия; ORCID: 0009-0008-4110-7142; e-mail: nadya.stankevich.2023@mail.ru

Михаил Иванович Воевода, д-р мед. наук, директор, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия; ORCID: 0000-0001-9425-413X; eLibrary: SPIN: 6133-1780; e-mail: mvoevoda@ya.ru

AUTHORS' INFO

Galina A. Skosyreva, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia; ORCID: 0000-0001-5477-3445; e-mail: skosyreva43@mail.ru

Alexander O. Izyumov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Dentistry, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia; ORCID: 0000-0002-1223-1995; eLibrary SPIN: 4790-0154; e-mail: izumovao@yandex.ru

Elena P. Timofeeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of propaedeutics of childhood diseases, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia; ORCID: 0000-0003-0657-5705; eLibrary SPIN: 5311-9252; e-mail: timofeevae.p@mail.ru

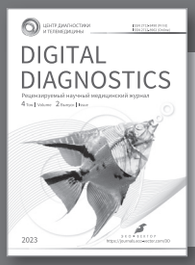
Alya P. Shvayuk, PhD, Senior Research Associate, Immunology Laboratory, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia; ORCID: 0000-0002-8247-7085; e-mail: alya.shvayuk@bk.ru

Nadezhda N. Stankevich, Postgraduate Student, Immunology Laboratory, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia; ORCID: 0009-0008-4110-7142; e-mail: nadya.stankevich.2023@mail.ru

Mikhail I. Voevoda, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Director, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia; ORCID: 0000-0001-9425-413X; eLibrary: SPIN:6133-1780; e-mail: mvoevoda@ya.ru

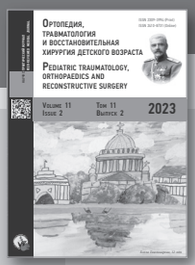
ЭКО • ВЕКТОР

Портал научных журналов



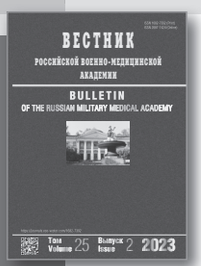
Портал создан для размещения научных журналов в сети Интернет и как система электронного документооборота для редакций на профессиональной многоязычной редакционно-издательской платформе EVESYST

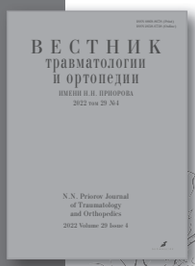
https://journals.eco-vector.com

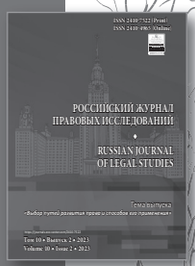




- Редакционно-издательская система дает пользователю неограниченные возможности модификации внешнего вида и функционала сайта научного журнала.
- Гибкая система электронного документооборота, настраиваемая под особенности каждого журнала/издателя.
- Система приема статей от авторов онлайн, совмещенная с системой электронного документооборота редакции.
- Поддержка различных вариантов распространения журнала: открытый доступ, отсроченный открытый доступ и подписной режим с модулем управления подпиской, гибридный доступ.
- Система рекомендована Google Scholar для наилучшей индексации публикуемого контента.
- Система поддерживается и разрабатывается международным сообществом, включая крупные вузы, IT-корпорации, исследовательские институты и библиотеки.
- Система многоязычна и позволяет публиковать контент на 30 языках.







Наши инновации платформы

- Все сервисы от Crossref: DOI, Cited-By, CrossMark, FundRef, CrossCheck (SimilarityCheck).
- Публикация статей в режиме Online First.
- Проверка оригинальности рукописей через Антиплагиат и iThenticate.
- Публикация полных текстов статей в PDF, HTML, XML JATS.
- Интеграция с базами данных: НЭБ/eLibrary.ru, EBSCO, DOAJ, SCOPUS, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, PubMed и PubMed Central, CNKI, DataCite, mEDRA, ResearchBib.
- Альтметрики и постатейная статистика от Dimensions, PlumX, Crossref Cited-By, Altmetrics.
- Модули онлайн-оплаты редакционных услуг и подписки на контент.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625943
Научная статья

Изменения гормонального профиля под воздействием факторов окружающей среды у детей, проживающих в регионе Аральской экологической катастрофы

В.О. Еркудов [1], К.У. Розумбетов [2], А.Т. Матчанов [2], А.П. Пуговкин [3], С.Н. Нисанова [2], М.А. Калмуратова [4], А.В. Кочубеев [1], С.С. Рогозин [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Каракалпакский государственный университет им. Бердаха, Нукус, Республика Узбекистан;
[3] Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия;
[4] Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Республика Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Южное Приаралье с середины XX в. печально известно как регион экологического бедствия, где антропогенное влияние привело к пересыханию Аральского моря. Аридизация этих территорий стала причиной аккумулирования энокринразрушающих соединений — пестицидов и токсических металлов в почве и воде.

Цель — оценка изменения гормонального профиля под воздействием факторов окружающей среды у мальчиков препубертатного возраста, проживающих на разном удалении от эпицентра аральской экологической катастрофы.

Материалы и методы. В работу были включены 58 детей мужского пола в возрасте 11–13 лет. Все юноши с рождения проживали в двух регионах Приаралья и были разделены на две группы в зависимости от их места жительства. Группу «Север» (неблагоприятные условия) составили 27 детей из Муйнакского, Кунградского, Караузякского, Тахтакупырского районов. В группу «Нукус» (относительно благополучные условия) вошел 31 доброволец из г. Нукус. Всем детям определяли в крови концентрацию инсулиноподобного фактора роста-1, соматотропного гормона, общего тестостерона, эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, тиреотропного гормона, трийодтиронина. Проверку статистической значимости различий указанных гормонов у детей из группы «Север» и «Нукус» производили с применением теста Манна – Уитни.

Результаты. Анализ данных выявил статистически значимо большие значения общего тестостерона, фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона у детей из группы «Нукус» по сравнению с их сверстниками из группы «Север». Концентрации инсулиноподобного фактора роста-1, соматоторопного гормона, эстрадиола, тиреотропного гормона и трийодтиронина в плазме крови у добровольцев из обеих групп статистически значимо не отличались.

Заключение. Окружающая среда региона Аральской экологической катастрофы с повышенным содержанием хлорорганических соединений, пестицидов и тяжелых металлов изменяет эндокринный статус у местных детей предподросткового возраста. Это выражено в умеренном снижении активности андрогенов (но не эстрогенов) и гонадотропных гомонов. Проведенное исследование можно считать пилотным, которое обусловливает необходимость дальнейшего мониторинга эндокринных нарушений у детей и взрослых, проживающих в негативных экологических условиях.

Ключевые слова: дети; Аральская экологическая катастрофа; гормональный профиль; эндокринразрушающие соединения.

Как цитировать

Еркудов В.О., Розумбетов К.У., Матчанов А.Т., Пуговкин А.П., Нисанова С.Н., Калмуратова М.А., Кочубеев А.В., Рогозин С.С. Изменения гормонального профиля под воздействием факторов окружающей среды у детей, проживающих в регионе Аральской экологической катастрофы // Педиатр. 2023. Т. 14. № 5. С. 51–70. DOI: https://doi.org/10.17816/PED625943

Рукопись получена: 19.09.2023 **Рукопись одобрена:** 23.10.2023 **Опубликована:** 31.10.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625943
Research Article

Hormonal profile changes under the influence of environmental factors in children residing in the Aral environmental disaster region

Valerii O. Erkudov [1], Kenzhabek U. Rozumbetov [2], Azat T. Matchanov [2], Andrey P. Pugovkin [3], Symbat N. Nisanova [2], Madina A. Kalmuratova [4], Andrey V. Kochubeev [1], Sergey S. Rogozin [1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Karakalpak Berdakh State University, Nukus, Uzbekistan;
[3] Saint Petersburg Electrotechnical University LETI, Saint Petersburg, Russia;
[4] Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

ABSTRACT

BACKGROUND: Since the mid 20th century, the Southern Aral Sea Region is notorious as a region of ecological disaster, where anthropogenic influence led to the desiccation of the Aral Sea. Aridization of these territories is the cause of accumulation of endocrine disrupting chemicals — pesticides and toxic metals in soil and water.

AIM: The aim of this study was to assess the changes in hormonal profile under the influence of environmental factors in prepubertal children living at different distances from the epicenter of the Aral ecological disaster.

MATERIALS AND METHODS: The study included 58 male children aged 11–13 years. All children from birth lived in two regions of the Aral Sea Region and were divided into two groups depending on their place of residence. The group "North" (unfavorable conditions) consisted of 27 children from Muynak, Kungrad, Karauzyak, Takhtakupyr districts. The "Nukus" group (relatively favorable conditions) included 31 volunteers from Nukus city. All children were determined the concentration of IGF-1 — Insulin-like growth factor 1, GH — growth gormone, TT — total testosterone, E2 — estradiol, FSH — follicle-stimulating hormone, LH — luteinizing hormone, TSH — thyroid-stimulating hormone, TT3 — total triiodothyronine in blood sample. The statistical significance of the differences of the mentioned hormones in children from the "North" and "Nukus" groups was checked using the Mann–Whitney test.

RESULTS: This analysis revealed statistically significantly higher values of TT, FSH and LH in children from the "Nukus" group compared to their peers from the "North" group. The concentrations of IGF-1, GH, E2, TTG and T3 in blood plasma in volunteers from both groups were not statistically significantly different.

CONCLUSIONS: The environment of the Aral ecological disaster region with increased content of organochlorine compounds, pesticides and heavy metals changes the endocrine status in local prepubertal children. This is expressed in a moderate decrease in the activity of androgens (but not estrogens) and gonadotropic hormones. This research work can be considered as a pilot study, which determines the need for further monitoring of endocrine disorders in children and adults living in negative environmental conditions.

Keywords: children; Aral ecological disaster; hormonal profile; endocrine disrupting chemicals.

To cite this article
Erkudov VO, Rozumbetov KU, Matchanov AT, Pugovkin AP, Nisanova SN, Kalmuratova MA, Kochubeev AV, Rogozin SS. Hormonal profile changes under the influence of environmental factors in children residing in the Aral environmental disaster region. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(5):51–70. DOI: https://doi.org/10.17816/PED625943

Received: 19.09.2023 **Accepted:** 23.10.2023 **Published:** 31.10.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Южный Казахстан, западный Узбекистан и северный Туркменистан, именуемые Приаральем, печально известны из-за экологической катастрофы, существующей там с середины XX в. [11, 37, 144]. Традиционно экономика этого региона основывалась на животноводстве, земледелии, в первую очередь хлопковом, рыболовстве в Аральском море, реках Сырдарье и Амударье [37, 144]. В Советском Союзе хлопок был важной стратегической культурой, которую считали необходимой для оснащения армии [37, 144]. Внедрение масштабной ирригационной схемы в 1950-х годах для поддержки хлопковых полей, а также увеличение забора воды из Амударьи и Сырдарьи для промышленных, сельскохозяйственных [11, 37, 144] и хозяйственно-бытовых нужд сократило сток двух основных рек Аральского моря менее чем наполовину [11]. С 1918 по 1960 г. забор воды для орошения хлопковых полей увеличился примерно на 40 %, с 1960 по 2008 г. — более чем на 200 %. К 2008 г. было потеряно почти 90 % объема воды Аральского моря и 74,3 % его прежней площади [11, 117, 165]. В результате образовалась новая пустыня, названная Аралкум (рис. 1), размер которой сейчас составляет около 250 км в поперечнике, а её почва имеет сильнейшее засоление [17]. Соляные корки, образовавшиеся на высохшем дне бывшего озера, богаты различными минералами и тяжелыми металлами — натрием, хлоридами, магнием, кальцием, сульфатами, боратами, литием, калием [11], цинком, никелем, хромом, медью, мышьяком и свинцом [117, 134], а также ураном [57].

Десятилетия сельскохозяйственной практики с применением химикатов привели к высоким уровням токсичных пестицидов в местной окружающей среде [111]. Избыточная минерализация почвы и грунтовых вод, их засоление, избыточное испарение жидкости из почвы привели к нарушению естественной миграции и элиминации пестицидов, их накоплению и распространению по всей территории Приаралья [83].

С 1960-х годов хлорорганические соединения (ХОС): дихлордифенилдихлорэтилен (ДДЭ) и дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), пропанид, гексахлорциклогексан (ГХГ), гексахлоран, а также бутифос использовались в достаточном количестве в качестве пестицидов [11]. Наряду с пестицидами и тяжелыми металлами окружающая среда Приаралья загрязнена диоксинами [122, 152]: полихлорированными бифенилами (ПХБ), полихлорированными дибензо-п-диоксинами (ПХДД) и полихлорированными дибензофуранами [11]. Допустимые концентрации превышают полихлорбифенил, полихлордибензодиоксины, полихлордибензофураны, 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксин (2,3,7,8-ТХДД) [111]. Эти соединения используются в промышленности [11]. Основным источником выбросов считается деятельность нефтеперерабатывающих заводов, таких как «Испат-Кармен», «Балхашмыс», «Акчатау», «Жезказганцветмет», «Шалкия» и «Шымкент»[11].

В организм человека ХОС [114] и тяжелые металлы [128, 135] могут попадать через плаценту и через молоко матери при грудном вскармливании [66, 96, 109, 171]. При анализе донорского молока у женщин Приаралья обнаружены превышение концентрации ХОС [15, 69]. Пренатальный период влияния ХОС [29] и тяжелых металлов (свинец) [5, 6, 39, 67, 68, 73, 128] считается критическим окном негативного воздействия этих соединений. Нарушение работы эндокринной системы более выражено при влиянии ХОС в период новорожденности [6–8, 39, 68, 70, 73, 128], чем у подростков [9, 39, 45, 115].

В организм взрослого человека пестициды попадают в основном с пищей [59] при потреблении молочных продуктов и рыбы [40, 138]. В Приаралье высокие



Рис. 1. Пустыня Аралкум, образованная на дне бывшего Аральского моря, вблизи г. Муйнак, Узбекистан. Фотография из личного архива авторов
Fig. 1. The Aralkum desert formed at the bottom of the former Aral Sea near the city of Muynak, Uzbekistan. Photo from authors' personal archive

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625943

концентрации ПХБ и ТХДД обнаружены при анализе бараньего, куриного жира, хлопкового масла, рыбы, яиц, молочных продуктов [112].

В плазме крови ХОС связываются с жирами и распространяются вместе с ними по органам и тканям [107]. В опытах на крысах [146] и свиньях [35], при аутопсии у человека [44] установлены высокие концентрации ХОС в жировой ткани, мышцах, головном мозге, почках, печени. Тяжелые металлы, как правило, локализуются в костях [65], печени, почках [100] яичках и яичниках [133].

Хлорорганические пестициды остаются в организме достаточно долго — их полураспад может составлять до 8–10 лет [27, 94]. В результате масштабного анализа, проведенного в 1990–2000 гг., в организме у детей и взрослых обнаружены высокие концентрации ДДТ [12–14, 75], гексахлорана [75], ПХБ [75, 112], ТХДД [69, 111], свинца [75], мышьяка, натрия, ртути, брома и никеля [31, 50].

Многочисленные исследования выявили высокую распространенность поражения респираторной системы и желудочно-кишечного тракта, анемий, почечной патологии [37, 116, 144], нарушений ментального здоровья [136], онкологических заболеваний [99] у жителей Приаралья. Все перечисленные ХОС [23, 27, 62, 173] и некоторые тяжелые металлы [25, 28, 30, 36, 72, 125, 149] являются эндокринразрушающими соединениями (ЭРС). Это означает, что они способны вмешиваться в биосинтез, инкрецию, лиганд-рецепторные взаимодействия и в эффекты практически всех системных гормонов [62]. В литературе имеются только немногочисленные данные, описывающие влияние условий среды Приаралья на гормональный профиль у детей, проживающих в регионе [101, 172]. Высокая распространенность патологии репродуктивной системы среди женщин и мужчин, проживающих в данном регионе, возможно, — одно из проявлений влияний ЭРС [85, 151]. В предыдущих исследованиях мы предположили, что изменения телосложения могут быть следствием ЭРС-опосредованного изменения активности гормонов, контролирующих рост и развитие у жителей региона Аральской экологической катастрофы [1–3]. Однако указанные исследования производились с участием взрослых, в то время как дети — наиболее уязвимый контингент для влияния ЭРС на эндокринный статус [26].

Поэтому *целью данной работы* стала оценка изменения гормонального профиля под воздействием факторов окружающей среды у детей препубертатного возраста, проживающих на разном удалении от эпицентра Аральской экологической катастрофы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работу были включены 58 детей мужского пола в возрасте 11–13 лет, в 2018–2022 гг. обратившихся в частную медицинскую клинику г. Нукус для диспансерного наблюдения или медицинского обследования. В выборку вошли добровольцы с достаточным питанием, не имеющие ожирения и дефицита массы тела, задержки полового развития или иной эндокринной патологии, с отсутствием тяжелых заболеваний в анамнезе, включая COVID-19, которые согласились предоставить образец крови. Все дети с рождения проживали в двух регионах Приаралья на разном удалении от эпицентра Аральской экологической катастрофы и были разделены на две группы в зависимости от их места жительства (рис. 2). Группу «Север» составили 27 детей из Муйнакского, Кунградского, Караузякского, Тахтакупырского районов. Считается, что жители северных регионов Приаралья находятся в самых неблагоприятных условиях из-за максимальной аридизации и пестицидной нагрузки [4, 11, 117]. В группу «Нукус» вошел 31 доброволец из г. Нукус, который признан относительного благополучной зоной для проживания [4, 11, 117], поскольку там активно реализуются меры по ликвидации последствий экологической катастрофы, а именно общегородские мероприятия по очищению воды [1, 2].

В ходе обследования в клинике у всех добровольцев были взяты образцы венозной крови между 7:00 и 8:30 утра после ночного голодания с последующим центрифугировнием при 1500 об/мин в течение 10 мин для получения сыворотки. По нашей просьбе в лаборатории был исследован гормональный профиль у каждого участника. Определяли концентрацию инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1), соматотропного гормона (СТГ), общего тестостерона (ОТ), эстрадиола (Е2), фолликулостимулирующего и лютеинизирующих гормонов (ФСГ и ЛГ), тиреотропного гормона (ТТГ) и трийодтиронина (Т3) методом прямого твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа («сандвич»-метод) с использованием коммерческих наборов для тестирования на микропланшетном ридере MR-96A Mindray, (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co, Ltd., Китай).

Статистическую значимость различий концентрации указанных гормонов у детей из группы «Север» и «Нукус» проверяли с применением теста Манна – Уитни. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$. Если данные имели статистически значимые различия, рассчитывали стандартизированный размер эффекта по Коэну (*d*) по общеизвестной формуле [142]. Стандартизированный размер эффекта интерпретировали по методике, предложенной авторами исследования [142]: 0–0,2 — незначительный эффект; 0,2–0,5 — небольшой эффект; 0,5–0,8 — умеренный эффект; более

[1] Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан «О комплексной программе мер по смягчению последствий Аральской катастрофы, восстановлению и социально-экономическому развитию региона Приаралья на 2015–2018 гг.». Режим доступа: https://lex.uz/docs/2738680. Дата обращения: 29.04.2023.

[2] Указ Президента Республики Узбекистан «Об утверждении концепции охраны окружающей среды Республики Узбекистан до 2030 г.». Режим доступа: https://lex.uz/docs/4574010. Дата обращения: 29.04.2023 .



Рис. 2. Карта географического распределения населенных пунктов — мест проживания участников исследования из группы «Север» (заштрихованная область) и «Нукус» (сплошная заливка)
Fig. 2. The map of geographical distribution of settlements – places of residence of the subjects from the group "North" (shaded area) and "Nukus" (solid shading area)

0,8 — высокий эффект. Вычисляли разницу средних и значения *p* для нее с применением *t*-критерия Стьюдента, а также 95 % доверительный интервал (95 % CI) для разницы средних. Если вычисленный 95 % CI для нее не включал в себя значение «0», то оцениваемое этим интервалом неизвестное значение разности средних статистически значимо отличалось от «0». Это дает основания отклонить нулевую гипотезу о равенстве значений гормонов у испытуемых из двух групп и принять альтернативную об их неравенстве.

Вычисления производились с применением программы статистической обработки данных Past version 2.17, Norway, Oslo, 2012. Для вычисления размера эффекта и стандартизированного эффекта по Коэну использовали приложение для Exel из прикладного пакета Microsoft Office 2010 Exploratory Software for Confidence Intervals (ESCI-JSMS), Melbourne, Australia, 2001. Столбчатые диаграммы подготовлены с использованием программного обеспечения для анализа данных OriginPro 2021 (OriginLab, США). Все данные на диаграммах представлены в виде средних значений (μ) и 95 % CI.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ данных выявил статистически значимо большую концентрацию следующих гормонов с умеренным размером эффекта у детей из группы «Нукус» по сравнению с их сверстниками из группы «Север» (рис. 3): ОТ (p = 0,0101; d = 0,67), ФСГ (p = 0,03334; d = 0,62) и ЛГ (p = 0,02105, d = 0,64). Рассчитанные 95 % CI для разностей средних значений содержания ОТ [0,68 (0,14; 1,22)], ФСГ [1,26 (0,19; 2,33)] и ЛГ [0,77 (0,16; 1,70) у данных субъектов не включали значения «0», следовательно, оцениваемое этим интервалом неизвестное значение разности средних статистически значимо отличалось от «0» на уровне значимости α = 0,05.

Концентрации ИПФР-1 (p = 0,06359), СТГ (p = 0,1092), Э2 (p = 0,2638), ТТГ (p = 0,1187) и Т3 (p = 0,3338) в плазме крови у добровольцев из обеих групп статистически значимо не отличались (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате наблюдений произведена попытка охарактеризовать негативное влияние экологически небезопасной окружающей среды Приаралья (Узбекистан) на эндокринную систему современных подростков. Насколько нам известно, это первое исследование с участием юношей из Узбекистана, проживающих в эпицентре Аральской экологической катастрофы. Тем не менее сопоставимые результаты были получены с участием детей из Западного [172] и Южного Казахстана [18]. Низкие уровни СТГ, ИПФР-1, ЛГ, ФСГ, ТТГ, тироидных гормонов обнаружены у детей препубертного и пубертатного возраста, проживающих в селе Кобда Актюбинской области Казахстана, расположенного примерно на 750-километровом удалении от Аралкума [172]. В недавнем исследовании с участием девочек-подростков из Сарыагачского и Сайрамского районов Туркестанской области Казахстана (около 850 км от пустыни Аралкум) выявлено снижение ФСГ, ЛГ и Е2 и обратная корреляция этих гормонов с содержанием в организме ДДТ и диоксинов [18].

В результате проведенных наблюдений необходимо заключить, что окружающая среда региона Аральской

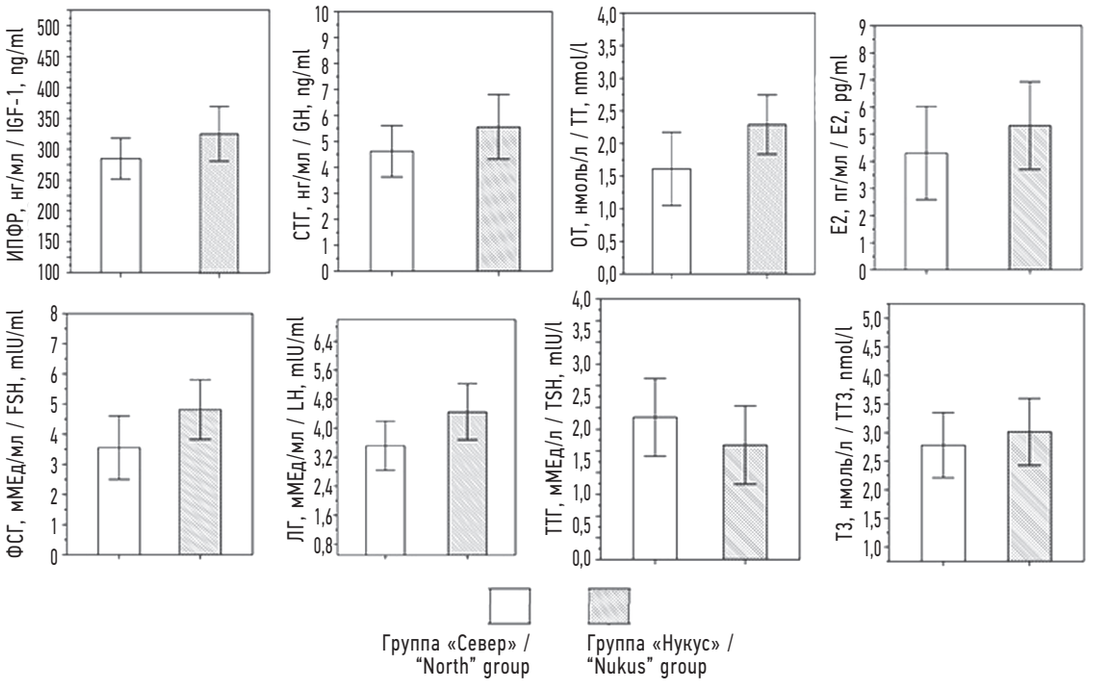


Рис. 3. Гормональный профиль у детей из экспериментальных групп. *p < 0,05. ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; СТГ — соматоторопный гормон; ОТ — общий тестостерон; Е2 — эстрадиол; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; Т3 — трийодтиронин
Fig. 3. Hormonal profile in children from both experimental groups. *p < 0.05). IGF-1 — Insulin-like growth factor 1; GH — growth gormone; TT — total testosterone; E2 — estradiol; FSH — follicle-stimulating hormone; LH — luteinizing hormone; TSH — thyroid-stimulating hormone; TT3 — total triiodothyronine

экологической катастрофы с повышенным содержанием ХОС, пестицидов и тяжелых металлов изменяет эндокринный статус у местных детей предподросткового возраста. Это выражено в умеренном снижении активности андрогенов (но не эстрогенов) и гонадотропных гомонов. Эти результаты согласуются с данными других исследований, где описывается антиандрогенный и антигонадотропный эффекты пестицидов [27, 33, 38, 55, 56, 62, 76, 108, 132, 139–141, 157, 168, 173] и токсических металлов [74, 102, 125, 131] у детей и взрослых, проживающих на иных загрязненных территориях. В ходе многочисленных исследований было показано, что ДДТ, ДДЭ и ГХГ обладают андрогенингибирующим влиянием за счет угнетения синтеза и блокады рецепторов мужских половых стероидов [27, 39, 49, 51–56, 62, 76, 108, 157, 168, 173] и способствуют задержке наступления пубертата [58, 64, 80, 90, 143, 147, 169]. Пренатальное воздействие ДДТ [43, 154–156, 163] и ПХД [20, 165, 166] приводит к более позднему началу продукции андрогенов и усиленному превращению тестостерона в эстрогены [77] после полового созревания.

В литературе сообщается об обратной корреляции содержания тестостерона в плазме и токсических химических элементов-металлов: марганца, ртути, хрома, мышьяка, цинка, кальция, меди, молибдена [74, 97, 98, 102, 104, 125, 131] и, в особенности, кадмия и свинца [10, 106, 124, 149].

Результаты данной работы согласуются с тем, что ХОС могут изменять биосинтез за счет воздействия на пульсирующую секрецию гонадотропин-рилизинг гормона [32, 33, 46, 47, 63, 118, 126, 127, 150, 162], а также транспорт, клиренс, лиганд-рецепторное взаимодействие гонадотропинов — ФСГ и ЛГ [110, 123, 129, 164, 170]. Содержание селена и меди было обратно взаимосвязано с концентрацией ЛГ [41, 91, 93, 103]. В некоторых работах показано снижение ФСГ и ЛГ, сопряженных со снижением сроков начала пубертата под воздействием свинца [64, 78, 81, 143, 145, 158, 159–161] и кадмия [20, 72, 81], мышьяка, ртути, никеля и хрома [19, 137], магния [48]. На примере кадмия демонстрируется отрицательное влияние тяжелых металлов на функцию гипоталамо-гипофизарной оси [88, 89].

Несмотря на декларируемый в литературе антитиреоидный эффект у хлорорганических пестицидов (ДДТ и ПХБ) [16, 21, 22, 60–62, 84, 105, 119–121, 130, 148, 173] и тяжелых металлов (кадмия, свинца, ртути, мышьяка) [16, 32, 33, 65, 79, 82, 167], снижение активности гормонов щитовидной железы у юношей предподросткового возраста, проживающих в регионе Аральской экологической катастрофы, не нашло подтверждения. Не доказанным является также изменение активности СТГ и ИПФР-1 у субъектов, обследованных в данной работе, хотя ДДТ [174] и ПХБ [34, 46] могут снижать концентрацию СТГ [71] и ИПФР-1 [34, 71, 174] у жителей загрязненных

территорий [34]. Свинец [24, 129], цинк [95] никель [87, 95] кадмий [95] снижают концентрацию СТГ и ИПФР-1. Предполагается, что свинец блокирует связывание СТГ с его рецептором [24, 19].

Считается, что эффект влияния ЭРС [42, 62, 86, 147, 153] и тяжелых металлов [113] на эндокринную систему человека дозозависим. Низкие, средние и высокие концентрации этих веществ в окружающей среде обусловливают направление изменения гормонального статуса (ингибирование или стимуляция) и ее выраженность (наличие или отсутствие реакции) [62, 113, 153]. В настоящей работе обнаружено, что у детей, родившихся в 2007–2011 гг. и проживающих в регионе с повышенным загрязнением ЭРС, имеет место умеренный антиандрогенный и антигонадоторопный эффекты, в то время как СТГ, ИПФР-1 и тироидные гормоны остаются неизменными по сравнению с их сверстниками из благоприятных регионов. В предыдущих работах при обследовании взрослых 1995–2000 гг. рождения нами обнаружен антиандрогенный и слабый эстрогенстимулирующий эффект воздействия ЭРС окружающей среды Приаралья [1]. Таким образом, можно предположить, что полученные умеренные изменения гормонального профиля у детей могут быть следствием снижения концентрации поллютантов и пестицидов в окружающей среде с конца 1990 по 2010 г. вследствие реализации программы экологического мониторинга, проводимой в Республике Узбекистан. Еще одной возможной причиной отличий содержания гонадотропных гормонов у добровольцев из обеих групп могут быть индивидуальные особенности концентрации ФСГ и ЛГ у детей препубертатного возраста [99, 92].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что проведенное исследование можно считать пилотным, которое обусловливает необходимость дальнейшего мониторинга эндокринных нарушений у детей и взрослых, проживающих в негативных экологических условиях. В перспективе представляется возможным получить результаты анализа гормонального профиля и антропометрического статуса у субъектов различных возрастных групп, проживающих в Приаралье. Полученные данные откроют возможность изучения способов коррекции негативных последствий влияния окружающей среды на здоровье человека.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку рукописи статьи. Окончательная версия прочитана и одобрена всеми авторами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

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

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при Каракалпакском государственном университете им. Бердаха (протокол № 5 от 13.04.2019).

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, 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 source. This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the of the Karakalpak Berdakh State University (Protocol No. 5, 2019 Apr 13).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Еркудов В.О., Заславский Д.В., Пуговкин А.П., и др. Антропометрические характеристики молодежи Приаралья (Узбекистан) в зависимости от степени экологического неблагополучия территории // Экология человека. 2020. № 10. С. 45–54. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-10-45-54

2. Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Матчанов А.Т., и др. Анализ отклонений параметров физического развития у юношей, проживающих в Приаралье, от международных стандартизированных норм // Педиатр. 2020. Т. 11, № 6. С. 21–28. DOI: 10.17816/PED11621-28

3. Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Матчанов А.Т., и др. Антропометрические характеристики юношей-спортсменов, проживающих в Каракалпакстане // Человек. Спорт. Медицина. 2022. Т. 22, № 3. С. 16–22. DOI: 10.14529/hsm220302

4. Реймов Р.Р., Константинова Л.Г. Экологическая характеристика Приаралья и пространственная дифференциация его территории как зоны экологического бедствия // Вестник Каракалпакского отделения Академии Наук Республики Узбекистан. 1992. № 2. С. 3–8.

5. Abreu A.P., Kaiser U.B. Pubertal development and regulation // Lancet Diabetes Endocrinol. 2016. Vol. 4, No. 3. P. 254–264. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00418-0
6. Afeiche M., Peterson K.E., Sánchez B.N., et al. Windows of lead exposure sensitivity, attained height, and body mass index at 48 months // J Pediatr. 2012. Vol. 160, No. 6. P. 1044–1049. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.12.022
7. Aguilar-Garduño C., Lacasaña M., Blanco-Muñoz J., et al. Changes in male hormone profile after occupational organophosphate exposure. A longitudinal study // Toxicology. 2013. Vol. 307. P. 55–65. DOI: 10.1016/j.tox.2012.11.001
8. Agusa T., Kunito T., Iwata H., et al. Mercury in hair and blood from residents of Phnom Penh (Cambodia) and possible effect on serum hormone levels // Chemosphere. 2007. Vol. 68, No. 3. P. 590–596. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2007.01.003
9. Al Alwan I., Alfaraidi H., Al Juraibah F., et al. Timing of puberty and late pubertal height in Saudi schoolboys: Riyadh puberty study II // Int J Endocrinol. 2022. Vol. 2022. ID 4343596. DOI: 10.1155/2022/4343596
10. Ali I., Engström A., Vahter M., et al. Associations between cadmium exposure and circulating levels of sex hormones in postmenopausal women // Environ Res. 2014. Vol. 134. P. 265–269. DOI: 10.1016/j.envres.2014.08.009
11. Anchita, Zhupankhan A., Khaibullina Z., et al. Health impact of drying aral sea: one health and socio-economical approach // Water. 2021. Vol. 13, No. 22. ID 3196. DOI: 10.3390/w13223196
12. Andersen H.R., Schmidt I.M., Grandjean P., et al. Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy // Environ Health Perspect. 2008. Vol. 116, No. 4. P. 566–572. DOI: 10.1289/ehp.10790
13. Araki A., Miyashita C., Mitsui T., et al. Prenatal organochlorine pesticide exposure and the disruption of steroids and reproductive hormones in cord blood: The Hokkaido study // Environ Int. 2018. Vol. 110. P. 1–13. DOI: 10.1016/j.envint.2017.10.006
14. Ashrap P., Meeker J.D., Sánchez B.N., et al. In utero and peripubertal metals exposure in relation to reproductive hormones and sexual maturation and progression among boys in Mexico City // Environ Health. 2020. Vol. 19, No. 1. ID 124. DOI: 10.1186/s12940-020-00672-0
15. Ataniyazova O.A., Baumann R.A., Liem A.K., et al. Levels of certain metals, organochlorine pesticides and dioxins in cord blood, maternal blood, human milk and some commonly used nutrients in the surroundings of the Aral Sea (Karakalpakstan, Republic of Uzbekistan) // Acta Paediatr. 2001. Vol. 90, No. 7. P. 801–808. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2001.tb02808.x
16. Babić Leko M., Gunjača I., Pleić N., Zemunik T. Environmental factors affecting thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, No. 12. ID 6521. DOI: 10.3390/ijms22126521
17. Banks J.R., Heinold B., Schepanski K. Impacts of the desiccation of the Aral Sea on the Central Asian dust life-cycle // J Geophys Res: Atmosp. 2022. Vol. 127, No. 21. ID e2022JD036618. DOI: 10.1029/2022JD036618
18. Bapayeva G., Poddighe D., Terzic S., et al. Organochlorine pesticides exposure in female adolescents: potential impact on sexual hormones and interleukin-1 levels // Immunol Res. 2018. Vol. 66, No. 6. P. 756–760. DOI: 10.1007/s12026-018-9049-9
19. Baralić K., Javorac D., Marić Đ., et al. Benchmark dose approach in investigating the relationship between blood metal levels and reproductive hormones: Data set from human study // Environ Int. 2022. Vol. 165. ID 107313. DOI: 10.1016/j.envint.2022.107313
20. Bell M.R. Endocrine-disrupting actions of PCBs on brain development and social and reproductive behaviors // Curr Opin Pharmacol. 2014. Vol. 19. P. 134–144. DOI: 10.1016/j.coph.2014.09.020
21. Blanco-Muñoz J., Lacasaña M., Aguilar-Garduño C., et al. Effect of exposure to p,p'-DDE on male hormone profile in Mexican flower growers // Occup Environ Med. 2012. Vol. 69, No. 1. P. 5–11. DOI: 10.1136/oem.2010.059667
22. Boas M., Feldt-Rasmussen U., Main K.M. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals // Mol Cell Endocrinol. 2012. Vol. 355, No. 2. P. 240–248. DOI: 10.1016/j.mce.2011.09.005
23. Bornman M.S., Chevrier J., Rauch S., et al. Dichlorodiphenyltrichloroethane exposure and anogenital distance in the Venda Health Examination of Mothers, Babies and their Environment (VHEMBE) birth cohort study, South Africa // Andrology. 2016. Vol. 4, No. 4. P. 608–615. DOI: 10.1111/andr.12235
24. Camoratto A.M., White L.M., Lau Y.-S., et al. Effect of exposure to low level lead on growth and growth hormone release in rats // Toxicology. 1993. Vol. 83, No. 1–3. P. 101–114. DOI: 10.1016/0300-483x(93)90095-a
25. Carlson H.E. Inhibition of prolactin and growth hormone secretion by nickel // Life Sci. 1984. Vol. 35, No. 17. P. 1747–1754. DOI: 10.1016/0024-3205(84)90271-6
26. Carpenter D.O., El-Qaderi S., Fayzieva D., et al. Children's environmental health in Central Asia and the Middle east // Int J Occup Environ Health. 2006. Vol. 12, No. 4. P. 362–368. DOI: 10.1179/oeh.2006.12.4.362
27. Casals-Casas C., Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption // Annu Rev Physiol. 2011. Vol. 73. P. 135–162. DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142200
28. Castiello F., Olmedo P., Gil F., et al. Association of urinary metal concentrations with blood pressure and serum hormones in Spanish male adolescents // Environ Res. 2020. Vol. 182. ID 108958. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108958.
29. Chapin R.E., Robbins W.A., Schieve L.A., et al. Off to a good start: the influence of pre- and periconceptional exposures, parental fertility, and nutrition on children's health // Environ Health Perspect. 2004. Vol. 112, No. 1. P. 69–78. DOI: 10.1289/ehp.6261
30. Chen C., Wang N., Nie X., et al. Blood cadmium level associates with lower testosterone and sex hormone-binding globulin in chinese men: from SPECT-China study, 2014 // Biol Trace Elem Res. 2016. Vol. 171, No. 1. P. 71–78. DOI: 10.1007/s12011-015-0526-x
31. Chiba M., Sera K., Hashizume M., et al. Element concentrations in hair of children living in environmentally degraded districts of the East Aral Sea Region // J Radioanalytical Nucl Chem. 2004. Vol. 259, No. 1. P. 149–152. DOI: 10.1023/B:JRNC.0000015820.61512.b9
32. Choi J.Y., Huh D.-A., Moon K.W. Association between blood lead levels and metabolic syndrome considering the effect of the thyroid-stimulating hormone based on the 2013 Korea National health and nutrition examination survey // PLoS One. 2020. Vol. 15, No. 12. ID e0244821. DOI: 10.1371/journal.pone.0244821
33. Clements R.J., Lawrence R.C., Blank J.L. Effects of intrauterine 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the development and function of the gonadotrophin releasing hormone neuronal system in the male rat // Reprod Toxicol. 2009. Vol. 28, No. 1. P. 38–45. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.02.002
34. Cocchi D., Tulipano G., Colciago A., et al. Chronic treatment with polychlorinated biphenyls (PCB) during pregnancy and lactation in the rat: Part 1: Effects on somatic growth, growth hormone-axis activity

