

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9556 (Online)

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 11
№ 1
2026



ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9556 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 11
№1
2026

Главный редактор

Колесников С.И., академик РАН (РФ, Иркутск – Москва)

Зам. главного редактора

Рычкова Л.В., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)
Сорокочиков В.А., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Сычёв Д.А., академик РАН (РФ, Москва)
Щуко А.Г., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Ответственный секретарь

Жовкляя Н.А. (РФ, Иркутск)

Редакционная коллегия

Аль-Джефут М., доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)
Балахонов С.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Григорьев Е.Г., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)
Гржибовский А.М., д.м.н., профессор (РФ, Архангельск)
Колесникова Л.И., академик РАН (РФ, Иркутск)
Мадаева И.М., д.м.н. (РФ, Иркутск)
Малов И.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Никитенко Л.Л., д.б.н. (Великобритания, Оксфорд)
Нямдаваа К., академик Монгольской академии медицинских наук (Монголия, Улан-Батор)
Савилов Е.Д., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Семёнова Н.В., д.б.н. (РФ, Иркутск)
Шпрах В.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Юров И.Ю., д.м.н., профессор (РФ, Москва)
Юрьева Т.Н., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Янагихара Р., доктор наук, профессор (США, Гавайи)

Редакционный совет

Айзман Р.И., д.б.н. (РФ, Новосибирск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Ахутина Т.В., д.психол.н., профессор (РФ, Москва); Белокрыницкая Т.Е., д.м.н., профессор (РФ, Чита); Бохан Н.А., академик РАН (РФ, Томск); Бывальцев В.А., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Данчинова Г.А., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дубровина В.И., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дыгай А.М., академик РАН (РФ, Томск); Заборовский А.В., д.м.н. (РФ, Москва); Ковров Г.В., д.м.н. (РФ, Москва); Колосов В.П., академик РАН (РФ, Благовещенск); Колосова Н.Г., д.б.н., профессор (РФ, Новосибирск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Кривошапкин А.Л., член-корр. РАН (РФ, Москва); Кудлай Д.А., член-корр. РАН (РФ, Москва); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (РФ, Калининград); Манчук В.Т., член-корр. РАН (РФ, Красноярск); Маскин С.С., д.м.н., профессор (РФ, Волгоград); Огарков О.Б., д.м.н. (РФ, Иркутск); Осипов А.Н., член-корр. РАН (РФ, Москва); Осипова Е.В., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Петрова А.Г., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Плеханов А.Н., д.м.н. (РФ, Улан-Удэ); Погодина А.В., д.м.н. (РФ, Иркутск); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Савченков М.Ф., академик РАН (РФ, Иркутск); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Фотекова Т.А., д.психол.н., доцент (РФ, Абакан), Хохлов А.Л., член-корр. РАН (РФ, Ярославль); Эпштейн О.И., член-корр. РАН (РФ, Москва); Янг Йонгхонг, иностранный член РАН (Китай, Пекин).

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведённых фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес издателя и редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ

Тел.: (3952) 20-90-48

<http://actabiomedica.ru> E-mail: journalirk@gmail.com

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР). Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС 77–69383 от 06 апреля 2017 г.

До апреля 2017 г. журнал имел название «Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук» (Бюллетень ВСНЦ СО РАМН). Основан в 1993 году.

Соучредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1), Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Фёдорова» Минздрава России» (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59А).

Журнал включён в Реферативный журнал и базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory». Журнал индексируется в таких базах данных, как РИНЦ, Scopus, DOAJ и др.

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук».

Подписной индекс 243447. Свободная цена.

ISSN 2541–9420 (Print)

ISSN 2587–9596 (Online)

Ключевое название: Acta Biomedica Scientifica

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9556 (Online)

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 11
№1
2026

Chief Editor

Kolesnikov S.I., Member of the RAS (Russia, Irkutsk – Moscow)

Deputy Chief Editor

Rychkova L.V., Corresponding Member of the RAS (Russia, Irkutsk)
 Sorokovikov V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
 Sychev D.A., Member of the RAS (Russia, Moscow)
 Shchuko A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Executive secretary

Zhovklaya N.A. (Russia, Irkutsk)

Editorial board

Al-Jefout M., MD, Professor (Jordan, Karak)
 Balakhonov S.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
 Grigoryev E.G., Corresponding Member of the RAS (Russia, Irkutsk)
 Grzhibovskii A.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Arkhangelsk)
 Kolesnikova L.I., Member of the RAS (Russia, Irkutsk)
 Madaeva I.M., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk)
 Malov I.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
 Nikitenko L.L., Dr. Sc. (Biol.) (UK, Oxford)
 Nyamdavaa K., Member of Mongolian Academy of Sciences (Mongolia, Ulaanbaatar)
 Savilov E.D., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
 Semenova N.V., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk)
 Shprakh V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
 Yurov I. Yu., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow)
 Iureva T.N., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
 Yanagihara R., MD, Professor (USA, Hawaii)

