

# Влияние цитокиновых реакций на характер течения адаптационных механизмов у новорожденных детей различного гестационного возраста

**Х.М. Вахитов**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>, [vhakim@mail.ru](mailto:vhakim@mail.ru)  
**Е.В. Лоскутова**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1818-3234>, [loskutovakate@mail.ru](mailto:loskutovakate@mail.ru)  
**Л.Ф. Вахитова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3643-2302>, [vliliya@mail.ru](mailto:vliliya@mail.ru)  
**Г.Ф. Ситдикова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5412-2204>, [Guzel.Sitdikova@kpfu.ru](mailto:Guzel.Sitdikova@kpfu.ru)

<sup>1</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

<sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

## Резюме

**Введение.** Изучение механизмов адаптации и последствий ее нарушения у новорожденных и особенно недоношенных детей в первые дни жизни занимает важное место в неонатальной практике. В качестве чувствительных и информативных индикаторов гомеостатических нарушений у новорожденных детей различного гестационного возраста рассматривается система цитокинов.

**Цель.** Оценить особенности течения раннего неонатального периода у новорожденных различного гестационного возраста в зависимости от характера изменений уровня интерлейкина-1, -4, -8 в пуповинной крови и на 3–4-е сутки жизни ребенка.

**Материалы и методы.** Обследовано 108 новорожденных детей, из которых основную группу составили 64 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 32 (0/7) – 36 (6/7) нед.: умеренно недоношенные (32 (0/7) – 33 (6/7) нед.) и поздние недоношенные (34 (0/7) – 36 (6/7) нед.). В контрольную группу вошли 44 условно здоровых доношенных ребенка, рожденных на 37-й (0/7) – 41-й (6/7) неделе беременности: ранние доношенные (37 (0/7) – 38 (6/7) нед.) и полностью доношенные дети (более 39 (0/7) нед.).

**Результаты и обсуждение.** Минимальные значения уровня всех исследуемых цитокинов характерны для доношенных новорожденных, а также для поздних недоношенных детей, клиническое состояние которых оценивалось как удовлетворительное. В случае осложненного течения раннего неонатального периода отмечены высокие значения уровня интерлейкина-1 и -8 на фоне незначительно повышенного уровня противовоспалительного интерлейкина-4. Данный факт подтверждает активацию цитокиновых реакций в процессе проявления патологических симптомокомплексов со стороны различных органов и систем в раннем неонатальном периоде.

**Заключение.** Характер цитокиновых реакций может служить маркером неблагоприятного течения раннего неонатального периода у недоношенных детей и критерием, обосновывающим проведение необходимого объема корригирующих мероприятий.

**Ключевые слова:** недоношенные новорожденные, регуляция гомеостаза, интерлейкин, адаптация, ранний неонатальный период

**Благодарности.** Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030) и госзадания №0671-2020-0059.

**Для цитирования:** Вахитов Х.М., Лоскутова Е.В., Вахитова Л.Ф., Ситдикова Г.Ф. Влияние цитокиновых реакций на характер течения адаптационных механизмов у новорожденных детей различного гестационного возраста. *Медицинский совет*. 2023;17(12):156–163. <https://doi.org/10.21518/ms2022-059>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The influence of cytokine reactions on the nature of the course of adaptive mechanisms in newborns of different gestational ages

**Khakim M. Vakhitov**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>, [vhakim@mail.ru](mailto:vhakim@mail.ru)  
**Ekaterina V. Loskutova**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1818-3234>, [loskutovakate@mail.ru](mailto:loskutovakate@mail.ru)  
**Lilia F. Vakhitova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3643-2302>, [vliliya@mail.ru](mailto:vliliya@mail.ru)  
**Guzel F. Sitdikova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5412-2204>, [Guzel.Sitdikova@kpfu.ru](mailto:Guzel.Sitdikova@kpfu.ru)

<sup>1</sup> Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia

<sup>2</sup> Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

## Abstract

**Introduction.** The study of the mechanisms of adaptation and consequences of deadaptation in newborns, and especially premature babies in the first days of life is an integral part of neonatal practice. The cytokine system is considered as sensitive and informative indicators of homeostatic disorders in newborns of different gestational ages.

**Aim.** To assess the features of the early neonatal period in newborns of different gestational ages according to the nature of changes in the levels of interleukin-1, -4, -8 in the cord blood and on the 3-4th day of the infant's life.

**Materials and methods.** 108 newborns were examined, of which 64 premature infants of the gestational age of 32 (0/7) – 36 (6/7) weeks were included in the treatment group: moderately premature infants (32 (0/7) – 33 (6/7) weeks) and late premature infants (34 (0/7) – 36 (6/7) weeks). The control group included 44 conditionally healthy full-term infants born between 37 (0/7) and 41 (6/7) week of gestation: early full-term (37 (0/7) – 38 (6/7) weeks) and full-term infants (more than 39 (0/7) weeks).

**Results and discussion.** The full-term infants, as well as late premature infants, whose clinical status was assessed as satisfactory, usually showed minimum levels of all studied cytokines. If the early neonatal period was complicated, high levels of interleukin-1 and -8 with underlying slightly elevated levels of anti-inflammatory interleukin-4 were observed. This fact supports the activation of cytokine reactions during manifestation of pathological symptom groups generated by various organs and systems in the early neonatal period.