and bone mass in the offspring // Toxicol Appl Pharmacol. 2009. Vol. 237, No. 2. P. 127–136. DOI: 10.1016/j.taap.2009.03.008
35. Covaci A., Gheorghe A., Schepens P. Distribution of organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls and alpha-HCH enantiomers in pork tissues // Chemosphere. 2004. Vol. 56, No. 8. P. 757–766. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2004.02.014
36. Crighton E.J., Elliott S.J., Upshur R., et al. The Aral Sea disaster and self-rated health // Health Place. 2003. Vol. 9, No. 2. P. 73–82. DOI: 10.1016/s1353-8292(02)00017-5
37. Crighton E.J., Barwin L., Small I., Upshur R. What have we learned? A review of the literature on children's health and the environment in the Aral Sea area // Int J Public Health. 2011. Vol. 56, No. 2. P. 125–138. DOI: 10.1007/s00038-010-0201-0
38. Curley J.P., Mashoodh R., Champagne F.A. Epigenetics and the origins of paternal effects // Horm Behav. 2011. Vol. 59, No. 3. P. 306–314. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2010.06.018
39. Dallaire R., Dewailly É., Ayotte P., et al. Growth in Inuit children exposed to polychlorinated biphenyls and lead during fetal development and childhood // Environ Res. 2014. Vol. 134. P. 17–23. DOI: 10.1016/j.envres.2014.06.023
40. Darnerud P.O., Atuma S., Aune M., et al. Dietary intake estimations of organohalogen contaminants (dioxins, PCB, PBDE and chlorinated pesticides, e. g. DDT) based on Swedish market basket data // Food Chem Toxicol. 2006. Vol. 44, No. 9. P. 1597–1606. DOI: 10.1016/j.fct.2006.03.011
41. De Craemer S., Croes K., van Larebeke N., et al. Metals, hormones and sexual maturation in Flemish adolescents in three cross-sectional studies (2002–2015) // Environ Int. 2017. Vol. 102. P. 190–199. DOI: 10.1016/j.envint.2017.02.014
42. Decherf S., Demeneix B.A. The obesogen hypothesis: a shift of focus from the periphery to the hypothalamus // J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2011. Vol. 14, No. 5–7. P. 423–448. DOI: 10.1080/10937404.2011.578561
43. Den Hond E., Dhooge W., Bruckers L., et al. Internal exposure to pollutants and sexual maturation in Flemish adolescents // J Expo Sci Environ Epidemiol. 2011. Vol. 21, No. 3. P. 224–233. DOI: 10.1038/jes.2010.2
44. Dewailly E., Mulvad G., Pedersen H.S., et al. Concentration of organochlorines in human brain, liver, and adipose tissue autopsy samples from Greenland // Environ Health Perspect. 1999. Vol. 107, No. 10. P. 823–828. DOI: 10.1289/ehp.99107823
45. Dhooge W., Den Hond E., Koppen G., et al. Internal exposure to pollutants and body size in Flemish adolescents and adults: associations and dose-response relationships // Environ Int. 2010. Vol. 36, No. 4. P. 330–337. DOI: 10.1016/j.envint.2010.01.005
46. Dickerson S.M., Cunningham S.L., Gore A.C. Prenatal PCBs disrupt early neuroendocrine development of the rat hypothalamus // Toxicol Appl Pharmacol. 2011. Vol. 252, No. 1. P. 36–46. DOI: 10.1016/j.taap.2011.01.012
47. Dickerson S.M., Guevara E., Woller M.J., Gore A.C. Cell death mechanisms in GT1-7 GnRH cells exposed to polychlorinated biphenyls PCB74, PCB118, and PCB153 // Toxicol Appl Pharmacol. 2009. Vol. 237, No. 2. P. 237–245. DOI: 10.1016/j.taap.2009.04.001
48. Dos Santos N.R., Rodrigues J.L.G., Bandeira M.J., et al. Manganese exposure and association with hormone imbalance in children living near a ferro-manganese alloy plant // Environ Res. 2019. Vol. 172. P. 166–174. DOI: 10.1016/j.envres.2019.02.021
49. Emeville E., Giton F., Giusti A., et al. Persistent organochlorine pollutants with endocrine activity and blood steroid hormone levels in middle-aged men // PLoS One. 2013. Vol. 8, No. 6. ID e66460. DOI: 10.1371/journal.pone.0066460
50. Erdinger L., Eckl P., Ingel F., et al. The Aral Sea disaster — human biomonitoring of Hg, As, HCB, DDE, and PCBs in children living in Aralsk-and Akchi, Kazakhstan // Int J Hyg Environ Health. 2004. Vol. 207, No. 6. P. 541–547. DOI: 10.1078/1438-4639-00325
51. Eskenazi B., Rauch S.A., Tenerelli R., et al. In utero and childhood DDT, DDE, PBDE and PCBs exposure and sex hormones in adolescent boys: The CHAMACOS study // Int J Hyg Environ Health. 2017. Vol. 220, No. 2-B. P. 364–372. DOI: 10.1016/j.ijheh.2016.11.001
52. Ferguson K.K., Hauser R., Altshul L., Meeker J.D. Serum concentrations of p,p'-DDE, HCB, PCBs and reproductive hormones among men of reproductive age // Reprod Toxicol. 2012. Vol. 34, No. 3. P. 429–435. DOI: 10.1016/j.reprotox.2012.04.006
53. Fisher M.M., Eugster E.A. What is in our environment that effects puberty? // Reprod Toxicol. 2014. Vol. 44. P. 7–14. DOI: 10.1016/j.reprotox.2013.03.012
54. Fleisch A.F., Burns J.S., Williams P.L., et al. Blood lead levels and serum insulin-like growth factor 1 concentrations in peripubertal boys // Environ Health Perspect. 2013. Vol. 121, No. 7. P. 854–858. DOI: 10.1289/ehp.1206105
55. Freire C., Koifman R.J., Sarcinelli P.N., et al. Association between serum levels of organochlorine pesticides and sex hormones in adults living in a heavily contaminated area in Brazil // Int J Hyg Environ Health. 2014. Vol. 217, No. 2–3. P. 370–378. DOI: 10.1016/j.ijheh.2013.07.012
56. Freire C., Lopez-Espinosa M.-J., Fernández M., et al. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and TSH status in newborns from Southern Spain // Sci Total Environ. 2011. Vol. 409, No. 18. P. 3281–3287. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.05.037
57. Jana F. Uranium contamination of the Aral Sea // J Mar Syst. 2009. Vol. 76. P. 322–335. DOI: 10.1016/j.jmarsys.2008.03.020
58. Fullston T., Ohlsson Teague E.M.C., Palmer N.O., et al. Paternal obesity initiates metabolic disturbances in two generations of mice with incomplete penetrance to the F2 generation and alters the transcriptional profile of testis and sperm microRNA content // FASEB J. 2013. Vol. 27, No. 10. P. 4226–4243. DOI: 10.1096/fj.12-224048
59. Gerber R., Smit N.J., Van Vuren J.H.J., et al. Bioaccumulation and human health risk assessment of DDT and other organochlorine pesticides in an apex aquatic predator from a premier conservation area // Sci Total Environ. 2016. Vol. 550. P. 522–533. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.01.129
60. Ghassabian A., Trasande L. Disruption in thyroid signaling pathway: a mechanism for the effect of endocrine-disrupting chemicals on child neurodevelopment // Front Endocrinol (Lausanne). 2018. Vol. 9. ID 204. DOI: 10.3389/fendo.2018.00204
61. Gheidarloo M., Kelishadi R., Hovsepian S., et al. The association between prenatal exposure to organochlorine compounds and neonatal thyroid hormone levels: a systematic review // J Pediatr Endocrinol Metab. 2020. Vol. 33, No. 1. P. 21–33. DOI: 10.1515/jpem-2019-0336
62. Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E., et al. EDC-2: The endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals // Endocr Rev. 2015. Vol. 36, No. 6. P. E1–E150. DOI: 10.1210/er.2015-1010
63. Graceli J.B., Dettogni R.S., Merlo E., et al. The impact of endocrine-disrupting chemical exposure in the mammalian hypothalamic-pituitary axis // Mol Cell Endocrinol. 2020. Vol. 518. ID 110997. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110997

64. Greenspan L.C., Lee M.M. Endocrine disrupters and pubertal timing // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018. Vol. 25, No. 1. P. 49–54. DOI: 10.1097/MED.0000000000000377
65. Hamilton J.D., O'Flaherty E.J. Influence of lead on mineralization during bone growth // Fundam Appl Toxicol. 1995. Vol. 26, No. 2. P. 265–271. DOI: 10.1006/faat.1995.1097
66. Hassan H.F., Elaridi J., Kharma J.A., et al. Persistent organic pollutants in human milk: exposure levels and determinants among lactating mothers in Lebanon // J Food Prot. 2022. Vol. 85, No. 3. P. 384–389. DOI: 10.4315/JFP-21-325
67. Hauser R., Sergeyev O., Korrick S., et al. Association of blood lead levels with onset of puberty in Russian boys // Environ Health Perspect. 2008. Vol. 116, No. 7. P. 976–980. DOI: 10.1289/ehp.10516
68. Hong Y.-C., Kulkarni S.S., Lim Y.-H., et al. Postnatal growth following prenatal lead exposure and calcium intake // Pediatrics. 2014. Vol. 134, No. 6. P. 1151–1159. DOI: 10.1542/peds.2014-1658
69. Hooper K., Petreas M.X., Chuvakova T., et al. Analysis of breast milk to assess exposure to chlorinated contaminants in Kazakstan: high levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in agricultural villages of southern Kazakstan // Environ Health Perspect. 1998. Vol. 106, No.12. P. 797–806. DOI: 10.1289/ehp.98106797
70. Humblet O., Williams P.L., Korrick S.A., et al. Dioxin and polychlorinated biphenyl concentrations in mother's serum and the timing of pubertal onset in sons // Epidemiology. 2011. Vol. 22, No. 6. P. 827–835. DOI: 10.1097/EDE.0b013e318230b0d1
71. Huseman C.A., Varma M.M., Angle C.R. Neuroendocrine effects of toxic and low blood lead levels in children // Pediatrics. 1992. Vol. 90, No. 2–1. P. 186–189. DOI: 10.1542/peds.90.2.186
72. Interdonato M., Pizzino G., Bitto A., et al. Cadmium delays puberty onset and testis growth in adolescents // Clin Endocrinol (Oxf). 2015. Vol. 83, No. 3. P. 357–362. DOI: 10.1111/cen.12704
73. Jedrychowski W.A., Perera F.P., Majewska R., et al. Depressed height gain of children associated with intrauterine exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) and heavy metals: the cohort prospective study // Environ Res. 2015. Vol. 136. P. 141–147. DOI: 10.1016/j.envres.2014.08.047
74. Jeng H.A., Huang Y.L., Pan C.H., Diawara N. Role of low exposure to metals as male reproductive toxicants // Int J Environ Health Res. 2015. Vol. 25, No. 4. P. 405–417. DOI: 10.1080/09603123.2014.958137
75. Jensen S., Mazhitova Z., Zetterström R. Environmental pollution and child health in the Aral Sea Region in Kazakhstan // Sci Total Environ. 1997. Vol. 206, No. 2–3. P. 187–193. DOI: 10.1016/S0048-9697(97)80009-5
76. Kelce W.R., Wilson E.M. Environmental antiandrogens: developmental effects, molecular mechanisms, and clinical implications // J Mol Med (Berl). 1997. Vol. 75, No. 3. P. 198–207. DOI: 10.1007/s001090050104
77. Kester M.H.A., Bulduk S., van Toor H., et al. Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated metabolites of polyhalogenated aromatic hydrocarbons reveals alternative mechanism for estrogenic activity of endocrine disrupters // J Clin Endocrinol Metab. 2002. Vol. 87, No. 3. P. 1142–1150. DOI: 10.1210/jcem.87.3.8311
78. Khalaf M.A.M., Younis R.H.A., El-Fakahany H. Effect of low-level environmental lead exposure on the onset of male puberty // Int J Toxicol. 2019. Vol. 38, No. 3. P. 209–214. DOI: 10.1177/1091581819848411
79. Kim K., Argos M., Persky V.W., et al. Associations of exposure to metal and metal mixtures with thyroid hormones: Results from the NHANES 2007–2012 // Environ Res. 2022. Vol. 212, No. C. ID 113413. DOI: 10.1016/j.envres.2022.113413
80. Korrick S.A., Lee M.M., Williams P.L., et al. Dioxin exposure and age of pubertal onset among Russian boys // Environ Health Perspect. 2011. Vol. 119, No. 9. P. 1339–1344. DOI: 10.1289/ehp.1003102
81. Kresovich J.K., Argos M., Turyk M.E. Associations of lead and cadmium with sex hormones in adult males // Environ Res. 2015. Vol. 142. P. 25–33. DOI: 10.1016/j.envres.2015.05.026
82. Krieg E.F. Jr. The relationships between blood lead levels and serum thyroid stimulating hormone and total thyroxine in the third National Health and Nutrition Examination Survey // J Trace Elem Med Biol. 2019. Vol. 51. P. 130–137. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.10.010
83. Krivonogov S.K., Burr G.S., Kuzmin Y.V., et al. The fluctuating Aral Sea: A multidisciplinary-based history of the last two thousand years // Gondwana Res. 2014. Vol. 26, No. 1. P. 284–300. DOI: 10.1016/j.gr.2014.02.004
84. Krönke A.A., Jurkutat A., Schlingmann M., et al. Persistent organic pollutants in pregnant women potentially affect child development and thyroid hormone status // Pediatr Res. 2022. Vol. 91, No. 3. P. 690–698. DOI: 10.1038/s41390-021-01488-5
85. Kultanov B.Z., Dosmagambetova R.S., Ivasenko S.A., et al. The study of cellular and molecular physiological characteristics of sperm in men living in the Aral Sea Region // Open Access Maced J Med Sci. 2016. Vol. 4, No. 1. P. 5–8. DOI: 10.3889/oamjms.2016.007
86. La Merrill M.A., Vandenberg L.N., Smith M.T., et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification // Nat Rev Endocrinol. 2020. Vol. 16, No. 1. P. 45–57. DOI: 10.1038/s41574-019-0273-8
87. LaBella F.S., Dular R., Lemon P., et al. Prolactin secretion is specifically inhibited by nickel // Nature. 1973. Vol. 245, No. 5424. P. 330–332. DOI: 10.1038/245330a0
88. Lafuente A., Esquifino A.I. Cadmium effects on hypothalamic activity and pituitary hormone secretion in the male // Toxicol Lett. 1999. Vol. 110, No. 3. P. 209–218. DOI: 10.1016/s0378-4274(99)00159-9
89. Lafuente A., González-Carracedo A., Romero A., et al. Cadmium exposure differentially modifies the circadian patterns of norepinephrine at the median eminence and plasma LH, FSH and testosterone levels // Toxicol Lett. 2004. Vol. 146, No. 2. P. 175–182. DOI: 10.1016/j.toxlet.2003.10.004
90. Lam T., Williams P.L., Lee M.M., et al. Prepubertal serum concentrations of organochlorine pesticides and age at sexual maturity in Russian boys // Environ Health Perspect. 2015. Vol. 123, No. 11. P. 1216–1221. DOI: 10.1289/ehp.1409022
91. Lee P.A., Gollenberg A.L., Hediger M.L., et al. Luteinizing hormone, testosterone and inhibin B levels in the peripubertal period and racial/ethnic differences among boys aged 6–11 years: analyses from NHANES III, 1988–1994 // Clin Endocrinol (Oxf). 2010. Vol. 73, No. 6. P. 744–751. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03866.x
92. Lee T.-W., Kim D.H., Ryu J.Y. The effects of exposure to lead, cadmium and mercury on follicle-stimulating hormone levels in men and postmenopausal women: data from the Second Korean National Environmental Health Survey (2012–2014) // Ann Occup Environ Med. 2019. Vol. 31. ID e21. DOI: 10.35371/aoem.2019.31.e21
93. Li J., Ren F., Li Y., et al. Chlorpyrifos induces metabolic disruption by altering levels of reproductive hormones // J Agric Food Chem. 2019. Vol. 67, No. 38. P. 10553–10562. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b03602
94. Longnecker M.P. Invited commentary: Why DDT matters now // Am J Epidemiol. 2005. Vol. 162, No. 8. P. 726–728. DOI: 10.1093/aje/kwi277

95. Lorenson M.Y., Robson D.L., Jacobs L.S. Divalent cation inhibition of hormone release from isolated adenohypophysial secretory granules // J Biol Chem. 1983. Vol. 258, No. 14. P. 8618–8622. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)32101-X
96. Lutter C., Iyengar V., Barnes R., et al. Breast milk contamination in Kazakhstan: implications for infant feeding // Chemosphere. 1998. Vol. 37, No. 9–12. P. 1761–1772. DOI: 10.1016/s0045-6535(98)00241-0
97. Madrigal J.M., Sargis R.M., Persky V., Turyk M.E. Multiple organochlorine pesticide exposures and measures of sex steroid hormones in adult males: Cross-sectional findings from the 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey // Int J Hyg Environ Health. 2021. Vol. 231. ID 113609. DOI: 10.1016/j.ijheh.2020.113609
98. Malandrino N., Smith R.J. Synthesis, secretion, and transport of peptide hormones. In: Belfiore A., Leroith D., editors. Principles of endocrinology and hormone action. Springer Cham, 2018. P. 29–42. DOI: 10.1007/978-3-319-44675-2
99. Mamyrbayev A., Dyussembayeva N., Ibrayeva L., Satenova Z. Features of malignancy prevalence among children in the Aral Sea Region // Asian Pac J Cancer Prev. 2016. Vol. 17, No. 12. P. 5217–5221. DOI: 10.22034/APJCP.2016.17.12.5217
100. Massaro E.J., Miller G.D., Massaro T.F. Multiple dose exposure effects on the tissue distribution of lead in the preweanling rat // Neurotoxicology. 1984. Vol. 5, No. 3. P. 333–351.
101. Mazhitova Z., Jensen S., Ritzén M., Zetterström R. Chlorinated contaminants, growth and thyroid function in schoolchildren from the Aral Sea Region in Kazakhstan // Acta Paediatr. 1998. Vol. 87, No. 9. P. 991–995. DOI: 10.1080/080352598750031671
102. Meeker J.D., Rossano M.G., Protas B., et al. Cadmium, lead, and other metals in relation to semen quality: human evidence for molybdenum as a male reproductive toxicant // Environ Health Perspect. 2008. Vol. 116, No. 11. P. 1473–1479. DOI: 10.1289/ehp.11490
103. Meeker J.D., Rossano M.G., Protas B., et al. Environmental exposure to metals and male reproductive hormones: circulating testosterone is inversely associated with blood molybdenum // Fertil Steril. 2010. Vol. 93, No. 1. P. 130–140. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.044
104. Mehrpour O., Karrari P., Zamani N., et al. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review // Toxicol Lett. 2014. Vol. 230, No. 2. P. 146–156. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.01.029
105. Memon N.S., Kazi T.G., Afridi H.I., et al. Correlation of manganese with thyroid function in females having hypo- and hyperthyroid disorders // Biol Trace Elem Res. 2015. Vol. 167, No. 2. P. 165–171. DOI: 10.1007/s12011-015-0277-8
106. Menke A., Guallar E., Shiels M.S., et al. The association of urinary cadmium with sex steroid hormone concentrations in a general population sample of US adult men // BMC Public Health. 2008. Vol. 8. ID 72. DOI: 10.1186/1471-2458-8-72
107. Mohammed A., Eklund A., Ostlund-Lindqvist A.M., Slanina P. Distribution of toxaphene, DDT, and PCB among lipoprotein fractions in rat and human plasma // Arch Toxicol. 1990. Vol. 64, No. 7. P. 567–571. DOI: 10.1007/BF01971836.
108. Mouritsen A., Aksglaede L., Sørensen K., et al. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty // Int J Androl. 2010. Vol. 33, No. 2. P. 346–359. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01051.x
109. Müller M.H.B., Polder A., Brynildsrud O.B., et al. Organochlorine pesticides (OCPs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in human breast milk and associated health risks to nursing infants in Northern Tanzania // Environ Res. 2017. Vol. 154. P. 425–434. DOI: 10.1016/j.envres.2017.01.031
110. Munier M., Ayoub M., Suteau V., et al. *In vitro* effects of the endocrine disruptor p,p'DDT on human choriogonadotropin/luteinizing hormone receptor signaling // Arch Toxicol. 2021. Vol. 95, No. 5. P. 1671–1681. DOI: 10.1007/s00204-021-03007-1
111. Muntean N., Jermini M., Small I., et al. Assessment of dietary exposure to some persistent organic pollutants in the Republic of Karakalpakstan of Uzbekistan // Environ Health Perspect. 2003. Vol. 111, No. 10. P. 1306–1311. DOI: 10.1289/ehp.5907
112. Murphy L.E., Gollenberg A.L., Buck Louis G.M., et al. Maternal serum preconception polychlorinated biphenyl concentrations and infant birth weight // Environ Health Perspect. 2010. Vol. 118, No. 2. P. 297–302. DOI: 10.1289/ehp.0901150
113. Naicker N., Norris S.A., Mathee A., et al. Lead exposure is associated with a delay in the onset of puberty in South African adolescent females: findings from the Birth to Twenty cohort // Sci Total Environ. 2010. Vol. 408, No. 21. P. 4949–4954. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.07.037
114. Mocarelli P., Gerthoux P.M., Patterson D.G. Jr., et al. Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality // Environ Health Perspect. 2008. Vol. 116, No. 1. P. 70–77. DOI: 10.1289/ehp.10399
115. Nkomo P., Richter L.M., Kagura J., et al. Environmental lead exposure and pubertal trajectory classes in South African adolescent males and females // Sci Total Environ. 2018. Vol. 628–629. P. 1437–1445. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.02.150
116. O'Hara S.L., Wiggs G.F., Mamedov B., et al. Exposure to airborne dust contaminated with pesticide in the Aral Sea Region // Lancet. 2000. Vol. 355, No. 9204. P. 627–628. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)04753-4
117. Opp C., Groll M., Aslanov I., et al. Aeolian dust deposition in the southern Aral Sea Region (Uzbekistan): Ground-based monitoring results from the LUCA project // Quat Int. 2017. Vol. 429-B. P. 86–99. DOI: 10.1016/j.quaint.2015.12.103
118. Parent A.-S., Franssen D., Fudvoye J., et al. Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: Revision of human observations and mechanistic insight from rodents // Front Neuroendocrinol. 2015. Vol. 38. P. 12–36. DOI: 10.1016/j.yfrne.2014.12.004
119. Parker V.S., Squirewell E.J., Lehmler H.-J., et al. Hydroxylated and sulfated metabolites of commonly occurring airborne polychlorinated biphenyls inhibit human steroid sulfotransferases SULT1E1 and SULT2A1 // Environ Toxicol Pharmacol. 2018. Vol. 58. P. 196–201. DOI: 10.1016/j.etap.2018.01.010
120. Pasqualotto F., Clapauch R., Koifman R.J., et al. Occupational exposure to pesticides, reproductive hormone levels and sperm quality in young Brazilian men // Reprod Toxicol. 2017. Vol. 67. P. 174–185. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.01.001
121. Piccoli C., Cremonese C., Koifman R.J., et al. Pesticide exposure and thyroid function in an agricultural population in Brazil // Environ Res. 2016. Vol. 151. P. 389–398. DOI: 10.1016/j.envres.2016.08.011
122. Pilsner J.R., Parker M., Sergeyev O., Suvorov A. Spermatogenesis disruption by dioxins: Epigenetic reprograming and windows of susceptibility // Reprod Toxicol. 2017. Vol. 69. P. 221–229. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.03.002

123. Plant T.M. Neuroendocrine control of the onset of puberty // Front Neuroendocrinol. 2015. Vol. 38. P. 73–88. DOI: 10.1016/j.yfrne.2015.04.002
124. Qiu Y., Lv Y., Zhang M., et al. Cadmium exposure is associated with testosterone levels in men: A cross-sectional study from the China National Human Biomonitoring // Chemosphere. 2022. Vol. 307-2. ID 135786. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2022.135786
125. Rami Y., Ebrahimpour K., Maghami M., et al. The association between heavy metals exposure and sex hormones: a systematic review on current evidence // Biol Trace Elem Res. 2022. Vol. 200, No. 8. P. 3491–3510. DOI: 10.1007/s12011-021-02947-0
126. Rasier G., Parent A.-S., Gérard A., et al. Early maturation of gonadotropin-releasing hormone secretion and sexual precocity after exposure of infant female rats to estradiol or dichlorodiphenyltrichloroethane // Biol Reprod. 2007. Vol. 77, No. 4. P. 734–742. DOI: 10.1095/biolreprod.106.059303
127. Rattan S., Zhou C., Chiang C., et al. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility // J Endocrinol. 2017. Vol. 233, No. 3. P. R109–R129. DOI: 10.1530/JOE-17-0023
128. Renzetti S., Just A.C., Burris H.H., et al. The association of lead exposure during pregnancy and childhood anthropometry in the Mexican PROGRESS cohort // Environ Res. 2017. Vol. 152. P. 226–232. DOI: 10.1016/j.envres.2016.10.014
129. Ronis M.J.J., Badger T.M., Shema S.J., et al. Reproductive toxicity and growth effects in rats exposed to lead at different periods during development // Toxicol Appl Pharmacol. 1996. Vol. 136, No. 2. P. 361–371. DOI: 10.1006/taap.1996.0044
130. Rossi M., Taddei A.R., Fasciani I., et al. The cell biology of the thyroid-disrupting mechanism of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) // J Endocrinol Invest. 2018. Vol. 41, No. 1. P. 67–73. DOI: 10.1007/s40618-017-0716-9
131. Rotter I., Kosik-Bogacka D.I., Dołęgowska B., et al. Analysis of the relationship between the blood concentration of several metals, macro- and micronutrients and endocrine disorders associated with male aging // Environ Geochem Health. 2016. Vol. 38, No. 3. P. 749–761. DOI: 10.1007/s10653-015-9758-0
132. Roy J.R., Chakraborty S., Chakraborty T.R. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans — a review // Med Sci Monit. 2009. Vol. 15, No. 6. P. RA137–145.
133. Rzymski P., Niedzielski P., Poniedziałek B., et al. Free-ranging domestic cats are characterized by increased metal content in reproductive tissues // Reprod Toxicol. 2015. Vol. 58. P. 54–60. DOI: 10.1016/j.reprotox.2015.08.004
134. Rzymski P., Klimaszyk P., Niedzielski P., et al. Pollution with trace elements and rare-earth metals in the lower course of Syr Darya River and Small Aral Sea, Kazakhstan // Chemosphere. 2019. Vol. 234. P. 81–88. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.06.036
135. Sabra S., Malmqvist E., Saborit A., et al. Heavy metals exposure levels and their correlation with different clinical forms of fetal growth restriction // PLoS One. 2017. Vol. 12, No. 10. ID e0185645. DOI: 10.1371/journal.pone.0185645
136. Sakiev K., Battakova S., Namazbaeva Z., et al. Neuropsychological state of the population living in the Aral Sea Region (zone of ecological crisis) // Int J Occup Environ Health. 2017. Vol. 23, No. 2. P. 87–93. DOI: 10.1080/10773525.2018.1425655
137. Sarzo B., Ballester F., Soler-Blasco R., et al. Pre and postnatal exposure to mercury and sexual development in 9-year-old children in Spain: The role of brain-derived neurotrophic factor // Environ Res. 2022. Vol. 213. ID 113620. DOI: 10.1016/j.envres.2022.113620
138. Schecter A., Cramer P., Boggess K., et al. Intake of dioxins and related compounds from food in the U. S. population // J Toxicol Environ Health A. 2001. Vol. 63, No. 1. P. 1–18. DOI: 10.1080/152873901750128326
139. Schell L.M., Gallo M.V., Deane G.D., et al. Relationships of polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyldichloroethylene (p,p'-DDE) with testosterone levels in adolescent males // Environ Health Perspect. 2014. Vol. 122, No. 3. P. 304–309. DOI: 10.1289/ehp.1205984
140. Schoeters G., Den Hond E., Dhooge W., et al. Endocrine disruptors and abnormalities of pubertal development // Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008. Vol. 102, No. 2. P. 168–175. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2007.00180.x
141. Sen A., Heredia N., Senut M.C., et al. Multigenerational epigenetic inheritance in humans: DNA methylation changes associated with maternal exposure to lead can be transmitted to the grandchildren // Sci Rep. 2015. Vol. 5. ID 14466. DOI: 10.1038/srep14466
142. Serdar C.C., Cihan M., Yücel D., Serdar M.A. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in preclinical, clinical and laboratory studies // Biochem Med (Zagreb). 2021. Vol. 31, No. 1. ID 010502. DOI: 10.11613/BM.2021.010502
143. Sergeyev O., Burns J.S., Williams P.L., et al. The association of peripubertal serum concentrations of organochlorine chemicals and blood lead with growth and pubertal development in a longitudinal cohort of boys: a review of published results from the Russian Children's Study // Rev Environ Health. 2017. Vol. 32, No. 1–2. P. 83–92. DOI: 10.1515/reveh-2016-0052
144. Small I., van der Meer J., Upshur R.E. Acting on an environmental health disaster: the case of the Aral Sea // Environ Health Perspect. 2001. Vol. 109, No. 6. P. 547–549. DOI: 10.1289/ehp.01109547
145. Sokol R.Z., Wang S., Wan Y.J., et al. Long-term, low-dose lead exposure alters the gonadotropin-releasing hormone system in the male rat // Environ Health Perspect. 2002. Vol. 110, No. 9. P. 871–874. DOI: 10.1289/ehp.02110871
146. Srinivasan K., Radhakrishnamurty R. Studies on the distribution of beta- and gamma-isomers of hexachlorocyclohexane in rat tissues // J Environ Sci Health B. 1983. Vol. 18, No. 3. P. 401–418. DOI: 10.1080/03601238309372378
147. Tang-Péronard J.L., Andersen H.R., Jensen T.K., Heitmann B.L. Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: a review // Obes Rev. 2011. Vol. 12, No. 8. P. 622–636. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00871.x
148. Tebourbi O., Hallègue D., Yacoubi M.T., et al. Subacute toxicity of p,p'-DDT on rat thyroid: Hormonal and histopathological changes // Environ Toxicol Pharmacol. 2010. Vol. 29, No. 3. P. 271–279. DOI: 10.1016/j.etap.2010.03.002
149. Telisman S., Colak B., Pizent A., et al. Reproductive toxicity of low-level lead exposure in men // Environ Res. 2007. Vol. 105, No. 2. P. 256–266. DOI: 10.1016/j.envres.2007.05.011
150. Tinggaard J., Mieritz M.G., Sørensen K., et al. The physiology and timing of male puberty // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012. Vol. 19, No. 3. P. 197–203. DOI: 10.1097/MED.0b013e3283535614
151. Turdybekova Y.G., Dosmagambetova R.S., Zhanabayeva S.U., et al. The health status of the reproductive system in women living in the Aral Sea Region // Open Access Maced J Med Sci. 2015. Vol. 3, No. 3. P. 474–477. DOI: 10.3889/oamjms.2015.078

152. Van den Berg M., Birnbaum L.S., Denison M., et al. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and Mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds // Toxicol Sci. 2006. Vol. 93, No. 2. P. 223–241. DOI: 10.1093/toxsci/kfl055
153. Vandenberg L.N., Colborn T., Hayes T.B., et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses // Endocr Rev. 2012. Vol. 33, No. 3. P. 378–455. DOI: 10.1210/er.2011-1050
154. Walker D.M., Goetz B.M., Gore A.C. Dynamic postnatal developmental and sex-specific neuroendocrine effects of prenatal polychlorinated biphenyls in rats // Mol Endocrinol. 2014. Vol. 28, No. 1. P. 99–115. DOI: 10.1210/me.2013-1270
155. Wallace I.R., McKinley M.C., Bell P.M., Hunter S.J. Sex hormone binding globulin and insulin resistance // Clin Endocrinol (Oxf). 2013. Vol. 78, No. 3. P. 321–329. DOI: 10.1111/cen.12086
156. Wang J., Cao L.-L., Gao Z.-Y., et al. Relationship between thyroid hormone parameters and exposure to a mixture of organochlorine pesticides, mercury and nutrients in the cord blood of newborns // Environ Pollut. 2022. Vol. 292-A. ID 118362. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.118362
157. Warner G.R., Mourikes V.E., Neff A.M., et al. Mechanisms of action of agrochemicals acting as endocrine disrupting chemicals // Mol Cell Endocrinol. 2020. Vol. 502. ID 110680. DOI: 10.1016/j.mce.2019.110680
158. West C.N., Schell L.M., Gallo M.V. Sex differences in the association of measures of sexual maturation to common toxicants: Lead, dichloro-diphenyl-trichloroethane (DDT), dichloro-diphenyl-dichloroethylene (DDE), and polychlorinated biphenyls (PCBs) // Ann Hum Biol. 2021. Vol. 48, No. 6. P. 485–502. DOI: 10.1080/03014460.2021.1998623
159. Williams P.L., Sergeyev O., Lee M.M., et al. Blood lead levels and delayed onset of puberty in a longitudinal study of Russian boys // Pediatrics. 2010. Vol. 125, No. 5. P. e1088–1096. DOI: 10.1542/peds.2009-2575
160. Williams P.L., Bellavia A., Korrick S.A., et al. Blood lead levels and timing of male sexual maturity: A longitudinal study of Russian boys // Environ Int. 2019. Vol. 125. P. 470–477. DOI: 10.1016/j.envint.2019.01.070
161. Williams P.L., Mínguez-Alarcón L., Korrick S.A., et al. Association of peripubertal blood lead levels with reproductive hormones and semen parameters in a longitudinal cohort of Russian men // Hum Reprod. 2022. Vol. 37, No. 4. P. 848–858. DOI: 10.1093/humrep/deab288
162. Windham G.C., Pinney S.M., Voss R.W., et al. Brominated flame retardants and other persistent organohalogenated compounds in relation to timing of puberty in a longitudinal study of girls // Environ Health Perspect. 2015. Vol. 123, No. 10. P. 1046–1052. DOI: 10.1289/ehp.1408778
163. Yaglova N.V., Tsomartova D.A., Obernikhin S.S., et al. Differential disrupting effects of prolonged low-dose exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane on androgen and estrogen production in males // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, No. 6. ID 3155. DOI: 10.3390/ijms22063155
164. Yan M., Shi Y., Wang Y., et al. Effects of p,p'-DDE on the mRNA and protein expressions of vimentin, N-cadherin and FSHR in rats testes: an *in vivo* and *in vitro* study // Environ Toxicol Pharmacol. 2013. Vol. 35, No. 3. P. 486–494. DOI: 10.1016/j.etap.2013.02.008
165. Yang O., Kim H.L., Weon J.-I., Seo Y.R. Endocrine-disrupting Chemicals: review of toxicological mechanisms using molecular pathway analysis // J Cancer Prev. 2015. Vol. 20, No. 1. P. 12–24. DOI: 10.15430/JCP.2015.20.1.12
166. Yang X., Wang N., Chen C., et al. Changes in area and water volume of the Aral Sea in the arid Central Asia over the period of 1960–2018 and their causes // Catena. 2020. Vol. 191. ID 104566. DOI: 10.1016/j.catena.2020.104566
167. Yorita Christensen K.L. Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007–2008 // Int J Hyg Environ Health. 2013. Vol. 216, No. 6. P. 624–632. DOI: 10.1016/j.ijheh.2012.08.005
168. Zawatski W., Lee M.M. Male pubertal development: are endocrine-disrupting compounds shifting the norms? // J Endocrinol. 2013. Vol. 218, No. 2. P. R1–12. DOI: 10.1530/JOE-12-0449
169. Zeng J.Y., Miao Y., Liu C., et al. Serum multiple organochlorine pesticides in relation to testosterone concentrations among Chinese men from an infertility clinic // Chemosphere. 2022. Vol. 299. ID 134469. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2022.134469
170. Zhou J., Yang Y., Xiong K., Liu J. Endocrine disrupting effects of dichlorodiphenyltrichloroethane analogues on gonadotropin hormones in pituitary gonadotrope cells // Environ Toxicol Pharmacol. 2014. Vol. 37, No. 3. P. 1194–1201. DOI: 10.1016/j.etap.2014.04.018
171. Zhou P., Wu Y., Yin S., et al. National survey of the levels of persistent organochlorine pesticides in the breast milk of mothers in China // Environ Pollut. 2011. Vol. 159, No. 2. P. 524–531. DOI: 10.1016/j.envpol.2010.10.014
172. Zhumalina A.K., Bekmukhambetov E.Z., Tusupkaliev B.T., Zharlikasinova M.B. Development of scientifically justified proposals on the prevention and treatment of environmentally determined constitutional growth delay in children in the West Kazakhstan Region // Environ Geochem Health. 2019. Vol. 41, No. 3. P. 1251–1265. DOI: 10.1007/s10653-018-0210-0
173. Zoeller R.T., Brown T.R., Doan L.L., et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society // Endocrinology. 2012. Vol. 153, No. 9. P. 4097–4110. DOI: 10.1210/en.2012-1422
174. Zumbado M., Luzardo O.P., Lara P.C., et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) serum concentrations in healthy children and adolescents: relationship to level of contamination by DDT-derivative pesticides // Growth Horm IGF Res. 2010. Vol. 20, No. 1. P. 63–67. DOI: 10.1016/j.ghir.2009.07.003

REFERENCES

1. Yerkudov VO, Zaslavsky DV, Pugovkin AP, et al. Anthropometric characteristics of young adults in areas with different ecological risks in the Aral Sea Region, Uzbekistan. *Human Ecology*. 2020;27(10):45–54. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-10-45-54
2. Yerkudov VO, Pugovkin AP, Matchanov AT, et al. An analysis of deviations from international standards of physique development in male youngsters from the former Aral Sea Region. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(6):21–28. DOI: 10.17816/PED11621-28
3. Yerkudov VO, Pugovkin AP, Matchanov AT, et al. Anthropometric characteristics of junior male athletes — Karakalpakstan residents. *Human. Sport. Medicine*. 2022;22(3):16–22. DOI: 10.14529/hsm220302