Editorial Council

Aizman R.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Novosibirsk); Atshabar B.B., Dr. Sc. (Med.), Professor (Kazakhstan, Almaty); Akhutina T.V., Dr. Sc. (Psychol.), Professor (Russia, Moscow); Belokrinitskaya T.E., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Chita); Bokhan N.A., Member of the RAS (Russia, Tomsk); Byvaltsev V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Danchinova G.A., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dubrovina V.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dygai A.M., Member of the RAS (Russia, Tomsk); Zaborovsky A.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Moscow); Kovrov G.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Moscow); Kolosov V.P., Member of the RAS (Russia, Blagoveshchensk); Kolosova N.G., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Novosibirsk); Konstantinov Yu.M., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Krivoschapkin A.L., Corresponding Member of the RAS (Russia, Moscow); Kudlay D.A., Corresponding Member of the RAS (Russia, Moscow); Makarov L.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Malyshev V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Kaliningrad); Manchouk V.T., Corresponding Member of the RAS (Russia, Krasnoyarsk); Maskin S.S., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Volgograd); Ogarkov O.B., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Osipov A.N., Corresponding Member of the RAS (Russia, Moscow); Osipova E.V., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Petrova A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Plekhanov A.N., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Ulan-Ude); Pogodina A.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Protopopova N.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Savchenkov M.F., Member of the RAS (Russia, Irkutsk); Suturina L.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Sergelen O., Dr. Sc. (Med.), Professor (Mongolia, Ulaanbaatar); Uvarova E.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Foteikova T.A., Dr. Sc. (Psychol.), Associate Professor (Abakan, Moscow); Khokhlov A.L., Corresponding Member of the RAS (Russia, Yaroslavl); Epshtein O.I., Corresponding Member of the RAS (Russia, Moscow); Yang Yonghong, Foreign Member of the RAS (China, Beijing).

The authors of the published articles account for choice and accuracy of the presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

Authors and the Editorial Board's opinions may not coincide.

Address of publisher and editorial board: SC FHHRP. 16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003

Tel.: (3952) 20-90-48

<http://actabiomedica.ru> E-mail: journalirk@gmail.com

Acta Biomedica Scientifica is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media (ROSKOMNADZOR). Certificate of Mass Media Registration – PI No FS 77-69383 from 06 April 2017.

Previous title changed after April 2017 – «Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences».

Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.

Co-founders – Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003), Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (1 Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russia, 664003), S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (59A Beskudnikovskiy blvd, Moscow, 127486).

Acta Biomedica Scientifica is in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about our journal is published in Ulrich's Periodicals Directory. The journal is indexed in Russian Science Citation Index (Russian platform), Scopus, DOAJ, etc.

Acta Biomedica Scientifica is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published».

Subscription index is 24347 in Russia. Open price

ISSN 2541–9420 (Print)

ISSN 2587–9596 (Online)

Key title: Acta Biomedica Scientifica

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К № 1 (2026)

**Колесников
Сергей Иванович**

Академик РАН

Анализируя статьи данного номера, я обратил внимание на две рукописи, посвященные актуальной проблеме современности – развитию когнитивных нарушений, причины которых мультифакториальны и часто остаются неизвестными, а, следовательно, запаздывают их ранняя диагностика, профилактика и лечение. Это обзор коллектива авторов из Архангельска и Якутска (Детков А.С. с соавт.), посвященный прионным болезням, которые несколько десятилетий назад буквально взорвали научный мир необычностью этиологии и патогенеза, но о которых последнее время почти забыли; и статья Пыткиной А.А., Мадаевой И.М., Бердиной О.Н. и других (Иркутск) о патогенетической роли тяжелого ОАС при увеличении в крови содержания тау-белка и BDNF, что может способствовать разработке мер профилактики когнитивных расстройств у таких пациентов.

К исследованиям по **нейропсихофизиологии** следует добавить работу Кривоноговой О.В. и др. (Архангельск), показавших важную роль неконтролируемой артериальной гипертонии у женщин 60–74 лет в снижении когнитивных функций. Две работы из Иркутска посвящены развитию психофизиологических функций и идентичности одаренных детей в школе (Кузьмин М.Ю. и Тюменцева Д.П.), а также различиям кинетического компонента произвольных движений у детей (т.е. формированию префронтальных двигательных систем мозга и передних отделов мозолистого тела) у городских и сельских детей (Поляков В.М. и др.), что важно для персонализации процесса обучения в школе.

Ряд исследований находится в русле **эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний**, что важно для проведения своевременных массовых профилактических мероприятий. В работе Будаевой С.Е. и др. (Иркутск) доказано, что очаг лептоспироза в Иркутской области активировался после паводка 2019 года, а в кооперативной работе ученых из Иркутска, Казани и Москвы (Белова К.А. с соавт.) доказано, что в Эхирит-Булагатском районе имеется уникальная генетическая вариабельность вируса клещевого энцефалита. В работе Ахмедзяновой М.Р. и др. (Иркутск) выявлены группы риска по гиповитаминозу D у населения Иркутской области с учётом сезонности, пола и возраста. В работе Егоровой И.Ю. и др. описана высокая частота нарушений менструальной функции у 14–17-летних учащихся девушек-подростков, что важно для активного выявления и коррекции этих нарушений.

Ряд работ посвящен совершенствованию методов диагностики, анализа и прогноза как заболеваний, так и эпидемиологического риска. Даренской М.А. с соавт. (Иркутск) показано, что эндогенная интоксикация может быть маркером начальных проявлений пародонтита у молодых мужчин. Лобанов М.Е. с соавт. (Саратов, Москва) раскрыли высокую диагностическую значимость полногеномного секвенирования при компаунд-гетерозиготных состояниях и предложили внедрять его в рутинную практику педиатров. Гаращенко Н.Е. и др. (Иркутск) сопоставили опросники сна и выделили наиболее приемлемые для оценки тяжести инсомнии.