**Conclusion.** The nature of cytokine reactions can serve as a marker of unfavourable course of the early neonatal period in premature infants and a criterion that justifies the implementation of necessary corrective measures.

**Keywords:** premature infants, regulation of homeostasis, interleukin, adaptation, early neonatal period

**Acknowledgments.** The work was performed at the expense of the Strategic Academic Leadership Program of the Kazan (Volga Region) Federal University (PRIORITET-2030) and State Assignment No. 0671-2020-0059.

**For citation:** Vakhitov Kh.M., Loskutova E.V., Vakhitova L.F., Sitdikova G.F. The influence of cytokine reactions on the nature of the course of adaptive mechanisms in newborns of different gestational ages. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(12):156–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-059>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время вопросам адаптации новорожденных уделяется особое внимание. Данная проблема актуальна в связи с переходом в 2012 г. Российской Федерации на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения и мертворождения. На сегодняшний день признаются живорожденными и регистрируются в органах ЗАГС (запись актов гражданского состояния) дети, рожденные на сроке 22 нед. и более с ростом 25 см и более при наличии хотя бы одного из признаков живорождения: самостоятельное дыхание, сердцебиение, произвольные движения, пульсация пуповины [1]. Расширение в соответствии с данным документом контингента новорожденных, подлежащих реанимации и выхаживанию, требует от физиологов, педиатров и неонатологов понимания механизмов и факторов риска, влияющих на адаптацию новорожденных к внутриутробной среде [2]. Изучение данного вопроса имеет особое значение для минимизации последствий дезадаптации и определения тактики ведения данных пациентов.

Первые недели жизни новорожденного ребенка характеризуются максимальной напряженностью всех систем организма ввиду адаптации к резкой смене условий окружающей среды при рождении [3], при этом регуляция гомеостаза осуществляется множеством биологически активных веществ, в число которых входят цитокины. Патофизиологические эффекты большинства цитокинов идентичны, многие из них способны взаимодействовать с одними и теми же рецепторными

комплексами, что обеспечивает их большие функциональные возможности.

Несмотря на то что цитокиновая регуляция при большинстве состояний не носит специфического характера, интерлейкины (ИЛ) могут служить достаточно четким индикатором неблагополучия в таких биологических системах как, например, «мать – плод». Наибольший интерес представляет изучение цитокиновой регуляции у детей, родившихся на различных сроках гестации, в связи с особенностями развития у них физиологических и патологических состояний.

В зависимости от характера реакции на патологическую стимуляцию цитокины делятся на провоспалительные и противовоспалительные [4].

Имеется большое количество работ, посвященных изучению цитокиновой регуляции в системе «мать – плацента – плод» [5]. Известно, что во время оплодотворения и имплантации преобладают эффекты провоспалительного звена с выбросом ИЛ-1 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), однако с ростом гестационного срока увеличивается влияние иммуносупрессорных механизмов. Наряду с этим цитокины играют ведущую роль в регуляции плацентарного ангиогенеза, пролиферации клеток трофобласта и формировании плацентарного барьера [6]. Авторы также указывают на их способность взаимодействовать с эндокринной системой, что проявляется в дополнительной выработке стероидных и женских половых гормонов [7, 8].

Большинство морфологов и патофизиологов большое значение в цитокиновой регуляции отводят плаценте,

которая, являясь органом, осуществляющим взаимодействие в системе «мать – плод», имеет два вида иммунных клеток, вырабатывающих цитокины. С одной стороны, это макрофаги децидуальной оболочки, синтезируемые костным мозгом беременной женщины, а с другой – макрофаги ворсин хориона, вырабатываемые плодом [9, 10]. Таким образом, можно предположить, что цитокиновый статус новорожденного ребенка во многом опосредован не только материнскими, но и плацентарными механизмами, которые в свою очередь зависят от здоровья матери и состояния плаценты.

В ряде работ подтверждается способность цитокинов индуцировать преждевременные роды [11]. При этом В.В. Мороз и др. в качестве ведущего этиологического фактора выделяют персистирующую внутриматочную инфекцию, которая сопровождается повышением провоспалительных цитокинов (в первую очередь ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) в амниотической жидкости и, следовательно, простагландинов – стимуляторов родовой деятельности [12].

Сразу после рождения ребенок, внутриутробно находившийся в относительно стерильных условиях, одновременно встречается с огромным количеством вирусных, бактериальных и грибковых антигенов. В ответ на массивное воздействие инфекционных агентов происходит активация системы цитокинов. Известно, что стимуляция синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , белков острой фазы) моноцитами и макрофагами плода индуцируется началом родовой деятельности с защитной целью. Одновременно происходит выброс противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4), которые препятствуют развитию гиперергических реакций и срыву иммунных механизмов в условиях чрезмерной антигенной нагрузки [13]. Однако, по данным А.С. Жуковой и др., к концу раннего неонатального периода происходит истощение клеток-продуцентов, и содержание всех цитокинов начинает снижаться [14]. Таким образом, формирование адекватного баланса про- и противовоспалительной активности играет важную роль в адаптации доношенного и недоношенного новорожденного в первые сутки жизни.