4. Reimov RR, Konstantinova LG. Ecological characterization of the Aral Sea Region and spatial differentiation of its territory as an ecological disaster zone. *Bulletin of the Karakalpak branch of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan*. 1992;(2):3–8. (In Russ.)
5. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(3):254–264. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00418-0
6. Afeiche M, Peterson KE, Sánchez BN, et al. Windows of lead exposure sensitivity, attained height, and body mass index at 48 months. *J Pediatr*. 2012;160(6):1044–1049. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.12.022
7. Aguilar-Garduño C, Lacasaña M, Blanco-Muñoz J, et al. Changes in male hormone profile after occupational organophosphate exposure. A longitudinal study. *Toxicology*. 2013;307:55–65. DOI: 10.1016/j.tox.2012.11.001
8. Agusa T, Kunito T, Iwata H, et al. Mercury in hair and blood from residents of Phnom Penh (Cambodia) and possible effect on serum hormone levels. *Chemosphere*. 2007;68(3):590–596. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2007.01.003
9. Al Alwan I, Alfaraidi H, Al Juraibah F, et al. Timing of puberty and late pubertal height in Saudi schoolboys: Riyadh puberty study II. *Int J Endocrinol*. 2022;2022:4343596. DOI: 10.1155/2022/4343596
10. Ali I, Engström A, Vahter M, et al. Associations between cadmium exposure and circulating levels of sex hormones in postmenopausal women. *Environ Res*. 2014;134:265–269. DOI: 10.1016/j.envres.2014.08.009
11. Anchita, Zhupankhan A, Khaibullina Z, et al. Health impact of drying aral sea: one health and socio-economical approach. *Water*. 2021;13(22):3196. DOI: 10.3390/w13223196
12. Andersen HR, Schmidt IM, Grandjean P, et al. Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2008;116(4):566–572. DOI: 10.1289/ehp.10790
13. Araki A, Miyashita C, Mitsui T, et al. Prenatal organochlorine pesticide exposure and the disruption of steroids and reproductive hormones in cord blood: The Hokkaido study. *Environ Int*. 2018;110:1–13. DOI: 10.1016/j.envint.2017.10.006
14. Ashrap P, Meeker JD, Sánchez BN, et al. In utero and peripubertal metals exposure in relation to reproductive hormones and sexual maturation and progression among boys in Mexico City. *Environ Health*. 2020;19(1):124. DOI: 10.1186/s12940-020-00672-0
15. Ataniyazova OA, Baumann RA, Liem AK, et al. Levels of certain metals, organochlorine pesticides and dioxins in cord blood, maternal blood, human milk and some commonly used nutrients in the surroundings of the Aral Sea (Karakalpakstan, Republic of Uzbekistan). *Acta Paediatr*. 2001;90(7):801–808. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2001.tb02808.x
16. Babić Leko M, Gunjača I, Pleić N, Zemunik T. Environmental factors affecting thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6521. DOI: 10.3390/ijms22126521
17. Banks JR, Heinold B, Schepanski K. Impacts of the desiccation of the Aral Sea on the Central Asian dust life-cycle. *J Geophys Res: Atmosp*. 2022;127(21):e2022JD036618. DOI: 10.1029/2022JD036618
18. Bapayeva G, Poddighe D, Terzic S, et al. Organochlorine pesticides exposure in female adolescents: potential impact on sexual hormones and interleukin-1 levels. *Immunol Res*. 2018;66(6):756–760. DOI: 10.1007/s12026-018-9049-9
19. Baralić K, Javorac D, Marić Đ, et al. Benchmark dose approach in investigating the relationship between blood metal levels and reproductive hormones: Data set from human study. *Environ Int*. 2022;165:107313. DOI: 10.1016/j.envint.2022.107313
20. Bell MR. Endocrine-disrupting actions of PCBs on brain development and social and reproductive behaviors. *Curr Opin Pharmacol*. 2014;19:134–144. DOI: 10.1016/j.coph.2014.09.020
21. Blanco-Muñoz J, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, et al. Effect of exposure to p,p'-DDE on male hormone profile in Mexican flower growers. *Occup Environ Med*. 2012;69(1):5–11. DOI: 10.1136/oem.2010.059667
22. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;355(2):240–248. DOI: 10.1016/j.mce.2011.09.005
23. Bornman MS, Chevrier J, Rauch S, et al. Dichlorodiphenyltrichloroethane exposure and anogenital distance in the Venda Health Examination of Mothers, Babies and their Environment (VHEMBE) birth cohort study, South Africa. *Andrology*. 2016;4(4):608–615. DOI: 10.1111/andr.12235
24. Camoratto AM, White LM, Lau Y-S, et al. Effect of exposure to low level lead on growth and growth hormone release in rats. *Toxicology*. 1993;83(1–3):101–114. DOI: 10.1016/0300-483x(93)90095-a
25. Carlson HE. Inhibition of prolactin and growth hormone secretion by nickel. *Life Sci*. 1984;35(17):1747–1754. DOI: 10.1016/0024-3205(84)90271-6
26. Carpenter DO, El-Qaderi S, Fayzieva D, et al. Children's environmental health in Central Asia and the Middle east. *Int J Occup Environ Health*. 2006;12(4):362–368. DOI: 10.1179/oeh.2006.12.4.362
27. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:135–162. DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142200
28. Castiello F, Olmedo P, Gil F, et al. Association of urinary metal concentrations with blood pressure and serum hormones in Spanish male adolescents. *Environ Res*. 2020;182:108958. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108958.
29. Chapin RE, Robbins WA, Schieve LA, et al. Off to a good start: the influence of pre- and periconceptional exposures, parental fertility, and nutrition on children's health. *Environ Health Perspect*. 2004;112(1):69–78. DOI: 10.1289/ehp.6261
30. Chen C, Wang N, Nie X, et al. Blood cadmium level associates with lower testosterone and sex hormone-binding globulin in chinese men: from SPECT-China study, 2014. *Biol Trace Elem Res*. 2016;171(1):71–78. DOI: 10.1007/s12011-015-0526-x
31. Chiba M, Sera K, Hashizume M, et al. Element concentrations in hair of children living in environmentally degraded districts of the East Aral Sea Region. *J Radioanalytical Nucl Chem*. 2004;259(1):149–152. DOI: 10.1023/B:JRNC.0000015820.61512.b9
32. Choi JY, Huh D-A, Moon KW. Association between blood lead levels and metabolic syndrome considering the effect of the thyroid-stimulating hormone based on the 2013 Korea National health and nutrition examination survey. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244821. DOI: 10.1371/journal.pone.0244821
33. Clements RJ, Lawrence RC, Blank JL. Effects of intrauterine 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the development and function of the gonadotrophin releasing hormone neuronal system in the male rat. *Reprod Toxicol*. 2009;28(1):38–45. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.02.002
34. Cocchi D, Tulipano G, Colciago A, et al. Chronic treatment with polychlorinated biphenyls (PCB) during pregnancy and lactation in the rat: Part 1: Effects on somatic growth, growth hormone-axis

activity and bone mass in the offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;237(2):127–136. DOI: 10.1016/j.taap.2009.03.008

35. Covaci A, Gheorghe A, Schepens P. Distribution of organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls and alpha-HCH enantiomers in pork tissues. *Chemosphere*. 2004;56(8):757–766. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2004.02.014

36. Crighton EJ, Elliott SJ, Upshur R, et al. The Aral Sea disaster and self-rated health. *Health Place*. 2003;9(2):73–82. DOI: 10.1016/s1353-8292(02)00017-5

37. Crighton EJ, Barwin L, Small I, Upshur R. What have we learned? A review of the literature on children's health and the environment in the Aral Sea area. *Int J Public Health*. 2011;56(2):125–138. DOI: 10.1007/s00038-010-0201-0

38. Curley JP, Mashoodh R, Champagne FA. Epigenetics and the origins of paternal effects. *Horm Behav*. 2011;59(3):306–314. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2010.06.018

39. Dallaire R, Dewailly É, Ayotte P, et al. Growth in Inuit children exposed to polychlorinated biphenyls and lead during fetal development and childhood. *Environ Res*. 2014;134:17–23. DOI: 10.1016/j.envres.2014.06.023

40. Darnerud PO, Atuma S, Aune M, et al. Dietary intake estimations of organohalogen contaminants (dioxins, PCB, PBDE and chlorinated pesticides, e. g. DDT) based on Swedish market basket data. *Food Chem Toxicol*. 2006;44(9):1597–1606. DOI: 10.1016/j.fct.2006.03.011

41. De Craemer S, Croes K, van Larebeke N, et al. Metals, hormones and sexual maturation in Flemish adolescents in three cross-sectional studies (2002–2015). *Environ Int*. 2017;102:190–199. DOI: 10.1016/j.envint.2017.02.014

42. Decherf S, Demeneix BA. The obesogen hypothesis: a shift of focus from the periphery to the hypothalamus. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2011;14(5–7):423–448. DOI: 10.1080/10937404.2011.578561

43. Den Hond E, Dhooge W, Bruckers L, et al. Internal exposure to pollutants and sexual maturation in Flemish adolescents. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2011;21(3):224–233. DOI: 10.1038/jes.2010.2

44. Dewailly E, Mulvad G, Pedersen HS, et al. Concentration of organochlorines in human brain, liver, and adipose tissue autopsy samples from Greenland. *Environ Health Perspect*. 1999;107(10):823–828. DOI: 10.1289/ehp.99107823

45. Dhooge W, Den Hond E, Koppen G, et al. Internal exposure to pollutants and body size in Flemish adolescents and adults: associations and dose-response relationships. *Environ Int*. 2010;36(4):330–337. DOI: 10.1016/j.envint.2010.01.005

46. Dickerson SM, Cunningham SL, Gore AC. Prenatal PCBs disrupt early neuroendocrine development of the rat hypothalamus. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011;252(1):36–46. DOI: 10.1016/j.taap.2011.01.012

47. Dickerson SM, Guevara E, Woller MJ, Gore AC. Cell death mechanisms in GT1-7 GnRH cells exposed to polychlorinated biphenyls PCB74, PCB118, and PCB153. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;237(2):237–245. DOI: 10.1016/j.taap.2009.04.001

48. Dos Santos NR, Rodrigues JLG, Bandeira MJ, et al. Manganese exposure and association with hormone imbalance in children living near a ferro-manganese alloy plant. *Environ Res*. 2019;172:166–174. DOI: 10.1016/j.envres.2019.02.021

49. Emeville E, Giton F, Giusti A, et al. Persistent organochlorine pollutants with endocrine activity and blood steroid hormone levels in middle-aged men. *PLoS One*. 2013;8(6):e66460. DOI: 10.1371/journal.pone.0066460

50. Erdinger L, Eckl P, Ingel F, et al. The Aral Sea disaster — human biomonitoring of Hg, As, HCB, DDE, and PCBs in children living in Aralsk-and Akchi, Kazakhstan. *Int J Hyg Environ Health*. 2004;207(6):541–547. DOI: 10.1078/1438-4639-00325

51. Eskenazi B, Rauch SA, Tenerelli R, et al. In utero and childhood DDT, DDE, PBDE and PCBs exposure and sex hormones in adolescent boys: The CHAMACOS study. *Int J Hyg Environ Health*. 2017;220(2-B):364–372. DOI: 10.1016/j.ijheh.2016.11.001

52. Ferguson KK, Hauser R, Altshul L, Meeker JD. Serum concentrations of p,p'-DDE, HCB, PCBs and reproductive hormones among men of reproductive age. *Reprod Toxicol*. 2012;34(3):429–435. DOI: 10.1016/j.reprotox.2012.04.006

53. Fisher MM, Eugster EA.What is in our environment that effects puberty? *Reprod Toxicol*. 2014;44:7–14. DOI: 10.1016/j.reprotox.2013.03.012

54. Fleisch AF, Burns JS, Williams PL, et al. Blood lead levels and serum insulin-like growth factor 1 concentrations in peripubertal boys. *Environ Health Perspect*. 2013;121(7):854–858. DOI: 10.1289/ehp.1206105

55. Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli PN, et al. Association between serum levels of organochlorine pesticides and sex hormones in adults living in a heavily contaminated area in Brazil. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217(2–3):370–378. DOI: 10.1016/j.ijheh.2013.07.012

56. Freire C, Lopez-Espinosa M-J, Fernández M, et al. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and TSH status in newborns from Southern Spain. *Sci Total Environ*. 2011;409(18):3281–3287. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.05.037

57. Jana F. Uranium contamination of the Aral Sea. *J Mar Syst*. 2009;76:322–335. DOI: 10.1016/j.jmarsys.2008.03.020

58. Fullston T, Ohlsson Teague EMC, Palmer NO, et al. Paternal obesity initiates metabolic disturbances in two generations of mice with incomplete penetrance to the F2 generation and alters the transcriptional profile of testis and sperm microRNA content. *FASEB J*. 2013;27(10):4226–4243. DOI: 10.1096/fj.12-224048

59. Gerber R, Smit NJ, Van Vuren JHJ, et al. Bioaccumulation and human health risk assessment of DDT and other organochlorine pesticides in an apex aquatic predator from a premier conservation area. *Sci Total Environ*. 2016;550:522–533. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.01.129

60. Ghassabian A, Trasande L. Disruption in thyroid signaling pathway: a mechanism for the effect of endocrine-disrupting chemicals on child neurodevelopment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:204. DOI: 10.3389/fendo.2018.00204

61. Gheidarloo M, Kelishadi R, Hovsepian S, et al. The association between prenatal exposure to organochlorine compounds and neonatal thyroid hormone levels: a systematic review. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(1):21–33. DOI: 10.1515/jpem-2019-0336

62. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al. EDC-2: The endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36(6):E1–E150. DOI: 10.1210/er.2015-1010

63. Graceli JB, Dettogni RS, Merlo E, et al. The impact of endocrine-disrupting chemical exposure in the mammalian hypothalamic-pituitary axis. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;518:110997. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110997

64. Greenspan LC, Lee MM. Endocrine disrupters and pubertal timing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25(1):49–54. DOI: 10.1097/MED.0000000000000377

65. Hamilton JD, O'Flaherty EJ. Influence of lead on mineralization during bone growth. *Fundam Appl Toxicol*. 1995;26(2):265–271. DOI: 10.1006/faat.1995.1097

66. Hassan HF, Elaridi J, Kharma JA, et al. Persistent organic pollutants in human milk: exposure levels and determinants among lactating mothers in Lebanon. *J Food Prot*. 2022;85(3):384–389. DOI: 10.4315/JFP-21-325
67. Hauser R, Sergeyev O, Korrick S, et al. Association of blood lead levels with onset of puberty in Russian boys. *Environ Health Perspect*. 2008;116(7):976–980. DOI: 10.1289/ehp.10516
68. Hong Y-C, Kulkarni SS, Lim Y-H, et al. Postnatal growth following prenatal lead exposure and calcium intake. *Pediatrics*. 2014;134(6):1151–1159. DOI: 10.1542/peds.2014-1658
69. Hooper K, Petreas MX, Chuvakova T, et al. Analysis of breast milk to assess exposure to chlorinated contaminants in Kazakstan: high levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in agricultural villages of southern Kazakstan. *Environ Health Perspect*. 1998;106(12):797–806. DOI: 10.1289/ehp.98106797
70. Humblet O, Williams PL, Korrick SA, et al. Dioxin and polychlorinated biphenyl concentrations in mother's serum and the timing of pubertal onset in sons. *Epidemiology*. 2011;22(6):827–835. DOI: 10.1097/EDE.0b013e318230b0d1
71. Huseman CA, Varma MM, Angle CR. Neuroendocrine effects of toxic and low blood lead levels in children. *Pediatrics*. 1992;90(2–1):186–189. DOI: 10.1542/peds.90.2.186
72. Interdonato M, Pizzino G, Bitto A, et al. Cadmium delays puberty onset and testis growth in adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(3):357–362. DOI: 10.1111/cen.12704
73. Jedrychowski WA, Perera FP, Majewska R, et al. Depressed height gain of children associated with intrauterine exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) and heavy metals: the cohort prospective study. *Environ Res*. 2015;136:141–147. DOI: 10.1016/j.envres.2014.08.047
74. Jeng HA, Huang YL, Pan CH, Diawara N. Role of low exposure to metals as male reproductive toxicants. *Int J Environ Health Res*. 2015;25(4):405–417. DOI: 10.1080/09603123.2014.958137
75. Jensen S, Mazhitova Z, Zetterström R. Environmental pollution and child health in the Aral Sea Region in Kazakhstan. *Sci Total Environ*. 1997;206(2–3):187–193. DOI: 10.1016/S0048-9697(97)80009-5
76. Kelce WR, Wilson EM. Environmental antiandrogens: developmental effects, molecular mechanisms, and clinical implications. *J Mol Med (Berl)*. 1997;75(3):198–207. DOI: 10.1007/s001090050104
77. Kester MHA, Bulduk S, van Toor H, et al. Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated metabolites of polyhalogenated aromatic hydrocarbons reveals alternative mechanism for estrogenic activity of endocrine disrupters. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):1142–1150. DOI: 10.1210/jcem.87.3.8311
78. Khalaf MAM, Younis RHA, El-Fakahany H. Effect of low-level environmental lead exposure on the onset of male puberty. *Int J Toxicol*. 2019;38(3):209–214. DOI: 10.1177/1091581819848411
79. Kim K, Argos M, Persky VW, et al. Associations of exposure to metal and metal mixtures with thyroid hormones: Results from the NHANES 2007–2012. *Environ Res*. 2022;212(C):113413. DOI: 10.1016/j.envres.2022.113413
80. Korrick SA, Lee MM, Williams PL, et al. Dioxin exposure and age of pubertal onset among Russian boys. *Environ Health Perspect*. 2011;119(9):1339–1344. DOI: 10.1289/ehp.1003102
81. Kresovich JK, Argos M, Turyk ME. Associations of lead and cadmium with sex hormones in adult males. *Environ Res*. 2015;142:25–33. DOI: 10.1016/j.envres.2015.05.026
82. Krieg EF Jr. The relationships between blood lead levels and serum thyroid stimulating hormone and total thyroxine in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Trace Elem Med Biol*. 2019;51:130–137. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.10.010
83. Krivonogov SK, Burr GS, Kuzmin YV, et al. The fluctuating Aral Sea: A multidisciplinary-based history of the last two thousand years. *Gondwana Res*. 2014;26(1):284–300. DOI: 10.1016/j.gr.2014.02.004
84. Krönke AA, Jurkutat A, Schlingmann M, et al. Persistent organic pollutants in pregnant women potentially affect child development and thyroid hormone status. *Pediatr Res*. 2022;91(3):690–698. DOI: 10.1038/s41390-021-01488-5
85. Kultanov BZ, Dosmagambetova RS, Ivasenko SA, et al. The study of cellular and molecular physiological characteristics of sperm in men living in the Aral Sea Region. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016;4(1):5–8. DOI: 10.3889/oamjms.2016.007
86. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(1):45–57. DOI: 10.1038/s41574-019-0273-8
87. LaBella FS, Dular R, Lemon P, et al. Prolactin secretion is specifically inhibited by nickel. *Nature*. 1973;245(5424):330–332. DOI: 10.1038/245330a0
88. Lafuente A, Esquifino AI. Cadmium effects on hypothalamic activity and pituitary hormone secretion in the male. *Toxicol Lett*. 1999;110(3):209–218. DOI: 10.1016/s0378-4274(99)00159-9
89. Lafuente A, González-Carracedo A, Romero A, et al. Cadmium exposure differentially modifies the circadian patterns of norepinephrine at the median eminence and plasma LH, FSH and testosterone levels. *Toxicol Lett*. 2004;146(2):175–182. DOI: 10.1016/j.toxlet.2003.10.004
90. Lam T, Williams PL, Lee MM, et al. Prepubertal serum concentrations of organochlorine pesticides and age at sexual maturity in Russian boys. *Environ Health Perspect*. 2015;123(11):1216–1221. DOI: 10.1289/ehp.1409022
91. Lee PA, Gollenberg AL, Hediger ML, et al. Luteinizing hormone, testosterone and inhibin B levels in the peripubertal period and racial/ethnic differences among boys aged 6–11 years: analyses from NHANES III, 1988–1994. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(6):744–751. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03866.x
92. Lee T-W, Kim DH, Ryu JY. The effects of exposure to lead, cadmium and mercury on follicle-stimulating hormone levels in men and postmenopausal women: data from the Second Korean National Environmental Health Survey (2012–2014). *Ann Occup Environ Med*. 2019;31:e21. DOI: 10.35371/aoem.2019.31.e21
93. Li J, Ren F, Li Y, et al. Chlorpyrifos induces metabolic disruption by altering levels of reproductive hormones. *J Agric Food Chem*. 2019;67(38):10553–10562. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b03602
94. Longnecker MP. Invited commentary: Why DDT matters now. *Am J Epidemiol*. 2005;162(8):726–728. DOI: 10.1093/aje/kwi277
95. Lorenson MY, Robson DL, Jacobs LS. Divalent cation inhibition of hormone release from isolated adenohypophysial secretory granules. *J Biol Chem*. 1983;258(14):8618–8622. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)32101-X
96. Lutter C, Iyengar V, Barnes R, et al. Breast milk contamination in Kazakhstan: implications for infant feeding. *Chemosphere*. 1998;37(9–12):1761–1772. DOI: 10.1016/s0045-6535(98)00241-0
97. Madrigal JM, Sargis RM, Persky V, Turyk ME. Multiple organochlorine pesticide exposures and measures of sex steroid hormones in adult males: Cross-sectional findings from the 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Hyg Environ Health*. 2021;231:113609. DOI: 10.1016/j.ijheh.2020.113609

98. Malandrino N, Smith RJ. Synthesis, secretion, and transport of peptide hormones. In: Belfiore A, Leroith D, editors. *Principles of endocrinology and hormone action*. Springer Cham, 2018. P. 29–42. DOI: 10.1007/978-3-319-44675-2
99. Mamyrbayev A, Dyussembayeva N, Ibrayeva L, Satenova Z. Features of malignancy prevalence among children in the Aral Sea Region. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(12):5217–5221. DOI: 10.22034/APJCP.2016.17.12.5217
100. Massaro EJ, Miller GD, Massaro TF. Multiple dose exposure effects on the tissue distribution of lead in the preweanling rat. *Neurotoxicology*. 1984;5(3):333–351.
101. Mazhitova Z, Jensen S, Ritzén M, Zetterström R. Chlorinated contaminants, growth and thyroid function in schoolchildren from the Aral Sea Region in Kazakhstan. *Acta Paediatr*. 1998;87(9):991–995. DOI: 10.1080/080352598750031671
102. Meeker JD, Rossano MG, Protas B, et al. Cadmium, lead, and other metals in relation to semen quality: human evidence for molybdenum as a male reproductive toxicant. *Environ Health Perspect*. 2008;116(11):1473–1479. DOI: 10.1289/ehp.11490
103. Meeker JD, Rossano MG, Protas B, et al. Environmental exposure to metals and male reproductive hormones: circulating testosterone is inversely associated with blood molybdenum. *Fertil Steril*. 2010;93(1):130–140. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.044
104. Mehrpour O, Karrari P, Zamani N, et al. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. *Toxicol Lett*. 2014;230(2):146–156. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.01.029
105. Memon NS, Kazi TG, Afridi HI, et al. Correlation of manganese with thyroid function in females having hypo- and hyperthyroid disorders. *Biol Trace Elem Res*. 2015;167(2):165–171. DOI: 10.1007/s12011-015-0277-8
106. Menke A, Guallar E, Shiels MS, et al. The association of urinary cadmium with sex steroid hormone concentrations in a general population sample of US adult men. *BMC Public Health*. 2008;8:72. DOI: 10.1186/1471-2458-8-72
107. Mohammed A, Eklund A, Ostlund-Lindqvist AM, Slanina P. Distribution of toxaphene, DDT, and PCB among lipoprotein fractions in rat and human plasma. *Arch Toxicol*. 1990;64(7):567–571. DOI: 10.1007/BF01971836.
108. Mouritsen A, Aksglaede L, Sørensen K, et al. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl*. 2010;33(2):346–359. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01051.x
109. Müller MHB, Polder A, Brynildsrud OB, et al. Organochlorine pesticides (OCPs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in human breast milk and associated health risks to nursing infants in Northern Tanzania. *Environ Res*. 2017;154:425–434. DOI: 10.1016/j.envres.2017.01.031
110. Munier M, Ayoub M, Suteau V, et al. *In vitro* effects of the endocrine disruptor p,p'DDT on human choriogonadotropin/luteinizing hormone receptor signaling. *Arch Toxicol*. 2021;95(5):1671–1681. DOI: 10.1007/s00204-021-03007-1
111. Muntean N, Jermini M, Small I, et al. Assessment of dietary exposure to some persistent organic pollutants in the Republic of Karakalpakstan of Uzbekistan. *Environ Health Perspect*. 2003;111(10):1306–1311. DOI: 10.1289/ehp.5907
112. Murphy LE, Gollenberg AL, Buck Louis GM, et al. Maternal serum preconception polychlorinated biphenyl concentrations and infant birth weight. *Environ Health Perspect*. 2010;118(2):297–302. DOI: 10.1289/ehp.0901150
113. Naicker N, Norris SA, Mathee A, et al. Lead exposure is associated with a delay in the onset of puberty in South African adolescent females: findings from the Birth to Twenty cohort. *Sci Total Environ*. 2010;408(21):4949–4954. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.07.037
114. Mocarelli P, Gerthoux PM, Patterson DG Jr, et al. Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environ Health Perspect*. 2008;116(1):70–77. DOI: 10.1289/ehp.10399
115. Nkomo P, Richter LM, Kagura J, et al. Environmental lead exposure and pubertal trajectory classes in South African adolescent males and females. *Sci Total Environ*. 2018;628–629:1437–1445. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.02.150
116. O'Hara SL, Wiggs GF, Mamedov B, et al. Exposure to airborne dust contaminated with pesticide in the Aral Sea Region. *Lancet*. 2000;355(9204):627–628. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)04753-4
117. Opp C, Groll M, Aslanov I, et al. Aeolian dust deposition in the southern Aral Sea Region (Uzbekistan): Ground-based monitoring results from the LUCA project. *Quat Int*. 2017;429-B:86–99. DOI: 10.1016/j.quaint.2015.12.103
118. Parent A-S, Franssen D, Fudvoye J, et al. Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: Revision of human observations and mechanistic insight from rodents. *Front Neuroendocrinol*. 2015;38:12–36. DOI: 10.1016/j.yfrne.2014.12.004
119. Parker VS, Squirewell EJ, Lehmler H-J, et al. Hydroxylated and sulfated metabolites of commonly occurring airborne polychlorinated biphenyls inhibit human steroid sulfotransferases SULT1E1 and SULT2A1. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2018;58:196–201. DOI: 10.1016/j.etap.2018.01.010
120. Pasqualotto F, Clapauch R, Koifman RJ, et al. Occupational exposure to pesticides, reproductive hormone levels and sperm quality in young Brazilian men. *Reprod Toxicol*. 2017;67:174–185. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.01.001
121. Piccoli C, Cremonese C, Koifman RJ, et al. Pesticide exposure and thyroid function in an agricultural population in Brazil. *Environ Res*. 2016;151:389–398. DOI: 10.1016/j.envres.2016.08.011
122. Pilsner JR, Parker M, Sergeyev O, Suvorov A. Spermatogenesis disruption by dioxins: Epigenetic reprograming and windows of susceptibility. *Reprod Toxicol*. 2017;69:221–229. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.03.002
123. Plant TM. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Front Neuroendocrinol*. 2015;38:73–88. DOI: 10.1016/j.yfrne.2015.04.002
124. Qiu Y, Lv Y, Zhang M, et al. Cadmium exposure is associated with testosterone levels in men: A cross-sectional study from the China National Human Biomonitoring. *Chemosphere*. 2022; 307–2:135786. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2022.135786
125. Rami Y, Ebrahimpour K, Maghami M, et al. The association between heavy metals exposure and sex hormones: a systematic review on current evidence. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(8): 3491–3510. DOI: 10.1007/s12011-021-02947-0
126. Rasier G, Parent A-S, Gérard A, et al. Early maturation of gonadotropin-releasing hormone secretion and sexual precocity after exposure of infant female rats to estradiol or dichlorodiphenyltrichloroethane. *Biol Reprod*. 2007;77(4):734–742. DOI: 10.1095/biolreprod.106.059303
127. Rattan S, Zhou C, Chiang C, et al. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *J Endocrinol*. 2017;233(3):R109–R129. DOI: 10.1530/JOE-17-0023
128. Renzetti S, Just AC, Burris HH, et al. The association of lead exposure during pregnancy and childhood anthropometry in

the Mexican PROGRESS cohort. *Environ Res*. 2017;152:226–232. DOI: 10.1016/j.envres.2016.10.014

129. Ronis MJJ, Badger TM, Shema SJ, et al. Reproductive toxicity and growth effects in rats exposed to lead at different periods during development. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1996;136(2):361–371. DOI: 10.1006/taap.1996.0044

130. Rossi M, Taddei AR, Fasciani I, et al. The cell biology of the thyroid-disrupting mechanism of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT). *J Endocrinol Invest*. 2018;41(1):67–73. DOI: 10.1007/s40618-017-0716-9

131. Rotter I, Kosik-Bogacka DI, Dołęgowska B, et al. Analysis of the relationship between the blood concentration of several metals, macro- and micronutrients and endocrine disorders associated with male aging. *Environ Geochem Health*. 2016;38(3):749–761. DOI: 10.1007/s10653-015-9758-0

132. Roy JR, Chakraborty S, Chakraborty TR. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans — a review. *Med Sci Monit*. 2009;15(6):RA137–145.

133. Rzymski P, Niedzielski P, Poniedziałek B, et al. Free-ranging domestic cats are characterized by increased metal content in reproductive tissues. *Reprod Toxicol*. 2015;58:54–60. DOI: 10.1016/j.reprotox.2015.08.004

134. Rzymski P, Klimaszyk P, Niedzielski P, et al. Pollution with trace elements and rare-earth metals in the lower course of Syr Darya River and Small Aral Sea, Kazakhstan. *Chemosphere*. 2019;234:81–88. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.06.036

135. Sabra S, Malmqvist E, Saborit A, et al. Heavy metals exposure levels and their correlation with different clinical forms of fetal growth restriction. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185645. DOI: 10.1371/journal.pone.0185645

136. Sakiev K, Battakova S, Namazbaeva Z, et al. Neuropsychological state of the population living in the Aral Sea Region (zone of ecological crisis). *Int J Occup Environ Health*. 2017;23(2):87–93. DOI: 10.1080/10773525.2018.1425655

137. Sarzo B, Ballester F, Soler-Blasco R, et al. Pre and postnatal exposure to mercury and sexual development in 9-year-old children in Spain: The role of brain-derived neurotrophic factor. *Environ Res*. 2022;213:113620. DOI: 10.1016/j.envres.2022.113620

138. Schecter A, Cramer P, Boggess K, et al. Intake of dioxins and related compounds from food in the U.S. population. *J Toxicol Environ Health A*. 2001;63(1):1–18. DOI: 10.1080/152873901750128326

139. Schell LM, Gallo MV, Deane GD, et al. Relationships of polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyldichloroethylene (p,p'-DDE) with testosterone levels in adolescent males. *Environ Health Perspect*. 2014;122(3):304–309. DOI: 10.1289/ehp.1205984

140. Schoeters G, Den Hond E, Dhooge W, et al. Endocrine disruptors and abnormalities of pubertal development. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102(2):168–175. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2007.00180.x

141. Sen A, Heredia N, Senut MC, et al. Multigenerational epigenetic inheritance in humans: DNA methylation changes associated with maternal exposure to lead can be transmitted to the grandchildren. *Sci Rep*. 2015;5:14466. DOI: 10.1038/srep14466

142. Serdar CC, Cihan M, Yücel D, Serdar MA. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021;31(1):010502. DOI: 10.11613/BM.2021.010502

143. Sergeyev O, Burns JS, Williams PL, et al. The association of peripubertal serum concentrations of organochlorine chemicals and blood lead with growth and pubertal development in a longitudinal cohort of boys: a review of published results from the Russian Children's Study. *Rev Environ Health*. 2017;32(1–2):83–92. DOI: 10.1515/reveh-2016-0052

144. Small I, van der Meer J, Upshur RE. Acting on an environmental health disaster: the case of the Aral Sea. *Environ Health Perspect*. 2001;109(6):547–549. DOI: 10.1289/ehp.01109547

145. Sokol RZ, Wang S, Wan YJ, et al. Long-term, low-dose lead exposure alters the gonadotropin-releasing hormone system in the male rat. *Environ Health Perspect*. 2002;110(9):871–874. DOI: 10.1289/ehp.02110871

146. Srinivasan K, Radhakrishnamurty R. Studies on the distribution of beta- and gamma-isomers of hexachlorocyclohexane in rat tissues. *J Environ Sci Health B*. 1983;18(3):401–418. DOI: 10.1080/03601238309372378

147. Tang-Péronard JL, Andersen HR, Jensen TK, Heitmann BL. Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: a review. *Obes Rev*. 2011;12(8):622–636. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00871.x

148. Tebourbi O, Hallègue D, Yacoubi MT, et al. Subacute toxicity of p,p'-DDT on rat thyroid: Hormonal and histopathological changes. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2010;29(3):271–279. DOI: 10.1016/j.etap.2010.03.002

149. Telisman S, Colak B, Pizent A, et al. Reproductive toxicity of low-level lead exposure in men. *Environ Res*. 2007;105(2):256–266. DOI: 10.1016/j.envres.2007.05.011

150. Tinggaard J, Mieritz MG, Sørensen K, et al. The physiology and timing of male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(3):197–203. DOI: 10.1097/MED.0b013e3283535614

151. Turdybekova YG, Dosmagambetova RS, Zhanabayeva SU, et al. The health status of the reproductive system in women living in the Aral Sea Region. *Open Access Maced J Med Sci*. 2015;3(3):474–477. DOI: 10.3889/oamjms.2015.078

152. Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, et al. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and Mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci*. 2006;93(2):223–241. DOI: 10.1093/toxsci/kfl055

153. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev*. 2012;33(3):378–455. DOI: 10.1210/er.2011-1050

154. Walker DM, Goetz BM, Gore AC. Dynamic postnatal developmental and sex-specific neuroendocrine effects of prenatal polychlorinated biphenyls in rats. *Mol Endocrinol*. 2014;28(1):99–115. DOI: 10.1210/me.2013-1270

155. Wallace IR, McKinley MC, Bell PM, Hunter SJ. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):321–329. DOI: 10.1111/cen.12086

156. Wang J, Cao L-L, Gao Z-Y, et al. Relationship between thyroid hormone parameters and exposure to a mixture of organochlorine pesticides, mercury and nutrients in the cord blood of newborns. *Environ Pollut*. 2022;292-A:118362. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.118362

157. Warner GR, Mourikes VE, Neff AM, et al. Mechanisms of action of agrochemicals acting as endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;502:110680. DOI: 10.1016/j.mce.2019.110680

158. West CN, Schell LM, Gallo MV. Sex differences in the association of measures of sexual maturation to common toxicants: Lead, dichloro-diphenyl-trichloroethane (DDT), dichloro-diphenyl-dichloroethylene (DDE), and polychlorinated biphenyls (PCBs). *Ann Hum Biol*. 2021;48(6):485–502. DOI: 10.1080/03014460.2021.1998623

159. Williams PL, Sergeyev O, Lee MM, et al. Blood lead levels and delayed onset of puberty in a longitudinal study of Russian boys. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1088–1096. DOI: 10.1542/peds.2009-2575
160. Williams PL, Bellavia A, Korrick SA, et al. Blood lead levels and timing of male sexual maturity: A longitudinal study of Russian boys. *Environ Int*. 2019;125:470–477. DOI: 10.1016/j.envint.2019.01.070
161. Williams PL, Mínguez-Alarcón L, Korrick SA, et al. Association of peripubertal blood lead levels with reproductive hormones and semen parameters in a longitudinal cohort of Russian men. *Hum Reprod*. 2022;37(4):848–858. DOI: 10.1093/humrep/deab288
162. Windham GC, Pinney SM, Voss RW, et al. Brominated flame retardants and other persistent organohalogenated compounds in relation to timing of puberty in a longitudinal study of girls. *Environ Health Perspect*. 2015;123(10):1046–1052. DOI: 10.1289/ehp.1408778
163. Yaglova NV, Tsomartova DA, Obernikhin SS, et al. Differential disrupting effects of prolonged low-dose exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane on androgen and estrogen production in males. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3155. DOI: 10.3390/ijms22063155
164. Yan M, Shi Y, Wang Y, et al. Effects of p, p'-DDE on the mRNA and protein expressions of vimentin, N-cadherin and FSHR in rats testes: an *in vivo* and *in vitro* study. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2013;35(3):486–494. DOI: 10.1016/j.etap.2013.02.008
165. Yang O, Kim HL, Weon J-I, Seo YR. Endocrine-disrupting Chemicals: review of toxicological mechanisms using molecular pathway analysis. *J Cancer Prev*. 2015;20(1):12–24. DOI: 10.15430/JCP.2015.20.1.12
166. Yang X, Wang N, Chen C, et al. Changes in area and water volume of the Aral Sea in the arid Central Asia over the period of 1960–2018 and their causes. *Catena*. 2020;191:104566. DOI: 10.1016/j.catena.2020.104566
167. Yorita Christensen KL. Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007–2008. *Int J Hyg Environ Health*. 2013;216(6):624–632. DOI: 10.1016/j.ijheh.2012.08.005
168. Zawatski W, Lee MM. Male pubertal development: are endocrine-disrupting compounds shifting the norms? *J Endocrinol*. 2013;218(2):R1–12. DOI: 10.1530/JOE-12-0449
169. Zeng JY, Miao Y, Liu C, et al. Serum multiple organochlorine pesticides in relation to testosterone concentrations among Chinese men from an infertility clinic. *Chemosphere*. 2022;299:134469. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2022.134469
170. Zhou J, Yang Y, Xiong K, Liu J. Endocrine disrupting effects of dichlorodiphenyltrichloroethane analogues on gonadotropin hormones in pituitary gonadotrope cells. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014;37(3):1194–1201. DOI: 10.1016/j.etap.2014.04.018
171. Zhou P, Wu Y, Yin S, et al. National survey of the levels of persistent organochlorine pesticides in the breast milk of mothers in China. *Environ Pollut*. 2011;159(2):524–531. DOI: 10.1016/j.envpol.2010.10.014
172. Zhumalina AK, Bekmukhambetov EZ, Tusupkaliev BT, Zharlikasinova MB. Development of scientifically justified proposals on the prevention and treatment of environmentally determined constitutional growth delay in children in the West Kazakhstan Region. *Environ Geochem Health*. 2019;41(3):1251–1265. DOI: 10.1007/s10653-018-0210-0
173. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*. 2012;153(9):4097–4110. DOI: 10.1210/en.2012-1422
174. Zumbado M, Luzardo OP, Lara PC, et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) serum concentrations in healthy children and adolescents: relationship to level of contamination by DDT-derivative pesticides. *Growth Horm IGF Res*. 2010;20(1):63–67. DOI: 10.1016/j.ghir.2009.07.003

ОБ АВТОРАХ

***Валерий Олегович Еркудов,** канд. мед. наук, доцент, кафедра нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; ORCID: 0000-0001-7351-0405; eLibrary SPIN: 5155-2173; e-mail: verkudov@gmail.com

Кенжабек Умар угли Розумбетов, ассистент, кафедра анатомии, физиологии и биохимии животных, Нукусский филиал Самаркандского государственного университета ветеринарной медицины, животноводства и биотехнологии, Нукус, Республика Узбекистан; ORCID: 0000-0001-5967-4219; eLibrary SPIN: 9333-7494; e-mail: rozumbetov96@mail.ru

Азат Таубалдиевич Матчанов, д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой общей биологии и физиологии, Каракалпакский государственный университет им. Бердаха, Нукус, Республика Узбекистан; ORCID: 0000-0001-6066-1327; eLibrary SPIN: 8253-2317; e-mail: Matchanovazat@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Valerii O. Erkudov,** MD, PhD, Associate Professor, Department of Human Physiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0001-7351-0405; eLibrary SPIN: 5155-2173; e-mail: verkudov@ gmail.com

Kenzhabek Umar ugli Rozumbetov, Assistant Professor, Nukus Branch of Samarkand State University of Veterinary Medicine, Animal Husbandry and Biotechnology, Department of Anatomy, Physiology and Biochemistry of Animals, Nukus, Uzbekistan; ORCID: 0000-0001-5967-4219; eLibrary SPIN: 9333-7494; e-mail: rozumbetov96@mail.ru

Azat T. Matchanov, PhD, Dr. Sci. (Biology), Head of Department of General Biology and Physiology, Karakalpak Berdakh State University, Nukus, Uzbekistan; ORCID: 0000-0001-6066-1327; eLibrary SPIN: 8253-2317; e-mail: Matchanovazat@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Андрей Петрович Пуговкин, д-р биол. наук, ст. научн. сотр., профессор кафедры биотехнических систем, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-8415-2885; eLibrary SPIN: 2065-4505; e-mail: apugovkin@mail.ru

Сымбат Нуркеновна Нысанова, аспирант, кафедра общей биологии и физиологии, Каракалпакский государственный университета им. Бердаха, Нукус, Республика Узбекистан; ORCID: 0009-0007-7909-5207; e-mail: symbat.nysanova90@gmail.com

Мадина Азатбековна Калмуратова, студентка 1-го курса, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Республика Узбекистан; ORCID: 0009-0003-4149-5329; e-mail: kalmuratova.m@yandex.by

Андрей Викторович Кочубеев, канд. мед. наук, доцент, кафедра нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0006-0543-5240; eLibrary SPIN: 5927-8318; e-mail: andrej.ko4@yandex.ru

Сергей Степанович Рогозин, ассистент, кафедра нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9263-0111; eLibrary SPIN: 2187-2806; e-mail: box.rogozin@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Andrey P. Pugovkin, PhD, Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher, Professor of the Department of Biotechnical Systems, Saint Petersburg Electrotechnical University LETI, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-8415-2885; eLibrary SPIN: 2065-4505; e-mail: apugovkin@mail.ru

Symbat N. Nisanova, Postgraduate Student, Department of General Biology and Physiology, Karakalpak Berdakh State University, Nukus, Uzbekistan; ORCID: 0009-0007-7909-5207; e-mail: symbat.nysanova90@gmail.com

Madina A. Kalmuratova, 1st year student, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan; ORCID: 0009-0003-4149-5329; e-mail: kalmuratova.m@yandex.by

Andrey V. Kochubeev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Human Physiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0006-0543-5240; eLibrary SPIN: 5927-8318; e-mail: andrej.ko4@yandex.ru

Sergey S. Rogozin, Assistant Professor, Department of Human Physiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9263-0111; eLibrary SPIN: 2187-2806; e-mail: box.rogozin@yandex.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625944
Обзорная статья

Циркулирующие опухолевые РНК и экзосомы — новые маркеры прогноза заболевания и эффективности терапии при злокачественных глиомах у взрослых

Е.В. Ермолаева [1], С.С. Скляр [2], Н.В. Цыган [3], Б.И. Сафаров [2], В.С. Кушнирова [2], О.И. Тимаева [1], А.Г. Васильев [4], А.П. Трашков [1], А.В. Васильева [4]

[1] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия;
[2] Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
[4] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Злокачественные глиомы центральной нервной системы являются наиболее распространенными первичными внутримозговыми опухолями, отличающимися инвазивным ростом, быстрым эволюционированием, высокой устойчивостью к проводимой терапии и, как следствие, скорым рецидивированием, что приводит к гибели пациентов. Учитывая данные особенности этих новообразований, в нейроонкологическом сообществе сформировалась острая необходимость поиска новых малоинвазивных и быстрых методик для оценки эффективности лечения и определения прогрессирования заболевания. За последнее десятилетие было проведено большое количество исследований по изучению различных циркулирующих опухолевых рибонуклеиновых кислот при астроцитомах. Доказано, что опухолевые нуклеиновые кислоты и экспрессируемые глиомой везикулы можно обнаружить в таких биологических жидкостях, как кровь и спинномозговая жидкость. Таким образом, данные биомаркеры являются наиболее перспективными мишенями для реализации этих задач. В приведенном обзоре литературы представлены опухолевые рибонуклеиновые кислоты и экзосомы, регулирующие сигнальные пути внутри опухолевой клетки глиомы, вызывающие резистентность к алкилирующим химиопрепаратам и непосредственно участвующие в рецидивировании. Обозначены наиболее перспективные нуклеиновые кислоты как биомаркеры прогноза и предикторы ответа на специфическую противоопухолевую терапию, а также перечислены наиболее информативные методики их оценки. Обсуждены возможности повышения эффективности алкилирующих агентов к опухолевым клеткам посредством коррекции экспрессии нуклеиновых кислот.