Я бы выделил в этом разделе исследование Синькова В.В. с соавт. (Иркутск), разработавших интегральный индекс оценки эпидемиологического риска территорий по распространенности туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, апробированный в четырех субъектах России. Данный индекс может применяться в государственном санитарно-эпидемиологическом контроле.

В **хирургическом** разделе журнала я бы выделил комплексную работу ряда московских учреждений (Косенков С.А., Иванова Д.А., Синицын М.В), посвященную актуальной проблеме совершенствования хирургического лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Другие работы посвящены технологиям эндопротезирования плечевого сустава (Айрапетов Г.А с соавт., Москва-Пятигорск), эндоскопическим внутрисветным вмешательствам при ранней стадии нейроэндокринных опухолей двенадцатиперстной кишки (Маточкин В.В. и др., Иркутск) и описанию уникального случая синдрома Элерса-Данлоса с развившимися абдоминальными осложнениями (Стальмахович В.Н. с соавт., Иркутск).

Интересны, но немногочисленны экспериментальные работы номера. Работающих в области проблем ожирения, несомненно, заинтересует положительное влияние экстракта девясила высокого на предупреждение набора веса, индуцированного оланзапином у дрозофил (Гаккоева К.О. и др. из Республики Алания), и изучение васкуляризации жировых трансплантатов при экспериментальном липофиллинге международного коллектива авторов из Москвы и Баку (Кастыро И.В. и др.).

Одну из проблем **биотехнологии**, о которой так часто говорят в последнее время, пытаются решить Ахова А.В. и соавт. (Пермь), доказывающих разную эффективность штаммов *Escherichia coli* для получения полиаминов.

Для большинства читателей интересны будут и **обзоры литературы**, публикующиеся в номере. География авторов достаточно широкая: Уфа, Иркутск, Чита, Нальчик.

Надеюсь, что наши читатели обогатятся новыми знаниями после прочтения данного номера.

Для цитирования: Колесников С.И. Предисловие главного редактора к № 1 (2026). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 5-8. doi:10.29413/ABS.2026-11.1.1

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 1, 2026

Sergey I. Kolesnikov

Member of the RAS

Analyzing the articles in this issue, I focused on two manuscripts devoted to a pressing issue of our time – the development of cognitive disorders. The causes of these disorders are multifactorial and often remain unknown, and therefore their early diagnosis, prevention, and treatment are delayed. One of them is a review by a team of authors from Arkhangelsk and Yakutsk (A.S. Detkov, et al.), dedicated to prion diseases that literally shook the scientific world a few decades ago with their unusual etiology and pathogenesis, but which have recently been almost forgotten. The other one is the article by A.A. Pytkina, I.M. Madaeva, O.N. Berdina, et al. (Irkutsk) regarding the pathogenetic role of severe obstructive sleep apnea as tau protein and BDNF levels increase in the blood. These data may contribute to the development of measures for the prevention of cognitive impairment in such patients.

Regarding researches in **neuropsychophysiology**, we should add the work of O.V. Krivonogov, et al. (Arkhangelsk), which showed an important role of uncontrolled arterial hypertension in cognitive decline in women aged 60–74 years. Two studies from Irkutsk are devoted to the development of psychophysiological functions and identity in gifted schoolchildren (M.Yu. Kuzmin and D.P. Tyumentseva), as well as differences in the kinetic component of voluntary movements in children (i.e., the formation of prefrontal motor systems of the brain and anterior parts of the corpus callosum) in urban and rural children (V.M. Plyakov, et al.). These findings are important for personalizing the learning process at school.

A number of studies are related to the **epidemiology of infectious and non-communicable diseases**, which is crucial for timely mass preventive measures. In the work of S.E. Budaeva, et al. (Irkutsk), it was shown that the leptospirosis site in the Irkutsk region was activated after the flood of 2019. In a collaborative study by scientists from Irkutsk, Kazan and Moscow (K.A. Belova, et al.), it was demonstrated that there are unique genetic variability of the tick-borne encephalitis virus in the Ekhirit-Bulagatsky district. The study by M.R. Akhmedzyanova, et al. (Irkutsk) identified risk groups for hypovitaminosis D in the population of the Irkutsk region, taking into account seasonality, sex, and age. The work of I.Yu. Egorova, et al. shows a high frequency of menstrual function disorders in female students aged 14–17, which is important for the active detection and correction of these disorders.

Several works are devoted to improving the methods of diagnosis, analysis, and prognosis for both diseases and epidemiological risk. M.A. Darenskaya, et al. (Irkutsk) showed that endogenous intoxication can be a marker of the initial manifestations of periodontitis in young men. M.E. Lobanov, et al. (Saratov, Moscow) demonstrated a high diagnostic significance of genome-wide sequencing in compound heterozygous conditions and suggested introducing it into the routine practice of pediatricians. N.E. Garashchenko, et al. (Irkutsk) compared sleep questionnaires and identified the most appropriate ones for assessing the severity of insomnia.

I would like to highlight in this section a study by V.V. Sinkov, et al. (Irkutsk), who developed an integrated index for assessing the epidemiological risk of territories for the prevalence of TB with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis. This index could serve for state sanitary and epidemiological control.