Большой интерес представляет изучение цитокинов как маркеров неблагоприятного течения различных адаптивных реакций и патологических состояний у новорожденных детей. Так, в исследовании Н.Д. Рагимовой и др. указывается, что при наличии клинических признаков инфекции и поражения центральной нервной системы у новорожденных отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6, а также нейронспецифической энolahзы, что в совокупности с данными инструментальных методов исследования может служить диагностическим критерием инфекционного поражения головного мозга новорожденных [15].

Т.Е. Рогалева и др. в 2008 г. проводили исследование уровней провоспалительных цитокинов в крови младенцев, рожденных от матерей с гестозом. Было выявлено, что уровни ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  в пуповинной крови новорожденных повышались пропорционально степени тяжести

гестоза и прямо коррелировали с уровнями указанных интерлейкинов в крови матерей [16].

В зарубежной литературе освещена роль избыточного количества ИЛ-1 в реализации бронхолегочной патологии [17].

Наряду с активностью ИЛ-1 обсуждается провоспалительная регулирующая функция ИЛ-8. В литературе имеется множество указаний на то, что высокие значения ИЛ-8 в организме новорожденного чаще всего являются признаком внутриутробного инфицирования либо тяжелой неинфекционной патологии [18]. Диагностическая значимость указанного интерлейкина доказана для доношенных новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, а также для недоношенных новорожденных, перенесших умеренную асфиксию и имеющих признаки инфицирования. Показано, что исследование уровня ИЛ-8, наряду с оценкой клинической картины и данных инструментальных методов исследования, может служить диагностическим критерием неонатального сепсиса [19].

Как правило, совместно с активацией провоспалительного звена при воздействии неблагоприятного фактора происходит активация и противовоспалительных цитокинов, важнейшим представителем которых является ИЛ-4. В настоящее время является доказанным факт ключевого участия ИЛ-4 в развитии аллергических реакций посредством индукции синтеза IgE. Оказалось, что данный показатель был выше у новорожденных, родители которых имели аллергические заболевания или длительно находились в условиях, способствующих сенсibilизации [20].

Были предприняты попытки оценить характер противовоспалительной активности у новорожденных детей, перенесших тяжелую асфиксию при рождении. Оказалось, что у детей, умерших от последствий перенесенной тяжелой асфиксии, в первые трое суток отмечалось высокое содержание ИЛ-4 в крови, которое прогрессивно уменьшалось к 7-м суткам параллельно с динамикой показателей провоспалительной активности. В случае же благоприятного исхода перенесенной асфиксии цитокиновый статус в первую неделю жизни характеризовался стабилизацией уровней провоспалительных цитокинов и выраженной противовоспалительной активностью с повышением значений ИЛ-4 [21].

В работе Л.А. Бахмутовой и др., посвященной исследованию уровня ИЛ-4 у новорожденных с задержкой внутриутробного развития при различных состояниях в ранний неонатальный период, показано, что самые низкие значения ИЛ-4 по сравнению с контрольной группой определялись у детей, имеющих признаки инфицирования. Также снижение уровня интерлейкина (в 6–11 раз) наблюдалось у детей, перенесших асфиксию в родах и имеющих признаки дыхательных нарушений [21]. Таким образом, уровни ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 можно рассматривать в качестве чувствительных и информативных индикаторов гомеостатических нарушений у новорожденных детей различного гестационного возраста.

**Цель исследования** – оценить особенности течения раннего неонатального периода у новорожденных

различного гестационного возраста в зависимости от характера изменений уровня ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 в пуповинной крови и на 3–4-е сутки жизни ребенка.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделения новорожденных Клиники медицинского университета, г. Казань, Детской республиканской клинической больницы, городского неонатального центра катмнеза, Детской городской больницы №1. Работа одобрена локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета (протокол №9 от 12.12.2017). Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030) и госзадания №0671-2020-0059.

Было обследовано 108 новорожденных детей (51 мальчик и 57 девочек), из которых основную группу составили 64 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 32 (0/7) – 36 (6/7) нед. В контрольную группу вошли 44 условно здоровых доношенных ребенка, рожденных на 37-й (0/7) – 41-й (6/7) неделе беременности.

В соответствии с поставленными задачами все обследованные дети были разделены на 4 подгруппы: умеренно недоношенные (32 (0/7) – 33 (6/7) нед.), поздние недоношенные (34 (0/7) – 36 (6/7) нед.), ранние доношенные (37 (0/7) – 38 (6/7) нед.) и полностью доношенные дети (более 39 (0/7) нед.), основные характеристики которых приведены в *табл. 1*.

Помимо проведенных общеклинических исследований, определяли уровни ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 методом иммуноферментного анализа набором реагентов «Вектор-БЕСТ» (р.п. Кольцово, Россия). Чувствительность анализа – менее 1 пг/мл.

Для статистической обработки полученного материала использовались различные параметрические и непараметрические методы анализа. Систематизация исходных данных, текущие изменения и визуализация результатов проводились в Microsoft Excel 2016. Для статистического анализа применялась программа IBM SPSS Statistics 23. Проводился расчет средних арифметических

величин и стандартных отклонений. В качестве параметрического показателя для сравнения средних величин рассчитывался *t*- и *p*-критерий Стьюдента. Различия в величинах считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Распределение результатов, отличных от нормального, проводилось с помощью значений медианы (*Me*) и верхнего и нижнего квартилей ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика групп основывалась на анамнестических данных, объективном осмотре, результатах лабораторных и инструментальных методов исследования. Оценка клинических параметров проводилась как субъективно, так и объективно с использованием клинической шкалы недоношенных новорожденных, предложенной В.А. Буштыревым и др. [22].