Ключевые слова: глиобластома; опухолевая РНК; экзосома; темозоломид.

Как цитировать

Ермолаева Е.В., Скляр С.С., Цыган Н.В., Сафаров Б.И., Кушнирова В.С., Тимаева О.И., Васильев А.Г., Трашков А.П., Васильева А.В. Циркулирующие опухолевые РНК и экзосомы — новые маркеры прогноза заболевания и эффективности терапии при злокачественных глиомах у взрослых // Педиатр. 2023. Т. 14. № 5. С. 71–83. DOI: https://doi.org/10.17816/PED625944

Рукопись получена: 18.09.2023 **Рукопись одобрена:** 24.10.2023 **Опубликована:** 31.10.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625944
Review Article

Circulating tumor RNA and exosomes as disease prognosis and therapy effectivity novel markers in case of malignant gliomas in adults

Elizaveta V. Ermolaeva [1], Sofia S. Sklyar [2], Nikolai V. Tsygan [3], Bobir I. Safarov [2], Victoria S. Kushnirova [2], Olesya I. Timaeva [1], Andrei G. Vasiliev [4], Alexandr P. Trashkov [1], Anna V. Vasilieva [4]

[1] National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia;
[2] Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;
[3] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
[4] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Malignant gliomas of CNS are the most wide-spread variant of primary brain tumors characteristic of invasive growth, fast evolution, high resistance to therapy and consequently quick recurrence that causes death of the patients. Taking into consideration peculiar features of these neoplasms an acute need has sprung in neurooncologic community for a search of novel low-invasive methods for the assessment of treatment effectivity and determining the progression rate of the disease. During the last decade a great number of studies exploring various circulating tumor ribonucleic acids in case of astrocytoma have been accomplished. The tumor nucleic acids as well as vesicles expressed by glioma may be discovered in blood and spine fluid. Thus these biomarkers are the most perspective targets for realizing these goals. The review presents tumor ribonucleic acids and exosomes, regulatory signaling pathways within tumor glioma cell causing resistance towards alkalizing chemical preparations and directly participating in recurrence. The most prospective nucleic acids as prognosis biomarkers and response to specific antitumor therapy predictors were determined and the most informative methods of their assessment have been depicted. Possibilities of alkalizing agents effectivity rise by means of nucleic acids expression correction have been discussed.

Keywords: glioblastoma; tumor RNA; exosome; temozolomide.

To cite this article
Ermolaeva EV, Sklyar SS, Tsygan NV, Safarov BI, Kushnirova VS, Timaeva OI, Vasiliev AG, Trashkov AP, Vasilieva AV. Circulating tumor RNA and exosomes as disease prognosis and therapy effectivity novel markers in case of malignant gliomas in adults. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(5):71–83. DOI: https://doi.org/10.17816/PED625944

Received: 18.09.2023 **Accepted:** 24.10.2023 **Published:** 31.10.2023

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

ВВЕДЕНИЕ

Долгое время злокачественные глиомы центральной нервной системы (ЦНС) считаются наиболее значимой и актуальной проблемой в нейроонкологии. Согласно данным Регистра опухолей мозга 2022 г. на сегодняшний день данные новообразования занимают одну из лидирующих позиций по частоте встречаемости среди всех внутримозговых опухолей ЦНС [33]. Стоит отметить, что злокачественные глиальные опухоли нередко диагностируются и у лиц молодого работоспособного возраста [8, 33]. И несмотря на проводимое стандартное комплексное лечение и разработку новых подходов к терапии, злокачественные глиомы неизбежно рецидивируют, что приводит к быстрой гибели больных [3].

Из всех злокачественных глиом наиболее распространенная опухоль — глиобластома. Показатели выживаемости при данных новообразованиях по сей день остаются весьма невысокими, только 5 % пациентов доживают до 5 лет после постановки диагноза [3, 33]. Больные с астроцитомами grade 3 и 4 и олигодендроглиомой grade 3 отличаются более высокими показателями выживаемости, но для них также свойственно неизбежное рецидивирование [33].

В настоящее время стандартом лечения пациентов со злокачественными глиомами считается максимально безопасное удаление опухоли с последующей лучевой терапией в комбинации с ежедневным приемом цитотоксического препарата темозоломид и в дальнейшем с проведением химиотерапии [5]. Однако на сегодняшний день полного излечения добиться не удается. Резистентность к химиотерапевтическим агентам является существенным препятствием к излечению и часто приводит к неэффективности терапии и быстрому прогрессированию заболевания [3, 45].

Благодаря проводимым фундаментальным исследованиям наше представление и знания о патогенезе злокачественных глиом значительно расширилось. Данный факт отразился в новой классификации Всемирной организации здравоохранения 2021 г. и повлиял на внедрение новых лекарственных схем лечения пациентов. Для большинства рубрик введены обязательные молекулярно-генетические маркеры для постановки корректного диагноза [8]. Например, постановка диагноза «глиобластома», «астроцитома», «олигодендроглиома» на сегодняшний день невозможна без оценки мутации в генах изоцитратдегидрогеназы-1 (IDH1) и изоцитратдегидрогеназы-2 (IDH2). Роль гена О6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (*MGMT*) в прогнозе ответа на проводимую терапию темозоломидом утверждена еще в 2005 г. [3, 22]. В новых клинических рекомендациях Российского общества клинической онкологии в схемах по лекарственной терапии пациентов со злокачественными глиомами появились первые таргетные препараты [5]. Все больше в научной литературе отмечается прогностическое значение таких маркеров, как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), эндотелиальный фактор роста (VEGF) и обратной транскриптазы теломераз (TERT) [8]. Стоит отметить, что данные молекулярно-генетические параметры определяются непосредственно в биопсийном материале. Учитывая тот факт, что глиальные опухоли изменяются, приобретая новые мутации и альтерации, магнитно-резонансная томография позволяет судить о прогрессировании опухоли лишь по факту ее возникновения, становится очевидной необходимость разработки новых методик определения маркеров прогноза заболевания и ответа на проводимую терапию.

В последнее время активно стали развиваться молекулярно-генетические исследования, жидкостная биопсия. Данный подход подразумевает выделение из биологического материала [кровь, моча, цереброспинальная жидкость (ЦСЖ)] циркулирующих опухолевых клеток, внеклеточных дезоксинуклеиновых (ДНК), рибонуклеиновых кислот (РНК) и экзосом. В данном обзоре подробнее рассматриваются РНК и экзосомы как наиболее перспективные прогностические маркеры для динамического мониторинга терапевтического ответа и прогноза заболевания.

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ РНК

В плазме циркулирующие РНК связываются с субклеточными частицами или упаковываются в экзосомы, формируя высокостабильные формы [14]. К данным молекулам относят матричные РНК (мРНК), длинные некодирующие РНК (днРНК) и малые некодирующие РНК. Наиболее изученными на сегодняшний день среди малых некодирующих РНК являются микроРНК, или миРНК, и кольцевые РНК (кРНК).

МикроРНК связываются с 3'-UTR генов-мишеней и проявляют регуляторную активность, ингибируя трансляцию. МикроРНК являются наиболее распространенными некодирующими РНК, циркулирующими в крови. Более того, они были обнаружены и в других биологических жидкостях, таких как моча, слюна и спинномозговая жидкость, однако на сегодняшний день единое мнение об оптимальном биоматериале для забора на анализ микроРНК отсутствует [31]. Чаще всего в диагностике используются сыворотка и моча, так как процедура сбора данных материалов мало инвазивная и не трудоемкая. Однако количество циркулирующих опухолевых нуклеиновых кислот или циркулирующих опухолевых клеток в крови или моче невелико из-за биологических особенностей глиом. В некоторых исследованиях не было обнаружено существенных различий между уровнями микроРНК в сыворотке и плазме [39], но в других сообщалось, что образцы сыворотки содержат более низкие концентрации микроРНК, чем образцы плазмы [23]. ЦСЖ содержит большее количество нуклеиновых кислот. Установлено, что забор спинномозговой жидкости люмбальной пункцией менее

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625944

информативен по сравнению с субокципитальной цистернальной пункцией, которая представляется менее безопасной процедурой [15].

Еще одним важным фактором, способным влиять на результаты исследований, является процедура выделения РНК. Следует отметить, что методы экстракции на основе тризола, наиболее используемые протоколы, могут давать необъективные результаты, поскольку РНК может быть потеряна во время очистки биологических жидкостей [24]. Кроме того, в биологических жидкостях обычно содержатся высокие уровни солей, липидов и белков, способных ингибировать ферменты, используемые для обнаружения РНК.

После взятия биологического материала для измерения внеклеточных опухолевых РНК образцы анализируют с помощью количественной полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (qRT-PCR), цифровой капельной ПЦР, микрочипов и секвенирования следующего поколения (NGS) [14]. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки в зависимости от дизайна эксперимента.

В многочисленных исследованиях уже доказано, что циркулирующие опухолевые РНК могут провоцировать химиорезистеность злокачественных глиом [29, 38, 43, 45, 47, 48].

МикроРНК

МикроРНК участвуют в большинстве физиологических и патологических процессов, таких как апоптоз, пролиферация, дифференцировка, миграция или опухолевая инвазия, посредством регуляции посттранскрипционной экспрессии генов. Таким образом, данные молекулы являются одними из самых перспективных биомаркеров для оценки онкологического процесса [1, 4].

У пациентов с глиобластомой экспрессия miR-21 повышается. Основная функция miR-21 заключается в предотвращении активации каспазозависимого пути апоптоза, что способствует неконтролируемой пролиферации клеток [35]. Причем уровень miR-21 снижался после проведения химиолучевой терапии. Кроме того, на фоне супрессии miR-21 наблюдалось увеличение скорости апоптоза и снижение опухолевой пролиферации [35]. Концентрация же miR-205 и miR-342 увеличивалась после операции и химиолучевой терапии. Представленные результаты свидетельствует о возможности применения данных РНК в качестве биомаркеров терапевтического ответа.

Пониженная экспрессия miR-128 и miR-342 регистрировалась в образцах плазмы пациентов с глиобластомой, по сравнению со здоровыми донорами. Более того, было обнаружено, что для глиом разных гистологических подтипов характерна определенная экспрессия данного микроРНК [35].

В условиях гипоксии в клетках глиобластомы значительно увеличивается экспрессия miR-26a, что способствует защите митохондрий и усиливает устойчивость глиобластомы к темозоломиду. miR-26a также ингибирует экспрессию Bcl-2-ассоциированного белка X и Bcl-2-ассоциированного агониста клеточной гибели, тем самым препятствуя индуцированному химиотерапией апоптозу [46]. Кроме того, miR-26a активирует пролиферацию стволовых клеток глиом посредством связывания с 3'-UTR белка-активатора 2α (AP-2α) [46].

Экспрессия некоторых микроРНК уменьшается при глиобластоме (например, miR-181b, miR-125b, miR-497, miR-23a, miR-133a, miR-150, miR-197, miR-548b и др.) [46]. Данный факт указывает на то, что микроРНК могут действовать как супрессоры опухолей. При восстановлении сниженной экспрессии некоторых микроРНК глиом наблюдалось увеличение эффективности химиотерапевтических препаратов в отношении опухолевых клеток [46]. Например, сверхэкспрессия miR-181c ингибирует активность β-катенин / фактор транскрипции 4 (TCF-4) посредством связывания с рибофорином II, что снижает резистентность глиобластомы к алкилирующим агентам [46]. miR-497 повышает экспрессию mTOR и Bcl-2 через сигнальный путь IGF1 / субстрат 1 инсулинового рецептора, тем самым индуцируя апоптоз клеток глиомы [46]. Молекула miR-126-3p инактивирует передачу сигналов Wnt/β-катенина посредством нацеливания на SOX2, что может улучшить эффективность терапии темозоломидом [46].

ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК (днРНК)

ДнРНК принимают участие в регуляции генов, что способствует нарушению функционирования сигнальных путей в клетке и в конечном итоге может приводить к канцерогенезу. На сегодняшний день уже изучен ряд молекул и установлено их прогностическое значение при глиобластоме [11].

В одном исследовании уровни днРНК HOTAIR (антисмысловая РНК транскрипта HOX) и GAS5 (транскрипт 5, специфичный для остановки роста) продемонстрировали свое прогностическое значение для пациентов с глиобластомой. В группе пациентов с высоким уровнем HOTAIR и низким уровнем GAS5 в сыворотке крови показатели выживаемости были ниже, по сравнению с пациентами с низким уровнем HOTAIR и высоким GAS5 [38].

Уже доказано, что днРНК MALAT1 подавляет сигнальные пути микроРНК-101 и микроРНК-203 в клетках глиобластомы. Высокий уровень экспрессии данной молекулы в сыворотке крови пациентов был сопряжен с химиорезистентностью [12]. В другом исследовании в биоптатах глиобластомы наблюдалась гиперэкспрессия днРНК TP73-AS1 [29].

ДнРНК NEAT1, будучи конкурентной эндогенной РНК, связывается со многими микроРНК (в частности, микроРНК-139-5p, микроРНК-132, микроРНК-128-3p, микроРНК-98-5p и микроРНК-107), оказывающими

супрессивное действие на рост и пролиферацию клеток глиомы, что впоследствии приводит к пролиферации опухолевых клеток и инвазии [48]. Высокая экспрессия же днРНК NEAT1 отмечалась в опухолевых тканях и плазме крови у пациентов с глиомами и положительно коррелировала со степенью злокачественности новообразования, размерами опухоли и риском рецидива. Низкие показатели выживаемости наблюдались в группе с высокой экспрессией днРНК NEAT1 [46].

Ингибирование другой молекулы, днРНК OIP5-AS1, приводило к активации микроРНК-129–5p, подавлению IGF2BP2 и способствовало уменьшению устойчивости к темозоломиду клеток глиобластомы [41]. Нокдаун днРНК CRNDE способствовал регуляции аутофагии в глиобластоме [46]. ДнРНК LINC00511, напротив, посредством связывания с микроРНК-126-5p и активации Wnt/β-катенин сигнального пути увеличивала резистентность к темозоломиду в клетках глиобластомы [28]. В другом исследовании было продемонстрировано, что днРНК TUSC7 ассоциируется с микроРНК-10a в клетках глиобластомы, что ингибирует устойчивость к темозоломиду [46]. ДнРНК AC003092.1 представляет собой еще одну РНК, увеличивающую чувствительность к алкилирующим химиопрепаратам за счет связывания с микроРНК-195 и сигнальной модуляции микроРНК-195/TFPI-2 [42].

КОЛЬЦЕВЫЕ РНК (кРНК)

Кольцевые РНК (кРНК), характеризующиеся как высокостабильные и тканеспецифические молекулы, также участвуют в процессе онкогенеза [2]. Кольцевые РНК относятся к группе некодирующих нуклеиновых кислот, но некоторые из них способны транслироваться в полипептиды. Данные молекулы ведут себя как онкогены или опухолевые супрессоры посредством различных механизмов: регуляции экспрессии генов совместно с микроРНК, взаимодействия с РНК-связывающими белками (RBP) или переноса и хранения РНК и белков [34].

Снижение экспрессии кРНК circ_0001649, которая в норме способствует апоптозу посредством регуляции сигнального пути Bcl-2/каспаза-3, коррелировало с большим размером опухоли и высокой степенью злокачественности, что указывает на то, что circ_0001649 может являться независимым прогностическим маркером при мониторинге рецидивов глиобластомы после операции [7]. В другом исследовании продемонстрировано, что увеличение уровня экспрессии циркулирующей РНК hsa_circ_0076248 способствует онкогенезу и ассоциировано с чувствительностью глиомы к терапии темозоломидом [25].

Учитывая доказанную прогностическую значимость кРНК для пациентов со злокачественными глиомами, поднялся вопрос о совершенствовании и разработке новых методик определения и анализа экспрессии данных молекул. Традиционные методы детекции circРНК, такие как нозерн-блоттинг, RT-qPCR, иммунопреципитация РНК (RIP), выделение хроматина путем очистки РНК (CHIRP), иммунопреципитация хроматина (ChIP) и анализ микрочипов дают полезную, но ограниченную информацию. Для преодоления таких ограничений, как низкая пропускная способность, высокая стоимость, низкая чувствительность и необходимость в большом количестве РНК образцов был разработан ряд новых методов: капельная цифровая ПЦР (ddPCR), изотермическая петлевая амплификация (LAMP), метод линейных наноструктур ДНК (LDN) и роллинг-циклическая амплификация (амплификация по типу катящегося кольца), повышающие чувствительность и специфичность обнаружения циркРНК [30]. Сегодня проводится сравнительный анализ этих исследований с определением более подходящей для оценки кРНК и других прогностически значимых молекул [7, 18, 21–23, 32, 35] (см. таблицу).

Таблица. Основные РНК, имеющие прогностическое значение и маркеры резистентности к химиотерапии алкилирующими препаратами при злокачественных глиомах

Table. Key RNAs with prognostic significance and markers of resistance to chemotherapy by alkylating drugs for patients with malignant gliomas

Вид молекулы / Form of molecule	Название РНК / RNA name	Уровень экспрессии / Expression level	Биоматериал / Biomaterial	Клиническое значение / Clinical significance	Ссылка / Reference
микроРНК microRNA	микроРНК-128, микроРНК-342 / microRNA-128, microRNA-342	Снижена / Decreased	Кровь / Blood	Диагностические маркеры, маркеры ответа на химиотерапию / Diagnostic markers of response to chemotherapy	[35]
	микроРНК-497 / microRNA-497	Снижена / Decreased	Кровь / Blood	Диагностический маркер, участвует в резистентности к темозоломиду / Diagnostic marker takes part in resistance to temosolidomide	[46]
	микроРНК-205 / microRNA-205	Снижена / Decreased	Кровь / Blood	Диагностический маркер, прогностический маркер / Diagnostic marker prognostic marker	[35]

Продолжение таблицы / Table (continued)

Вид молекулы / Form of molecule	Название РНК / RNA name	Уровень экспрессии / Expression level	Биоматериал / Biomaterial	Клиническое значение / Clinical significance	Ссылка / Reference
микроРНК microRNA	микроРНК-21 / microRNA-21	Увеличена / Increased	Кровь, экзосомы / Blood, exosomes	Диагностический маркер, маркер ответа на терапию / Diagnostic marker, marker of response to chemotherapy	[35]
	микроРНК-21, микроРНК-10b, микроРНК-548c / microRNA-21, microRNA-10b, microRNA-548c	Увеличена / Increased	Цереброспинальная жидкость / Cerebrospinal fluid	Диагностические маркеры, маркеры ответа на терапию / Diagnostic marker, marker of response to chemotherapy	[6]
	микроРНК-1238 / microRNA-1238	Увеличена / Increased	Экзосомы / Exosomes	Способствует резистентности к темозоломиду / Contributes to resistance to temosolomide	[43]
	микроРНК-148a / microRNA-148a	Увеличена / Increased	Экзосомы / Exosomes	Прогностический маркер / Prognostic marker	[9]
	микроРНК-151a / microRNA-151a	Снижена / Decreased	Экзосомы / Exosomes	Маркер ответа на терапию / Marker of response to chemotherapy	[45]
	микроРНК-301a / microRNA-301a	Увеличена / Increased	Экзосомы / Exosomes	Маркер ответа на терапию, прогностический маркер / Marker of response to chemotherapy prognostic marker	[44]
	микроРНК-26a, микроРНК-30b-3p / microRNA-26a, microRNA-30b-3p	Увеличена / Increased	Клетки глиомы / Glioma cells	Маркер резистентности к темозоломиду / Marker of resistance to temosolomide	[46]
	микроРНК-181c, микроРНК-126-3p / microRNA-181c, microRNA-126-3p	Снижена / Decreased	Клетки глиомы / Glioma cells	Маркер резистентности к темозоломиду / Marker of resistance to temosolomide	[46]
	микроРНК-648, микроРНК-125b / microRNA-648, microRNA-125b	Снижена / Decreased	Кровь / Blood	Маркер резистентности к темозоломиду / Marker of resistance to temosolomide	[46]
	микроРНК-128-3p, микроРНК-1268a, микроРНК-129-5p / microRNA-128-3p, microRNA-1268a, microRNA-129-5p	Снижена / Decreased	Клетки глиомы / Glioma cells	Маркер резистентности к темозоломиду / Marker of resistance to temosolomide	[27, 46]
Длинные некодирующие РНК / Long noncoding RNAs	HOTAIR	Увеличена / Increased	Кровь / Blood	Диагностический маркер, прогностический маркер / Diagnostic marker prognostic marker	[38]
	GAS5	Снижена / Decreased	Кровь / Blood	Прогностический маркер, маркер ответа на химиотерапию / Prognostic marker, marker of response to therapy	[38]
	MALAT1, H19	Увеличена / Increased	Кровь / Blood	Прогностические маркеры, участвуют в резистентности к темозоломиду / Prognostic marker, take part in resistance to temosolomide	[38]
	NEAT1, SBF2-AS1	Увеличена / Increased	Кровь / Blood	Маркер резистентности к темозоломиду / Marker of resistance to temosolomide	[47, 48]

Окончание таблицы / Table (continued)

Вид молекулы / Form of molecule	Название РНК / RNA name	Уровень экспрессии / Expression level	Биоматериал / Biomaterial	Клиническое значение / Clinical significance	Ссылка / Reference
Длинные некодирующие РНК / Long noncoding RNAs	OIP5-AS1, KCNQ1OT, TP73-AS1	Увеличена / Increased	Клетки глиомы / Glioma cells	Маркер резистентности к темозоломиду / Marker of resistance to temosolomide	[29, 41, 46]
	CRNDE	Увеличена / Increased	Клетки глиомы / Glioma cells	Маркер резистентности к темозоломиду / Marker of resistance to temosolomide	[46]
	LINC00511	Увеличена / Increased	Клетки глиомы / Glioma cells	Прогностический маркер, маркер ответа на химиотерпию / Prognostic marker, marker of response to chemotherapy	[28]
	TUSC7	Снижена / Decreased	Клетки глиомы / Glioma cells	Маркер резистентности к темозоломиду / Marker of resistance to temosolom	[46]
	AC003092.1	Снижена / Decreased	Клетки глиомы / Glioma cells	Маркер резистентности к темозоломиду / Marker of resistance to temosolom	[42]
Кольцевые РНК / Ring RNAs	ASAP1, HIPK3, hsa_circ_0076248, NFIX	Увеличена / Increased	Клетки глиомы / Glioma cells	Маркер резистентности к темозоломиду / Marker of resistance to temosolom	[25, 46]
	circ_0072083	Увеличена / Increased	Клетки глиомы / Glioma cells	Маркер резистентности к темозоломиду / Marker of resistance to temosolom	[46]
	circ_0034642, circ_0074362,	Увеличена / Increased	Клетки глиомы / Glioma cells	Прогностические маркеры / Prognostic marker	[7, 40]
	circ_0001649	Снижена / Decreased	Клетки глиомы / Glioma cells	Прогностические маркеры / Prognostic marker	[7]

ЭКЗОСОМЫ

Экзосомы, экспрессируемые опухолевыми клетками в микроокружение, представляют собой внеклеточные транспортные везикулы размером 30–200 нм и играют важную роль в межклеточных коммуникациях [35]. Они могут накапливаться не только во внеклеточной среде, но и в биологических жидкостях (включая кровь, мочу и спинномозговую жидкость). В частности, экзосомы, экспрессируемые клетками глиом, способны проникать через гематоэнцефалический барьер ГЭБ и циркулировать в периферическом кровотоке [13]. Данный факт делает эти везикулы потенциальным биомаркером для диагностирования и мониторирования глиом ЦНС. Кроме того, поскольку экзосомы экспрессируются живыми клетками, они могут быть более информативными для оценки истинных биологических процессов, по сравнению с циркулирующими нуклеиновыми кислотами, которые часто выделяются из клеток, подвергшихся апоптозу [10].

На сегодняшний день известно, что экзосомы, продуцируемые глиомами, принимают непосредственное участие в ангиогенезе и миграции, регулируют пролиферацию опухолевых клеток, индуцируя сигнальные пути. Кроме того, экзосомы играют значимую роль в опухолевой иммуносупрессии и резистентности к терапии [17]. Уже доказано, что уровни ферментов репарации ДНК алкилпурин-ДНК-N-гликозилазы (APNG) и O(6)-метилгуанин ДНК-метилтрансферазы (MGMT) обратно коррелируют с ответом на терапию темозоломидом [20]. Экзосомы, содержащие мРНК MGMT, точно отражают уровни вышеназванных ферментов в клетках опухоли на протяжении всего лечения и, следовательно, могут служить биомаркером ответа на химиотерапию во время проведения медикаментозного лечения. Введение мРНК APNG и MGMT может генерировать данные ферменты в клетках-реципиентах и способствовать восстановлению повреждений ДНК, вызванных темозоломидом [37].

МикроРНК, переносимые экзосомами, являются значимыми биомолекулами, играющими важную роль в опухолевом процессе и регулирующими резистентность к проводимой терапии. Экзосомы, продуцируемые стволовыми клетками глиомы (GSCs), контролируют ангиогенную способность эндотелиальных клеток путем увеличения или уменьшения экспрессии микроРНК.

Данные везикулы повышают уровень miR-21, проангиогенного фактора роста и фактора роста эндотелия сосудов [40]. В условиях гипоксии экспрессия микроРНК-30b-3p значительно увеличивается в экзосомах, экспрессируемых GSCs. МикроРНК-30b-3p также способна связываться с гомологом B семейства Ras, что приводит к повышению устойчивости к темозоломиду [46].

Проведена оценка экспрессии miR-151a в глиобластомах, устойчивых к темозоломиду; чувствительными к алкилирующему агенту оказались опухоли с низкой экспрессией miR-151a. Более того, в ЦСЖ были выделены экзосомы, содержаще miRNA-151a, и показано, что эффективность темозоломида коррелировала с количеством данных везикул. Таким образом, одной из малоинвазивных методик для оценки степени химиорезистентности опухоли может быть жидкостная биопсия с анализом экзосомальной miR-151a [45].

В устойчивых к темозоломиду тканях глиобластомы и экзосомах сыворотки пациентов с глиобластомой была зарегистрирована сверхэкспрессия ДнРНК SBF2-AS1, тогда как ингибирование данной молекулы приводило к увеличению чувствительности опухолевых клеток к алкилирующим агентам [47].

Еще один вид везикул, уровень которых повышается в биологических жидкостях у пациентов с глиобластомой, — экзосомы, несуще miR-148a [9]. Установлено, что риск прогрессирования злокачественной глиомы повышается за счет miR-148a, усиливающей передачу сигналов CADM1/STAT3 [6]. miR-148a может стать новым маркером для оценки прогноза заболевания и эффективности терапии глиобластомы [9].

Выявлены экзосомы, участвующие в формировании иммуносупрессивной опухолевой микросреды. Обнаружено, что в условиях гипоксии клетки глиомы высвобождают экзосомы, содержащие miR-29a, способные регулировать функциональную активность клеток-супрессоров миелоидного происхождения через сигнальные пути микроРНК-29a/Hbp1 и микроРНК-92a/Prkar1a [19]. При помощи технологии микроРНК-чипов доказано, что сверхэкспрессия экзосомальной miR-301a в сыворотке пациентов с глиобластомой может являться полезным биомаркером в диагностике глиобластом [44]. Секреция экзосомальной miR-301a клетками глиобластомы в условиях гипоксии способствует потери чувствительности клеток опухоли к лучевой терапии. Данный эффект основан на способности miR-301a регулировать сигнальный путь Wnt/β-катенин и таргетинг антионкогена CEAL7. Таким образом, сигнальный путь Exo-miR-301a/TCEAL7 может стать новой мишенью для преодоления резистентности к лучевой терапии у пациентов с глиобластомой [44].

При оценке эффективности проводимой химиотерапии еще одним потенциальным биомаркером является экзосомальная miR-1238. Избыточная экспрессия miR-1238 играет ключевую роль в резистентности к темозоломиду у пациентов с глиобластомой. miR-1238, поглощаемая опухолевыми клетками, ранее чувствительными к темозоломиду, способствует развитию лекарственной резистентности, воздействуя на сигнальный путь CAV1/EGFR [43].

Экзосомальные кРНК также играют неоспоримую роль в резистентности к химиотерапии и прогрессированию опухоли. Экзосомы, полученные из резистентных к химиопрепаратам клеток глиом, отличаются повышенной экспрессией circ_0042003 [46]. Экзосомальная circ_HIPK3 может ингибировать апоптоз через регуляцию сигнального пути miR-421/Zic 5 [46]. Экспрессия экзосомальной circ_0072083 увеличена в тканях и клетках глиомы, устойчивых к темозоломиду, а нокдаун данной молекулы повышал эффективность алкилирующих агентов. Эффект Варбурга способствовал высвобождению экзосомальной circ_0072083 из резистентных клеток к темозоломиду и повышению устойчивости к терапии ранее чувствительных клеток [46]. Еще одним биомаркером неблагоприятного прогноза является экзосомальная circNFIX; экспрессия данной молекулы повышена в сыворотке пациентов, устойчивых к темозоломиду [46].

Благодаря проведенным исследованиям, стало очевидно, что экзосомы, экспрессируемые глиомами, можно считать надежными биомаркерами в диагностике, оценке прогноза заболевания и эффективности проводимого лечения. Для выделения данных везикул было разработано множество методик, включая центрифугирование в градиенте плотности, экстракцию на основе иммуномагнитных шариков, хроматографию, ультрафильтрацию и др. [16]. Такие инструменты обнаружения, как поверхностно-усиленное рамановское рассеяние света (SERS), локализованный поверхностно-плазмонный резонанс (LSPR), атомно-силовая микроскопия (АСМ) и другие передовые технологии позволяют исследовать мембранные маркеры экзосом [26]. Данные методы экономичны, работают в режиме реального времени и обладают высокой чувствительностью. Кроме того, в настоящее время многообещающим подходом к исследованию нуклеиновых кислот, экзосом и циркулирующих опухолевых клеток в биологических жидкостях является жидкостная биопсия, с помощью которой возможно идентифицировать нарушения работы сигнальных путей, выявлять широкий диапазон опухолевых биомаркеров, а также регулярно получать образцы, отражающие актуальный состав, гетерогенность и эволюционирование опухоли [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эволюционное развитие и динамическая изменчивость глиом под влиянием проводимой терапии или независимо от нее диктует необходимость внедрения в клиническую практику новых биомаркеров прогноза заболевания и эффективности проводимого лечения с малоинвазивными методами их оценки. Циркулирующие опухолевые РНК и экзосомы являются перспективными биомаркерами в диагностике терапевтического эффекта (в частности,

в оценке эффективности терапии темозоломидом), также они важны для прогноза прогрессирования заболевания при злокачественных глиомах. На сегодняшний день уже доказано, что опухолевые нуклеиновые кислоты и экспрессируемые глиомой везикулы можно обнаружить в таких биологических жидкостях, как кровь и спинномозговая жидкость. Это дает возможность проводить малоинвазивное мониторирование изменчивости глиом на фоне проводимой терапии, оценивая эффективность терапии и риск раннего рецидивирования. На сегодняшний день жидкостная биопсия рассматривается как главный инструмент в таком анализе. Более того, в ряде проведенных исследований обсуждается возможность повышения цитотоксического эффекта алкилирующих агентов к опухолевым клеткам посредством коррекции экспрессии нуклеиновых кислот. Комбинируя такой метод с применением химиотерапевтических препаратов для сенсибилизации глиом можно разработать перспективный подход, достойный дальнейших исследований и клинических испытаний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку рукописи статьи. Окончательная версия прочитана и одобрена всеми авторами. Вклад каждого автора: Е.В. Ермолаева — обзор литературы, подготовка и написание рукописи; С.С. Скляр, А.Г. Васильев — редактирование и подготовка рукописи; Н.В. Цыган — концепция и редактирование рукописи; Б.И. Сафаров, О.И. Тимаева, А.В. Васильева — редактирование рукописи; В.С. Кушнирова — написание и редактирование рукописи; А.П. Трашков — концепция, планирование исследования, редактирование рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, 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. Each author's contribution: E.V. Ermolaeva — literature review, preparation and writing of the manuscript; S.S. Sklyar, A.G. Vasiliev — manuscript editing and preparation; N.V. Tsygan — concept and manuscript editing; B.I. Safarov, O.I. Timayeva, A.V. Vasilieva — manuscript editing; V.S. Kushnirova — manuscript writing and editing; A.P. Trashkov — concept, study planning, manuscript editing.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллилуев И.А., Пушкин А.А., Кузнецова Н.С., и др. Оценка диагностической значимости циркулирующих микроРНК в плазме крови пациентов с глиомами высокой степени злокачественности // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 6. С. 135. DOI: 10.17513/spno.30309

2. Ващенко В.И., Чухловин А.Б., Шабанов П.Д. Кольцевые РНК эукариот: происхождение, характеристика, молекулярные механизмы функционирования при онкологических заболеваниях человека // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20, № 4. С. 335–384. DOI: 10.17816/RCF204335-384

3. Мацко М.В., Скляр С.С., Улитин А.Ю., и др. Изменение уровня экспрессии гена *MGMT* у пациентов с первичной глиобластомой после рецидива. Влияние клинических характеристик и экспрессии гена *MGMT* на продолжительность жизни больных // Сибирский онкологический журнал. 2021 Т. 20, № 3. С. 5–17. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17

4. Рябова А.И., Новиков В.А., Чойнзонов Е.Л., и др. Роль жидкостной биопсии в диагностике прогрессирования глиобластомы // Сибирский онкологический журнал. 2022. Т. 21, № 3. С. 104–116. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-3-104-116

5. Улитин А.Ю., Мацко М.В., Кобяков Г.Л., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы // Злокачественные опухоли. 2022. Т. 12, № 3s2–1. С. 113–140. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140

6. Akers J.C., Hua W., Li H., et al. A cerebrospinal fluid microRNA signature as biomarker for glioblastoma // Oncotarget. 2017. Vol. 8, No. 40. P. 68769–68779. DOI: 10.18632/oncotarget.18332

7. Birkó Z., Nagy B., Klekner Á., Virga J. Novel molecular markers in glioblastoma — benefits of liquid biopsy // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, No. 20. ID 7522. DOI: 10.3390/ijms21207522

8. Brat D.J., Ellison D.W., Figarella-Branger D., et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours Series, 5th edition. 2021. Vol. 2.