In the journal's surgical section, I would highlight the comprehensive work of a number of Moscow institutions (S.A. Kosenkov, D.A. Ivanova, M.V. Sinitsyn),

devoted to the pressing issue of improving the surgical treatment of tuberculosis with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis. Other works are devoted to endoprosthesis technologies for shoulder joint replacement (G.A. Airapetov, et al., Moscow – Pyatigorsk), endoscopic intraluminal interventions in the early stage of neuroendocrine duodenal tumors (V.V. Matochkin, et al., Irkutsk), and the description of a unique case of Ehlers – Danlos syndrome with developed abdominal complications (V.N. Stalmakhovich, et al., Irkutsk).

The issue's experimental works are interesting, though not numerous. Those working in the field of obesity will undoubtedly be interested in the positive effect of *Inula helenium* L. extract on the prevention of olanzapine-induced weight gain in drosophila (K.O. Gakkoeva, et al., Republic of Alania) and the study of vascularization of fat grafts during experimental lipofilling by an international team of authors from Moscow and Baku (I.V. Kastiro, et al.)

One of the problems **of biotechnology**, which has been so frequently discussed recently, is being addressed by A.V. Akhova, et al. (Perm), who demonstrated the varying effectiveness of *Escherichia coli* strains for polyamine production.

Most readers will also be interested **in the literature reviews** published in the issue. The geography of the authors is quite wide: Ufa, Irkutsk, Chita, Nalchik.

I hope that our readers will gain new insights from this issue.

For citation: Kolesnikov S.I. Editor-in-Chief's preface to Issue 1, 2026. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.1

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Предисловие главного редактора к № 1 (2026). Колесников С.И. 5

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

Прионные болезни: современные представления о патогенезе, диагностике и терапии (нарративный обзор). Детков А.С., Павлутин К.А., Черных Е.М., Хасанова Н.М., Гржибовский А.М. 12

Содержание тау-белка и нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови у пациентов с обструктивным апноэ сна (пилотное исследование). Пыткина А.А., Мадаева И.М., Бердина О.Н., Курашова Н.А., Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И. 27

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Распространенность нарушений менструальной функции у девушек-подростков с учетом гинекологического возраста: кросс-секционное исследование. Егорова И.Ю., Лазарева Л.М., Надеяева Я.Г., Данусевич И.Н., Беленькая Л.В., Аталян А.В., Бабаева Н.И., Ивкина Д.О., Машукова А.К., Сутурина Л.В. 34

Сравнительная характеристика экспериментальных моделей развития церебральных осложнений при преэклампсии (обзор литературы). Таскина Е.С., Цыбиков Н.Н., Кибалина И.В., Мудров В.А., Давыдов С.О. 50

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА

Компаунд-гетерозиготность как причина диагностических трудностей у пациентов с наследственными заболеваниями. Лобанов М.Е., Гуменюк О.И., Черненко Ю.В., Грознова О.С., Афаунова З.Г., Полякова П.Д., Суханова М.А., Капьев Р.А., Шемирзов Д.Н., Шипилова Л.М. 63

ЛЕКЦИИ

Синдром гиперактивного мочевого пузыря. Клиническая лекция. Лелявин К.Б., Воробьев В.А. 73

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

Продукция полиаминов природными штаммами *Escherichia coli*, выделенными из разных источников. Ахова А.В., Сагидуллина В.И., Абрамова В.А., Годовалов А.П., Кузнецова М.В., Ткаченко А.Г. 91

CONTENTS

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

Editor-in-chief's preface to issue 1, 2026. Kolesnikov S.I. 5

DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

Prion diseases: current understanding of pathogenesis, diagnosis, and treatment (narrative review). Detkov A.S., Pavlutin K.A., Chernykh E.M., Khasanova N.M., Grjibovski A.M. 12

Tau protein and brain-derived neurotrophic factor levels in blood serum of patients with obstructive sleep apnea (pilot study). Pytkina A.A., Madaeva I.M., Berdina O.N., Kurashova N.A., Sholokhov L.F., Kolesnikova L.I. 27

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

Prevalence of menstrual disorders in adolescent girls with taking into account gynecologic age: a cross-sectional study. Egorova I.Yu., Lazareva L.M., Nadeliaeva Ya.G., Danusevich I.N., Belenkaia L.V., Atalyan A.V., Babaeva N.I., Ivkina D.O., Mashukova A.K., Suturina L.V. 34

Comparative characteristics of experimental models of the cerebral complications development in pre-eclampsia (literature review). Taskina E.S., Tsybikov N.N., Kibalina I.V., Mudrov V.A., Davydov S.O. 50

GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

Compound heterozygosity as a cause of diagnostic difficulties in patients with hereditary diseases. Lobanov M.E., Gumenyuk O.I., Chernenkov Yu.V., Groznova O.S., Polyakova P.D., Sukhanova M. A., Kaprov R.A., Shemirzov D.N., Shipilova L.M. 63

LECTURES

Overactive bladder syndrome. Clinical lecture. Lelyavin K.B., Vorobev V.A. 73

MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

Polyamine production by natural *Escherichia coli* strains isolated from various sources. Akhova A.V., Sagidullina V.I., Abramova V.A., Godovalov A.P., Kuznetsova M.V., Tkachenko A.G. 91

Характеристика генетической вариабельности вируса клещевого энцефалита в Эхирит-Булагатском районе Иркутской области. Белова К.А., Дорощенко Е.К., Ткачев С.Е., Шигапова Л.Х., Арефьева Н.А., Сунцова О.В., Лисак О.В., Шагимарданова Е.И., Козлова И.В.