Анализ представленных в *табл. 1* данных показал, что большинство недоношенных детей имели низкие баллы по шкале Апгар, как правило, соответствующие различным степеням асфиксии (преимущественно умеренной асфиксии). Показатели массы и роста при рождении ожидаемо имели прямую зависимость от гестационного возраста, при этом минимальные средние значения отмечены в группе умеренно недоношенных новорожденных, а максимальные – в группе полностью доношенных. Физиологическая убыль массы тела отмечалась в группах доношенных новорожденных. Обсуждение параметров убыли массы тела у недоношенных новорожденных, на наш взгляд, не являлось правомочным в связи с тем, что в 1-й и 2-й группе проводилась инфузионная терапия с элементами парентерального питания.

Из *табл. 2* видно, что в целом показатели биохимического анализа крови не имели достоверных различий в исследуемых группах ( $p > 0,05$ ). Однако оказалось, что минимальные значения уровня глюкозы крови среди всех групп отмечались у поздних недоношенных и составили в среднем  $4,08 \pm 1,09$  ммоль/л, а у четырех детей (8,5%) даже диагностировалась гипогликемия со снижением уровня глюкозы менее 2,6 ммоль/л. Средний уровень креатинина в группе поздних недоношенных новорожденных, напротив, оказался самым высоким и составил  $73,66 \pm 18,15$ , при этом его

● **Таблица 1.** Общая характеристика новорожденных детей исследуемых групп

● **Table 1.** Clinical characteristics of newborns of the study groups

Показатель	Умеренно недоношенные (n = 17)	Поздние недоношенные (n = 47)	Ранние доношенные (n = 24)	Зрелые доношенные (n = 20)
Гестационный срок, M ± SD, нед.	32,65 ± 0,49	35,26 ± 0,85	37,63 ± 0,49	39,3 ± 2,3
Естественные/оперативные роды, чел.	6/11	21/26	14/10	17/3
Средняя оценка по Аргар на 1-й мин, Me ( $Q_1$ ; $Q_3$ )	5 (4; 6)	7 (6; 8)	8 (8; 8)	8 (8; 9)
Средняя оценка по Апгар на 5-й мин, Me ( $Q_1$ ; $Q_3$ )	6 (5,2; 7)	8 (7; 8)	8 (8; 9)	9 (9; 9)
Масса тела при рождении, M ± SD, г	2041,76 ± 63,08	2596,93 ± 57,11	3188,75 ± 66,11	3525,5 ± 78,29
Длина тела при рождении, M ± SD, см	44,94 ± 0,59	48,16 ± 0,3	51,38 ± 0,38	52,55 ± 0,44

● **Таблица 2.** Значения некоторых показателей биохимического анализа крови в исследуемых группах,  $M \pm SD$   
 ● **Table 2.** Values of some biochemical test parameters in the study groups,  $M \pm SD$

Показатель	Умеренно недоношенные (n = 17)	Поздние недоношенные (n = 47)	Ранние доношенные (n = 24)	Зрелые доношенные (n = 20)
Общий белок, г/л*	42,21 $\pm$ 5,87	49,7 $\pm$ 7,11	55,44 $\pm$ 9,27	56,11 $\pm$ 5,23
C-реактивный белок, мг/л*	11,66 $\pm$ 7,37	13,56 $\pm$ 12,83	4,47 $\pm$ 2,26	3,34 $\pm$ 1,77
Аланинаминотрансфераза, Ед/л*	5,23 $\pm$ 2,73	11,28 $\pm$ 6,87	7,32 $\pm$ 2,87	6,82 $\pm$ 2,75
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л*	38,06 $\pm$ 18,12	53,7 $\pm$ 23,0	40,44 $\pm$ 13,7	41,97 $\pm$ 4,5
Щелочная фосфатаза Ед/л*	358,65 $\pm$ 87,77	344,94 $\pm$ 114,79	361,98 $\pm$ 48,36	314,31 $\pm$ 34,06
Глюкоза крови, ммоль/л*	4,45 $\pm$ 1,19	4,08 $\pm$ 1,09	4,46 $\pm$ 0,69	4,65 $\pm$ 0,8
Из них глюкоза крови < 2,6 ммоль/л, n (%)**	0	4 (8,5)	0	0
Общий билирубин, мкмоль/л*	183,54 $\pm$ 29,25	225,83 $\pm$ 48,23	225,48 $\pm$ 39,84	213,27 $\pm$ 32,56
Из них требовали фототерапии, n (%)**	10 (58,82%)	16 (34,04%)	8 (33,33%)	0 (0%)
Креатинин*, мкмоль/л	67,99 $\pm$ 13,86	73,66 $\pm$ 18,15	57,77 $\pm$ 7,77	60,97 $\pm$ 5,27
Из них креатинин > 100 мкмоль/л, n (%)**	0 (0%)	3 (6,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Мочевина, ммоль/л*	3,35 $\pm$ 1,72	4,53 $\pm$ 1,49	4,07 $\pm$ 1,07	3,89 $\pm$ 1,12

\* Показатели общего числа детей.