9. Cai Q., Zhu A., Gong L. Exosomes of glioma cells deliver miR-148a to promote proliferation and metastasis of glioblastoma via targeting CADM1 // Bull Cancer (Paris). 2018. Vol. 105, No. 7–8. P. 643–651. DOI: 10.1016/j.bulcan.2018.05.003

10. Cai X., Janku F., Zhan Q., Fan J.-B. Accessing genetic information with liquid biopsies // Trends Genet. 2015. Vol. 31, No. 10. P. 564–575. DOI: 10.1016/j.tig.2015.06.001

11. Chen F., Peng X., Teng Z., et al. Identification of prognostic LncRNAs subtypes predicts prognosis and immune microenvironment for Glioma // Evid Based Complementary Altern Med. 2022. Vol. 2022. ID 3709823. DOI: 10.1155/2022/3709823

12. Chen W., Xu X.-K., Li J.-L., et al. MALAT1 is a prognostic factor in glioblastoma multiforme and induces chemoresistance to temozolomide through suppressing miR-203 and promoting thymidylate synthase expression // Oncotarget. 2017. Vol. 8, No. 14. P. 22783–22799. DOI: 10.18632/oncotarget.15199

13. Ebrahimkhani S., Vafaee F., Hallal S., et al. Deep sequencing of circulating exosomal microRNA allows non-invasive glioblastoma diagnosis // NPJ Precis Oncol. 2018. Vol. 2. ID 28. DOI: 10.1038/s41698-018-0071-0
14. Fernandez-Mercado M., Manterola L., Larrea E., et al. The circulating transcriptome as a source of non-invasive cancer biomarkers: concepts and controversies of non-coding and coding RNA in body fluids // J Cell Mol Med. 2015. Vol. 19, No. 10. P. 2307–2323. DOI: 10.1111/jcmm.12625
15. Fontanilles M., Duran-Peña A., Idbaih A. Liquid biopsy in primary brain tumors: looking for stardust! // Curr Neurol Neurosci Rep. 2018. Vol. 18, No. 3. ID 13. DOI: 10.1007/s11910-018-0820-z
16. Gaurav I., Thakur A., Iyaswamy A., et al. Factors affecting extracellular vesicles based drug delivery systems // Molecules. 2021. Vol. 26, No. 6. ID 1544. DOI: 10.3390/molecules26061544
17. Giusti I., Delle Monache S., Di Francesco M., et al. From glioblastoma to endothelial cells through extracellular vesicles: messages for angiogenesis // Tumor Biol. 2016. Vol. 37, No. 9. P. 12743–12753. DOI: 10.1007/s13277-016-5165-0
18. Goo N.-I., Kim D.-E. Rolling circle amplification as isothermal gene amplification in molecular diagnostics // Biochip J. 2016. Vol. 10, No. 4. P. 262–271. DOI: 10.1007/s13206-016-0402-6
19. Guo X., Qiu W., Wang J., et al. Glioma exosomes mediate the expansion and function of myeloid-derived suppressor cells through microRNA-29a/Hbp1 and microRNA-92a/Prkar1a pathways // Int J Cancer. 2019. Vol. 144, No. 12. P. 3111–3126. DOI: 10.1002/ijc.32052
20. Hegi M.E., Diserens A.C., Gorlia T., et al. MGMT gene silencing and benefit from Temozolomide in glioblastoma // N Engl J Med. 2005. Vol. 352, No. 10. P. 997–1003. DOI: 10.1056/NEJMoa043331
21. Jiao J., Gao T., Shi H., et al. A method to directly assay circRNA in real samples // Chem Commun. 2018. Vol. 54, No. 95. P. 13451–13454. DOI: 10.1039/C8CC08319C
22. Jiao J., Li C., Ning L., et al. Electrochemical detection of circRNAs based on the combination of back-splice junction and duplex-specific nuclease // Sens Actuators B Chem. 2020. Vol. 302. ID 127166. DOI: 10.1016/j.snb.2019.127166
23. Jiao J., Xiang Y., Duan C., et al. Lighting up circRNA using a linear DNA nanostructure // Anal Chem. 2020. Vol. 92, No. 18. P. 12394–12399. DOI: 10.1021/acs.analchem.0c02146
24. Kim Y.-K., Yeo J., Kim B., et al. Short structured RNAs with low GC content are selectively lost during extraction from a small number of cells // Mol Cell. 2012. Vol. 46, No. 6. P. 893–895. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.05.036
25. Lei B., Huang Y., Zhou Z., et al. Circular RNA hsa_circ_0076248 promotes oncogenesis of glioma by sponging miR-181a to modulate SIRT1 expression // J Cell Biochem. 2019. Vol. 120, No. 4. P. 6698–6708. DOI: 10.1002/jcb.27966
26. Li J., Li Y., Li P., et al. Exosome detection via surface-enhanced Raman spectroscopy for cancer diagnosis // Acta Biomater. 2022. Vol. 144. P. 1–14. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.03.036
27. Li Y., Liu Y., Ren J., et al. miR-1268a regulates ABCC1 expression to mediate temozolomide resistance in glioblastoma // J Neurooncol. 2018. Vol. 138, No. 3. P. 499–508. DOI: 10.1007/s11060-018-2835-3
28. Lu Y., Tian M., Liu J., Wang K. LINC00511 facilitates Temozolomide resistance of glioblastoma cells via sponging miR-126-5p and activating Wnt/β-catenin signaling // J Biochem Mol Toxicol. 2021. Vol. 35, No. 9. ID e22848. DOI: 10.1002/jbt.22848
29. Mazor G., Levin L., Picard D., et al. The lncRNA TP73-AS1 is linked to aggressiveness in glioblastoma and promotes temozolomide resistance in glioblastoma cancer stem cells // Cell Death Dis. 2019. Vol. 10, No. 3. ID 246. DOI: 10.1038/s41419-019-1477-5
30. Mi Z., Zhongqiang C., Caiyun J., et al. Circular RNA detection methods: A minireview // Talanta. 2022. Vol. 238-2. ID 123066. DOI: 10.1016/j.talanta.2021.123066
31. Montani F., Bianchi F. Circulating cancer biomarkers: the macro-revolution of the micro-RNA // EBioMedicine. 2016. Vol. 5. P. 4–6. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.02.038
32. Notomi T., Mori Y., Tomita N., Kanda H. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): principle, features, and future prospects // J Microbiol Seoul Korea. 2015. Vol. 53, No. 1. P. 1–5. DOI: 10.1007/s12275-015-4656-9
33. Ostom Q.T., Price M., Neff C., et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019 // Neuro Oncol. 2022. Vol. 24, No. S5. P. v1–v95. DOI: 10.1093/neuonc/noac202
34. Petkovic S., Müller S. RNA circularization strategies *in vivo* and *in vitro* // Nucleic Acids Res. 2015. Vol. 43, No. 4. P. 2454–2465. DOI: 10.1093/nar/gkv045
35. Saenz-Antoñanzas A., Auzmendi-Iriarte J., Carrasco-Garcia E., et al. Liquid biopsy in glioblastoma: Opportunities, applications and challenges // Cancers. 2019. Vol. 11, No. 7. ID 950. DOI: 10.3390/cancers11070950
36. Shankar G.M., Balaj L., Stott S.L., et al. Liquid biopsy for brain tumors // Expert Rev Mol Diagn. 2017. Vol. 17, No. 10. P. 943–947. DOI: 10.1080/14737159.2017.1374854
37. Shao H., Chung J., Lee K., et al. Chip-based analysis of exosomal mRNA mediating drug resistance in glioblastoma // Nat Commun. 2015. Vol. 6. ID 6999. DOI: 10.1038/ncomms7999
38. Shen J., Hodges T.R., Song R., et al. Serum HOTAIR and GAS5 levels as predictors of survival in patients with glioblastoma // Mol Carcinog. 2018. Vol. 57, No. 1. P. 137–141. DOI: 10.1002/mc.22739
39. Smith H.L., Wadhwani N., Horbinski C. Major features of the 2021 WHO classification of CNS tumors // Neurotherapeutics. 2022. Vol. 19, No. 6. P. 1691–1704. DOI: 10.1007/s13311-022-01249-0
40. Sun X., Ma X., Wang J., et al. Glioma stem cells-derived exosomes promote the angiogenic ability of endothelial cells through miR-21/VEGF signal // Oncotarget. 2017. Vol. 8, No. 22. P. 36137–36148. DOI: 10.18632/oncotarget.16661
41. Wang X., Li X., Zhou Y., et al. Long non-coding RNA OIP5-AS1 inhibition upregulates microRNA-129–5p to repress resistance to temozolomide in glioblastoma cells via downregulating IGF2BP2 // Cell Biol Toxicol. 2022. Vol. 38, No. 6. P. 963–977. DOI: 10.1007/s10565-021-09614-z
42. Xu N., Liu B., Lian C., et al. Long noncoding RNA AC003092.1 promotes temozolomide chemosensitivity through miR-195/TFPI-2 signaling modulation in glioblastoma // Cell Death Dis. 2018. Vol. 9, No. 12. ID 1139. DOI: 10.1038/s41419-018-1183-8
43. Yin J., Zeng A., Zhang Z., et al. Exosomal transfer of miR-1238 contributes to temozolomide-resistance in glioblastoma // EBioMedicine. 2019. Vol. 42. P. 238–251. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.016
44. Yue X., Lan F., Xia T. Hypoxic glioma cell-secreted exosomal miR-301a activates Wnt/β-catenin signaling and promotes radiation resistance by targeting TCEAL7 // Mol Ther J Am Soc Gene Ther. 2019. Vol. 27, No. 11. P. 1939–1949. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.07.011

45. Zeng A., Wei Z., Yan W., et al. Exosomal transfer of miR-151a enhances chemosensitivity to temozolomide in drug-resistant glioblastoma // Cancer Lett. 2018. Vol. 436. P. 10–21. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.004
46. Zeng Z., Chen Y., Geng X., et al. NcRNAs: Multiangle participation in the regulation of glioma chemotherapy resistance (Review) // Int J Oncol. 2022. Vol. 60, No. 6. ID 76. DOI: 10.3892/ijo.2022.5366
47. Zhang Z., Yin J., Lu C., et al. Exosomal transfer of long noncoding RNA SBF2-AS1 enhances chemoresistance to temozolomide in glioblastoma // J Exp Clin Cancer Res. 2019. Vol. 38, No. 1. ID 166. DOI: 10.1186/s13046-019-1139-6
48. Zhen Y., Nan Y., Guo S., et al. Knockdown of NEAT1 repressed the malignant progression of glioma through sponging miR-107 and inhibiting CDK14 // J Cell Physiol. 2019. Vol. 234, No. 7. P. 10671–10679. DOI: 10.1002/jcp.27727

REFERENCES

1. Alliluev IA, Pushkin AA, Kuznetsova NS, et al. Estimation of the diagnostic significance of circulating micrornas in blood plasma of patients with high grade gliomas. *Modern problems of science and education*. 2020;(6):135. DOI: 10.17513/spno.30309
2. Vashchenko VI, Chuklovin AB, Shabanov PD. Circular RNAs in eukaryotic cells: origin, characteristics, mechanisms of molecular functioning in human malignant diseases. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(4):335–384. DOI: 10.17816/RCF204335-384
3. Matsko MV, Sklyar SS, Ulitin AYu, et al. Changes in the *MGMT* gene expression in patients with primary glioblastoma after relapse. Influence of clinical characteristics and *MGMT* expression on survival of patients. *Siberian journal of oncology*. 2021;20(3):5–17. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17
4. Ryabova AI, Novikov VA, Choynzonov EL, et al. The role of liquid biopsy in the diagnosis of glioblastoma progression. *Siberian journal of oncology*. 2022;21(3):104–116. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-3-104-116
5. Ulitin AY, Matsko MV, Kobyakov GL, et al. Practical recommendations on drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Malignant tumours*. 2022;12(3s2–1):113–140. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140
6. Akers JC, Hua W, Li H, et al. A cerebrospinal fluid microRNA signature as biomarker for glioblastoma. *Oncotarget*. 2017;8(40): 68769–68779. DOI: 10.18632/oncotarget.18332
7. Birkó Z, Nagy B, Klekner Á, Virga J. Novel molecular markers in glioblastoma — benefits of liquid biopsy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7522. DOI: 10.3390/ijms21207522
8. Brat DJ, Ellison DW, Figarella-Branger D, et al. *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours Series, 5th ed.* 2021. Vol. 2.
9. Cai Q, Zhu A, Gong L. Exosomes of glioma cells deliver miR-148a to promote proliferation and metastasis of glioblastoma via targeting CADM1. *Bull Cancer (Paris)*. 2018;105(7–8):643–651. DOI: 10.1016/j.bulcan.2018.05.003
10. Cai X, Janku F, Zhan Q, Fan J-B. Accessing genetic information with liquid biopsies. *Trends Genet*. 2015;31(10):564–575. DOI: 10.1016/j.tig.2015.06.001
11. Chen F, Peng X, Teng Z, et al. Identification of prognostic LncRNAs subtypes predicts prognosis and immune microenvironment for Glioma. *Evid Based Complementary Altern Med*. 2022;2022:3709823. DOI: 10.1155/2022/3709823
12. Chen W, Xu X-K, Li J-L, et al. MALAT1 is a prognostic factor in glioblastoma multiforme and induces chemoresistance to temozolomide through suppressing miR-203 and promoting thymidylate synthase expression. *Oncotarget*. 2017;8(14):22783–22799. DOI: 10.18632/oncotarget.15199
13. Ebrahimkhani S, Vafaee F, Hallal S, et al. Deep sequencing of circulating exosomal microRNA allows non-invasive glioblastoma diagnosis. *NPJ Precis Oncol*. 2018;2:28. DOI: 10.1038/s41698-018-0071-0
14. Fernandez-Mercado M, Manterola L, Larrea E, et al. The circulating transcriptome as a source of non-invasive cancer biomarkers: concepts and controversies of non-coding and coding RNA in body fluids. *J Cell Mol Med*. 2015;19(10):2307–2323. DOI: 10.1111/jcmm.12625
15. Fontanilles M, Duran-Peña A, Idbaih A. Liquid biopsy in primary brain tumors: looking for stardust! *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(3):13. DOI: 10.1007/s11910-018-0820-z
16. Gaurav I, Thakur A, Iyaswamy A, et al. Factors affecting extracellular vesicles based drug delivery systems. *Molecules*. 2021;26(6):1544. DOI: 10.3390/molecules26061544
17. Giusti I, Delle Monache S, Di Francesco M, et al. From glioblastoma to endothelial cells through extracellular vesicles: messages for angiogenesis. *Tumor Biol*. 2016;37(9):12743–12753. DOI: 10.1007/s13277-016-5165-0
18. Goo N-I, Kim D-E. Rolling circle amplification as isothermal gene amplification in molecular diagnostics. *Biochip J*. 2016;10(4):262–271. DOI: 10.1007/s13206-016-0402-6
19. Guo X, Qiu W, Wang J, et al. Glioma exosomes mediate the expansion and function of myeloid-derived suppressor cells through microRNA-29a/Hbp1 and microRNA-92a/Prkar1a pathways. *Int J Cancer*. 2019;144(12):3111–3126. DOI: 10.1002/ijc.32052
20. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from Temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):997–1003. DOI: 10.1056/NEJMoa043331
21. Jiao J, Gao T, Shi H, et al. A method to directly assay circRNA in real samples. *Chem Commun*. 2018;54(95):13451–13454. DOI: 10.1039/C8CC08319C
22. Jiao J, Li C, Ning L, et al. Electrochemical detection of circRNAs based on the combination of back-splice junction and duplex-specific nuclease. *Sens Actuators B Chem*. 2020;302:127166. DOI: 10.1016/j.snb.2019.127166
23. Jiao J, Xiang Y, Duan C, et al. Lighting up circRNA using a linear DNA nanostructure. *Anal Chem*. 2020;92(18):12394–12399. DOI: 10.1021/acs.analchem.0c02146
24. Kim Y-K, Yeo J, Kim B, et al. Short structured RNAs with low GC content are selectively lost during extraction from a small number of cells. *Mol Cell*. 2012;46(6):893–895. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.05.036
25. Lei B, Huang Y, Zhou Z, et al. Circular RNA hsa_circ_0076248 promotes oncogenesis of glioma by sponging miR-181a to modulate SIRT1 expression. *J Cell Biochem*. 2019;120(4):6698–6708. DOI: 10.1002/jcb.27966

26. Li J, Li Y, Li P, et al. Exosome detection via surface-enhanced Raman spectroscopy for cancer diagnosis. *Acta Biomater*. 2022;144:1–14. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.03.036
27. Li Y, Liu Y, Ren J, et al. miR-1268a regulates ABCC1 expression to mediate temozolomide resistance in glioblastoma. *J Neurooncol*. 2018;138(3):499–508. DOI: 10.1007/s11060-018-2835-3
28. Lu Y, Tian M, Liu J, Wang K. LINC00511 facilitates Temozolomide resistance of glioblastoma cells via sponging miR-126-5p and activating Wnt/β-catenin signaling. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(9): e22848. DOI: 10.1002/jbt.22848
29. Mazor G, Levin L, Picard D, et al. The lncRNA TP73-AS1 is linked to aggressiveness in glioblastoma and promotes temozolomide resistance in glioblastoma cancer stem cells. *Cell Death Dis*. 2019;10(3):246. DOI: 10.1038/s41419-019-1477-5
30. Mi Z, Zhongqiang C, Caiyun J, et al. Circular RNA detection methods: A minireview. *Talanta*. 2022;238-2:123066. DOI: 10.1016/j.talanta.2021.123066
31. Montani F, Bianchi F. Circulating cancer biomarkers: the macro-revolution of the micro-RNA. *EBioMedicine*. 2016;5:4–6. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.02.038
32. Notomi T, Mori Y, Tomita N, Kanda H. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): principle, features, and future prospects. *J Microbiol Seoul Korea*. 2015;53(1):1–5. DOI: 10.1007/s12275-015-4656-9
33. Ostom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro Oncol*. 2022;24(S5):v1–v95. DOI: 10.1093/neuonc/noac202
34. Petkovic S, Müller S. RNA circularization strategies *in vivo* and *in vitro*. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(4):2454–2465. DOI: 10.1093/nar/gkv045
35. Saenz-Antoñanzas A, Auzmendi-Iriarte J, Carrasco-Garcia E, et al. Liquid biopsy in glioblastoma: Opportunities, applications and challenges. *Cancers*. 2019;11(7):950. DOI: 10.3390/cancers11070950
36. Shankar GM, Balaj L, Stott SL, et al. Liquid biopsy for brain tumors. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(10):943–947. DOI: 10.1080/14737159.2017.1374854
37. Shao H, Chung J, Lee K, et al. Chip-based analysis of exosomal mRNA mediating drug resistance in glioblastoma. *Nat Commun*. 2015;6:6999. DOI: 10.1038/ncomms7999
38. Shen J, Hodges TR, Song R, et al. Serum HOTAIR and GAS5 levels as predictors of survival in patients with glioblastoma. *Mol Carcinog*. 2018;57(1):137–141. DOI: 10.1002/mc.22739
39. Smith HL, Wadhwani N, Horbinski C. Major features of the 2021 WHO classification of CNS tumors. *Neurotherapeutics*. 2022;19(6):1691–1704. DOI: 10.1007/s13311-022-01249-0
40. Sun X, Ma X, Wang J, et al. Glioma stem cells-derived exosomes promote the angiogenic ability of endothelial cells through miR-21/VEGF signal. *Oncotarget*. 2017;8(22):36137–36148. DOI: 10.18632/oncotarget.16661
41. Wang X, Li X, Zhou Y, et al. Long non-coding RNA OIP5-AS1 inhibition upregulates microRNA-129-5p to repress resistance to temozolomide in glioblastoma cells via downregulating IGF2BP2. *Cell Biol Toxicol*. 2022;38(6):963–977. DOI: 10.1007/s10565-021-09614-z
42. Xu N, Liu B, Lian C, et al. Long noncoding RNA AC003092.1 promotes temozolomide chemosensitivity through miR-195/TFPI-2 signaling modulation in glioblastoma. *Cell Death Dis*. 2018;9(12):1139. DOI: 10.1038/s41419-018-1183-8
43. Yin J, Zeng A, Zhang Z, et al. Exosomal transfer of miR-1238 contributes to temozolomide-resistance in glioblastoma. *EBioMedicine*. 2019;42:238–251. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.016
44. Yue X, Lan F, Xia T. Hypoxic glioma cell-secreted exosomal miR-301a activates Wnt/β-catenin signaling and promotes radiation resistance by targeting TCEAL7. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. 2019;27(11):1939–1949. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.07.011
45. Zeng A, Wei Z, Yan W, et al. Exosomal transfer of miR-151a enhances chemosensitivity to temozolomide in drug-resistant glioblastoma. *Cancer Lett*. 2018;436:10–21. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.004
46. Zeng Z, Chen Y, Geng X, et al. NcRNAs: Multiangle participation in the regulation of glioma chemotherapy resistance (Review). *Int J Oncol*. 2022;60(6):76. DOI: 10.3892/ijo.2022.5366
47. Zhang Z, Yin J, Lu C, et al. Exosomal transfer of long noncoding RNA SBF2-AS1 enhances chemoresistance to temozolomide in glioblastoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):166. DOI: 10.1186/s13046-019-1139-6
48. Zhen Y, Nan Y, Guo S, et al. Knockdown of NEAT1 repressed the malignant progression of glioma through sponging miR-107 and inhibiting CDK14. *J Cell Physiol*. 2019;234(7):10671–10679. DOI: 10.1002/jcp.27727

ОБ АВТОРАХ

Елизавета Владимировна Ермолаева, лаборант-исследователь, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия;
ORCID: 0000-0001-9920-4262; eLibrary SPIN: 5299-3480;
***Софья Сергеевна Скляр,** канд. мед. наук, ст. научн. сотр., научно-исследовательская лаборатория нейроонкологии, ГУЗ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; адрес: Россия, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12;
ORCID: 0000-0002-3284-9688;
eLibrary SPIN: 4679-3548; e-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Elizaveta V. Ermolaeva, laboratory researcher,
National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0001-9920-4262;
eLibrary SPIN: 5299-3480;
***Sofia S. Sklyar,** MD, PhD, Senior Researcher,
research laboratory of neurooncology,
Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre;
address: 12 Mayakovskogo st.,
Saint Petersburg, 191014, Russia;
ORCID: 0000-0002-3284-9688;
eLibrary SPIN: 4679-3548;
e-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

Николай Васильевич Цыган, д-р мед. наук, доцент кафедры нервных болезней, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; e-mail: 77th77@gmail.com

Бобир Ибрагимович Сафаров, канд. мед. наук, заведующий нейрохирургическим отделением № 4, ГУЗ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2369-7424; eLibrary SPIN: 1230-6455; e-mail: safarovbob@mail.ru

Виктория Сергеевна Кушнирова, врач-нейрохирург, ГУЗ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0480-0884; eLibrary SPIN: 9105-5852; e-mail: victoria.kushnitova@mail.ru

Олеся Иршатовна Тимаева, канд. хим. наук, ученый секретарь, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-9929-3899; eLibrary SPIN: 2784-2499; e-mail: timaeva_oi@nrcki.ru

Андрей Глебович Васильев, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии 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

Александр Петрович Трашков, канд. мед. наук, руководитель ресурсного центра нейрокогнитивных исследований, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-3441-0388; eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

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

AUTHORS' INFO

Nikolai V. Tsygan, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department Neurology, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; e-mail: 77th77@gmail.com

Bobir I. Safarov, MD, PhD, Head of 4th Department Neurooncology, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2369-7424; eLibrary SPIN: 1230-6455; e-mail: safarovbob@mail.ru

Victoria S. Kushnirova, neurosurgeon, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0480-0884; eLibrary SPIN: 9105-5852; e-mail: victoria.kushnitova@mail.ru

Olesya I. Timaeva, PhD, Academic secretary, National Research Center Kurchatov Institute Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-9929-3899; eLibrary SPIN: 2784-2499; e-mail: timaeva_oi@nrcki.ru

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

Alexandr P. Trashkov, MD, PhD, Head of the Neurocognitive, Research Resource Center National Research Center Kurchatov Institute, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-3441-0388; eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ. ФАБРИКА ПРОЦЕССОВ

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ — ЭТО:

- ✓ знание инструментов бережливого производства, особенно для организаторов здравоохранения,
- ✓ возможность использования бережливых технологий в медицинской практике,
- ✓ повышение квалификации руководителей медицинских организаций, врачей, среднего медицинского персонала по вопросам бережливого производства в здравоохранении.





Категория обучающихся:

руководители медицинских организаций, врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 25.

Стоимость обучения: 10 300 рублей.

Место проведения:

Учебный центр «бережливых технологий» Педиатрического университета.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625945
Научная статья

Клинический случай COVID-19 у ВИЧ-инфицированного подростка

Т.А. Каплина, Д.О. Иванов, В.Н. Тимченко, С.Л. Баннова, Г.В. Кондратьев, В.Ф. Суховецкая, М.Д. Субботина, Е.Б. Павлова, А.Н. Назарова, А.В. Федорова, О.В. Булина

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

АННОТАЦИЯ

В настоящее время приобрела актуальность проблема негладкого течения COVID-19 у лиц с тяжелой сопутствующей патологией. Наибольшее количество смертей от новой коронавирусной инфекции отмечалось при наличии таких заболеваний, как ожирение, хронические бронхолегочные и сердечно-сосудистые заболевания, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, онкогематология и др. Из-за особого внимания системы здравоохранения к пандемии COVID-19 борьбе с ВИЧ-инфекцией уделяется меньше внимания, несмотря на то что эпидемиологическая ситуация в России продолжает оставаться напряженной. Лица с ВИЧ-инфекцией имеют повышенный риск осложнений и смерти, связанных с COVID-19. Стадия ВИЧ-инфекции, показатели иммунного статуса, виремии, отсутствие антиретровирусной терапии, коррелируют с тяжестью течения COVID-19/ВИЧ и имеют прогностическое значение. Представлено клиническое наблюдение течения новой коронавирусной инфекции у подростка 15 лет, рожденного ВИЧ-инфицированной матерью (скрывшей свой ВИЧ-статус на момент госпитализации ребенка), не состоящего на диспансерном наблюдении в Центре СПИД. Ребенок был госпитализирован с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной: острой внебольничной (интерстициальной) двусторонней пневмонией. Низкий индекс массы тела ребенка, анемия, наличие сопутствующей патологии, негладкое течение заболевания позволили заподозрить у пациента наличие иммунодефицитного состояния и выявить сопутствующую ВИЧ-инфекцию в стадии вторичных заболеваний (4Б), фазе прогрессирования на фоне отсутствия антиретровирусной терапии. Заключение: негладкое течение и тяжесть заболевания были обусловлены преимущественно вторичной инфекционной патологией. Выраженная иммуносупрессия, выявленная у ребенка, обусловленная ВИЧ-инфекцией, способствовала длительной персистенции вируса SARS-CoV-2. В данном случае не установлено, что ВИЧ-инфекция у пациента стала фактором, предрасполагающим к тяжелому течению COVID-19 и способствующему прогностически неблагоприятному исходу. Комплексная терапия, включающая антиретровирусную терапию, предотвратила дальнейшее прогрессирование иммуносупрессии и привела к выздоровлению от новой коронавирусной инфекции и купированию сопутствующей патологии. Рост числа ВИЧ-инфицированных лиц на поздних стадиях инфекции, нередко выявляемых случайно, только при госпитализации, представляет трудности для терапии из-за поздней диагностики, наличия сочетанной вторичной патологии и тяжести ее течения на фоне низких параметров иммунного статуса.

Ключевые слова: COVID-19; подросток; ВИЧ-инфекция; антиретровирусная терапия; АРВТ; длительная персистенция SARS-CoV-2.

Как цитировать

Каплина Т.А., Иванов Д.О., Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Кондратьев Г.В., Суховецкая В.Ф., Субботина М.Д., Павлова Е.Б., Назарова А.Н., Федорова А.В., Булина О.В. Клинический случай COVID-19 у ВИЧ-инфицированного подростка // Педиатр. 2023. Т. 14. № 5. С. 85–93. DOI: https://doi.org/10.17816/PED625945

Рукопись получена: 05.09.2023 **Рукопись одобрена:** 23.10.2023 **Опубликована:** 31.10.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625945
Research Article

Clinical case of COVID-19 in an HIV-infected teenager

Tatyana A. Kaplina, Dmitry O. Ivanov, Vladimir N. Timchenko, Svetlana L. Bannova, Gleb V. Kondratiev, Vera F. Sukhovetskaya, Maria D. Subbotina, Elena B. Pavlova, Anna N. Nazarova, Anna V. Fedorova, Oksana V. Bulina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The problem of non-smooth course of COVID-19 in people with severe comorbidities is topical. The greatest number of deaths from a new coronavirus infection was noted in the presence of such diseases as: obesity, chronic bronchopulmonary, cardiovascular diseases, HIV infection, diabetes mellitus, oncohematology, etc. Due to the focus of the healthcare system on the COVID-19 pandemic, less attention is paid to the fight against the immunodeficiency virus, despite the fact that the epidemiological situation with HIV infection in the Russian Federation continues to be tense. Individuals with HIV infection may be at increased risk of complications and death associated with COVID-19. The stage of HIV infection, indicators of the immune status, viremia, and taking antiretroviral therapy correlate with the severity of the course of COVID-19/HIV and have prognostic value. A clinical observation of the course of a new coronavirus infection in a 15-year-old teenager born to an HIV infected mother (who hid her HIV status at the time of hospitalization of a child) who was not at a dispensary observation at the AIDS Center was presented. The child was hospitalized with a new coronavirus infection (COVID-19), complicated: acute community-acquired (interstitial) bilateral pneumonia. The low index body mass of the child, the presence of concomitant pathology, the non-smooth course of the disease made it possible to suspect the patient of an immunodeficiency condition and identify concomitant HIV infection in the secondary disease stage (4B), the progression phase with the absence of antiretroviral therapy. Conclusion: the non-smooth course and severity of the disease were mainly due to secondary infections pathology. Severe immunosuppression detected in a child due to HIV infection contributed to the long-term persistence of the SARS-CoV-2 virus. In this case, it was not established that HIV infection in the patient was a factor predisposing to the severe course of COVID-19 and contributing to a prognostically unfavorable outcome. Complex therapy including antiretroviral therapy prevented further progression of immunosuppression and led to recovery from new coronavirus infection and management of comorbidity. The increase in the number of HIV-infected persons in the late stages of infection, often detected by chance, only during hospitalization, presents difficulties for therapy due to late diagnosis, the presence of a combined secondary pathology and the severity of its course against the background of low immune status parameters.

Keywords: COVID-19; adolescent; HIV infection; antiretroviral therapy; ARVT; long-term persistence of SARS-CoV-2.

To cite this article

Kaplina TA, Ivanov DO, Timchenko VN, Bannova SL, Kondratiev GV, Sukhovetskaya VF, Subbotina MD, Pavlova EB, Nazarova AN, Fedorova AV, Bulina OV. Clinical case of COVID-19 in an HIV-infected teenager. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(5):85–93. DOI: https://doi.org/10.17816/PED625945

Received: 05.09.2023 **Accepted:** 23.10.2023 **Published:** 31.10.2023

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 продолжает оставаться одной из серьезных проблем здравоохранения всех стран мира, имеет огромную эпидемиологическую и социально-экономическую значимость [21]. Всего в Российской Федерации в 2021 г. был выявлен 9 054 041 случай НКИ (в 2020 г. — 3,159 млн.) в 85 регионах, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 6181,93 [6]. В возрастной структуре заболеваемости НКИ в России удельный вес детей от 0 до 17 лет составил 23 % [6]. В 2021 г. преобладали легкая и средняя степень тяжести НКИ — 57,5 и 41,0 % соответственно, тяжелая — 2,5 % (в 2020 г. — 3,4 %) зарегистрированных случаев [6, 11].

По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (англ. Centers for Disease Control and Prevention, CDC), 22 % населения земного шара страдает по крайней мере одним заболеванием, которое повышает риск тяжелого течения COVID-19 [15]. Наибольшее количество смертей от НКИ отмечалось при наличии серьезных сопутствующих патологий: ожирение, хронические бронхолегочные, сердечно-сосудистые и неврологические заболевания, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, онкогематология и др. [2, 3, 5, 7, 8, 12–15, 19, 22, 23]. ВИЧ-инфекция является хроническим инфекционным заболеванием, имеющим высокую социально-экономическую значимость. В настоящее время из-за усиленного внимания системы здравоохранения к пандемии COVID-19 борьбе с ВИЧ-инфекцией уделяется меньше внимания, несмотря на то что эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации продолжает оставаться напряженной. Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией в России на 31 декабря 2021 г. составил 782,0 на 100 тыс. населения, число регионов с высокой пораженностью выросло с 22 (2014) до 41 (2021), 31 субъект имел показатель заболеваемости, превышающий среднероссийское значение [6]. Лица, живущие с ВИЧ-инфекцией, имеют повышенный риск осложнений и смерти, связанных с COVID-19, по данным CDC [18]. Анализ течения НКИ у людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, проводился в США, где такие пациенты составили — 21 %, в Китае — 16 %, в Италии — 13 % [21]. Среди больных преобладали лица мужского пола (74,3 %). Из симптомов COVID-19 у ВИЧ-больных пациентов в 78–81 % случаев отмечался кашель, у 62–69 % — лихорадка, у 60 % — одышка, у 22 % — головная боль, артралгии и миалгии, боль в горле [10, 14–17]. Смертность среди ВИЧ-позитивных пациентов с COVID-19 составила около 9 % [20].

Другим фактором, который может влиять на тяжесть COVID-19 у людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, является отсутствие антиретровирусной терапии (АРВТ), нерегулярный прием или частая смена схем терапии [8, 14]. Однако из-за небольшого числа изученных случаев у людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, коинфицированных COVID-19, до сих пор не получены однозначные выводы [16].

Напротив, в другой работе показатели иммунного статуса, виремии, прием АРВТ, стадия ВИЧ-инфекции коррелируют с тяжестью течения COVID-19/ВИЧ и имеют прогностическое значение [4]. Декомпенсация ВИЧ-инфекции с определяемой вирусной нагрузкой и низким уровнем $CD4^+$, отсутствие АРВТ в 89 % случаев обусловливают тяжелое течение COVID-19 [4, 8].

Кроме того, отмечается рост числа ВИЧ-инфицированных лиц на поздних стадиях инфекции, нередко выявляемой только при госпитализации в стационар, которые не подозревают о своем ВИЧ-статусе и нередко представляют трудности для терапии из-за поздней диагностики, наличия сочетанной вторичной патологии и тяжести ее течения на фоне низких параметров иммунного статуса пациента [4, 9, 21, 24].

Ведущим патогенетическим синдромом тяжелых форм COVID-19 является развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Поражения легких могут быть причиной смерти без присоединения вирусной, бактериальной или микотической суперинфекции. У больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоэмболиями, поражением различных органов и систем (ЦНС, сердца, почек, печени, желудочно-кишечного тракта, эндокринной и иммунной системы), возможно развитие сепсиса и септического шока [1, 10].

Цель исследования — анализ особенностей течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у подростка с ВИЧ-инфекцией в стадии 4Б, на фоне отсутствия АРВТ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Проведен ретроспективный анализ медицинской карты стационарного больного, 15 лет, находившегося в отделении по лечению пациентов с НКИ с палатами реанимации и интенсивной терапии клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) с июля по ноябрь 2021 г. с диагнозом: «U07.1 Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вирус идентифицирован, средней степени тяжести. Осложнение: Острая внебольничная (интерстициальная) пневмония, двухсторонняя, ДН 0. Сопутствующий: B22.7 ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б, фаза прогрессирования на фоне отсутствия АРВТ. Субтотальный фронтит и двухсторонний гайморит. Хронический атрофический ринит. Перфорация носовой перегородки. Лакунарная ангина, средней степени тяжести. Пиодермия, осложненная герпетической инфекцией. Анемия легкой степени тяжести. Рецидивирующая стрептококковая инфекция. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура. Кандидозный стоматит. Аллергическая сыпь неясной этиологии. Беспигментный невус конъюнктивы левого глаза. Миопия слабой степени обоих глаз. Инфекционно-аллергический кератоконъюнктивит левого глаза. Опоясывающий лишай (*Herpes zoster*)».

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625945

Из анамнеза жизни известно: ребенок от 3-й беременности (масса тела — 3000 г, длина — 50 см), протекавшей на фоне ВИЧ-инфекции у матери, вторых родов в срок. Диспансерное наблюдение в центре СПИД только на первом году жизни, диагноз ВИЧ-инфекции не поставлен. В дальнейшем не наблюдался в связи с утратой контактов и изменением адреса проживания. Перенесенные заболевания: острые кишечные инфекции, острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа, бактерионосительство стрептококка, COVID-19 (март 2021 г.). Привит по возрасту. У специалистов не наблюдался. Травмы: закрытая черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга (2015 г.), рваная рана головы (2009 г.). Операции: ушивание краев раны головы (2009 г.). Аллергоанамнез не отягощен.

Эпидемиологический анамнез: мать и отец ребенка больны ВИЧ-инфекцией с 2005 г., антиретровирусные (АРВ) препараты принимают не регулярно, на момент госпитализации ребенка данные о своем ВИЧ-статусе скрыли. В 2014 г. контакт с матерью по туберкулезу, превентивную терапию по контакту не получал, в связи с отказом матери. Из анамнеза болезни: ребенок болен с 06.07.2022. Отмечалось повышение температуры тела до 38,2 °С, боль в горле, кашель, ринит, сыпь на туловище и конечностях. Осмотрен медицинским работником фельдшерско-акушерского пункта — назначен азитромицин. На следующий день в связи с ухудшением состояния и повышением температуры тела до фебрильных цифр (39 °С) госпитализирован в Выборгскую детскую городскую больницу, где в приемном покое проведенный экспресс-тест на SARS-CoV-2 — положительный, на рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) выявлены интерстициальные изменения в легких, в связи с чем ребенок переведен в специализированное отделение клиники СПбГПМУ.

При поступлении: состояние средней степени тяжести. Субфебрилитет максимально до 37,5 °С. Аносмии нет. Ребенок недостаточного питания с низким индексом массы тела (13,6 кг/м^2). Умеренные проявления интоксикации (снижение аппетита, вялость). Катаральный синдром (непродуктивный кашель, ринорея слизистого характера, боль в горле). Явления острого тонзиллита (гипертрофия нёбных миндалин I степени, налеты беловато-желтого цвета, легко снимающиеся шпателем), синдром лимфаденита (тонзиллярные лимфоузлы — до 2,0 см, болезненные при пальпации, плотно-эластичные, заднешейные — до 0,8 см, безболезненные). Синдром экзантемы (на коже туловища, верхних и нижних конечностей обильная сливная пятнисто-папулезная сыпь, местами следы «расчесов», кожный зуд — умеренный). Сатурация O_2 — 95–97 %. Аускультативно жесткое дыхание, частота дыхательных движений 20 в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 78 в минуту. Живот мягкий, безболезненный, гепатомегалия до +1,0 см, край печени эластичный, безболезненный. Диурез сохранен. Стул оформлен.

В гемограмме: анемия (гемоглобин 90 г/л, эритроциты 2,91 · 10^{12}/л), гематокрит 26 %, лейкоциты 6,3 · 10^9/л, тромбоцитопения (PLT) 80 · 10^9/л; нейтрофилез со сдвигом влево: палочкоядерные 12,0 %, сегментоядерные 76,0 %, лимфоцитопения 7,5 %, моноциты 5,0 %, эозинофилы 0,4 %, ускоренное СОЭ до 58 мм/ч. Высокий уровень С-реактивного белка — 43,2 мг/л, лактатдегидрогеназы — 771 Ед/л, ферритина — 4638,7 мкг/л, Д-димера — 859 нг/мл; незначительно повышенный цитолиз: аланинаминотрансфераза (АЛТ) 85 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 99 Ед/л, билирубин в норме, активированное частичное тромбопластиновое время — 30,9 с, протромбиновый индекс — 72,7 %; высокий уровень антистрептолизина-О — 1044,0 МЕ/мл, по кислотно-основному состоянию и электролитам компенсирован.

Рентгенограмма околоносовых пазух: снижена пневматизация в лобных пазухах с обеих сторон, уровень слева (?). Уровни жидкости в гайморовых пазухах с обеих сторон, в правой гайморовой пазухе по верхней стенке мягкотканое образование (киста?). Ячейки решетчатой кости воздушны, отек слизистой оболочки в носовых ходах. В динамике от 29.07.2021. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) пазух: выявлен дефект носовой перегородки в передних отделах диаметром ~8 мм, картина пансинусита. Из зева и носа высев в значительном количестве *Staphylococcus aureus*. Осмотрен оториноларингологом, диагноз: «Субтотальный фронтит и двухсторонний гайморит с признаками воспалительного содержимого. Острый ринит. Хронический атрофический ринит. Перфорация носовой перегородки. Лакунарная ангина, средней степени тяжести».

На электрокардиограмме от 11.07.2021: синусовая аритмия, с ЧСС 71–86 в минуту, синдром ранней реполяризации желудочков.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: без патологии.

Рентгенограмма органов грудной клетки (ОГК) в динамике (19.07.2021): выраженное усиление легочного рисунка с обеих сторон во всех отделах. Корни легких структурны, реактивны. Тень средостения не расширена. Контуры диафрагмы четкие, синусы свободные (интерстициальные изменения в легких).

В динамике заболевания: сохранялась лихорадка максимально до 38,9 °С (плохо отвечающая на антипиретики), катаральный синдром, отмечалось нарастание сыпи на туловище. 26.07.2021 появились жалобы на пустулы и везикулезные высыпания на крыльях носа, в виде однокамерных везикул, осмотрен дерматовенерологом, диагноз: «Пиодермия, осложненная герпетической инфекцией».

К концу первой недели болезни регистрировались изменения в коагулограмме, с тенденцией к гиперкоагуляции: увеличение уровня АПТВ до 37,7 с, фибриногена — до 4,9 г/л, повышение уровня Д-димера до 1820 нг/мл (в терапию добавлен низкомолекулярный гепарин). Высокий уровень общего IgE >10000 МЕ/мл. Прокальцитониновый тест — отрицательный.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625945

С учетом низкого индекса массы тела, наличием сопутствующей патологии, сохраняющейся лихорадки, клинико-лабораторных данных назначена иммунограмма дважды с интервалом в 10 дней (09.07 и 19.07.2021), по результатам которой было выявлено иммунодефицитное состояние по Т-хелперному типу (резкое снижение относительного и абсолютного содержания Т-хелперов, В-лимфоцитопения, иммунорегуляторный индекс равен 0). В связи с результатами лабораторных исследований, присоединением и персистенцией инфекций, отсутствием санации от SARS-CoV-2 было назначено обследование на ВИЧ-инфекцию методом иммуноферментного анализа. Получен положительный результат, выявлены антиген и антитела к HIV-1, вирусная нагрузка составила 570 копий в мл. Поставлен сопутствующий диагноз: «B22.7 ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний (4Б), фаза прогрессирования на фоне отсутствия АРВТ».

С 11.08.2021 наблюдалось прогрессивное снижение уровня тромбоцитов ($29 \cdot 10^9$/л) с развитием тяжелой тромбоцитопении ($19 \cdot 10^9$/л) к 13.08.2021, что клинически сопровождалось проявлениями геморрагического синдрома (появление геморрагических элементов по типу экхимозов на ладонях и животе), в связи с чем была проведена трансфузия тромбоконцентрата, без положительного эффекта. Ребенок проконсультирован онкологом, диагноз: «Иммунная тромбоцитопеническая пурпура». Начата терапия внутривенными иммуноглобулинами. Отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика, геморрагическая сыпь угасла, в клиническом анализе крови нарастание тромбоцитов до $96 \cdot 10^9$/л, при этом сохранялись: анемия, нейтропения (30,6 %), лимфоцитоз (54,8 %), моноцитоз (18 %), ускоренная СОЭ до 52 мм/ч.

МСКТ легких от 19.08.2021: без отрицательной динамики (признаки интерстициальных изменений в легких, КТ-1).

Лабораторные исследования: на парвовирус В-19, *Aspergillus fungatis*, герпес-вирусы, микоплазменную и хламидийную инфекции, острые кишечные инфекции, вирусные гепатиты (А, В, С), микобактерию туберкулеза, квантифероновый тест — отрицательны. Посевы крови и мочи — стерильны. Выявлены антитела класса IgG к цитомегаловирусной инфекции и вирусу Эпштейна – Барр.