100

Characteristics of genetic variability of tick-borne encephalitis virus in the Ekhirit-Bulagatsky district of the Irkutsk region Belova K.A., Doroschenko E.K., Tkachev S.E., Shigapova L.Kh., Arefieva N.A., Suntsova O.V., Lisak O.V., Shagimardanova E.I., Kozlova I.V.

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

Гиповитаминоз D у населения Иркутской области: кто в группе риска? Ахмедзянова М.Р., Кудинова А.И., Коркина Т.В., Бельнская Л.В., Шолохов Л.Ф.

117

Hypovitaminosis D in children, adolescents, and adults in the Irkutsk region: who is at risk? Akhmedzyanova M.R., Kudinova A.I., Korkina T.V., Belenkaya L.V., Sholokhov L.F.

Клеточное старение и его биомаркеры: патофизиологическое значение, молекулярные механизмы и клинические перспективы. Борукаева И.Х., Хараева З.Ф., Тхабисимова И.К., Хадзугов А.Б., Умов Т.А., Шогенов Б.М., Кунизhev А.М.

127

Cellular senescence and senescence biomarkers: pathophysiological significance, molecular mechanisms, and clinical perspectives. Borukaeva I.Kh., Kharaeva Z.F., Tkhabisimova I.K., Khadzugov A.B., Umov T.A., Shogenov B.M., Kunizhev A.M.

Сопоставимость опросников сна и возможность бинарного деления по индексу тяжести инсомнии. Гаращенко Н.Е., Семенова Н.В., Мадаева И.М., Абара Кейн А., Колесникова Л.И.

139

Comparability of sleep questionnaires and the possibility of binary division by the insomnia severity index. Garashchenko N.E., Semenova N.V., Madaeva I.M., Abara Kane A., Kolesnikova L.I.

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Исследование когнитивных функций методом потенциалов, связанных с событием P300 у женщин 60–74 лет европейского севера России в зависимости от степени контроля артериальной гипертензии. Кривоногова О.В., Кривоногова Е.В., Поскотинова Л.В.

146

The study of cognitive functions using the P300 event-related potential in women aged 60–74 years living in the european north of Russia, depending on the degree of hypertension control. Krivonogova O.V., Krivonogova E.V., Poskotinova L.V.

ОНКОЛОГИЯ

ONCOLOGY

Оперативное лечение нейроэндокринных опухолей двенадцатиперстной кишки. Маточкин В.В., Белобородов В.А., Белоногов А.В.

155

Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the duodenum. Matochkin V.V., Beloborodov V.A., Belonogov A.V.

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

Особенности развития идентичности интеллектуально одаренного и академически успешного ребенка в современной школе. Кузьмин М.Ю., Тюменцева Д.П.

163

Features of identity development of intellectually gifted and academic successful child in modern school. Kuzmin M.Yu., Tyumentseva D.P.

Формирование кинетической организации движений в онтогенезе у городских и сельских детей. Поляков В.М., Рычкова Л.В., Прохорова Ж.В., Вотинева А.С., Черевикова И.А.

175

Formation of kinetic organization of movements in ontogenesis in urban and rural children. Polyakov V.M., Rychkova L.V., Prokhorova Zh.V., Votinaeva A.S., Cherevikova I.A.

СТОМАТОЛОГИЯ

DENTISTRY

Пародонтит у лиц молодого возраста: эндогенная интоксикация как маркер начальных проявлений. Даренская М.А., Гончаров И.С., Колесников С.И., Юзвак Н.А., Колесникова Л.И.

188

Periodontitis in young people: endogenous intoxication as a marker of initial manifestations. Darenская M.A., Goncharov I.S., Kolesnikov S.I., Yuzvak N.A., Kolesnikova L.I.

ТРАВМАТОЛОГИЯ

- Сравнительный анализ результатов реверсивного эндопротезирования плечевого сустава с использованием дельтопекторального доступа с полным или частичным отсечением подлопаточной мышцы. Айрапетов Г.А., Суюнов Р.А., Загородний Н.В., Самкович Д.А. 197

ФТИЗИАТРИЯ

- Заболеваемость туберкулезом в разрезе социально-экономических зон республики Саха (Якутия) по периодам внедрения информационных технологий. Зорина С.П., Прокопьев Е.С., Винокурова М.К., Кондратьева О.Д., Васильева И.А., Паролина Л.Е. 205

- Эффективность хирургического вмешательства в составе современного комплексного лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Косенков С.А., Иванова Д.А., Сеницын М.В. 214

ХИРУРГИЯ

- Абдоминальные осложнения сосудистого типа синдрома Элерса-Данлоса. Стальмахович В.Н., Дюков А.А., Тещук Р.А. 223

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Предотвращение пол-специфичной оланзапин-индуцируемой гиперфагии и набора веса у *Drosophila melanogaster* посредством применения девясила высокого (*Inula helenium* L.). Гаккоева К.О., Каркусова М.Д., Дзитоева С.Г. 231

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Экспрессия VEGF-A в жировых трансплантатах (экспериментальное исследование). Кастыро И.В., Хлысталов М.В., Костяева М.Г., Ибадуллаева С.С., Королев А.Г., Ганьшин И.Б., Еремина И.З., Попадюк В.И., Малаховский В.В. 238