\*\* Число детей, имевших отклонения исследуемых показателей выше или ниже указанных величин либо требовавших проведения специфической терапии.

повышение более 100 мкмоль/л отмечалось у трех детей (6,4%). Число случаев гипербилирубинемии, требующей проведения фототерапии, было обратно пропорционально гестационному возрасту: от 58,82% случаев среди умеренно недоношенных до 0% среди полностью доношенных новорожденных. Интересным оказался факт практически одинаковой частоты случаев гипербилирубинемии у поздних недоношенных и ранних доношенных новорожденных: 34,04 и 33,33% соответственно. Это подтверждает факт незрелости ферментативных систем печени у новорожденных с гестационным сроком менее 39 нед. В целом полученные данные позволяют предположить, что, помимо гестационного возраста, на постнатальную адаптацию в значимой мере влияют антенатальные факторы риска, сопровождающиеся нарушением фетоплацентарного кровотока.

В связи с целью настоящего исследования проведение изучения уровней ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 в группах доношенных и недоношенных детей, позволившее выявить общие тенденции изменения их уровня в пуповинной крови и на 3–4-е сутки жизни. Так, уровень ИЛ-8 в группе доношенных детей в целом оказался достоверно ниже, чем в группе недоношенных и составил соответственно 14,41  $\pm$  2,0 и 100,68  $\pm$  15,9 пг/мл ( $p < 0,05$ ). Динамическое наблюдение за данным цитокином показало, что у доношенных детей на 3–4-е сутки его значения практически не отличались от показателей в пуповинной крови и составили в среднем 15,23  $\pm$  1,5 пг/мл ( $p > 0,05$ ), тогда как у недоношенных детей отмечены достоверно более высокие уровни ИЛ-8 в пуповинной крови по сравнению с доношенными. На наш взгляд, исходно высокие показатели ИЛ-8 у недоношенных детей характеризуют интенсивную провоспалительную

реакцию на родовой стресс. Не исключено, что в данной группе цитокиновая провоспалительная реакция носит декомпенсированный характер, оказывая дестабилизирующее и негативное действие на течение адаптационных механизмов.

Аналогичная тенденция прослеживалась в изменении уровня значений ИЛ-1. Оказалось, что у недоношенных детей его показатель при рождении составил в среднем 9,57  $\pm$  2,2 пг/мл, тогда как у доношенных – 3,34  $\pm$  1,4 пг/мл ( $p < 0,05$ ). На 3–4-е сутки жизни указанные параметры у доношенных детей изменились незначительно и составили в среднем 1,27  $\pm$  1,2 пг/мл, а у недоношенных детей – 7,88  $\pm$  1,8 пг/мл.

Полученные данные по уровню ИЛ-4 в пуповинной крови показали, что у доношенных детей его средние значения при рождении составили 3,4  $\pm$  1,2 пг/мл, а у недоношенных – 4,24  $\pm$  1,3 пг/мл. На 3–4-е сутки и у доношенных, и у недоношенных детей его значения снизились и составили соответственно 3,21  $\pm$  0,9 и 3,87  $\pm$  1,5 пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Далее проведен анализ средних значений ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 в пуповинной крови и на 3–4-е сутки жизни у детей исследуемых групп, который представлен в *табл. 3*.

Из *табл. 3* видно, что рост ИЛ-8 был обратно пропорционален гестационному возрасту ребенка: у полностью доношенных средние значения оказались минимальными (10,49  $\pm$  1,8 пг/мл), а у умеренно недоношенных – максимальными (159,05  $\pm$  9,1 пг/мл). При этом обращает на себя внимание факт разнонаправленной динамики уровня ИЛ-8 на 3–4-е сутки в подгруппах недоношенных детей: у умеренно недоношенных отмечено достоверное снижение ИЛ-8 примерно в 2,3 раза, а у поздних недоношенных – двукратный рост.



● **Таблица 3.** Показатели уровней интерлейкина-1, -4, -8 у детей исследуемых групп  
 ● **Table 3.** Levels of interleukins-1, -4, -8 in newborns of the study groups

Время и место забора крови	Умеренно недоношенные (n = 17)			Поздние недоношенные, (n = 47)			Ранние доношенные (n = 24)			Полностью доношенные (n = 20)		
	ИЛ-1	ИЛ-4	ИЛ-8	ИЛ-1	ИЛ-4	ИЛ-8	ИЛ-1	ИЛ-4	ИЛ-8	ИЛ-1	ИЛ-4	ИЛ-8
В пуповинной крови при рождении	11,16 ± 1,3	4,63 ± 1,6	159,05 ± 9,1	7,99 ± 2,9	3,96 ± 1,1	44,21 ± 34,3	3,54 ± 1,0	2,84 ± 0,9	18,19 ± 1,3	3,24 ± 1,2	4,04 ± 1,2	10,49 ± 1,8
В периферической венозной крови на 3–4-е сутки	3,23 ± 1,2*	5,12 ± 1,7	68,02 ± 7,6*	13,07 ± 2,7	2,31 ± 1,2*	92,13 ± 9,8*	4,71 ± 1,1	3,08 ± 0,8	18,93 ± 2,7	3,91 ± 0,9	3,39 ± 1,2	11,95 ± 2,6

Примечание. ИЛ – интерлейкин.