Осмотр врачей специалистов: офтальмолог от 20.08.2021 — беспигментный невус конъюнктивы левого глаза. Миопия слабой степени обеих глаз; невролог — очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

С учетом сохранения длительной персистенции SARS-CoV-2 с 06.07.2021 по 16.08.2021 (результаты полимеразной цепной реакции — положительные) и отсутствием в крови ребенка антител, в терапию была подключена патоген-редуцированная карантинезированная плазма, содержащая антитела к возбудителю COVID-19. 24.08.2021 диагностированы явления кандидозного стоматита, проведена коррекция терапии. В гемограмме сохранялись тромбоцитопения средней степени тяжести и анемия, повышенный уровень СОЭ. 02.09.2021 принято решение о начале АРВТ по схеме: тенофовир (TDF) + ламивудин (3TC) + долутегравир (DTG) *per os*, и профилактической терапии пневмоцистной и токсоплазменной инфекций. 13.09.2021 в гемограмме уровень тромбоцитов — по нижнему краю нормы ($172 \cdot 10^9$/л), СОЭ повышена до 29 мм/ч. В биохимическом анализе крови: повышены триглицериды (4,58 ммоль/л), гиперпротеинемия — 85 г/л, липопротеины высокой плотности ниже нормы — 0,54 ммоль/л, креатинин, ферменты печени — в пределах нормы. 16.09.2021 повторная консультация фтизиатра: рекомендован курс превентивного лечения изониазидом + пиразинамидом. В гемограмме сохранялась тромбоцитопения — $64 \cdot 10^9$/л, относительная нейтропения — 42,1 %, эозинофилия — 15 %, моноцитоз — 13 %, повышенная СОЭ — 21 мм/ч. 23.09.2021 в связи с жалобами на покраснение левого глаза осмотрен офтальмологом, диагностирован инфекционно-аллергический кератоконъюнктивит. С 05.10.2021 отмечалась положительная динамика АРВТ, снижение вирусной нагрузки в крови в 2 раза (до 278 копий/мл). На контрольной рентгенограмме ОГК: в легких без очаговых и инфильтративных изменений. 14.11.2021 появились элементы *Herpes zoster* на коже в области левой лопатки (эритема, множественные сгруппированные везикулы, наполненные прозрачным содержимым), проведена коррекция терапии.

Ребенок получал комплексную терапию: противовирусную, антибактериальную, иммунокорригирующую, антимикотическую, антикоагулянтную, патогенетическую; инфузионную терапию (глюкозо-солевые растворы), патоген-редуцированную карантинезированную плазму, содержащую антитела к НКИ (COVID-19) № 4; гемотрансфузии (тромбоконцентрат), глюкокортикостероидную, АРВТ, противотуберкулезную, симптоматическую. С учетом выраженного дефицита массы — нутритивную поддержку. Проведенная терапия способствовала нормализации лабораторных показателей и угасанию клинической симптоматики. Достигнута нормализация показателей гемограммы (лейкоцитарной формулы), маркеров воспаления (С-реактивный белок 0,2 мг/л), коагулограммы (Д-димер 102 нг/мл, фибриноген по Клаусу 3,4 г/л), показателей цитолиза (АСТ 17 Ед/л, АЛТ 14 Ед/л). Выписан в состоянии средней степени тяжести, с выздоровлением от НКИ (два отрицательных мазка из зева и носа на SARS-CoV-2) и герпес-вирусной инфекции под наблюдение врача педиатра и специалистов центра СПИД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ребенок подросткового возраста из семьи больных ВИЧ-инфекцией родителей-«диссидентов» (скрывших свой статус на момент поступления пациента в стационар), не состоящий на диспансерном наблюдении в Центре СПИД в возрасте после 1 года, был госпитализирован с COVID-19, осложненной: острой внебольничной

(интерстициальной) двусторонней пневмонией, ДН 0. Низкий индекс массы тела, анемия, наличие сопутствующей патологии, негладкое течение заболевания, длительная персистенция SARS-CoV-2 (136 дней) позволили заподозрить у пациента наличие иммунодефицитного состояния и выявить сопутствующую ВИЧ-инфекцию в стадии вторичных заболеваний (4Б), фазе прогрессирования на фоне отсутствия АРВТ.

НКИ у данного пациента протекала без утяжеления клинической картины (по данным рентгенограммы ОГК и МСКТ). Длительность лихорадки и тяжесть состояния ребенка были обусловлены сопутствующей патологией на фоне иммунодефицитного состояния, вызванного ВИЧ-инфекцией, и отсутствием АРВТ.

Однако имеющая место длительная персистенция вируса SARS-CoV-2 и отсутствие в крови ребенка антител к НКИ, вероятно, были связаны с низкими параметрами иммунного статуса больного ВИЧ-инфекцией подростка. В данном случае не установлено, что ВИЧ-инфекция у пациента явилась фактором, предрасполагающим к тяжелому течению COVID-19 и способствующему прогностически неблагоприятному исходу. Комплексная, в том числе иммунокорригирующая и АРВТ, терапия имела положительный терапевтический и клинико-лабораторный эффекты (санация очагов инфекции и выздоровление от НКИ).

Рост числа ВИЧ-инфицированных лиц на поздних стадиях инфекции, нередко выявляемых случайно, только при госпитализации, которые даже не подозревают о своем ВИЧ-статусе, представляет трудности для терапии из-за поздней диагностики, наличия сочетанной вторичной патологии и тяжести ее течения на фоне низких параметров иммунного статуса. Необходимо более пристальное внимание со стороны медицинских работников первичного звена здравоохранения к детям подросткового возраста с отягощенным семейным анамнезом (родители с В-23) для более раннего выявления заболевания. Прогрессивное и выраженное снижение веса ребенка должно всегда насторожить врача-педиатра в плане необходимости исключения ВИЧ-инфекции при отсутствии других этиологических причин. Отсутствие АРВТ в условиях низкой приверженности к терапии и несвоевременная диагностика повышают риск летального исхода у ВИЧ-позитивных пациентов с коинфекциями. Терапия COVID-19 у детей с тяжелой сопутствующей патологией требует мультидисциплинарного подхода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку рукописи статьи. Окончательная версия прочитана и одобрена всеми авторами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

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

Authors' contribution. Thereby, 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 source. 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. www.consultant.ru [Электронный ресурс]. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17 (14.12.2022). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/

2. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Насыров Р.А., и др. Клинический случай COVID-19 у ребенка с апластической анемией // Журнал инфектологии. 2022. Т. 14, № 1. С. 145–151. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-1-145-151

3. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А., и др. Особенности течения новой коронавирусной инфекции на фоне острого миелобластного лейкоза // Вопросы практической педиатрии. 2021. Т. 16, № 3. С. 121–129. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-3-121-129

4. Мазус А.И., Нагибина М.В., Бессараб Т.П., и др. COVID-19/ВИЧ коинфекция: характеристика пациентов Московского мегаполиса // Терапия. 2021. № 4. С. 18–24. DOI: 10.18565/therapy.2021.4.18-24

5. Нестеренко З.В., Прокопьева Н.Э., Маталыгина О.А., и др. Внебольничная пневмония у детей в период коронавирусной эпидемии // Медицина: теория и практика. 2021. Т. 6, № 4. С. 12–20.

6. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 г.: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.

7. Реева С.В., Белоусова Т.И., Парфенова Н.Н., и др. Клинический случай дебюта системной красной волчанки после перенесенной инфекции COVID-19 // Университетский терапевтический вестник. 2022. Т. 4, № S. С. 30–31.

8. Степанова Е.В., Леонова О.Н., Шеломов А.С., Виноградова Т.Н. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных с ВИЧ-инфекцией // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13, № 2. С. 61–69. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-61-69
9. Хакизимана Ж., Иванов Д.О., Ястребова Е.Б., и др. Современная диагностика ВИЧ-инфекции в практике педиатра // Педиатр. 2020. Т. 11, № 3. С. 73–80. DOI: 10.17816/PED11373-80
10. Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В., и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12, № 2. С. 5–11. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11
11. Шакмаева М.А., Чернова Т.М., Тимченко В.Н., и др. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста // Детские инфекции. 2021. Т. 20, № 2. С. 5–9. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9
12. eacsociety.org [Электронный ресурс]. BHIVA, DAIG, EACS, GESIDA and Polish Scientific AIDS Society Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH) Режим доступа: https://www.eacsociety.org/home/bhiva-daig-eacs-gesida-polish-scientific-aids-society-statement-on-risk-of-covid-19-for-people-living-with-hiv-plwh/. Дата обращения: 23.06.2023.
13. Blanco J.L., Ambrosioni J., Garcia F., et al. COVID-19 in HIV Investigators. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series // Lancet HIV. 2020. Vol. 7, No. 5. P. e314–e316. DOI: S2352-3018(20)30111-9
14. Cao B., Wang Y., Wen D., et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19 // N Engl J Med. 2020. Vol. 382. P. 1787–1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
15. www.cdc.gov [Электронный ресурс]. CDC. 2019 novel coronavirus. Режим доступа: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html7
16. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterization protocol // medRxiv. 2020. ID 20076042. DOI: 10.1101/2020.04.23.20076042
17. Guo W., Ming F., Dong Y., et al. A Survey for COVID-19 among HIV/AIDS patients in two districts of Wuhan, China // Preprint with the Lancet. DOI: 10.2139/ssrn.3550029
18. Xu Z., Zhang C., Wang F.-S. COVID-19 in people with HIV // Lancet HIV. 2020. Vol. 7, No. 8. P. e524–e526. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30163-6
19. Härter G., Spinner C.D., Roider J., et al. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients // Infection. 2020. Vol. 48, No. 5. P. 681–686. DOI: 10.1007/s15010-020-01438-z
20. Karmen-Tuohy S., Carlucci P.M., Zacharioudakis I.M., et al. Outcomes among HIV-positive patients hospitalized with COVID-19 // medRxiv. 2020. ID 20094797. DOI: 10.1101/2020.05.07.20094797
21. Kowalska J.D., Skrzat-Klapaczyńska A., Bursa D., et al. HIV care in times of the COVID-19 crisis — where are we now in Central and Eastern Europe? // Int J Infect Dis. 2020. Vol. 96. P. 311–314. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.013
22. Heidary M., Asadi A., Noorbakhsh N., et al. COVID-19 in HIV-positive patients: A systematic review of case reports and case series // J Clin Lab Anal. 2022. Vol. 36, No. 4. ID e24308. DOI: 10.1002/jcla.24308
23. who.int [Электронный ресурс]. World Health Organization. Infection prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19: interim guidance, 21 March 2020. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/handle/10665/331508
24. Wu Q., Chen T., Zhang H. Recovery from COVID-19 in two patients with coexisted HIV infection // J Med Virol. 2020. Vol. 92, No. 11. P. 2325–2327. DOI: 10.1002/jmv.26006

REFERENCES

1. www.consultant.ru [Internet]. Temporary methodological recommendations «Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (14.12.2022). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/ (In Russ.)
2. Ivanov DO, Petrenko YuV, Nasyrov RA, et al. Clinical case of COVID-19 course in a child with aplastic anemia. *Journal Infectology*. 2022;14(1):145–151. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-1-145-151
3. Ivanov DO, Petrenko YuV, Reznik VA, et al. Characteristics of new coronavirus infection in patients with acute myeloid leukemia. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(3):121–129. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-3-121-129
4. Mazus AI, Nagibina MV, Bessarab TP, et al. COVID-19/HIV coinfection: characteristics of patients in the Moscow megalopolis. *Therapy*. 2021;(4):18–24. DOI: 10.18565/therapy.2021.4.18-24
5. Nesterenko ZV, Prokopyeva NE, Matalygina OA, et al. Community-acquired pneumonia in children during the coronavirus pandemic. *Medicine: theory and practice*. 2021;6(4):12–20.
6. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. *On the state of sanitary-epidemiologic well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report*. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2022. 340 p. (In Russ.)
7. Reeva SV, Belousova TI, Parfenova NN, et al. Clinical case of systemic lupus erythematosus debut after an infection COVID-19. *University therapeutic journal*. 2022;4(S):30–31.
8. Stepanova EV, Leonova ON, Shelomov AS, Vinogradova TN. Coronavirus infection in patients with HIV infection, features of the course. *Journal Infectology*. 2021;13(2):61–69. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-61-69
9. Hakizimana J, Ivanov DO, Yastrebova EB, et al. Contemporary diagnosis of HIV infection in pediatrician's practice. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(3):73–80. DOI: 10.17816/PED11373-80
10. Zinserling VA, Vashukova MA, Vasilyeva MV, et al. Issues of pathology of a new coronavirus infection CoVID-19. *Journal Infectology*. 2020;12(2):5–11. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11
11. Shakmaeva MA, Chernova TM, Timchenko VN, et al. Features of a new Coronavirus infection in children of different ages. *Children infections*. 2021;20(2):5–9. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9
12. eacsociety.org [Internet]. BHIVA, DAIG, EACS, GESIDA and Polish Scientific AIDS Society Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH) [cited 2023 Jun 23]. Available at: https://www.eacsociety.org/home/bhiva-daig-eacs-gesida-polish-scientific-aids-society-statement-on-risk-of-covid-19-for-people-living-with-hiv-plwh/
13. Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, et al. COVID-19 in HIV Investigators. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV*. 2020;7(5):e314–e316. DOI: S2352-3018(20)30111-9

14. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382: 1787–1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
15. www.cdc.gov [Internet]. CDC. 2019 novel coronavirus. Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html7
16. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterization protocol. *medRxiv*. 2020;20076042. DOI: 10.1101/2020.04.23.20076042
17. Guo W, Ming F, Dong Y, et al. A Survey for COVID-19 among HIV/AIDS patients in two districts of Wuhan, China. *Preprint with the Lancet*. DOI: 10.2139/ssrn.3550029
18. Xu Z, Zhang C, Wang F-S. COVID-19 in people with HIV. *Lancet HIV*. 2020;7(8):e524–e526. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30163-6
19. Härter G, Spinner CD, Roider J, et al. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection*. 2020;48(5):681–686. DOI: 10.1007/s15010-020-01438-z
20. Karmen-Tuohy S, Carlucci PM, Zacharioudakis IM, et al. Outcomes among HIV-positive patients hospitalized with COVID-19. *medRxiv*. 2020;20094797. DOI: 10.1101/2020.05.07.20094797
21. Kowalska JD, Skrzat-Klapaczyńska A, Bursa D, et al. HIV care in times of the COVID-19 crisis — where are we now in Central and Eastern Europe? *Int J Infect Dis*. 2020;96:311–314. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.013
22. Heidary M, Asadi A, Noorbakhsh N, et al. COVID-19 in HIV-positive patients: A systematic review of case reports and case series. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(4):e24308. DOI: 10.1002/jcla.24308
23. who.int [Internet]. World Health Organization. Infection prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19: interim guidance, 21 March 2020. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/331508
24. Wu Q, Chen T, Zhang H. Recovery from COVID-19 in two patients with coexisted HIV infection. *J Med Virol*. 2020;92(11):2325–2327. DOI: 10.1002/jmv.26006

ОБ АВТОРАХ

***Татьяна Анатольевна Каплина,** канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; ORCID: 0000-0003-1659-2058; eLibrary SPIN: 1381-9580; e-mail: k.kta@yandex.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: doivanov@yandex.ru

Владимир Николаевич Тимченко, д-р. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4068-1731; eLibrary SPIN: 8594-0751; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Светлана Леонидовна Баннова, канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1351-1910; eLibrary SPIN: 9654-9386; e-mail: deva0509@mail.ru

Глеб Валентинович Кондратьев, ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1462-6907; eLibrary SPIN: 9092-3185; e-mail: spbgvk@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Tatyana A. Kaplina,** MD, PhD, Associate Professor, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children, St. Petersburg State Pediatric Medical University; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0003-1659-2058; eLibrary SPIN: 1381-9580; e-mail: k.kta@yandex.ru

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Vladimir N. Timchenko, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4068-1731; eLibrary SPIN: 8594-0751; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Svetlana L. Bannova, MD, PhD, Associate Professor, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1351-1910; eLibrary SPIN: 9654-9386; e-mail: deva0509@mail.ru

Gleb V. Kondratyev, Assistant, Department of oncology, pediatric oncology and radiation therapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1462-6907; eLibrary SPIN: 9092-3185; e-mail: spbgvk@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Вера Федотовна Суховецкая, канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1566-7137; eLibrary SPIN: 3633-2952; e-mail: verafedotovna@mail.ru

Мария Дмитриевна Субботина, канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-8748-7146; eLibrary SPIN: 1458-6062; e-mail: m.03@bk.ru

Елена Борисовна Павлова, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии фармакоэкономики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-2870-4344; eLibrary SPIN: 8900-3143; e-mail: infarm@bk.ru

Анна Николаевна Назарова, ассистент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4678-4328; eLibrary SPIN: 3375-2127; e-mail: anyta19@bk.ru

Анна Владимировна Федорова, ассистент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-2870-4344; eLibrary SPIN: 1198-4914; e-mail: aanna.fedorova@gmail.com

Оксана Владимировна Булина, канд. мед. наук, доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2997-7777; eLibrary SPIN: 7960-2040; e-mail: oksanabulina@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Vera F. Sukhovetskaya, MD, PhD, Associate Professor, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1566-7137; eLibrary SPIN: 3633-2952; e-mail: verafedotovna@mail.ru

Maria D. Subbotina, MD, PhD, Associate Professor, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-8748-7146; eLibrary SPIN: 1458-6062; e-mail: m.03@bk.ru

Elena B. Pavlova, Associate Professor, Department of Pharmacology with a course of clinical pharmacology, pharmacoeconomics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-2870-4344; eLibrary SPIN: 8900-3143; e-mail: infarm@bk.ru

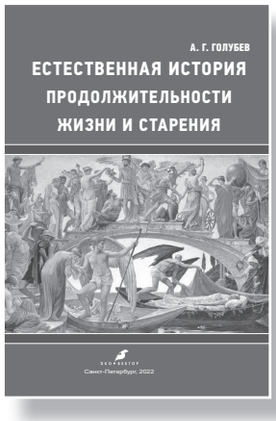
Anna N. Nazarova, Assistant, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4678-4328; eLibrary SPIN: 3375-2127; e-mail: anyta19@bk.ru

Anna V. Fedorova, Assistant, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-2870-4344; eLibrary SPIN: 1198-4914; e-mail: aanna.fedorova@gmail.com

Oksana V. Bulina, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Rehabilitology Faculty of Retraining and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2997-7777; eLibrary SPIN: 7960-2040; e-mail: oksanabulina@yandex.ru

ЭКО • ВЕКТОР

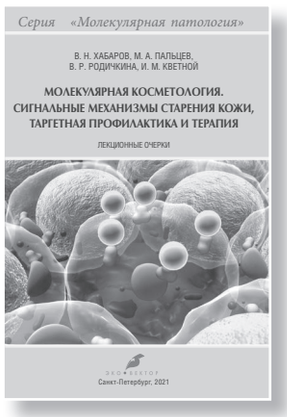
Эти книги и учебные пособия, выпущенные ООО «Эко-Вектор», можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, помещение 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com. https://www.eco-vector.com/books



А. Г. Голубев

Естественная история продолжительности жизни и старения (2022)

Это третье издание книги, названной в первом издании 2008 года «Биология продолжительности жизни и старения». Новое название лучше соответствует результатам радикальной переработки с учетом прогресса в биологии за последнее десятилетие. Но в основе все равно лежит курс лекций для магистров по специальности «Общественное здравоохранение», который читался на биолого-почвенном факультете Санкт-Петербургского университета. Слушатели имели разные базовые биологические или медицинские специальности. Медикам надо было напоминать основы биохимии в соответствующем ракурсе, биохимиков — знакомить с болезнями пожилого возраста; тем и другим показывать особенности физиологии нейронов, важные для развития возрастных неврологических расстройств, и т. д. Без данных о молекулярных основах экспрессии генов и клеточной дифференцировки и пролиферации невозможно понимать, например, значение теломер в старении. Исследования принципов перераспределения ресурсов организма с анаболизма и размножения на самосохранение, которые сохранились в эволюции от одноклеточных до человека, идут параллельно с расшифровкой механизмов регуляции генов, от которых зависят эти балансы. Говорить о патогенезе возрастных умственных нарушений невозможно без учета особенностей формирования третичной структуры белков, важных для образования амилоидных фибрилл. Особое внимание уделяется количественным аспектам: не только «что и как», но и «сколько и почем», не просто «больше» или «меньше», но насколько это так. Ключевые положения иллюстрированы более чем сотней рисунков и схем. Издание нацелено на то, чтобы читатель мог ориентироваться в море текущей информации по геронтологии, избегая как скоропалительных выводов и спекуляций, так и неадекватности самым последним достижениям биологии, не отраженным в традиционных учебных курсах. Оно может быть полезным для читателей практического любого уровня подготовки, не только биологам и медикам. Поскольку акцент сделан не на описании частных проявлений старения, а на их основах, это — не справочник по геронтологии, а скорее путеводитель по общей биологии в геронтологическом аспекте.



В. Н. Хабаров, М. А. Пальцев, В. Р. Родичкина, И. М. Кветной

Молекулярная косметология. Сигнальные механизмы старения кожи, таргетная профилактика и терапия (2021)

Монография посвящена инновационному научно-практическому направлению современной биомедицины — молекулярной косметологии, целями которой являются изучение и разработка молекулярно-клеточных подходов для поддержания структурно-функциональной организации кожи в здоровом и эстетически красивом состоянии на протяжении всей жизни человека. В издании проанализированы современные представления о том, что именно разработка и применение различных дерматокосметологических препаратов и процедур, основанных на молекулярном изучении роли биологически активных сигнальных молекул, синтезируемых клетками кожи, открывает новые многообещающие перспективы для продления периода «красивого долголетия». Книга иллюстрирована информативными микрофотографиями и рисунками. Монография может быть адресована широкому кругу врачей — дерматологам, косметологам, эндокринологам, биохимикам, патологам, а также исследователям — биологам и студентам медицинских и биологических специальностей.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625946
Научная статья

Взаимосвязь социально-демографических и клинических факторов с эмоциональным выгоранием и вовлеченностью у матерей, состоящих в интернет-сообществах для лиц, воспитывающих детей с ограниченными возможностями здоровья

А.М. Шишкова [1], В.В. Бочаров [1, 2], Ю.С. Черная [1, 2], А.В. Шашков [3], И.В. Порфирьев [4], А.Г. Титов [2]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия;

[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

[3] Сочинский государственный университет, Сочи, Россия;

[4] Институт специального образования и психологии, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Родители, воспитывающие детей с нарушениями развития и ограниченными возможностями здоровья, часто подвергаются воздействию стресса и эмоционального выгорания, связанного не только с самим процессом воспитания, но и с необходимостью создания специальных условий для развития и поддержания физического и психического благополучия своих детей. Это определяет важность изучения факторов, обусловливающих успешность адаптации родителей в ситуации болезни ребенка. Объединение родителей детей с нарушениями развития в интернет-сообщества для обмена опытом и компетенциями в области ухода и взаимодействия с детьми представляет собой быстроразвивающуюся тенденцию современного общества и требует пристального внимания психологов и других специалистов для разработки алгоритмов проведения коррекционной и профилактической работы в соответствующих образованиях.

Цель — изучение взаимосвязей социально-демографических и клинических факторов с выраженностью вовлеченности в заботу о ребенке и эмоционального выгорания у родителей, состоящих в интернет-сообществах для лиц, воспитывающих детей с ограниченными возможностями здоровья.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 125 респондентов (121 мать и 4 отца). Средний возраст составил 36,3 (*SD* = 6,7) года. В работе применялась методика «Уровень эмоционального выгорания родственников / Родительско-детский вариант» и специально разработанная анкета для оценки социально-демографических и клинических характеристик респондентов.

Результаты. Результаты исследования показали, что в качестве факторов, взаимосвязанных с вовлеченностью в заботу и эмоциональным выгоранием у родителей детей с ограниченными возможностями здоровья, состоящих в интернет-сообществах, выступают возраст матери и ребенка, образование и трудовая деятельность матери, посещение ребенком детского сада, возраст начала и продолжительность заболевания ребенка, характер отношения с ним и степень активности родителя при участии в лечебном и реабилитационном процессе. В частности, чем меньше возраст матери и ребенка с ограниченными возможностями здоровья на момент исследования, тем в большей степени для матери характерно наличие таких проявлений выгорания, как истощение, склонность к преуменьшению своих успехов и достижений в процессе лечения ребенка, тенденция к деструктивной разрядке стрессового напряжения. Процесс истощения наиболее вероятен на начальных периодах адаптации матери к заболеванию ребенка, в дальнейшем происходит приспособление к существующей ситуации. Выгорание выступает в качестве патологического процесса, противоречащего общей приспособительной тенденции, развивающегося в тех случаях, когда в силу средовых или личностных факторов возникают трудности адаптации родителя к болезни ребенка.

Заключение. Понимание механизмов формирования процессов выгорания является важным для модераторов интернет-сообществ, поскольку позволяет маршрутизировать работу с информационным контентом.

Ключевые слова: родители детей с ограниченными возможностями здоровья; эмоциональное выгорание; социально-демографические и клинические факторы; интернет-сообщества.

Как цитировать

Шишкова А.М., Бочаров В.В., Черная Ю.С., Шашков А.В., Порфирьев И.В., Титов А.Г. Взаимосвязь социально-демографических и клинических факторов с эмоциональным выгоранием и вовлеченностью у матерей, состоящих в интернет-сообществах для лиц, воспитывающих детей с ограниченными возможностями здоровья // Педиатр. 2023. Т. 14. № 5. С. 95–105. DOI: https://doi.org/10.17816/PED625946

Рукопись получена: 19.09.2023 **Рукопись одобрена:** 24.10.2023 **Опубликована:** 31.10.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625946
Research Article

Interrelation of sociodemographic and clinical factors with burnout and engagement among mothers, who joined online peer support networks for persons raising children with disabilities

Alexandra M. Shishkova [1], Viktor V. Bocharov [1, 2], Yulia S. Chernaya [1, 2], Alexandr V. Shashkov [3], Ivan V. Porfirev [4], Alexandr G. Titov [2]

[1] V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia;
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[3] Sochi State University, Sochi, Russia;
[4] Moscow City University, Institute of Special Education and Psychology, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Parents raising children with disabilities are often exposed to stress and emotional burnout associated not only with the parenting process itself, but also with the need to create special conditions for the development and maintenance of the physical and mental well-being of their children. It is important to reveal factors that determine the parents' adaptation success in a child's illness situation. Parents of disabled children often join communities via Internet in order to exchange experiences and competencies in the field of care and interaction with children. This is rapidly developing trend of modern society and requires close attention of psychologists and other specialists working with parents of children with disabilities. This knowledge will allow us to develop appropriate mechanisms for cooperation, treatment and prevention in relevant peer support networks.

AIM: The aim of the study was to reveal the relationships of sociodemographic and clinical factors with the severity of burnout and engagement in child care in parents who joined online peer support networks for persons raising children with disabilities.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 125 parents (121 mothers and 4 fathers) caring for children with disabilities. Mean [±*SD*] age, 36,3 ± 6,7 years. The "Level of relatives' emotional burnout / parent-child version" was used as an assessment tools. Also, semi-structured interview for assessing socio-demographic and clinical characteristics was applied.

RESULTS: The results of the study showed that age of the mother and child, the education and the work activities of the mother, the child's kindergarten attendance, the age of onset and duration of the child's illness, the nature of the relationship with him and the degree of parent's activity in the treatment and rehabilitation process are the factors associated with engagement and burnout in parents of children with disabilities who joined online peer support networks. In particular, the lesser the age of the mother and the disabled child, the more exhaustion, tendency to devaluate successes and achievements in the process of children's treatment (inefficacy) and tendency to destructively defuse of stress tension in mothers. The process of exhaustion is most likely at the initial periods of adaptation of the mother to the disease of the child, then the adaptation to the existing situation occurs. Burnout acts as a pathological process that contradicts the general trend and develops in cases when, due to environmental or personal factors, difficulties in adapting the parent to the child's disease arise.

CONCLUSIONS: Understanding of parents' burnout processes is important for moderators of Internet communities, since it allows to route work with information content.

Keywords: parents of children with disabilities; burnout; sociodemographic and clinical factors; online peer support networks.

To cite this article
Shishkova AM, Bocharov VV, Chernaya YuS, Shashkov AV, Porfirev IV, Titov AG. Interrelation of sociodemographic and clinical factors with burnout and engagement among mothers, who joined online peer support networks for persons raising children with disabilities. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(5):95–105. DOI: https://doi.org/10.17816/PED625946

Received: 19.09.2023 **Accepted:** 24.10.2023 **Published:** 31.10.2023

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Дети с ограниченными возможностями здоровья (ОВЗ) — это неуклонно растущая во всем мире группа детей, нуждающихся в специальных условиях воспитания, обучения и медицинского обслуживания, в силу наличия у них недостатков в физическом и(или) психическом развитии или нахождения их в зоне высокого риска возникновения хронических физических, поведенческих и эмоциональных расстройств [6, 17]. Применение термина ОВЗ позволяет рассматривать широкий диапазон проблем, нужд и потребностей детей с различными хроническими заболеваниями, нуждающихся в создании специальных условий получения образования. Это, в свою очередь, необходимо для понимания общих закономерностей при разработке специализированной системы психологической помощи таким детям и опекающим их родителям.

Родители, воспитывающие детей с ОВЗ, часто подвергаются воздействию стресса, обусловленного не только самим процессом воспитания, но и связанного с необходимостью создания специальных условий, включающих, в частности, лечебные мероприятия для развития и поддержания благополучия своих детей. Поэтому родители, осуществляющие заботу о детях с особыми потребностями, могут быть отнесены к отдельной категории родителей, ролевые обязанности которых существенно отличаются от обязанностей родителей «обычных» детей [1, 3, 21, 22].

В качестве одной из перспективных объяснительных моделей при исследовании трудностей и переживаний родителей, столкнувшихся с ситуацией хронической болезни ребенка, в настоящее время выступает концепция «выгорания». Авторы отмечают, что именно выгорание в процессе опеки хронически больных детей опосредует возникновение различных нарушений семейного и личностного функционирования родителей [10, 21, 22, 27].

За рубежом феномены выгорания описаны у родителей, воспитывающих детей с различными соматическими и психическими заболеваниями, например, онкологией, сахарным диабетом, воспалительными заболеваниями кишечника, неонатальной гипербилирубинемией, церебральным параличом, аутизмом и т. д. [20, 24, 30, 32].

Отечественные исследователи лишь в последнее десятилетие обратились к проблеме выгорания родителей хронически больных детей. Проведенные исследования посвящены родителям детей с сердечно-сосудистой патологией, нарушениями слуха, шизофренией, расстройствами аутистического спектра, эпилепсии [2, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 16], родителей воспитывающих детей-инвалидов и детей с ОВЗ [8, 14].

Анализируя работы, фокусирующиеся на изучении предикторов эмоционального выгорания у родителей детей с ОВЗ, можно условно выделить три основных направления исследований. К первому направлению можно отнести изучение особенностей личностного и семейного функционирования родителей, связанных с проявлениями выгорания; ко второму — исследование социально-демографических факторов, к третьему — исследование клинических факторов, определяющих выраженность выгорания.

Наиболее согласованными представляются данные относительно личностных особенностей и характера супружеского взаимодействия родителей. Различные исследования продемонстрировали, что наличие таких устойчивых личностных характеристик, как нейротизм, понимаемый как противоположность эмоциональной стабильности, и перфекционизм в воспитании ребенка повышают уязвимость родителей к выгоранию [21, 28, 30–32].

Удовлетворенность супружескими отношениями, согласованность воспитания и организации в семье выступают в качестве факторов, уменьшающих стресс и снижающих риск возникновения родительского выгорания. В то же время, недостаточный интерес супруга к процессу воспитания и ухода за больным ребенком, отсутствие консенсуса у родителей относительно принимаемых решений повышает риски выгорания [20, 24, 28].

Кроме того, среди факторов, связанных с эмоциональным выгоранием родителей детей с ОВЗ, исследователи приводят снижение показателей социального интеллекта и самооценки, высокую потребность в контроле и добросовестность как черту, обусловливающую склонность к навязчивостям, тенденцию к позитивной переоценке ситуации, нарушения сплоченности и гибкости семейной системы [9, 12, 24, 26, 29, 30].

Неоднозначны данные относительно гендерной специфики выгорания у родителей хронически больных детей. Несмотря на то что большинство авторов придерживается мнения о большей выраженности выгорания у матерей, как наиболее вовлеченных в заботу о хронически больных детях [12, 19, 24, 25, 32], существуют исследования, отражающие связь выраженности выгорания с ролевой позицией отца [21].

Клинические характеристики заболевания ребенка во многом определяют интенсивность требований по уходу за ним и могут увеличить риск выгорания у его родителей [18, 25]. Наличие сочетанной коморбидной патологии у ребенка или нескольких детей с ОВЗ в семье связаны с большей тяжестью проявлений выгорания у родителей [21].

Несмотря на высокую распространенность феноменов выгорания у родителей детей с ОВЗ, факторы, связанные с успешностью адаптации к стрессу, обусловленному заболеванием ребенка, остаются недостаточно изученными. Во многом это связано с высокой стигматизацией и самостигматизацией этой группы населения, обусловливающей стремление родителей скрыть масштаб реально существующих проблем для поддержания социально приемлемого фасада.

Процесс спонтанного объединения посредством социальных сетей в настоящее время представляется быстро

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625946

развивающейся тенденцией современного общества. Такая форма самоорганизации, как интернет-сообщество, представляет собой особый вид социального объединения, позволяющего пользователям коммуникационных сетей интегрироваться на основе общего дискурса и интересов в виртуальном пространстве [13]. Родители детей с ОВЗ, состоящие в интернет-сообществе, обмениваются опытом и компетенциями в области ухода и взаимодействия с детьми, делятся информацией о доступной социальной, психологической и медицинской помощи, привлекают специалистов для проведения психообразовательных программ и тренингов (например, вебинаров по вопросам обучения взаимодействию с ребенком), обсуждают насущные проблемы, потребности и переживания в процессе воспитания ребенка, требующего особого ухода. Осознание общности существующих проблем и возможность поделиться собственными переживаниями с людьми, находящимися в схожей жизненной ситуации, определяет высокую значимость таких сообществ, фактически представляющих собой группы самопомощи. Исследование респондентов из упомянутых интернет-сообществ необходимо для разработки алгоритмов проведения коррекционной и профилактической работы для данного контингента.

Цель исследования — изучение взаимосвязей социально-демографических и клинических факторов с выраженностью вовлеченности в заботу о ребенке и эмоционального выгорания у родителей, состоящих в интернет-сообществах для лиц, воспитывающих детей с ОВЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 125 респондентов (121 мать и 4 отца) в возрасте от 21 до 58 лет — средний возраст составил (*M*) 36,32 года; среднеквадратическое отклонение (*SD*) = 6,71. Возраст детей с ОВЗ в среднем составлял 6,5 лет (*SD* = 3,64), продолжительность заболевания — 4,1 года (*SD* = 3,31). На первом этапе исследования выявляли группы (интернет-сообщества), которые были созданы для общения и взаимной поддержки близких, опекающих детей с ОВЗ. Поиск проводился в социальных сетях, чатах, форумах, блогах, онлайн-дневниках и т. д. Затем устанавливалась связь с «модератором/системным администратором», запрашивалось разрешение на публикацию объявления об исследовании. Участие в исследовании предлагалось родителям, состоящим в интернет-сообществе. Родители заполняли онлайн-формы, распространяя ссылку на исследование среди своих знакомых (опрос методом «снежного кома»). Информация, собранная при помощи метода «снежного кома», не может быть верифицирована относительно наличия или отсутствия у детей обследуемых родителей заключения психолого-медико-педагогической комиссии, устанавливающего статус ОВЗ. Возможно, что часть респондентов не имела такого официального статуса, но относила своего ребенка к данной категории лиц, поскольку он фактически соответствовал критериям ОВЗ. Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева», протокол № ЭК-И-34/23.

Критерии включения:

- наличие ребенка с ОВЗ до 18 лет, проживающего совместно с родителями. К категории ОВЗ относились дети, имеющие хроническое или серьезное заболевание, инвалидность, поведенческое или эмоциональное расстройство, нарушение способности к обучению, обусловливающее необходимость создания для них специальных условий воспитания, обучения и/или медицинского обслуживания;
- длительность заболевания ребенка не менее 1 года;
- добровольное согласие родителей на участие в исследовании.

В связи с тем, что среди обследованных родителей были преимущественно матери (96,8 %), дальнейший анализ осуществлялся в группе матерей. Группа отцов была исключена из анализа в силу ее малочисленности, однако сам факт такого распределения родителей в обследуемой группе представляется нам диагностически значимым.

В качестве методов исследования использовались:

1. Для диагностики выраженности выгорания и вовлеченности в процесс ухода за ребенком методика, разработанная специально для оценки эмоционального выгорания, а также для оценки ресурсных возможностей психики родителей, воспитывающих детей с ОВЗ, «Уровень эмоционального выгорания родственников / Родительско-детский вариант» (УЭВР/РДВ) [15]. УЭВР/РДВ состоит из двух блоков, а именно: «выгорание», включающий шкалы «Истощение» (Exhaustion), «Деперсонализация» (Depersonalization), «Редукция личностных достижений» (Inefficacy) и «Деструктивная разрядка напряжения» (Destruction); «вовлеченность», состоящий из шкал «Энергия» (Vigor), «Наполненность смыслом» (Dedication), «Самоэффективность в лечении родственника» (Selfefficacy), интегративная шкала «Ресурс» (Resource). Шкалы блока «вовлеченность» позволяют оценить ресурсные составляющие личностной активности родителя, препятствующие выгоранию в процессе ухода за хронически больным ребенком.

2. Специально разработанная для исследования клиническая карта, позволяющая учесть социально-демографические характеристики обследуемых родителей и детей с ОВЗ, клинические характеристики заболевания ребенка, а также вопросы, связанные с субъективным восприятием ситуации заболевания родителями и степенью их участия в лечебном процессе.

Статистический анализ проводился с использованием SPSS Statistics v. 21. Проверке на нормальность количественных показателей осуществляли при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. При сопоставлении

показателей в двух группах применяли *U*-критерий Манна – Уитни и *t*-критерий Стьюдента. В качестве меры связи между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Социально-демографические и клинические характеристики обследуемых

Большая часть принявших участие в исследовании матерей имели высшее образование — 90,08 % (109 человек). На момент исследования 65,2 % (79 человек) не работали, работали — 34,8 % (42 человека). Подавляющее большинство (85,1 %, 103 человека) состояли в браке. Детский сад посещали лишь 35,6 % (43 человека) детей с ОВЗ. Описывая отношение к собственному больному ребенку, значительная часть матерей отмечала, что испытывает преимущественно положительные чувства по отношению к нему — 83,4 % (101 человек). В 71,9 % (87 человек) случаев матери сообщали, что активно участвуют в лечебном и реабилитационном процессе; лишь периодически принимают участие 23,9 % (29 человек); сообщают, что не принимают участия в лечебном и реабилитационном процессе 4,2 % (5 человек).

Анализ частоты встречаемости заболеваний, которыми страдали дети обследуемых родителей, состоящих в интернет-сообществе, показал, что у этих детей встречается весьма широкой спектр патологий развития. Родители описывают их с помощью медицинских диагнозов, поставленных детям специалистами. Среди этих диагнозов, в частности, встречались такие, как сенсомоторная алалия, атипичный аутизм с умственной отсталостью, энцефалопатия, диплегия, косоглазие, астигматизм, дизартрия, спастический тетрапарез, окклюзионная гидроцефалия головного мозга, задержка психоречевого развития, синдром Дауна и другие патологии, различные по степени тяжести и вариативности сочетаний.

Социально-демографические и клинические факторы, взаимосвязанные с эмоциональным выгоранием матерей детей с ОВЗ

Для выявления факторов, связанных с выраженностью вовлеченности в заботу о ребенке и эмоционального выгорания у родителей детей с ОВЗ, проанализирован широкий диапазон параметров, потенциально способных оказывать влияние на уровень стрессового воздействия и способность родителей совладать с ним. Среди таких факторов, в частности, анализировались возраст, пол, образование, семейное положение и трудовая деятельность обследуемого родителя, наличие у него нескольких детей, возраст и пол ребенка с ОВЗ, возраст начала и продолжительность заболевания ребенка с ОВЗ.