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Влияние паводка на очаг лептоспироза в Иркутской области. Будаева С.Е., Бренёва Н.В., Киселева Е.Ю., Шаракшанов М.Б., Тимошенко А.Ф., Рудаков Д.М. 248
- Методология интегральной оценки эпидемиологического риска территорий в контексте эволюционной динамики доминирующих генотипов *Mycobacterium tuberculosis*. Синьков В.В., Жданова С.Н., Савилов Е.Д., Огарков О.Б. 257

TRAUMATOLOGY

- Comparative analysis of the results of reverse shoulder arthroplasty using the deltopectoral approach with complete or partial subscapularis muscle dissection. Airapetov G.A., Suyunov R.A., Zagorodnii N.V., Samkovich D.A.

PHTHISIOLOGY

- Incidence of tuberculosis in the Sakha republic (Yakutia), broken down by socioeconomic zone, and time period based on the level of IT-solution implementation. Zorina S.P., Prokopen E.S., Vinokurova M.K., Kondratyeva O.D., Vasilyeva I.A., Parolina L.E.

- Efficacy of surgical intervention in modern complex treatment for tuberculosis with multidrug-resistant and extensively drug-resistant pathogen. Kosenkov S.A., Ivanova D.A., Sinitsyn M. V.

SURGERY

- Abdominal complications of vascular Ehlers-Danlos syndrome. Stalmakhovich V. N., Dyukov A. A., Teschuk R. A.

EXPERIMENTAL RESEARCHES

- Prevention of sex-specific olanzapine-induced hyperphagia and weight gain in *Drosophila melanogaster* by treatment with Elecampane (*Inula helenium* L.). Gakkoeva K.O., Karkusova M.D., Dzitoyeva S.G.

EXPERIMENTAL RESEARCHES

- VEGF-A expression in fat grafts (experimental study). Kastyro I.V., Khlystalov M.V., Kostyaeva M.G., Ibadullayeva S.S., Korolev A.G., Ganshin I.B., Eremina I.Z., Popadyuk V.I., Malakhovsky V.V.

EPIDEMIOLOGY

- The impact of floods on the Leptospirosis outbreak in the Irkutsk Region. Budaeva S.E., Breneva N.V., Kiseleva E.Yu., Sharakshanov M.B., Timoshenko A.F., Rudakov D.M.
- Methodology for integral assessment of territorial epidemiological risk in the context of the evolutionary dynamics of dominant *Mycobacterium tuberculosis* genotypes. Sinkov V.V., Zhdanova S.N., Savilov E.D., Ogarkov O.B.

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

ПРИОННЫЕ БОЛЕЗНИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ (НАРРАТИВНЫЙ ОБЗОР)

Детков А.С.¹,
Павлутин К.А.¹,
Черных Е.М.¹,
Хасанова Н.М.¹,
Гржибовский А.М.^{1, 2, 3}

¹ Северный государственный
медицинский университет (163000,
г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51, Россия)

² Северный (Арктический)
федеральный университет имени М.В.
Ломоносова (163002, г. Архангельск,
наб. Северной Двины, д. 17, Россия)

³ Северо-Восточный федеральный
университет им. М.К. Аммосова (677000,
г. Якутск, ул. Ойунского, 27, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Черных Екатерина Михайловна,
e-mail: raduga0302@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Прионные болезни (ПБ) представляют собой группу редких, но смертельных нейродегенеративных заболеваний, вызванных конформационной трансформацией нормального прионного белка в патологическую изоформу. Несмотря на низкую заболеваемость, ПБ остаются серьезной медико-социальной проблемой из-за отсутствия эффективных методов лечения и риска ятрогенной передачи.

Целью обзора является выявление ключевых нерешенных проблем в изучении прионных заболеваний, включая молекулярные механизмы патогенеза, возможности ранней диагностики и перспективные направления терапии, а также определение наиболее актуальных направлений для будущих исследований. Проведен систематический поиск литературы в базах данных PubMed, Google Scholar, eLibrary и CyberLeninka за период с 2016 по 2025 год. Отобраны 53 релевантных публикации, включая оригинальные исследования, обзоры и клинические случаи. Анализ выполнен в соответствии с рекомендациями CINAR и критериями SANRA.

Установлено, что современные методы диагностики (RT-QuIC, DWI-MPT) значительно улучшили выявляемость ПБ, однако их внедрение ограничено высокой стоимостью и необходимостью специализированной подготовки. В терапии наиболее перспективными направлениями являются моноклональные антитела (PRN100), антисмысловые олигонуклеотиды и CRISPR/Cas9. Эпидемиологические данные подтверждают снижение случаев вариантной формы болезни Крейтцфельдта – Якоба благодаря мерам биобезопасности, но сохраняются риски, связанные с длительным инкубационным периодом.

Для улучшения диагностики и лечения ПБ необходимо создание национального регистра, развитие лабораторной сети, обучение специалистов и усиление мер биобезопасности. Перспективы исследований связаны с комбинированными терапевтическими подходами и углубленным изучением молекулярных механизмов заболевания.