\* p < 0,05 при сравнении показателей в пуповинной крови и на 3–4-е сутки жизни.

Как и в случае с ИЛ-8, у поздних недоношенных на 3–4-е сутки уровень ИЛ-1 вырос в 1,5 раза, а у умеренно недоношенных снизился более чем в 3 раза. Не исключено, что разнонаправленная динамика уровней ИЛ-1 и ИЛ-8 у умеренно недоношенных и поздних недоношенных детей связана с тем, что у первых проводимая с самого момента рождения активная лечебная тактика стабилизирует провоспалительную активность. Напротив, учитывая отсутствие настороженности неонатологов к группе поздних недоношенных детей в связи с их относительно удовлетворительным соматическим статусом при рождении, корректирующие мероприятия носят ограниченный и отсроченный характер. Данный факт, на наш взгляд, в ряде случаев способствует развитию декомпенсированной воспалительной активности и ухудшению состояния детей этой группы на 1–4-е сутки жизни.

При разделении недоношенных детей на подгруппы нами также выявлена тенденция к разнонаправленному изменению уровня ИЛ-4: в группе умеренно недоношенных детей отмечен его незначительный рост, а у поздних недоношенных – достоверное снижение (p < 0,05). С учетом того что ИЛ-4 относится к противовоспалительным цитокинам, можно говорить о том, что снижение его активности у поздних недоношенных детей подтверждает наш тезис о декомпенсации провоспалительных реакций в данной группе.

Важным разделом работы явился анализ динамики клинического состояния новорожденных в зависимости от уровней ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 к 3–4-м суткам жизни. Оказалось, что у детей, чье состояние было и оставалось удовлетворительным, абсолютное увеличение ИЛ-8 было максимальным, то есть на 3–4-е сутки его уровень превышал исходный не менее чем в 3 раза. У детей, чье состояние оценивалось как среднетяжелое в течение всего

времени наблюдения, имелась лишь тенденция к росту данного показателя.

Отмечен факт снижения (p > 0,05) уровня ИЛ-8 к 3–4-му дню у детей, находившихся в тяжелом состоянии в течение первых 3–4 дней жизни. Уровень ИЛ-4 значительно (p < 0,05) снижался на 3–4-е сутки по сравнению с исходными показателями у поздних недоношенных детей, чье клиническое состояние оценивалось как среднетяжелое, тяжелое или с отрицательной динамикой.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая представленные данные, можно говорить о том, что минимальные значения исследуемых цитокинов характерны для доношенных новорожденных, а также для поздних недоношенных детей, чье клиническое состояние оценивалось как удовлетворительное. В случае осложненного течения раннего неонатального периода имелась четкая тенденция к росту уровня провоспалительных цитокинов, что нашло отражение не только в абсолютных цифрах, но и в их росте по отношению к противовоспалительным цитокинам. Данный факт подтверждает нестабильность цитокиновой регуляции в раннем неонатальном периоде, что клинически отражается в проявлении патологических симптомокомплексов со стороны различных органов и систем. При этом выявленные особенности динамики изменений уровня цитокинов у недоношенных новорожденных могут служить маркером неблагоприятного течения ранней неонатальной адаптации и обоснованием необходимого объема корректирующих мероприятий.

Поступила / Received 21.12.2022  
 Поступила после рецензирования / Revised 15.05.2023  
 Принята в печать / Accepted 19.05.2023

## Список литературы / References

- Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Переход на новые правила регистрации рождения детей в соответствии с критериями, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения: исторические, медико-экономические и организационные аспекты. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011;56(6):6–9. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17682773>.  
 Baibarina E.N., Degtyarev D.N. Transition to new rules for baby's birth registration in accordance with the criteria recommended by the world health organization: historical, medico-economic, and organizational aspects. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2011;56(6):6–9. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17682773>.
- Некрасова Н.В., Федянина Е.А., Плотникова О.А. Медико-социальные аспекты инвалидности у недоношенных детей. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2013;16(4):15–17. <https://doi.org/10.17816/MSER35765>.  
 Nekrasova N.V., Fedyanina E.A., Plotnikova O.A. Medical and social aspects of disability among prematurely born children. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 2013;16(4):15–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/MSER35765>.
- Володин Н.Н. (ред.). *Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 896 с.  
 Volodin N.N. (ed.). *Neonatology. National leadership. Short edition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 896 p. (In Russ.)