Наличие или отсутствие связи между параметрами, описывающими жизненную ситуацию родителей, и показателями «вовлеченности – выгорания» устанавливалось либо с помощью анализа корреляций, либо путем сопоставления групп, выделяемых при помощи классообразующего признака.

В табл. 1 представлены корреляционные взаимосвязи проявлений «вовлеченности-выгорания», оцениваемых

Таблица 1. Корреляции показателей методики «Уровень эмоционального выгорания родственников / Родительско-детский вариант» (УЭВР/РДВ) с социально-демографическими и клиническими характеристиками, отражающими наличную жизненную ситуацию матерей детей с ограниченными возможностями здоровья (n = 121)

Table 1. Correlations between "The Level of relatives' emotional burnout /parent-child version" (LREB/PC) subscales with sociodemographic and clinical characteristics reflecting the current life situation of disabled children' mothers (n = 121)

Шкала УЭВР/РДВ / LREB/PC subscale	Возраст / Age	Образование / Education	Возраст ребенка / Child's age	Возраст на момент начала заболевания / Age of the disease onset	Продолжительность заболевания / Duration of the disease	Характер отношения к ребенку / Relationships with child	Активное участие в реабилитации / Active involvement into the rehabilitation
Энергия / Vigor	0,18**	–	–	–	0,18*	–	–
Смысл / Dedication	–	–	–	–	–	–	0,37**
Ресурс / Resource	–	–	–	–	–	–	0,34*
Самоэффективность / Selfefficacy	–	–0,22**	–	–	–	–0,27*	–
Истощение / Exhaustion	–0,14*	–	–	–	–	–	–
Деперсонализация / Depersonalization	–	–	–	0,19*	–	–	–
Деструктивная разрядка / Destruction	–0,19**	–	–0,16*	–	–	–	–
Редукция достижений / Inefficacy	–0,19**	–	–0,16*	–	–	–	–

Примечание. *p < 0,05; **p < 0,01. *Note*. *p < 0.05; **p < 0.01.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED625946

при помощи методики УЭВР/РДВ с параметрами, отражающими социально-демографические и клинические характеристики.

Наибольшее количество связей выявлено между шкалами методики УЭВР/РДВ, возрастом обследуемых матерей и их детей с ОВЗ (табл. 1). Так, показатель возраста матери имеет отрицательные корреляции со шкалами «Истощение» ($p < 0,05$), «Деструктивная разрядка напряжения» и «Редукция личностных достижений» ($p < 0,01$), относящимися к полюсу выгорания. Две последние шкалы отрицательно коррелируют и с показателем возраста ребенка с ОВЗ ($p < 0,05$). При этом отмечается положительная корреляция возраста матери с показателем шкалы «Энергия» при $p < 0,01$ (полюс «вовлеченность» методики УЭВР/РДВ). Выявленные взаимосвязи говорят о том, что чем меньше возраст матери и ребенка с ОВЗ на момент обследования, тем в большей степени для матери характерно наличие таких проявлений выгорания как астенизация, истощение психофизиологических ресурсов в процессе воспитания, склонность к преуменьшению своих успехов и достижений в процессе лечения ребенка, тенденция к деструктивной разрядке напряжения, которая может проявляться в соматизации тревоги и напряжения, склонности к злоупотреблению психоактивными веществами.

Следует отметить, что показатели возраста матери и ребенка на момент обследования не имеют взаимосвязей с параметром, отражающим характерную для процесса эмоционального выгорания трансформацию отношения к больному ребенку (показатель шкалы «Деперсонализация»). В то же время прямая корреляция показателя шкалы «Деперсонализация» с показателем возраста начала заболевания ребенка ($p < 0,05$) говорит о том, что более поздний возраст начала заболевания связан с большей выраженностью так называемого цинизма, дегуманизации отношения к нему. Ребенок воспринимается матерью как ребенок-объект, ребенок-функция. Можно предположить, что возникновение и развитие болезни у ребенка в более позднем возрасте сопровождается большей выраженностью переживания «краха» надежд и разочарованием в больном ребенке у его матери.

Ощущение снижения родительской эффективности в процессе лечения ребенка с ОВЗ взаимосвязано с наличием большей конфликтности отношений с ребенком ($p < 0,05$) и более высокого уровня образования матери ($p < 0,01$). В то же время активность участия родителя в лечебном и реабилитационном процессе коррелирует с показателями, отражающими его вовлеченность в заботу — показатели шкал «Смысл» ($p < 0,01$) и «Ресурс» ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание парадоксальная, на первый взгляд, положительная взаимосвязь показателя продолжительности заболевания с показателем шкалы «Энергия» ($p < 0,05$). Интерпретация данной корреляции говорит о том, что по мере увеличения продолжительности заболевания детей с ОВЗ у их матерей растет ощущение наличия энергии для выполнения обязанностей, связанных с лечением и поддержанием благополучия больного ребенка, в то время как уменьшение продолжительности заболевания связано со снижением энергетических ресурсов матери. Анализ нормальности распределения выборки респондентов по признаку «продолжительность заболевания» показал, что такое распределение не является нормальным. Это не дает возможности рассматривать исследуемую выборку как гомогенную по данному признаку. Фактически мы имеем дело с двумя разными группами женщин: одна группа характеризуется незначительным сроком заболевания ребенка и находится на начальной стадии адаптации к нему, другая — длительно находится в ситуации ухода за ребенком с ОВЗ. Выявленные взаимосвязи показателей энергетического потенциала матерей в процессе ухода за хронически больным ребенком, вероятно, отражают процесс адаптации, приспособления к образу жизни, когда заболевание ребенка становится нормальной составляющей жизни родителей. В то же время начальный период адаптации к болезни ребенка характеризуется высокой энергозатратностью, связанной с существенной перестройкой всей системы отношений личности матери.

При сопоставлении групп в качестве классообразующих признаков выступали пол родителя и ребенка с ОВЗ, трудовая деятельность, семейное положение, наличие соматических заболеваний у родителя и др.

Сравнительный анализ средних значений показателей методики УЭВР/РДВ в группах работающих ($n = 79$) и безработных матерей ($n = 42$) показал наличие достоверных различий показателей по шкале «Энергия» — $M = 0,5$ и $1,03$, $SD = 0,786$ и $0,891$ соответственно ($p = 0,03$). Полученные данные говорят о том, что наличие работы у матери, воспитывающей ребенка с ОВЗ, связано со снижением ее энергетического потенциала в процессе опеки больного ребенка.

При сопоставлении средних значений показателей методики УЭВР/РДВ в группах матерей, дети которых при наличии ОВЗ посещали и не посещали детский сад, различия были получены по показателям шкал «Смысл» и «Ресурс» ($p < 0,05$). Матери детей с ОВЗ, не посещающих детский сад, характеризуются большей вовлеченностью в заботу о ребенке и борьбу с его заболеванием, по сравнению с матерями детей с ОВЗ, посещающих детские дошкольные учреждения. Матери детей с ОВЗ, не посещающих детский сад, описывают действия, направленные на преодоление болезни ребенка, как более значимые и наполненные глубоким личностным смыслом. По-видимому, возможность посещения детского учреждения отражает большую сохранность психического и физического здоровья ребенка, что позволяет матери распределять свои психические и физические ресурсы на различные жизненные цели и задачи и не фокусироваться исключительно на борьбе с болезнью и поддержании благополучия ребенка с ОВЗ (табл. 2).

Таблица 2. Сопоставление средних значений показателей методики «Уровень эмоционального выгорания родственников / Родительско-детский вариант» (УЭВР/РДВ) в группах матерей, дети которых при наличии ограниченных возможностей здоровья посещали и не посещали детский сад

Table 2. Means (Standard Deviations) and Mean Comparisons of "The Level of relatives' emotional burnout /parent-child version" (LREB/PC) subscales in groups of mothers whose children attended and did not attend kindergarten

Шкала УЭВР/РДВ / LREB/PC subscales	Посещал детский сад / Attended kindergarten (n = 43)		Не посещал детский сад / Did not attend kindergarten (n = 78)		p
	M	*SD*	*M*	*SD*	
Смысл / Dedication	2,11	1,183	2,92	1,105	0,017
Ресурс / Resource	2,78	1,629	3,83	1,765	0,045

Примечание. *M* — среднее; *SD* — среднеквадратическое отклонение; *p* — уровень значимости. *Note*: *M* — mean; *SD* — standard deviation; *p* — value.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании представлен анализ социально-демографических и клинических факторов, связанных с вовлеченностью в заботу и эмоциональным выгоранием у родителей детей с ОВЗ, состоящих в интернет-сообществах. Результаты работы показали, что среди таких факторов выступают возраст матери и ребенка на момент обследования, образование и трудовая деятельность матери, посещение ребенком детского сада, возраст начала и продолжительность заболевания ребенка, характер отношения с ним и степень активности родителя при участии в лечебном и реабилитационном процессе.

Анализ литературных данных показал отсутствие консенсуса относительно гендерной специфики выгорания у родителей хронически больных детей. Результаты нашего исследования родителей детей с ОВЗ, состоящих в интернет-сообществах, показали большую представленность матерей, по сравнению с отцами, в обследуемой группе. Такое распределение подтверждает литературные данные о большей вовлеченности матерей в проблемы хронически больных детей [12, 19, 24, 25, 32].

Непроясненным остается значение и таких социально-демографических факторов, как возраст родителей, общее количество и возраст детей, которые по одним данным являются факторами, связанными и родительским выгоранием [23, 31], а по другим — не оказывают значительного влияния на его выраженность [27]. Данные, полученные в нашей работе, отражают высокую значимость возраста матери и ребенка с ОВЗ. Показано, что чем он меньше на момент обследования, тем в большей степени для матери характерно наличие таких проявлений выгорания, как истощение, склонность к преуменьшению своих успехов и достижений в процессе лечения ребенка, тенденция к деструктивной разрядке напряжения.

Противоречивыми являются литературные сведения о связи родительского выгорания и уровня образования. Результаты нашего исследования согласуются с данными, говорящими о том, что наличие высокого уровня образования может выступать в качестве фактора риска эмоционального выгорания у родителей детей с ОВЗ [21].

Особого внимания заслуживает выявленная в настоящем исследовании взаимосвязь продолжительности заболевания с показателем шкалы «Энергия» методики УЭВР/РДВ. Полученные данные говорят о том, что процесс истощения наиболее вероятен на начальных периодах адаптации матери к заболеванию ребенка, в дальнейшем происходит приспособление, когда уход за ребенком с ОВЗ становится нормальной составляющей жизни родителей. Выгорание выступает в качестве патологического, противоречащего общей тенденции процесса, возникающего в тех случаях, когда в силу средовых или личностных факторов не происходит адаптивного приспособления родителя к болезни ребенка. Это подчеркивает значимость изучения уникальной констеляции факторов, обусловливающих процесс выгорания в каждом конкретном случае при разработке индивидуального плана терапевтических и коррекционных мероприятий для родителей, воспитывающих детей с ОВЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что в отличие от трудовых отношений, родительское выгорание не является прямой функцией длительности ухода за больным ребенком. Процесс родительского выгорания неравномерен, не имеет прямой зависимости от длительности заболевания ребенка. Выгорание следует рассматривать в контексте этапов биопсихосоциального развития ребенка. Обязанности родителей не являются стабильными во времени, поскольку с развитием ребенок приобретает новые навыки и расширяет собственные возможности. Кроме того, процесс выгорания опосредуется нормативными и не нормативными семейными кризисами, макросоциальными процессами (например, динамикой процессов стигматизации, успехами в лечении той или иной патологии).

В связи с этим, в ходе клинической работы особенно внимательно необходимо отслеживать наличие процесса выгорания у родителей в начале заболевания ребенка или в «острых точках» — новых этапах приспособления семьи к болезни. По мере накопления родителем знаний

и компетенций его энергетические и личностные затраты могут значительно снижаться за счет выработки более эффективных способов взаимодействия с микро- и макросоциальным окружением и компенсироваться принятием новых ролей и жизненных смыслов.

В качестве ограничений исследования следует отметить, что данные получены на основе самопрезентации родителей. Метод «снежного кома», с помощью которого осуществлялся сбор материала исследования, не позволяет выделить специфические мишени и рекомендации для конкретных нозологических групп в связи со значительной вариативностью диагнозов и широким спектром патологий развития у детей с ОВЗ, представленных в обследуемой выборке. Вместе с тем, проведенная работа дает возможность определить общие неспецифические трудности, с которыми сталкиваются родители детей с ОВЗ. По мере накопления базы данных и включения дополнительных методов исследования появится возможность выявлять значение индивидуально-психологических, в том числе ценностных и характерологических, а также микросоциальных факторов. Это, в свою очередь, позволит в первом приближении конкретизировать специфику трудностей при тех или иных конкретных видах нарушений.

Особо следует подчеркнуть, что данные исследования респондентов из интернет-сообществ позволяют разработать алгоритм для проведения коррекционной и профилактической работы в соответствующих образованиях. Понимание механизмов формирования процессов выгорания может являться важным в работе модераторов интернет-сообществ для лиц, осуществляющих опеку детей с ОВЗ. Поскольку процесс спонтанного объединения посредством социальных сетей в настоящее время представляется быстро развивающейся тенденцией современного общества, данное направление исследований обладает высоким потенциалом в плане теоретической и практической значимости.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» (протокол № ЭК-И-34/23 от от 18.05.2023). Все участники добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, 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.

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

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

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology (Protocol No. ЭК-И-34/23, 2023 May 18).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочаров В.В., Шишкова А.М. Эмоциональное выгорание у родственников, опекающих хронически больных: современные представления и перспективы исследования // Консультативная психология и психотерапия. 2021. Т. 29, № 1. С. 149–164. DOI: 10.17759/cpp.2021290109

2. Грабельникова У.К., Дорошева Е.А. Синдром эмоционального выгорания, особенности совладающего поведения и регуляции эмоций у матерей, воспитывающих ребенка с расстройством аутистического спектра // Reflexio. 2018. Т. 11, № 1. С. 5–18. DOI: 10.25205/2658-4506-2018-11-1-5-18

3. Кабанова А.А., Бочаров В.В. Эмоциональное выгорание матерей пациентов с различными видами химической аддикции // FORCIPE. 2021. Т. 4, № S1. С. 408–409.

4. Калиниченко О.В., Петрова Н.Г., Дембикова Е.В., Калинина С.А. Медико-социальные особенности детей, госпитализированных в центр медицинской и социальной реабилитации // Медицина и организация здравоохранения. 2017. Т. 2, № 2. С. 31–37.

5. Кмить К.В., Попов Ю.В., Бочаров В.В., Яковлева О.В. Опросник для оценки структуры и выраженности эмоционального выгорания у матерей подростков, больных шизофренией // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2018. № 4. С. 46–52. DOI: 10.31363/2313-7053-2018-4-46-52

6. Козырева О.А. Анализ дефиниции «Лицо с ограниченными возможностями здоровья» // The Newman in Foreign Policy. 2017. № 37. С. 148–151.

7. Костюченко Е.В., Романчук Л.Н. Связь тревожности и эмоционального выгорания матерей, воспитывающих детей с сердечно-сосудистой патологией // Семья и личность: проблемы взаимодействия. 2015. № 4. С. 42–47.

8. Макарова В.И. Проблема эмоционального выгорания у родителей, воспитывающих детей с инвалидностью // Сборник материалов: VII Всероссийская научно-практическая интернет-конференция: «Теория и практика дистанционного обучения учащихся и молодежи с ограниченными возможностями». Кемерово, 2021. С. 182–187.

9. Молчанова Л.Н., Чеканова А.В. Особенности взаимосвязи психического выгорания и социального интеллекта матерей, воспитывающих детей с нарушениями слуха // Перспективы науки и образования. 2019. Т. 39, № 3. С. 290–299. DOI: 10.32744/pse.2019.3.22

10. Пахомова М.А. Психологическое состояние родителей детей, находящихся на лечении в отделении реанимации // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 12. Психология. Социология. Педагогика. 2010. № 1. С. 169–175.

11. Пахомова М.А., Бочаров В.В. Особенности переживания матерей, дети которых находятся в реанимационном отделении после проведения плановых и внеплановых оперативных вмешательств // Педиатр. 2017. Т. 8, № S1. С. М252–М253

12. Первушина О.В. Киселева О.Н., Мурашова Т.А., Дорошева Е.А. Эмоциональное состояние родителей детей с расстройствами аутистического спектра // Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2021. № 1. С. 14–22.

13. Сергодеев В.А. Сетевые интернет-сообщества: сущность и социокультурные характеристики // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 1: Регионоведение: философия, история, социология, юриспруденция, политология, культурология. 2013. № 1. С. 132–137.

14. Черная Ю.С., Шишкова А.М., Бочаров В.В. Соотношение эмоционального выгорания и выраженности жалоб на психопатологическую симптоматику у матерей и отцов, воспитывающих детей с ограниченными возможностями здоровья // Материалы международной научно-практической конференции: «Зейгарниковские чтения. Диагностика и психологическая помощь в современной клинической психологии: проблема научных и этических оснований». Москва, 2020. С. 751–753.

15. Шишкова А.М., Бочаров В.В., Черная Ю.С. Оценка психометирческих показателей методики «Уровень эмоционального выгорания родственников» (родительско-детский вариант) // Сибирский психологический журнал. 2022. № 83. С. 141–165. DOI: 10.17223/17267080/83/8

16. Шишкова А.М., Бочаров В.В., Твердохлебова А.М., и др. Взаимосвязь психологического дистресса, базовых убеждений и восприятия семейных отношений у родственников, опекающих детей и взрослых, страдающих эпилепсией // Педиатр. 2022. Т. 13, № 4. С. 115–127. DOI 10.17816/PED134115-127

17. Bradshaw S., Bem D., Shaw K., et al. Improving health, wellbeing and parenting skills in parents of children with special health care needs and medical complexity — a scoping review. BMC Pediatr // 2019. Vol. 19, No. 1. ID 301. DOI: 10.1186/s12887-019-1648-7

18. Blanchard L.T., Gurka M.J., Blackman J.A. Emotional, developmental, and behavioral health of American children and their families: A Report from the 2003 national survey of children's health // Pediatrics. 2006. Vol. 117, No. 6. P. e1202–e1212. DOI: 10.1542/peds.2005-2606

19. Demirhan E., Içaˇgasioˇglu A., Eriman E.O., Tezel C.G. Burnout of primary caregivers of children with cerebral palsy // Nobel Med. 2011. Vol. 7, No. 3. P. 22–27.

20. Durtschi J.A., Soloski K.L., Kimmes J. The dyadic effects of supportive coparenting and parental stress on relationship quality across the transition to parenthood // J Marital Fam Ther. 2017. Vol. 43, No. 2. P. 308–321. DOI: 10.1111/jmft.12194

21. Gérain P., Zech E. Does informal caregiving lead to parental burnout? Comparing parents having (or not) children with mental and physical issues // Front Psychol. 2018. Vol. 9. ID 884. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00884

22. Gérain P., Zech E. Informal caregiver burnout? Development of a theoretical framework to understand the impact of caregiving // Front Psychol. 2019. Vol. 10. ID 1748. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.01748

23. Le Vigouroux S., Scola C. Differences in parental burnout: influence of demographic factors and personality of parents and children // Front Psychol. 2018. Vol. 9. ID 887. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00887

24. Lindström C., Aman J., Norberg A.L. Parental burnout in relation to sociodemographic, psychosocial and personality factors as well as disease duration and glycaemic control in children with Type 1 diabetes mellitus // Acta Paediatr. 2011. Vol. 100, No. 7. P. 1011–1017. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02198.x

25. Norberg A., Mellgren K., Winiarski J., Forinder U. Relationship between problems related to child late effects and parent burnout after pediatric hematopoietic stem cell transplantation // Pediatr Transplant. 2014. Vol. 18, No. 3. P. 302–309. DOI: 10.1111/petr.12228

26. Mikolajczak M., Brianda M.E., Avalosse H., Roskam I. Consequences of parental burnout: its specific effect on child neglect and violence // Child Abuse Negl. 2018. Vol. 80. P. 134–155. DOI: 10.1016/j.chiabu.2018.03.025

27. Mikolajczak M., Gross J.J., Stinglhamber F., et al. Is parental burnout distinct from job burnout and depressive symptoms? // Clin Psychol Sci. 2020. Vol. 8, No. 4. P. 673–689. DOI: 10.1177/2167702620917447

28. Mikolajczak M., Raes M.-E., Avalosse H., Roskam I. Exhausted parents: sociodemographic, child-related, parent-related, parenting and family-functioning correlates of parental burnout // J Child Fam Stud. 2017. Vol. 27. P. 602–614. DOI: 10.1007/s10826-017-0892-4

29. Mikolajczak M., Roskam I.A Theoretical and clinical framework for parental burnout: the balance between risks and resources (BR2) // Front Psychol. 2018. Vol. 9. ID 886. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00886

30. Sekułowicz M., Kwiatkowski P., Manor-Binyamini I., et al. The effect of personality, disability, and family functioning on burnout among mothers of children with autism: A path analysis // Int J Environ Res Public Health. 2022. Vol. 19, No. 3. ID 1187. DOI: 10.3390/ijerph19031187

31. Sorkkila M., Aunola K. Risk factors for parental burnout among finnish parents: the role of socially prescribed perfectionism // J Child Fam Stud. 2020. Vol. 29, No. 3. P. 648–659. DOI: 10.1007/s10826-019-01607-1

32. Vinayak S., Dhanoa S.K. Relationship of parental burnout with parental stress and personality among parents of neonates with hyperbilirubinemia // Int J Indian Psychol. 2017. Vol. 4, No. 2. P. 102–111. DOI: 10.25215/0402.112

REFERENCES

1. Bocharov VV, Shishkova AM. The burnout of informal caregivers: contemporary perceptions and research perspectives. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2021;29(1):149–164. DOI: 10.17759/cpp.2021290109

2. Grabelnikova UK, Dorosheva EA. Emotional burnout, specific of coping strategies and emotional regulation in the mothers of children with autism spectrum disorders. *Reflexio*. 2018;11(1):5–18. DOI: 10.25205/2658-4506-2018-11-1-5-18

3. Kabanova AA, Bocharov VV. Emotional burnout of mothers of patients with different types of chemical addiction. *FORCIPE*. 2021;4(S1):408–409.

4. Kalinichenko OV, Petrova NG, Dembikova EV, Kalinina SA. Medical and social characteristics of children hospitalized in the center of medical and social rehabilitation. *Medicine and health care organization*. 2017;2(2):31–37.

5. Kmit KV, Popov YV, Bocharov VV, Yakovleva OV. The questionnaire designed to measure structure and severity of emotional burnout among mothers of adolescents with schizophrenia. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2018;(4):46–52. DOI: 10.31363/2313-7053-2018-4-46-52

6. Kozyreva OA. Analyzing the definition of "Person with disabilities". *The Newman in Foreign Policy*. 2017;(37):148–151.

7. Kostyuchenko EV, Romanchuk LN. Relation of anxiety and emotional burnout of mothers bringing up children with cardiovascular pathology. *Family and personality: problems of interaction*. 2015;(4):42–47.

8. Makarova VI. The problem of emotional burnout in parents bringing up children with disabilities. Proceeding of the VII All-Russian science and practice internet-conferences: "*Theory and practice of distance learning for students and youth with disabilities*". Kemerovo, 2021. P. 182–187.

9. Molchanova LN, Chekanova AV. Peculiarities of the relationship of mental burnout and social intelligence of mothers in the upbringing of hearing-impaired children. *Perspectives of Science and Education*. 2019;39(3):290–299. DOI: 10.32744/pse.2019.3.22

10. Pakhomova MA. Psychological state of parents of children under treatment in the intensive care unit. *Bulletin of SPU. Series 12. Psychology. Sociology. Pedagogy*. 2010;(1):169–175. (In Russ.)

11. Pakhomova MA, Bocharov VV. Features of mothers' experiences of mothers whose children are in the intensive care unit after planned and unplanned surgical interventions. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(S1):M252–M253

12. Pervushina ON, Kiseleva OV, Murashova TA, Doroshevaa E. Emotional state of parents of children with autism spectrum disorders (ASD). *Mental Health of Children and Adolescent*. 2021;(1):14–22.

13. Sergodeev VA. Network Internet communitye: essence and sociocultural characteristics. *The Bulletin of Adyghe State University: Internet Scientific Journal. Series 1: Regional studies: Philosophy, history, sociology, law, political science, cultural studies*. 2013;(1):132–137.

14. Chernaya YuS, Shishkova AM, Bocharov BB. Correlation of emotional burnout and severity of complaints of psychopathological symptomatology in mothers and fathers raising children with disabilities. Proceeding of the International science and practice conferences: "*Zeigarnikov readings. Diagnosis and psychological help in modern clinical psychology: the problem of scientific and ethical foundations*". Moscow, 2020. P. 751–753.

15. Shishkova AM, Bocharov VV, Chernaya YuS. Evaluation of psychometric properties of "Level of parental emotional burnout". *Siberian Journal of Psychology*. 2022;(83):141–165. DOI: 10.17223/17267080/83/8

16. Shishkova AM, Bocharov VV, Tverdokhlebova AM, et al. Interrelationship of psychological distress, basic beliefs and perceptions of family relationships in informal caregivers of children and adults with epilepsy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(4):115–127. DOI 10.17816/PED134115-127

17. Bradshaw S, Bem D, Shaw K, et al. Improving health, wellbeing and parenting skills in parents of children with special health care needs and medical complexity — a scoping review. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):301. DOI: 10.1186/s12887-019-1648-7

18. Blanchard LT, Gurka MJ, Blackman JA. Emotional, developmental, and behavioral health of American children and their families: A Report from the 2003 national survey of children's health. *Pediatrics*. 2006;117(6):e1202–e1212. DOI: 10.1542/peds.2005-2606

19. Demirhan E, Içaˇgasioˇglu A, Eriman EO, Tezel CG. Burnout of primary caregivers of children with cerebral palsy. *Nobel Med*. 2011;7(3):22–27.

20. Durtschi JA, Soloski KL, Kimmes J. The dyadic effects of supportive coparenting and parental stress on relationship quality across the transition to parenthood. *J Marital Fam Ther*. 2017;43(2):308–321. DOI: 10.1111/jmft.12194

21. Gérain P, Zech E. Does informal caregiving lead to parental burnout? Comparing parents having (or not) children with mental and physical issues. *Front Psychol*. 2018;9:884. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00884

22. Gérain P, Zech E. Informal caregiver burnout? Development of a theoretical framework to understand the impact of caregiving. *Front Psychol*. 2019;10:1748. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.01748

23. Le Vigouroux S, Scola C. Differences in parental burnout: influence of demographic factors and personality of parents and children. *Front Psychol*. 2018;9:887. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00887

24. Lindström C, Aman J, Norberg AL. Parental burnout in relation to sociodemographic, psychosocial and personality factors as well as disease duration and glycaemic control in children with Type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr*. 2011;100(7):1011–1017. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02198.x

25. Norberg A, Mellgren K, Winiarski J, Forinder U. Relationship between problems related to child late effects and parent burnout after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2014;18(3):302–309. DOI: 10.1111/petr.12228

26. Mikolajczak M, Brianda ME, Avalosse H, Roskam I. Consequences of parental burnout: its specific effect on child neglect and violence. *Child Abuse Negl*. 2018;80:134–155. DOI: 10.1016/j.chiabu.2018.03.025

27. Mikolajczak M, Gross JJ, Stinglhamber F., et al. Is parental burnout distinct from job burnout and depressive symptoms? *Clin Psychol Sci*. 2020;8(4):673–689. DOI: 10.1177/2167702620917447

28. Mikolajczak M, Raes M-E, Avalosse H, Roskam I. Exhausted parents: sociodemographic, child-related, parent-related, parenting and family-functioning correlates of parental burnout. *J Child Fam Stud*. 2017;27:602–614. DOI: 10.1007/s10826-017-0892-4

29. Mikolajczak M, Roskam IA. Theoretical and clinical framework for parental burnout: the balance between risks and resources (BR2). *Front Psychol*. 2018;9:886. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00886

30. Sekułowicz M, Kwiatkowski P, Manor-Binyamini I, et al. The effect of personality, disability, and family functioning on burnout among mothers of children with autism: A path analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1187. DOI: 10.3390/ijerph19031187
31. Sorkkila M, Aunola K. Risk factors for parental burnout among finnish parents: the role of socially prescribed perfectionism. *J Child Fam Stud*. 2020;29(3):648–659. DOI: 10.1007/s10826-019-01607-1
32. Vinayak S, Dhanoa SK. Relationship of parental burnout with parental stress and personality among parents of neonates with hyperbilirubinemia. *Int J Indian Psychol*. 2017;4(2):102–111. DOI: 10.25215/0402.112

ОБ АВТОРАХ

***Александра Михайловна Шишкова,** канд. психол. наук, ст. научн. сотр., лаборатория клинической психологии и психодиагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; адрес: Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; ORCID: 0000-0001-9707-138X; eLibrary SPIN: 4493-1497; e-mail: shishaspb@mail.ru

Виктор Викторович Бочаров, канд. психол. наук, заведующий кафедрой клинической психологии факультета клинической психологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0874-4576; eLibrary SPIN: 2199-6745; e-mail: bochvikvik@gmail.com

Юлия Сергеевна Черная, мл. научн. сотр., лаборатория клинической психологии и психодиагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2646-2145; SPIN-код 1882-2935; e-mail: psiheja13@mail.ru

Александр Владимирович Шашков, канд. пед. наук, доцент кафедры психологии и дефектологии, ФГБОУ ВО «Сочинский государственный университет», Сочи, Россия; ORCID: 0000-0002-3705-2010; eLibrary SPIN: 3507-5583; e-mail: vh109g@gmail.com

Иван Васильевич Порфирьев, аспирант, лаборатория инклюзивного образования, ГАОУ ВО МГПУ «Институт специального образования и психологии», Москва, Россия; ORCID: 0009-0003-4708-3878; eLibrary SPIN: 8700-0758; e-mail: porfiriev@yandex.ru

Александр Геннадьевич Титов, ст. преподаватель, кафедра общей и прикладной психологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-8790-5146; eLibrary SPIN: 6832-8865; e-mail: darnuser@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Alexandra M. Shishkova,** PhD, Senior Researcher, Laboratory of clinical psychology and psychodiagnostics, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology; address: 3 Bekhtereva st., Saint Petersburg, 192019, Russia; ORCID: 0000-0001-9707-138X; eLibrary SPIN: 4493-1497; e-mail: shishaspb@mail.ru

Viktor V. Bocharov, PhD, Head, Department of Clinical Psychology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0874-4576; eLibrary SPIN: 2199-6745; e-mail: bochvikvik@gmail.com

Yulia S. Chernaya, Junior Researcher, Laboratory of clinical psychology and psychodiagnostics, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2646-2145; SPIN-код 1882-2935; e-mail: psiheja13@mail.ru

Alexander V. Shashkov, PhD, Associate Professor, Department of Psychology and Defectology, Sochi State University, Sochi, Russia; ORCID: 0000-0002-3705-2010; eLibrary SPIN: 3507-5583; e-mail: vh109g@gmail.com

Ivan V. Porfirev, Postgraduate Student, Laboratory of Inclusive Education, Moscow City University, Institute of Special Education and Psychology, Moscow, Russia; ORCID: 0009-0003-4708-3878; eLibrary SPIN: 8700-0758; e-mail: porfiriev@yandex.ru

Alexandr G. Titov, Senior Lecturer, Department of General and Applied Psychology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-8790-5146; eLibrary SPIN: 6832-8865; e-mail: darnuser@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЭКО • ВЕКТОР

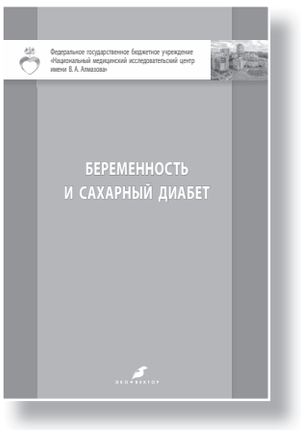
Эти книги и учебные пособия, выпущенные ООО «Эко-Вектор», можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, помещение 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com. https://www.eco-vector.com/books



Витамин D и здоровье женщины (2021)

Под редакцией И. Е. Зазерской

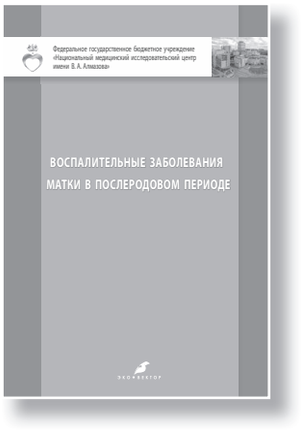
В монографии представлены наиболее актуальные сведения о витамине D и его роли для здоровья женщины. Книга разработана рабочей группой, в состав которой вошли акушеры-гинекологи, эндокринологи, педиатры, кардиологи, репродуктологи, онкологи, что позволило шире осветить роль витамина D в профилактике заболеваний в разные периоды жизни женщины. Методы фармакологической коррекции дефицита и недостаточности витамин D, описанные в издании, соответствуют современным отечественным и зарубежным рекомендациям. Руководствуясь алгоритмами диагностики и лечения гиповитаминоза D, рассмотренными в монографии, врачи смогут своевременно и качественно оказать помощь пациентам.



О. А. Беттихер, И. Е. Зазерская, П. В. Попова, Н. А. Осипова, А. А. Соколова

Беременность и сахарный диабет (2021)

В учебном пособии рассмотрены избранные аспекты этиологии и патогенеза нарушений углеводного обмена при беременности, особенности диагностики данных нарушений вне и во время беременности, подготовки к беременности, принципы ведения пациенток с различными типами сахарного диабета при беременности, а также родоразрешения и послеродового наблюдения. Освещены основные аспекты профилактики развития осложнений беременности, а также отдаленных неблагоприятных исходов для матери и будущего ребенка.



Т. В. Батракова, И. Е. Зазерская, Ю. В. Долго-Сабурова, Н. А. Осипова, К. А. Загородникова, Э. Д. Хаджиева

Воспалительные заболевания матки (2021)

В учебно-методическом пособии рассмотрены современные факторы риска, аспекты этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний матки, их классификация, а также современные тенденции течения послеродового эндометрита как начальной формы послеродовых гнойно-септических осложнений, диагностика и принципы терапии. Рекомендовано студентам IV и VI курсов медицинских вузов.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626013
Научная статья

Взаимосвязь перфекционизма и эмпатии у врачей-ординаторов психиатрического и неврологического профилей

М.В. Билецкая

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Актуальность исследования объясняется ролью эмпатии в профессиональной деятельности врача, ее влиянием на эффективность взаимодействия с пациентом и результаты лечения, а также большой распространенностью и ростом показателей перфекционизма.

Цель — изучение взаимосвязи показателей перфекционизма и эмпатии у врачей-ординаторов психиатрического и неврологического профилей.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие врачи-ординаторы (n = 100) по специальностям «психиатрия» и «неврология» в возрасте от 22 до 29 лет. Использовались трехфакторный опросник перфекционизма Н.Г. Гаранян, А.Б. Холмогоровой и многофакторный опросник эмпатии М. Дэвиса в адаптации Н.А. Будаговской, С.В. Дубровской, Т.Д. Карягиной. Респонденты были разделены на группы: с высоким (n = 37), средним (n = 33) и низким (n = 30) уровнем перфекционизма.

Результаты. Для врачей-ординаторов с высоким уровнем перфекционизма характерна бóльшая выраженность личного дистресса по сравнению с респондентами с низким (p < 0,001) и средним (p < 0,01) уровнем, а также взаимосвязь между: перфекционизмом и эмпатической заботой (p < 0,05); социально предписываемым перфекционизмом и личным дистрессом (p < 0,05), сопереживанием (p < 0,05), эмпатической заботой (p < 0,05); перфекционистским когнитивным стилем и личным дистрессом (p < 0,01). У врачей-ординаторов со средним уровнем перфекционизма Я-адресованный перфекционизм взаимосвязан с децентрацией (p < 0,05). У врачей-ординаторов с низким уровнем перфекционизма обнаружены обратные корреляции общего (p < 0,01) и Я-адресованного перфекционизма (p < 0,05) с децентрацией и прямая — между социально предписываемым перфекционизмом и личным дистрессом (p < 0,01).

Заключение. Полученные результаты позволяют выделить в качестве мишеней психологической коррекции социально предписываемый перфекционизм и перфекционистский когнитивный стиль, которые взаимосвязаны с личным дистрессом.

Ключевые слова: перфекционизм; эмпатия; врачи-ординаторы.

Как цитировать

Билецкая М.В. Взаимосвязь перфекционизма и эмпатии у врачей-ординаторов психиатрического и неврологического профилей // Педиатр. 2023. Т. 14. № 5. С. 107–114. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626013

Рукопись получена: 11.09.2023 **Рукопись одобрена:** 23.10.2023 **Опубликована:** 31.10.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626013
Research Article

Associations between perfectionism and empathy in psychiatry and neurology residents

Mariya V. Biletskaya

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Empathy is considered a key element in doctor-patient relationship that may positively influence communication and outcomes. However, the correlation of empathy with perfectionism, which prevalence and rates among students are increasing, remains understudied.

AIM: The aim is to study the associations between perfectionism and empathy in psychiatry and neurology residents.

MATERIALS AND METHODS: Psychiatry and neurology residents (n = 100) aged 22–29 filled out the following validated instruments: "Three-Factor Perfectionism Inventory" (N.G. Garanyan, et al.) and "The Interpersonal Reactivity Index (IRI)" (M. Davis). The sample was divided into three groups with high (n = 37), medium (n = 33) and low (n = 30) levels of perfectionism.

RESULTS: Residents with high level of perfectionism have higher level of personal distress ($p < 0.01$). In this group were also observed significant positive associations between general level of perfectionism and empathic concern ($p < 0.05$); socially prescribed perfectionism and personal distress ($p < 0.05$), fantasy ($p < 0.05$), empathic concern ($p < 0.05$); perfectionistic cognitive style and personal distress ($p < 0.01$). In residents with medium level of perfectionism a positive correlation exists between self-oriented perfectionism and perspective taking ($p < 0.05$). In residents with low level of perfectionism perspective taking negatively correlated with general level of perfectionism ($p < 0.01$) and self-oriented perfectionism ($p < 0.05$); a positive correlation exists between socially prescribed perfectionism and personal distress ($p < 0.01$).

CONCLUSIONS: These findings allow to identify socially prescribed perfectionism and perfectionistic cognitive style, that associated with personal distress, as targets of psychological correction.

Keywords: perfectionism; empathy; medical residents.

To cite this article
Biletskaya MV. Associations between perfectionism and empathy in psychiatry and neurology residents. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(5):107–114. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626013

Received: 11.09.2023 **Accepted:** 23.10.2023 **Published:** 31.10.2023

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одно из приоритетных направлений развития системы здравоохранения — повышение удовлетворенности населения качеством медицинской помощи, в связи с чем подготовка кадров ведется с учетом пациент-ориентированной модели общения врача с пациентом при оказании медицинской помощи, причем большое внимание уделяется развитию навыков общения, установлению и поддержанию контакта, выстраиванию доверительных взаимоотношений с пациентом, от которых во многом зависят комплаенс и эффективность лечения [4, 6]. В ряде работ продемонстрировано, что на качество контакта врача и пациента и эффективность общения оказывают влияние также индивидуально-психологические характеристики специалиста, среди которых в качестве центрального профессионально важного качества выделяют эмпатию [4, 8, 14, 17, 18].

Большинство современных исследований свидетельствует о влиянии эмпатии на эффективность взаимодействия в диаде «врач – пациент» и, соответственно, на результаты лечения, но также о наличии связи между эмпатией и профессиональным выгоранием и депрессией, причем мнения различных исследователей расходятся относительно направленности обнаруженных взаимосвязей [4, 10, 12, 14, 15, 17, 18, 22, 23]. При этом проблема эмпатии в профессиональной медицинской деятельности остается недостаточно изученной в части влияния ее уровня на психоэмоциональное состояние врача и связи с другими индивидуально-психологическими характеристиками. В частности, крайне немногочисленны работы, посвященные изучению эмпатии в связи с перфекционизмом, рост показателей и распространенность которого наблюдается в российской студенческой популяции [9]. Так, было обнаружено только одно современное зарубежное исследование, результаты которого продемонстрировали связь неадаптивного перфекционизма с меньшей эмпатией у студентов-медиков [18]. Кроме того, существуют сведения, указывающие на его связь с аффективными и поведенческими расстройствами, суицидальными рисками и развитием профессионального выгорания у врачей и студентов-медиков [1, 3, 7, 9, 11, 13, 16, 20, 21].