Ключевые слова: прионные болезни, болезнь Крейтцфельдта – Якоба, патологическая конформация белка, биомаркеры, эпигенетическая регуляция

Статья поступила: 28.04.2025
Статья принята: 02.03.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Детков А.С., Павлутин К.А., Черных Е.М., Хасанова Н.М., Гржибовский А.М. Прионные болезни: современные представления о патогенезе, диагностике и терапии (нарративный обзор). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 12-26. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.2

PRION DISEASES: CURRENT UNDERSTANDING OF PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, AND TREATMENT (NARRATIVE REVIEW)

**Detkov A.S.¹,
Pavlutin K.A.¹,
Chernykh E.M.¹,
Khasanova N.M.¹,
Grjibovski A.M.^{1,2,3}**

¹ Northern State Medical University
(Troitsky Ave., 51, Arkhangelsk 163000,
Russian Federation)

² M.V. Lomonosov Northern (Arctic)
Federal University (Northern Dvina Emb., 17,
Arkhangelsk 163002, Russian Federation)

³ M. K. Ammosov North-Eastern Federal
University (Oyunsky St., 27, Yakutsk
677000, Russian Federation)

Corresponding author:
Ekaterina M. Chernykh,
e-mail: raduga0302@mail.ru

RESUME

Prion diseases (PD) represent a group of rare yet fatal neurodegenerative disorders caused by the conformational transformation of the cellular prion protein into its pathological isoform. Despite their low incidence, these diseases remain a significant medical and social challenge due to the lack of effective treatments and the risk of iatrogenic transmission.

Purpose of the review was to identify key unresolved issues in PD research, including molecular mechanisms of pathogenesis, opportunities for early diagnosis, and promising therapeutic approaches, as well as to outline the most critical directions for future studies.

A systematic literature search was conducted in PubMed, Google Scholar, eLibrary, and CyberLeninka databases for the period 2016–2025. Fifty-one relevant publications were selected, comprising original studies, reviews, and clinical cases. The analysis was performed in accordance with CINAR guidelines and SANRA criteria.

Modern diagnostic techniques (RT-QuIC, DWI-MRI) have significantly improved the detection of PD, though their widespread implementation is hindered by high costs and the need for specialized expertise. The most promising therapeutic strategies include monoclonal antibodies (PRN100), antisense oligonucleotides, and CRISPR/Cas9 technology. Epidemiological data confirm a decline in variant Creutzfeldt – Jakob disease (vCJD) cases due to enhanced biosafety measures, though risks associated with prolonged incubation periods persist.

To enhance the diagnosis and treatment of PD, it is essential to establish a national registry, expand laboratory networks, train specialists, and strengthen biosafety protocols. Future research should focus on combined therapeutic strategies and in-depth exploration of the molecular mechanisms underlying these disorders.

Keywords: prion diseases, Creutzfeldt – Jakob syndrome, protein misfolding, biomarkers, epigenetic regulation

Received: 28.04.2025
Accepted: 02.03.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Detkov A.S., Pavlutin K.A., Chernykh E.M., Khasanova N.M., Grjibovski A.M. Prion diseases: current understanding of pathogenesis, diagnosis, and treatment (narrative review). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 12–26. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.2

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Прионные болезни (ПБ) представляют собой уникальную группу нейродегенеративных заболеваний, патогенез которых связан с конформационной трансформацией нормального клеточного прионного белка (PrP^C) в его патологическую изоформу (PrP^{Sc}) [1]. Несмотря на относительно низкую заболеваемость спорадической формой болезни Крейтцфельда – Якоба (БКЯ) – 1–2 случая на миллион населения в год [1], эти заболевания остаются серьезной медико-социальной проблемой ввиду их неизбежно летального исхода, уникальных биологических свойств возбудителя и риска ятрогенной передачи.

Современные исследования ПБ берут начало с работ Стэнли Прузинера, который в 1982 году ввел термин «прион» (от англ. «proteinaceous infectious particle») для обозначения принципиально нового класса инфекционных агентов. В отличие от традиционных патогенов (вирусов, бактерий), прионы представляют собой инфекционные белковые частицы, вызывающие группу смертельных трансмиссивных нейродегенеративных заболеваний, включая скрепи у овец и БКЯ у человека. Уникальные свойства прионов, в частности их исключительная устойчивость к ионизирующему излучению, изначально позволили предположить их принципиальное отличие от вирусных частиц. Радиобиологические исследования показали, что размер инфекционного агента значительно меньше типичных вирусов, что объясняет его резистентность к радиации. Эти наблюдения получили экспериментальное подтверждение при выделении из мозга зараженных скрепи хомяков особого белка (PrP), демонстрирующего устойчивость к ограниченному протеолизу протеиназой К. Дальнейшие исследования выявили ключевые характеристики прионов: во-первых, прямую корреляцию между концентрацией PrP и титром инфекционности; во-вторых, кодирование гена *PrP* геномом хозяина; в-третьих, способность нормального клеточного белка трансформироваться в патологическую изоформу. Эти открытия легли в основу современной парадигмы, рассматривающей PrP^{Sc} как конформационно измененную форму эндогенного PrP^C, приобретающую патогенные свойства благодаря изменению третичной структуры при сохранении первичной аминокислотной последовательности. Данный механизм принципиально отличается от классических инфекционных процессов и представляет собой уникальный пример белковой наследственности [2, 3].

Анализ доступной информации о распространенности ПБ в России выявляет существенные пробелы в эпидемиологическом мониторинге этих заболеваний. В отличие от европейских стран с централизованными системами регистрации, такими как Европейская сеть мониторинга БКЯ, в России данные носят фрагментарный характер и основаны преимущественно на единичных публикациях и описаниях клинических случаев.