4. Раймиев К.В. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2018;10(3):19–27. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810319-27>.
5. Raymuyev K.V. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(3):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810319-27>.
6. Белякова К.Л., Степанова О.И., Шевелева А.Р., Михайлова В.А., Соколов Д.И., Сельков С.А. Взаимодействие NK-клеток, трофобласта и эндотелиальных клеток при ангиогенезе. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2019;167(1):54–62. Режим доступа: <http://iramn.ru/journals/ktbm/2019/3/727/>.
7. Belyakova K.L., Stepanova O.I., Sheveleva A.R., Mikhailova V.A., Sokolov D.I., Selkov S.A. Interaction of NK Cells, Trophoblast, and Endothelial Cells during Angiogenesis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(1):169–176. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04484-2>.
8. Приходько Н.Г. Роль факторов роста в инвазии трофобласта и их ассоциация с патологическим течением беременности. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019;(74):111–118. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-74-111-118>.
9. Prikhodko N.G. The role of growth factors in trophoblast invasion and their association with the pathological course of pregnancy. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2019;(74):111–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-74-111-118>.
10. Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А., Соколов Д.И. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;68(11):12–21. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>.
11. Ailamazyan E.K., Stepanova O.I., Selkov S.A., Sokolov D.I. Cells of immune system of mother and trophoblast cells: constructive cooperation for the sake of achievement of the joint purpose. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(11):12–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>.
12. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Алексеева С.В., Буева Ж.В., Редина Н.В. и др. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины у недоношенных новорожденных с ОРДС. *Общая реаниматология*. 2009;5(6):21–30. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2009-6-21>.
13. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V., Alekseeva S.V., Bueva Z.V., Redina N.V. et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in preterm neonates with acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*. 2009;5(6):21–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2009-6-21>.
14. As Sayaril N., Bhat R.S., Warsy A.S., Babay Z.A., Addar M.H., Shaik J. et al. Polymorphisms in proinflammatory cytokine genes, effect on gene expression and association with preterm delivery in Saudi females. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018 30;64(10):55–60. <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.10.9>.
15. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Гужевская И.В. Цитокины в системе мать-плацента-плод при физиологическом и патологическом течении беременности. *Здоровье женщины*. 2013;(1):126–129. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21029115>.
16. Veropotvelyan P.N., Veropotvelyan N.P., Guzhevskaya I.V. Cytokines in the mother-placenta-fetus system in the physiological and pathological course of pregnancy. *Woman's Health*. 2013;(1):126–129. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21029115>.
17. Мороз В.В., Перепелица С.А., Голубев А.М., Голубев М.А. Цитокины – маркеры иммунореактивности у недоношенных новорожденных. *Общая реаниматология*. 2011;7(5):36–41. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-36>.
18. Moroz V.V., Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Golubev M.A. Cytokines are Markers of Immune Responsiveness in Premature Neonates. *General Reanimatology*. 2011;7(5):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-36>.
19. Снимщикова И.А. Курс лекций по прикладной иммунологии. Орел: Орловский государственный университет; 2015. 120 с. Режим доступа: [https://oreluniver.ru/public/file/chair/kiskd/study/прикл\\_имм\\_лек.pdf](https://oreluniver.ru/public/file/chair/kiskd/study/прикл_имм_лек.pdf).
20. Snimshchikova I.A. Course of lectures on applied immunology. Orel: Orel State University; 2015. 120 p. (In Russ.) Available at: [https://oreluniver.ru/public/file/chair/kiskd/study/прикл\\_имм\\_лек.pdf](https://oreluniver.ru/public/file/chair/kiskd/study/прикл_имм_лек.pdf).
21. Вахитов Х.М., Пикруза О.И., Булатов В.П., Ослопов В.Н., Газиев А.Р., Вахитова Л.Ф. Мембранные и метаболические механизмы в патогенезе заболеваний органов дыхания у детей. 2-е изд. Казань: МеДДоК; 2018. 144 с. Режим доступа: <http://e-lib.kazangmu.ru/files/bibl/DOC/249361.pdf>.
22. Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Bulatov V.P., Osloпов V.N., Gaziev A.R., Vakhitova L.F. Membrane and metabolic mechanisms in the pathogenesis of respiratory diseases in children. 2nd ed. Kazan: MeDDoK; 2018. 144 p. (In Russ.) Available at: <http://e-lib.kazangmu.ru/files/bibl/DOC/249361.pdf>.
23. Жукова А.С., Ванько Л.В., Никитина И.В., Балашова Е.Н., Матвеева Н.К., Вторушина В.В. и др. Содержание цитокинов в плазме крови недоношенных новорожденных детей в раннем неонатальном периоде. *Иммунология*. 2017;38(3):143–147. Режим доступа: [https://www.immunologiya-journal.ru/patrn/pdf/2017/Immunology\\_03-17.pdf](https://www.immunologiya-journal.ru/patrn/pdf/2017/Immunology_03-17.pdf).
24. Zhukova A.S., Vanko L.V., Nikitina I.V., Balashova E.N., Matveeva N.K., Vtorushina V.V. et al. Plasma cytokine levels in preterm newborns in the early neonatal period. *Immunologiya*. 2017;38(3):143–147. (In Russ.) Available at: [https://www.immunologiya-journal.ru/patrn/pdf/2017/Immunology\\_03-17.pdf](https://www.immunologiya-journal.ru/patrn/pdf/2017/Immunology_03-17.pdf).
25. Рагимова Н.Д., Гурбанова Г.М. Нейроиммунологические нарушения у недоношенных детей с перинатальными инфекциями. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(1):95–100. <https://doi.org/10.15690/pf.v15i1.1849>.
26. Rakhimova N.J., Gurbanova G.M. Neuroimmunological Disturbance Features in Premature Infants with Perinatal Infections. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(1):95–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v15i1.1849>.
27. Рогалева Т.Е., Белокриницкая Т.Е., Гаймоленко И.Н. Значение системной воспалительной реакции в формировании перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозами. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2008;(2):67–69. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10429215>.
28. Rogalyova T.E., Belokrinitskaya T.E., Gaimolenko I.N. The importance of systemic inflammatory response in the formation of perinatal CNS damage in newborns from mothers with histosis. *Far East Medical Journal*. 2008;(2):67–69. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10429215>.
29. Namba F. Mesenchymal stem cells for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Int*. 2019;61(10):945–950. <https://doi.org/10.1111/ped.14001>.
30. Zhou M., Cheng S., Yu J., Lu Q. Interleukin-8 for diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0127170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127170>.
31. Турти Т.Б., Семикина Е.Л., Намазова-Баранова Л.С. Собенности экспрессии рецепторов к интерлейкинам 4, 5 при формировании atopического статуса у новорожденных детей. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(2):64–69. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1221>.
32. Turti T., Semikina E., Namazova-Baranova L. Features of the receptors expression for interleukin 4 and 5 in the formation of the atop status in newborns. *Pediatric Pharmacology*. 2011;8(2):64–69. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1221>.
33. Овчаренко С.С., Межирова Н.М., Кравцова Г.Д. Биохимическая характеристика системного воспалительного ответа у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении. *Здоровье ребенка*. 2014;(1):134–138. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21456569>.
34. Ovcharenko S.S., Mezhirova N.M., Kravtsova G.D. Biochemical description of the systemic inflammatory response in infants after severe birth asphyxia. *Child's Health*. 2014;(1):134–138. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21456569>.
35. Бахмутова Л.А., Штепо М.В., Палкина Е.В., Шустова С.С., Лапекко С.В. Клиническое значение показателей цитокинового статуса в оценке течения постнатальной адаптации детей с задержкой внутриутробного развития. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;23(4):183–187. Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2016/16B4.pdf>.
36. Bakhmutova L.A., Shtepo M.V., Palkina E.V., Shustova S.S., Lapeko S.V. Clinical value of cytokine status in evaluation of postnatal adaptation of children with intrauterine growth retardation. *Journal of New Medical Technologies*. 2016;23(4):183–187. (In Russ.) Available at: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2016/16B4.pdf>.
37. Буштырев В.А., Задириева С.В., Оборотова И.Н., Абрамова М.В. Клиническая шкала оценки недоношенного новорожденного. *Практическая медицина*. 2008;6(30):26. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17963787>.
38. Bushtyrev V.A., Zadirieva S.V., Oborotova I.N., Abramova M.V. Clinical scale for assessing the premature newborn. *Practical Medicine*. 2008;6(30):26. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17963787>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – Х.М. Вахитов