Особый интерес в контексте обозначенной проблемы представляют врачи-ординаторы в связи с большей подверженностью молодых врачей риску развития профессионального выгорания и возможностью осуществления ранней психопрофилактики [19]. Врачи-ординаторы, не обладающие большим профессиональным опытом, оказывают медицинскую помощь на профильных отделениях и сталкиваются со значительными физическими и психическими нагрузками, переживаниями пациентов. Будущие психиатры и неврологи могут испытывать также трудности, связанные со спецификой пациентов, имеющих психиатрические и неврологические заболевания (болезненные изменения личности и поведенческие нарушения, часто невозможность полного излечения, трудности в установлении контакта и коммуникативные препятствия в связи с состоянием пациента).

С точки зрения авторов данного исследования, перфекционизм и эмпатию наиболее актуально изучать с позиции многофакторного подхода, при котором рассматриваются различные связанные параметры, относящиеся к одному психологическому феномену. Так, согласно использованным в данном исследовании психодиагностическим методам, перфекционизм включает перфекционистский когнитивный стиль, социально предписываемый и Я-адресованный перфекционизм, а структура эмпатии представлена децентрацией (тенденцией восприятия, понимания, учета, принятия в расчет точки зрения, опыта другого человека), сопереживанием (тенденцией к воображаемому перенесению себя в чувства и действия вымышленных героев), эмпатической заботой (чувствами симпатии и сочувствия к несчастьям других, жалости, желания помочь), личным дистрессом (направленными на себя чувствами тревоги и дискомфорта, возникающими в напряженном межличностном взаимодействии, при наблюдении переживаний других людей) [2, 3, 5].

Цель исследования — изучение взаимосвязи показателей перфекционизма и эмпатии у врачей-ординаторов психиатрического и неврологического профилей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выборку исследования составили 100 врачей-ординаторов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России первого (54 %) и второго (46 %) года обучения, из них: 58 женщин и 42 мужчины в возрасте от 22 до 29 лет — средний возраст (*M*) = 25 лет; среднеквадратическое отклонение (*SD*) = 1,3 года. По психиатрическому профилю проходят подготовку 59 (63 % женщин и 37 % мужчин) человек, 41 (51 % женщин и 49 % мужчин) — по неврологии. После объяснения целей исследования и получения информированного согласия, респондентам было предложено на основаниях анонимности и добровольности заполнить анкету участника и комплекс психодиагностических методик:

1. Трехфакторный опросник перфекционизма Н.Г. Гаранян, А.Б. Холмогоровой применяется для выявления перфекционизма и определения его структуры. Опросник включает 18 пунктов, которые оценивают: 1) озабоченность оценками со стороны других людей при неблагоприятных сравнениях с ними (социально предписываемый перфекционизм); 2) высокие стандарты и требования к себе (Я-адресованный перфекционизм); 3) негативное селектирование и фиксация на собственном несовершенстве (перфекционистский когнитивный стиль). Суммарный балл отражает общую выраженность признака, его средние значения составляют, согласно данным валидизации, от 29 до 43 баллов [3].

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626013

2. Многофакторный опросник эмпатии М. Дэвиса в адаптации Н.А. Будаговской, С.В. Дубровской, Т.Д. Карягиной — метод диагностики эмпатии как набора конструктов, имеющих отношение к реагированию на состояние другого человека. Опросник содержит 28 утверждений, измеряющих: 1) децентрацию (Perspective Taking); 2) сопереживание (Fantasy); 3) эмпатическую заботу (Empathic Concern), 4) личный дистресс (Personal Distress) [2, 5].

Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни и корреляционного анализа Спирмена (SPSS-26).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании оценки общей выраженности перфекционизма респонденты были разделены на три группы: с низким (П1), средним (П2) и высоким (П3) уровнем. Распределение респондентов и сравнительный анализ изучаемых параметров представлены в табл. 1.

Обнаружены статистически значимые различия по шкалам «Озабоченность оценками со стороны других» и «Негативное селектирование» между всеми выделенными группами ($p < 0,001$), а также по шкале «Высокие стандарты» — между П1 и П3 ($p < 0,05$). Результаты по шкале «Личный дистресс» значимо отличаются у П3 по сравнению с П1 ($p < 0,001$) и П2 ($p < 0,01$).

Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 2–4.

В группе с низким уровнем перфекционизма «Децентрация» обратно коррелирует с общей выраженностью перфекционизма ($p < 0,01$) и шкалой «Высокие стандарты» ($p < 0,05$), а также наиболее сильную прямую корреляцию продемонстрировали «Личный дистресс» и «Озабоченность оценками со стороны других» ($p < 0,01$).

В группе со средним уровнем перфекционизма выявлена корреляция между шкалами «Децентрация» и «Высокие стандарты» ($p < 0,05$) (табл. 3)

У респондентов с выраженным перфекционизмом «Озабоченность оценками со стороны других» взаимосвязана со шкалами «Сопереживание», «Эмпатическая забота» и «Личный дистресс» ($p < 0,05$). «Эмпатическая забота» также коррелирует с общей выраженностью перфекционизма ($p < 0,05$), а «Личный дистресс» взаимосвязан со шкалой «Негативное селектирование» ($p < 0,01$) (табл. 4).

Таблица 1. Перфекционизм и эмпатия у врачей-ординаторов с разным уровнем перфекционизма
Table 1. Perfectionism and empathy in medical residents with different level of perfectionism

Показатель / Factor		П1 / Р1 ($n = 30$)	П2 / Р2 ($n = 33$)	П3 / Р3 ($n = 37$)
Общая выраженность перфекционизма / General perfectionism level	*M*	21,05	35,3[1]	53,15[2, 3]
	SD	4,57	4,8	7,44
Озабоченность оценками со стороны других / Socially prescribed perfectionism	*M*	5,15	13,39[1]	21,85[2, 3]
	SD	3,91	4,24	3,62
Высокие стандарты / Self-oriented perfectionism	*M*	11,6	12,43	14,15[2*]
	SD	3,97	3,31	4,16
Негативное селектирование / Perfectionistic cognitive style	*M*	4,3	9,48[1]	17,15[2, 3]
	SD	2,49	3,51	3,61
Децентрация / Perspective taking	*M*	20,8	18,57	18,26
	SD	4,14	4,27	4,81
Сопереживание / Fantasy	*M*	17,7	16,09	18,15
	SD	4,7	5,58	6,63
Эмпатическая забота / Empathic concern	*M*	19,1	17,17	18,19
	SD	3,88	4,56	3,88
Личный дистресс / Personal distress	*M*	9,7	11,74	15,93[2, 3**]
	SD	4,74	4,2	4,68

Примечание. *M* — среднее значение; *SD* — стандартное отклонение; [1] различия между П1 и П2 статистически достоверны, $p < 0,001$; [2] различия между П1 и П3 статистически достоверны, $p < 0,001$; [2*] различия между П1 и П3 статистически достоверны, $p < 0,05$; [3]различия между П2 и П3 статистически достоверны, $p < 0,001$; [3**] различия между П2 и П3 статистически достоверны, $p < 0,01$.
Note. *M* — mean; *SD* — standard deviation; [1] statistically significant difference between P1 and P2, $p < 0.001$; [2] statistically significant difference between P1 и P3, $p < 0.001$; [2*] statistically significant difference between P1 и P3, $p < 0.05$; [3] statistically significant difference between P2 и P3, $p < 0.001$; [3**] statistically significant difference between P2 и P3, $p < 0.01$.

Таблица 2. Корреляции показателей многофакторного опросника эмпатии М. Дэвиса и трехфакторного опросника перфекционизма у врачей-ординаторов с низким уровнем перфекционизма (*n* = 30)
Table 2. Correlation between factors of Interpersonal Reactivity Index и Three-Factor Perfectionism Inventory in medical residents with low level of perfectionism (*n* = 30)

Шкала / Factors	Общая выраженность перфекционизма / General perfectionism level	Озабоченность оценками со стороны других / Socially prescribed perfectionism	Высокие стандарты / Self-oriented perfectionism	Негативное селектирование / Perfectionistic cognitive style
Децентрация / Perspective taking	–0,642**	–0,252	–0,533*	–0,069
Сопереживание / Fantasy	–0,17	0,112	–0,439	0,167
Эмпатическая забота / Empathic concern	–0,234	0,028	–0,177	–0,150
Личный дистресс / Personal distress	0,410	0,767**	–0,417	0,279

Примечание. *$p < 0,05$; **$p < 0,01$. *Note*. *$p < 0.05$; **$p < 0.01$.

Таблица 3. Корреляции показателей многофакторного опросника эмпатии М. Дэвиса и трехфакторного опросника перфекционизма у врачей-ординаторов со средним уровнем перфекционизма (*n* = 33)
Table 3. Correlation between factors of Interpersonal Reactivity Index и Three-Factor Perfectionism Inventory in medical residents with medium level of perfectionism (*n* = 33)

Шкала / Factors	Общая выраженность перфекционизма / General perfectionism level	Озабоченность оценками со стороны других / Socially prescribed perfectionism	Высокие стандарты / Self-oriented perfectionism	Негативное селектирование / Perfectionistic cognitive style
Децентрация / Perspective taking	0,046	–0,146	0,414*	–0,154
Сопереживание / Fantasy	–0,095	0,187	–0,288	–0,035
Эмпатическая забота / Empathic concern	–0,330	–0,237	0,319	–0,403
Личный дистресс / Personal distress	0,318	0,290	–0,343	0,403

Примечание. *$p < 0,05$. *Note*. *$p < 0.05$.

Таблица 4. Корреляции показателей многофакторного опросника эмпатии М. Дэвиса и трехфакторного опросника перфекционизма у врачей-ординаторов с высоким уровнем перфекционизма (*n* = 37)
Table 4. Correlation between factors of Interpersonal Reactivity Index и Three-Factor Perfectionism Inventory in medical residents with high level of perfectionism (*n* = 37)

Шкала / Factors	Общая выраженность перфекционизма / General perfectionism level	Озабоченность оценками со стороны других / Socially prescribed perfectionism	Высокие стандарты / Self-oriented perfectionism	Негативное селектирование / Perfectionistic cognitive style
Децентрация / Perspective taking	0,104	0,302	0,011	–0,094
Сопереживание / Fantasy	0,298	0,414*	0,143	0,139
Эмпатическая забота / Empathic concern	0,451*	0,470*	0,159	0,310
Личный дистресс / Personal distress	0,241	0,399*	–0,172	0,499**

Примечание. *$p < 0,05$; **$p < 0,01$. *Note*. *$p < 0.05$; **$p < 0.01$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные сравнительного анализа позволяют выдвинуть предположение об общей склонности молодых врачей к самокритике и предъявлению повышенных требований к себе и результатам своей деятельности, поскольку достоверные отличия по Я-адресованному перфекционизму были выявлены только между группами с высокой и низкой степенью перфекционизма, а его показатель в группах с низкой и средней степенью составляет бóльшую долю общей выраженности перфекционизма.

Анализ полученных взаимосвязей может говорить о том, что молодые специалисты со средним уровнем перфекционизма, предъявляющие высокие требования к себе и стремящиеся к совершенству, обладают большей способностью к представлению себя на месте пациента, учету его позиции и точки зрения, а также принятию во внимание опыта коллег, что в целом может представляться как адаптивный вариант стремления к профессиональному самосовершенствованию и развитию необходимых эмпатических качеств.

Напротив, характер взаимосвязей в группе с низким уровнем перфекционизма формирует психологический портрет молодого врача, у которого усиление критического отношения к самому себе связано с меньшей способностью к эмпатическому пониманию пациентов и принятию в расчет точки зрения и опыта коллег, а усиление страха негативной оценки со стороны окружающих и стремления соответствовать их стандартам и ожиданиям связаны с тревогой при взаимодействии с пациентами и наблюдении их переживаний.

Для молодых специалистов с выраженными перфекционистскими установками более характерно испытывать тревогу и дискомфорт в напряженном межличностном взаимодействии и при наблюдении переживаний других людей, что может говорить об их подверженности развитию негативных психоэмоциональных состояний при эмпатийном взаимодействии с пациентом. Анализ выявленных в данной группе взаимосвязей продемонстрировал, что такого рода негативные переживания, а также тенденции к воображаемому перенесению себя в чувства другого, сочувствующему отношению к ним и желанию помочь связаны с социально предписываемым перфекционизмом. Подобная взаимосвязь может указывать на то, что молодые специалисты, испытывающие значительное влияние реальных или воспринимаемых ими требований, стандартов и ожиданий, предъявляемых к ним со стороны окружающих, в большей мере стремятся к проявлению в профессиональной деятельности эмпатии, при этом реальное столкновение со страданиями пациентов вызывает у них тревогу и дискомфорт, усиление которых связано также с большей выраженностью перфекционистского когнитивного стиля, проявляющегося в дихотомической оценке результата деятельности и селектировании информации о собственных неудачах.

ВЫВОДЫ

1. Для врачей-ординаторов психиатрического и неврологического профилей с высоким уровнем перфекционизма характерна большая выраженность тревоги и дискомфорта в напряженном межличностном взаимодействии и при наблюдении переживаний других людей. Эмпатические способности сопереживания, сочувствия и стремления помочь возрастают у ординаторов-перфекционистов по мере повышения значимости для них социальной оценки, при этом чем большую значимость обретают требования и оценка окружающих и чем более они склонны акцентировать внимание на своих неудачах, тем более выражен дистресс, переживаемый ординаторами при взаимодействии с пациентами.

2. У врачей-ординаторов с низким уровнем перфекционизма по мере повышения самокритики и требований к результатам своей деятельности снижается склонность учитывать точку зрения других людей, а при усилении стремления соответствовать социальным стандартам возрастает эмпатически обусловленный дистресс.

3. У врачей-ординаторов со средним уровнем перфекционизма стремление соответствовать высоким стандартам собственной деятельности связано со склонностью учитывать позицию и точку зрения других людей, что представляется среди полученных результатов наиболее адаптивным вариантом для профессионально-личностного становления начинающего специалиста.

Таким образом, у врачей-ординаторов существует взаимосвязь показателей перфекционизма и эмпатии, причем характер взаимосвязей отличается в зависимости от степени перфекционизма. Наиболее адаптивным образом эмпатические способности ординаторов взаимосвязаны с показателями перфекционизма при средней его выраженности.

Полученные результаты могут быть использованы в различных формах подготовки молодых врачей к осуществлению профессиональной деятельности. С целью развития профессионально значимых личностных качеств будущих специалистов и предотвращения у них негативных психоэмоциональных состояний в процессе деятельности, может быть рекомендован учет выраженности у них перфекционистских установок, а также психопрофилактическая и психокоррекционная работа с социально предписываемым перфекционизмом и перфекционистским когнитивным стилем.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Автор внес существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (протокол № 4/1 от 20.04.2020). Все участники добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, author 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.

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

Competing interests. The author declares that she has no competing interests.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Protocol No. 4/1, 2020 Apr 20).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверин В.А. Психология личности. Санкт-Петербург: Издательство Михайлова В.А., 1999. 89 с.

2. Будаговская Н.А., Дубровская С.В., Карягина Т.Д. Адаптация многофакторного опросника эмпатии М. Дэвиса // Консультативная психология и психотерапия. 2013. Т. 21, № 1. С. 202–227.

3. Гаранян Н.Г., Холмогорова А.Б., Юдеева Т.Ю. Факторная структура и психометрические показатели опросника перфекционизма: разработка трехфакторной версии // Консультативная психология и психотерапия. 2018. Т. 26, № 3. С. 8–32. DOI: 10.17759/cpp.2018260302

4. Дьяченко Е.В., Самойленко Н.В. Пациент-ориентированная медицинская консультация. Образ пациента у врача: какой он и как влияет на эффективность взаимодействия при оказании помощи // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2020. Т. 11, № 1. С. 42–50. DOI: 10.24411/2220-8453-2020-11002

5. Карягина Т.Д., Кухтова Н.В. Тест эмпатии М. Дэвиса: содержательная валидность и адаптация в межкультурном контексте // Консультативная психология и психотерапия. 2016. Т. 24, № 4. С. 33–61. DOI: 10.17759/cpp.2016240403

6. Каурова Т.В., Микиртичан Г.Л. Портрет современного детского врача-дерматолога. Опыт социологического исследования // Медицина и организация здравоохранения. 2018. Т. 3, № 3. С. 52–58.

7. Матюшкина Е.Я., Рой А.П., Рахманина А.А., Холмогорова А.Б. Профессиональный стресс и профессиональное выгорание у медицинских работников // Современная зарубежная психология. 2020. Т. 9, № 1. С. 39–49. DOI: 10.17759/jmfp.2020090104

8. Меньщикова А.Л. Роль эгоцентризма в формировании центрации и децентрации личности врача // Педиатр. 2013. Т. 4, № 1. С. 109–114. DOI: 10.17816/PED41109-114

9. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Цацулин Т.О. Динамика показателей перфекционизма и симптомов эмоционального неблагополучия в российской студенческой популяции за последние десять лет: когортное исследование // Культурно-историческая психология. 2019. Т. 15, № 3. С. 41–50. DOI: 10.17759/chp. 2019150305

10. Altmann T., Roth M. The risk of empathy: longitudinal associations between empathy and burnout // Psychol Health. 2021. Vol. 36, No. 12. P. 1441–1460. DOI: 10.1080/08870446.2020.1838521

11. Brennan-Wydra E., Chung H.W., Angoff N., et al. Maladaptive perfectionism, impostor phenomenon, and suicidal ideation among medical students // Acad Psychiatry. 2021. Vol. 45, No. 6. P. 708–715. DOI: 10.1007/s40596-021-01503-1

12. Capdevila-Gaudens P., García-Abajo J.M., Flores-Funes D., et al. Depression, anxiety, burnout and empathy among Spanish medical students // PLoS One. 2021. Vol. 16, No. 12. ID e0260359. DOI: 10.1371/journal.pone.0260359

13. Egan S.J., Wade T.D., Fitzallen G., et al. A meta-synthesis of qualitative studies of the link between anxiety, depression and perfectionism: implications for treatment // Behav Cogn Psychother. 2022. Vol. 50, No. 1. P. 89–105. DOI: 10.1017/S1352465821000357

14. Guidi C., Traversa C. Empathy in patient care: from 'Clinical Empathy' to 'Empathic Concern' // Med Health Care Philos. 2021. Vol. 24, No. 4. P. 573–585. DOI: 10.1007/s11019-021-10033-4

15. Li J., Liu C., Wulandari T., et al. The relationship between dimensions of empathy and symptoms of depression among university students during the COVID-19 pandemic: A network analysis // Front Public Health. 2022. Vol. 10. ID 1034119. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1034119

16. Martin S.R., Fortier M.A., Heyming T.W., et al. Perfectionism as a predictor of physician burnout // BMC Health Serv Res. 2022. Vol. 22, No. 1. ID 1425. DOI: 10.1186/s12913-022-08785-7

17. Posa S., Wasilewski M.B., Mercer S.W., et al. Conceptualization, use, and outcomes associated with empathy and compassion in physical medicine and rehabilitation: a scoping review // Int J Rehabil Res. 2022. Vol. 45, No. 4. P. 291–301. DOI: 10.1097/MRR.0000000000000542

18. Rafaqat W., Sami A., Ibrahim M.T., et al. Impact of perfectionism and resilience on empathy in medical students: A cross-sectional study // J Patient Exp. 2022. Vol. 9. ID 23743735221106603. DOI: 10.1177/23743735221106603

19. Rozhdestvenskiy V.I., Titova V.V., Gorkovaya I.A., et al. Russian physicians burnout during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional survey study // Clin Med Res. 2022. Vol. 20, No. 1. P. 23–33. DOI: 10.3121/cmr.2022.1642

20. Sederlund A.P., Burns L.R., Rogers W. Multidimensional models of perfectionism and procrastination: seeking determinants of both // Int J Environ Res Public Health. 2020. Vol. 17, No. 14. ID 5099. DOI: 10.3390/ijerph17145099

21. Thomas M., Bigatti S. Perfectionism, impostor phenomenon, and mental health in medicine: a literature review // Int J Med Educ. 2020. Vol. 11. P. 201–213. DOI: 10.5116/ijme.5f54.c8f8

22. Yan Z., Zeng X., Su J., Zhang X. The dark side of empathy: Meta-analysis evidence of the relationship between empathy and depression // Psych J. 2021. Vol. 10, No. 5. P. 794–804. DOI: 10.1002/pchj.482

23. Yue Z., Qin Y., Li Y., et al. Empathy and burnout in medical staff: mediating role of job satisfaction and job commitment // BMC Public Health. 2022. Vol. 22, No. 1. ID 1033. DOI: 10.1186/s12889-022-13405-4

REFERENCES

1. Averin VA. *Psychology of personality*. Saint Petersburg: Mikhailov V.A. Publishing House, 1999. 89 p. (In Russ.)

2. Karyagina TD, Budagovskaya NA, Dubrovskaya SV. Adaptation of multyafactor questionnaire empathy M. Davis. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2013;21(1):202–227.

3. Garanyan NG, Kholmogorova AB, Yudeeva TY. Factor structure and psychometric properties of perfectionism inventory: Developing 3-factor version. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2018;26(3):8–32. DOI: 10.17759/cpp.2018260302

4. Dyachenko EV, Samoilenko NV. Patient-oriented medical consultation. Doctor's perception of a patient: what can be said about it and how does it affects the interaction efficiency in providing medical care. *Medical education and professional development*. 2020;11(1):42–50. DOI: 10.24411/2220-8453-2020-11002

5. Karyagina TD, Kukhtova NV. M. Davis Empathy test: content validity and adaptation in cross-cultural context. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2016;24(4):33–61. DOI: 10.17759/cpp.2016240403
6. Kaurova TV, Mikirtichan GL. The picture of modern pediatrician-dermatologist. From the result of sociologic investigation. *Medicine and health care organization*. 2018;3(3):52–58.
7. Matyushkina EY, Roy AP, Rakhmanina AA, Kholmogorova AB. Occupational stress and burnout among healthcare professionals. *Journal of Modern Foreign Psychology*. 2020;9(1):39–49. DOI: 10.17759/jmfp.2020090104
8. Menshchikova AL. The role of egocentrism in development of centration and the decentration features of the physician's personality. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013;4(1):109–114. DOI: 10.17816/PED41109-114
9. Kholmogorova AB, Garanyan NG, Tsatsulin TO. Dynamics of indicators of perfectionism and symptoms of emotional distress in the Russian student population over the past ten years: Cohort study. *Cultural-Historical Psychology*. 2019;15(3):41–50. DOI: 10.17759/chp. 2019150305
10. Altmann T, Roth M. The risk of empathy: longitudinal associations between empathy and burnout. *Psychol Health*. 2021;36(12): 1441–1460. DOI: 10.1080/08870446.2020.1838521
11. Brennan-Wydra E, Chung HW, Angoff N, et al. Maladaptive perfectionism, impostor phenomenon, and suicidal ideation among medical students. *Acad Psychiatry*. 2021;45(6):708–715. DOI: 10.1007/s40596-021-01503-1
12. Capdevila-Gaudens P, García-Abajo JM, Flores-Funes D, et al. Depression, anxiety, burnout and empathy among Spanish medical students. *PLoS One*. 2021;16(12):e0260359. DOI: 10.1371/journal.pone.0260359
13. Egan SJ, Wade TD, Fitzallen G, et al. A meta-synthesis of qualitative studies of the link between anxiety, depression and perfectionism: implications for treatment. *Behav Cogn Psychother*. 2022;50(1):89–105. DOI: 10.1017/S1352465821000357
14. Guidi C, Traversa C. Empathy in patient care: from 'Clinical Empathy' to 'Empathic Concern'. *Med Health Care Philos*. 2021;24(4):573–585. DOI: 10.1007/s11019-021-10033-4
15. Li J, Liu C, Wulandari T, et al. The relationship between dimensions of empathy and symptoms of depression among university students during the COVID-19 pandemic: A network analysis. *Front Public Health*. 2022;10:1034119. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1034119
16. Martin SR, Fortier MA, Heyming TW, et al. Perfectionism as a predictor of physician burnout. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1):1425. DOI: 10.1186/s12913-022-08785-7
17. Posa S, Wasilewski MB, Mercer SW, et al. Conceptualization, use, and outcomes associated with empathy and compassion in physical medicine and rehabilitation: a scoping review. *Int J Rehabil Res*. 2022;45(4):291–301. DOI: 10.1097/MRR.0000000000000542
18. Rafaqat W, Sami A, Ibrahim MT, et al. Impact of perfectionism and resilience on empathy in medical students: A cross-sectional study. *J Patient Exp*. 2022;9:23743735221106603. DOI: 10.1177/23743735221106603
19. Rozhdestvenskiy VI, Titova VV, Gorkovaya IA, et al. Russian physicians burnout during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional survey study. *Clin Med Res*. 2022;20(1):23–33. DOI: 10.3121/cmr.2022.1642
20. Sederlund AP, Burns LR, Rogers W. Multidimensional models of perfectionism and procrastination: seeking determinants of both. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(14):5099. DOI: 10.3390/ijerph17145099
21. Thomas M, Bigatti S. Perfectionism, impostor phenomenon, and mental health in medicine: a literature review. *Int J Med Educ*. 2020;11:201–213. DOI: 10.5116/ijme.5f54.c8f8
22. Yan Z, Zeng X, Su J, Zhang X. The dark side of empathy: Meta-analysis evidence of the relationship between empathy and depression. *Psych J*. 2021;10(5):794–804. DOI: 10.1002/pchj.482
23. Yue Z, Qin Y, Li Y, et al. Empathy and burnout in medical staff: mediating role of job satisfaction and job commitment. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1033. DOI: 10.1186/s12889-022-13405-4

ОБ АВТОРЕ

Мария Викторовна Билецкая, аспирант, кафедра психосоматики и психотерапии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0009-0008-3403-6606; eLibrary SPIN: 9750-9551; e-mail: marbilets@yandex.ru

AUTHOR'S INFO

Mariya V. Biletskaya, Postgraduate Student, Department of Psychosomatics and Psychotherapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0009-0008-3403-6606; eLibrary SPIN: 9750-9551; e-mail: marbilets@yandex.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED624866
Персоналия

Педагог, ученый, практик – Валерий Павлович Иващенко

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

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

АННОТАЦИЯ

Статья посвящена 80-летию Валерия Павловича Иващенко, ветерана труда, заслуженного деятеля в области физической культуры и спорта, опытного педагога, ученого, практика, доцента кафедры физической культуры. Прослежена его карьера от человека, увлеченного спортом, до руководителя педагогического коллектива. Подчеркнута важная роль научной деятельности В.П. Иващенко для развития кафедры, его участие во всероссийских и международных конференциях, разработка учебных программ и пособий. Представлены этапы биографии: учеба в Ленинградском институте физической культуры им. П.Ф. Лесгафта, тренерская работа, судейство, учеба в аспирантуре, защита кандидатской диссертации, преподавание в институте физической культуры, заведование кафедрой физического воспитания в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете. В статье кратко освещены основные моменты методико-практической и педагогической деятельности В.П. Иващенко, а именно проведение учебных занятий, открытие спортивных секций, подготовка сборных команд университета к участию в соревнованиях различного уровня. Авторы статьи упомянули о заслуженных наградах Валерия Павловича за многолетний добросовестный труд в области физической культуры и спорта, а также о присвоении почетных званий. Отмечены высокий уровень его профессионализма, творческое отношение к работе, стремление к активному образу жизни и замечательные человеческие качества. Биографические данные в статье представлены В.П. Иващенко.

Ключевые слова: кафедра физической культуры; научная деятельность; педагогическая работа; подготовка спортсменов; заслуги.

Как цитировать

Комиссарчик К.М., Халилова Л.И., Митенкова Л.В., Иващенко В.П., Шигабудинов А.В. Педагог, ученый, практик — Валерий Павлович Иващенко // Педиатр. 2023. Т. 14. № 5. С. 115–119. DOI: https://doi.org/10.17816/PED624866

Рукопись получена: 14.09.2023 **Рукопись одобрена:** 27.10.2023 **Опубликована:** 31.10.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED624866
Personal

Teacher, scientist, practitioner – Valeriy P. Ivashchenko

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

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article is dedicated to the 80th anniversary of Valery P. Ivashchenko, a labor veteran, honored figure in the field of physical education and sports, an experienced teacher, scientist, practitioner, associate professor of the department of physical education. His career is traced from a person passionate about sports to the head of a teaching staff. The important role of V.P. Ivashchenko's scientific activities for the development of the department, his participation in all-Russian and international conferences, writing articles, developing educational programs and manuals are emphasized. The stages of the biography are presented: studying at the Leningrad Institute of Physical Culture named after P.F. Lesgaft, coaching, refereeing, postgraduate studies, defending a candidate's thesis, teaching at the Institute of Physical Culture, heading the department of physical education at the St. Petersburg State Pediatric Medical University. The article briefly highlights the main points of the methodological, practical and pedagogical activities of V.P. Ivashchenko, namely, conducting educational classes, opening sports sections, preparing university teams for participation in competitions at various levels. The authors of the article mentioned Valery Pavlovich's well-deserved awards for many years of conscientious work in the field of physical culture and sports, as well as the conferment of honorary titles. His high level of professionalism, creative attitude to work, desire for an active lifestyle and remarkable human qualities were noted. Biographical information in the article is presented by V.P. Ivashchenko.

Keywords: Department of Physical Education; scientific activity; pedagogical work; training of athletes; merits.

To cite this article

Komissarchik KM, Khalilova LI, Mitenkova LV, Ivashchenko VP, Shigabudinov AV. Teacher, scientist, practitioner — Valeriy P. Ivashchenko. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(5):115–119. DOI: https://doi.org/10.17816/PED624866

Received: 14.09.2023 **Accepted:** 27.10.2023 **Published:** 31.10.2023

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

В ноябре 2023 г. отмечает свое 80-летие доцент, кандидат педагогических наук Валерий Павлович Иващенко, долгие годы возглавлявший кафедру физической культуры (рис. 1). Большая часть его трудовой биографии связана с нашим университетом.

В юности он серьезно увлекся гандболом и занятия спортом определили его дальнейшую судьбу. Валерий Павлович поступил в Ленинградский институт физической культуры им. П.Ф. Лесгафта. Завершив обучение, он начал совмещать тренерскую карьеру со спортивной судейской деятельностью в федерации гандбола. Это поприще принесло ему признание и заслуженный авторитет. В.П. Иващенко доверяли судейство важных матчей первенства СССР и спартакиады народов СССР. За свою работу в этой области он был удостоен почетного звания «Судья всесоюзной категории».

Дальнейший свой путь Валерий Павлович посвятил научно-педагогической деятельности. Закончив аспирантуру и успешно защитив кандидатскую диссертацию, преподавал на кафедре спортивных игр института физической культуры.

В 1985 г. он перешел на работу в Ленинградский педиатрический медицинский институт на кафедру физического воспитания, где ему было присвоено звание доцента.

Прекрасные организаторские способности, умение четко выполнять поставленные задачи, профессионализм не остались незамеченными, с 1996 г. Валерий Павлович избран заведующим кафедрой и оставался в этой должности 25 лет, до 2021 г. (рис. 2). За эти годы коллектив кафедры под его руководством добился значительных успехов в учебной, спортивной и научно-исследовательской деятельности.

Учебные занятия со студентами проводились по спортивным специализациям: спортивные игры (баскетбол), атлетическая гимнастика, легкая атлетика, аэробика.



Рис. 1. Валерий Павлович Иващенко, заведующий кафедрой в 1996–2021 гг.
Fig. 1. Valeriy P. Ivashchenko head of the department in 1996–2021

Были открыты секции по различным видам спорта, как для начинающих, так и для сборных команд университета. Валерий Павлович готовил команды университета по баскетболу и теннису к соревнованиям различного уровня, от городских до всероссийских. Под его руководством сборная команда университета по шахматам стала победителем Всероссийского турнира среди медицинских вузов.

В 2023 г. наши шахматисты заняли первое место в отборочном туре Северо-Западного федерального округа и добились права участвовать в финале Всероссийских соревнований среди медицинских и фармацевтических вузов (рис. 3).

Помимо спортивной деятельности Валерий Павлович активно занимается научной работой, является автором более 100 публикаций. Его статьи публикуются в научных журналах, включенных в перечень РИНЦ, ВАК, Scopus [1, 2, 4, 5]. Он регулярно выступает с докладами на российских и международных конференциях.



Рис. 2. В.П. Иващенко со своим преемником, заведующим кафедрой физической культуры К.М. Комиссарчиком
Fig. 2. V.P. Ivashchenko with his successor, the head of the department of physical education K.M. Komissarchik



Рис. 3. Сборная университета по шахматам, победитель Всероссийского турнира среди медицинских вузов
Fig. 3. University chess team, winner of the All-Russian tournament among medical universities

DOI: https://doi.org/10.17816/PED624866

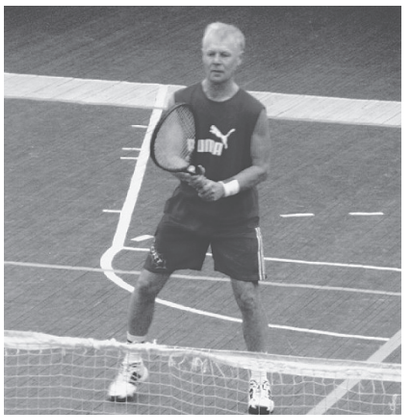


Рис. 4. На теннисном корте
Fig. 4. On the tennis court

Научно-методическая работа Валерия Павловича ориентирована на совершенствование образовательного процесса в университете. Под его руководством разработаны лекционные курсы по дисциплине «физическая культура и спорт», редактированы и изданы учебные пособия, методические рекомендации, рабочие программы [3].

За заслуги в области физической культуры В.П. Иващенко награжден знаком «Отличник физической культуры и спорта», а также ему присвоено почетное звание «Ветеран труда». Он является членом-корреспондентом Балтийской педагогической академии.

Валерий Павлович является активным сторонником здорового образа жизни. Он и сейчас в отличной физической форме. В свободное от работы время его можно увидеть на теннисном корте или в тренажерном зале (рис. 4).

Благодаря своему оптимизму и преданности любимому делу, В.П. Иващенко признан профессионалом высокого уровня. Великолепный человек и педагог, полностью преданный своей профессии, он посвятил свою жизнь обучению и воспитанию не одного поколения студентов-медиков.

Руководство университета, коллеги и студенты сердечно поздравляют Валерия Павловича с 80-летием и от всей души желают здоровья, благополучия, новых творческих успехов.

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

Authors' contribution. Thereby, 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 the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волкова Л.М., Иващенко В.П., Комиссарчик К.М., и др. Контролирующая компьютерная программа по теории физической культуры для студентов вузов // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2021. № 7. С. 50–52.

2. Иващенко В.П., Комиссарчик К.М., Семенчук Т.А. Анализ данных медицинского обследования студентов СПбГПМУ // В сборнике: Современные проблемы теории и практики физической культуры и спорта Академий государственной службы Российской Федерации и вузов Санкт-Петербурга. Межвузовская научно-практическая конференция по физическому воспитанию студентов, посвященная 15-летию образования СЗАГС. Санкт-Петербург: Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западная академия государственной службы». 2006. С. 118–119.

3. Иващенко В.П., Комиссарчик К.М., Прохоров В.Н., и др. Физическое воспитание студентов академии: методические указания. Санкт-Петербург: СПбГПМА, 2004. 20 с.

4. Иващенко В.П., Халилова Л.И., Сименчук Т.А., и др. Профессионально-прикладная физическая подготовка студентов с ослабленным здоровьем // Научное обозрение: гуманитарные исследования. 2018. № 3. С. 32–39.

5. Онучин Л.А., Москаленко И.С., Вольский В.В., и др. Совершенствование специальной физической и технической подготовленности лыжников-гонщиков в подготовительном периоде // Теория и практика физической культуры. 2020. № 12. С. 82–84.

REFERENCES

1. Volkova LM, Ivashchenko VP, Komissarchik KM, et al. Controlling computer program on the theory of physical culture for university students. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2021;(7):50–52.

2. Ivashchenko VP. Analysis of medical examination data of SPbSMU students. Proceedings of the Interuniversity science and practice conferences on physical education of students, dedicated to

the 15th anniversary of the formation of the SPAS: "Modern problems of theory and practice of physical education and sports of the Russian Federation public service academies and universities of Saint Petersburg". Saint Petersburg, 2006. P. 118–119. (In Russ.)
3. Ivashchenko VP, Komissarchik KM, Prokhorov VN, et al. Physical education of students of the academy: methodical instructions. Saint Petersburg: SPbGPMA, 2004. 20 p. (In Russ.)
4. Ivashchenko VP, Khalilova LI, Simenchuk TA, et al. Professional applied physical training of students with weak health. *Nauchnoe obozrenie: gumanitarnye issledovaniya*. 2018;(3):32–39. (In Russ.)
5. Onuchin LA, Moskalenko IS, Volskiy VV, et al. Pre-season special physical and technical training model for ski racing elite. Teoriya i praktika fizicheskoy kultury. 2020. № 12. С. 82–84.

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

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

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

Валерий Павлович Иващенко, канд. пед. наук, доцент кафедры физической культуры, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 3303-1003; e-mail: sport0050@mail.ru

Алексей Викторович Шигабудинов, ст. преподаватель, кафедра 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

Konstantin M. Komissarchik, PhD, Head and Associate Professor of the Department of Physical Education, St. 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

Lilia I. Khalilova, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Education, St. 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

Lyubov V. Mitenkova, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Education, St. 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

Valeriy P. Ivashchenko, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 3303-1003; e-mail: sport0050@mail.ru

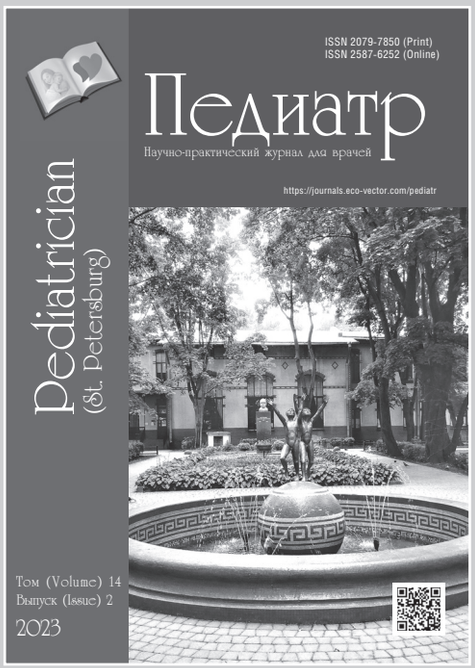
Aleksey V. Shigabudinov, Senior Lecturer of the Department of Physical Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0768-7311; eLibrary SPIN: 4345-9944; e-mail: shigabudinovalexei@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED624866

ЭКО • ВЕКТОР

Педиатр



Научно-практический медицинский рецензируемый журнал

Периодичность: 6 номеров в год

ПОДПИСКА

- **На сайте издания:** заполните форму, оплатите подписку, ждите свой первый подписной номер.
- **В издательстве:** позвоните по телефону +7(495)409-83-39, либо напишите запрос на подписку в свободной форме на e-mail: podpiska@eco-vector.com.
- **Через Научную электронную библиотеку** eLibrary.ru.
- **Через подписные агентства:**
  – Объединенный каталог «Пресса России», https://www.pressa-rf.ru, www.akc.ru;
  – ООО «Урал-Пресс», https://www.ural-press.ru;
  – ООО «Руспресса», тел.: +7(495)651-82-19;
  – ООО «Прессинформ» (Санкт-Петербург), тел.: +7(812)786-81-19, e-mail: podpiska@crp.spb.ru;
  – Creative Service Band Communication & Subscription Agency (Москва), тел.: +7(499)685-13-30, https://periodicals.ru.

Подписной индекс на полугодие — **70479,** на год — **81557.**

Сайт журнала