Концепция и дизайн исследования – Х.М. Вахитов, Г.Ф. Ситдикова

Написание текста – Е.В. Лоскутова, Л.Ф. Вахитова

Сбор и обработка материала – Е.В. Лоскутова, Л.Ф. Вахитова

Обзор литературы – Е.В. Лоскутова, Л.Ф. Вахитова

Анализ материала – Х.М. Вахитов, Е.В. Лоскутова, Л.Ф. Вахитова, Г.Ф. Ситдикова

Статистическая обработка – Х.М. Вахитов

Редактирование – Х.М. Вахитов, Г.Ф. Ситдикова

Утверждение окончательного варианта статьи – Х.М. Вахитов, Г.Ф. Ситдикова

**Contribution of authors:**

*The concept of the article* – **Khakim M. Vakhitov**

*The concept and design of the study* – **Khakim M. Vakhitov, Guzel F. Sitdikova**

*Text writing* – **Ekaterina V. Loskutova, Lilia F. Vakhitova**

*Collection and processing of material* – **Ekaterina V. Loskutova, Lilia F. Vakhitova**

*Literature review* – **Ekaterina V. Loskutova, Lilia F. Vakhitova**

*Analysis of the material* – **Khakim M. Vakhitov, Ekaterina V. Loskutova, Lilia F. Vakhitova, Guzel F. Sitdikova**

*Statistical processing* – **Khakim M. Vakhitov**

*Editing* – **Khakim M. Vakhitov, Guzel F. Sitdikova**

*Approval of the final version of the article* – **Khakim M. Vakhitov, Guzel F. Sitdikova**

**Информация об авторах:**

**Вахитов Хаким Муратович**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ведущий научный сотрудник, НИЛ «Газомедиаторы» Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; [vhakim@mail.ru](mailto:vhakim@mail.ru)

**Лоскутова Екатерина Васильевна**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; младший научный сотрудник, НИЛ «Газомедиаторы» Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; [loskutovakate@mail.ru](mailto:loskutovakate@mail.ru)

**Вахитова Лилия Фаукатовна**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; [vliliya@mail.ru](mailto:vliliya@mail.ru)

**Ситдикова Гузель Фаритовна**, д.б.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; [Guzel.Sitdikova@kpfu.ru](mailto:Guzel.Sitdikova@kpfu.ru)

**Information about the authors:**

**Khakim M. Vakhitov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Leading Researcher, Gas Mediators Research Laboratory of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; [vhakim@mail.ru](mailto:vhakim@mail.ru)

**Ekaterina V. Loskutova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Junior Researcher, Gas Mediators Research Laboratory of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; [loskutovakate@mail.ru](mailto:loskutovakate@mail.ru)

**Lilia F. Vakhitova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; [vliliya@mail.ru](mailto:vliliya@mail.ru)

**Guzel F. Sitdikova**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of Department of Human and Animal Physiology, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; [Guzel.Sitdikova@kpfu.ru](mailto:Guzel.Sitdikova@kpfu.ru)