При этом эпидемиологические исследования последних лет продемонстрировали тревожные тенденции: например, в Великобритании за 28-летний период наблюдений был зарегистрирован 2541 смертельный случай БКЯ. Хотя не до конца понятно, связано ли это с истинным ростом заболеваемости или с улучшением выявления БКЯ, обусловленным совершенствованием методов диагностики и глобальным старением населения [1]. Особую озабоченность вызывает обнаружение субклинического носительства PrP^{Sc} у 1 из 4000 обследованных лиц, что ставит под сомнение адекватность существующих протоколов биобезопасности [1].

Современные диагностические методы, такие как амплификация прионных агрегатов в реальном времени (RT-QuIC) и диффузионно-взвешенная МРТ (DWI-MPT), значительно улучшили прижизненную диагностику ПБ [4–6]. Однако их широкое внедрение сталкивается с рядом ограничений, включая высокую стоимость оборудования и необходимость специализированной подготовки персонала. Поиск новых биомаркеров, таких как α -синуклеин в ликворе и легкая цепь нейрофиламента, хотя и демонстрирует многообещающие результаты [7, 8], требует дальнейшей валидации в крупных клинических исследованиях.

Терапевтические подходы к лечению ПБ остаются крайне ограниченными. Моноклональные антитела (PRN100), антисмысловые олигонуклеотиды (ION717) и методы генетического редактирования (CRISPR/Cas9) представляют собой перспективные направления [9–11], однако их эффективность и безопасность нуждаются в тщательной оценке. Особого внимания заслуживает проблема преодоления гематоэнцефалического барьера и достижения терапевтических концентраций препаратов в центральной нервной системе (ЦНС) [9].

Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов ПБ, многие аспекты их патогенеза остаются неясными. В частности, требуют дальнейшего изучения роль эпигенетической регуляции [12], значение микроРНК (особенно miR-146a-5p) в развитии нейровоспаления [13], а также связь между прионными и другими нейродегенеративными заболеваниями [14]. Эти пробелы в знаниях существенно ограничивают разработку эффективных методов диагностики и лечения.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Выявление ключевых нерешенных проблем в изучении ПБ, требующих дальнейшего исследования, путем критического анализа современных данных о молекулярных механизмах патогенеза, возможностях ранней диагностики и перспективных направлениях терапии. Особое внимание уделено противоречиям в существующих концепциях патогенеза, ограничениям современных диагностических методов и барьерам на пути внедрения новых терапевтических подходов. Обзор призван определить наиболее перспективные

направления для будущих исследований, способных существенно улучшить диагностику и лечение этих заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методология исследования разработана в соответствии с современными стандартами подготовки нарративных обзоров, включая рекомендации CINAR [15] и критерии оценки качества SANRA [16]. Осуществлен систематический поиск литературы в международных (PubMed, Google Scholar) и российских (eLibrary, CyberLeninka) научных базах данных за период с 2016 по 2025 года. Поиск проводился с использованием булевых операторов, включая как базовые запросы ("prion diseases" or "Creutzfeldt – Jakob disease" для международных баз, «прионные заболевания» и «болезнь Крейтцфельда – Якоба» для российских), так и специализированные, направленные на конкретные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Особое внимание уделялось публикациям, посвященным современным методам нейровизуализации (МРТ, ЭЭГ), анализу ликвора (включая биомаркеры 14-3-3 белок, тау-белок) и перспективным терапевтическим подходам (PRN100, CRISPR/Cas9, антисмысловые олигонуклеотиды).

Отбор литературы проводился в три этапа с применением строгих критериев включения и исключения для обеспечения научной достоверности и релевантности анализа. На первом этапе из 121 выявленной публикации после анализа заголовков и аннотаций было исключено 47 работ, не соответствующих критериям отбора, таких как тезисы конференций, письма в редакцию и исследования, посвященные исключительно фундаментальным аспектам без клинической интерпретации. На втором этапе проводился полнотекстовый анализ оставшихся 74 статей, по результатам которого для включения в обзор были отобраны 53 наиболее релевантных и методологически обоснованных публикации. Критериями включения стали оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы и клинические случаи, содержащие значимую клиническую информацию и имеющие полный текст в открытом доступе. Были включены публикации на английском и русском языках, охватывающие эпидемиологию, патогенез, современные методы диагностики (включая нейровизуализацию, биомаркеры и молекулярные методы), а также новые терапевтические подходы. Исключены работы с недостаточной методологической строгостью, такие как исследования с малой выборкой без статистической значимости, отсутствием контрольных групп в сравнительных анализах, а также дублирующие данные без новых выводов. В окончательный анализ вошли исследования, представляющие наибольшую ценность для клинической практики, включая систематические обзоры, метаанализы,

клинические исследования и обзоры по диагностике и лечению.

Структура и функции прионного белка

Прионный белок существует в двух основных формах: нормальной PrP^C (от англ. common — обычный) и патологической PrP^{Sc} (от англ. scrapie — почесуха овец, скрепи). Клеточный прионный белок (PrP^C) представляет собой консервативный мембраносвязанный гликопротеин, экспрессируемый в большинстве тканей млекопитающих, с наибольшей концентрацией в тканях ЦНС. Этот белок локализуется преимущественно в плазматической мембране нейронов, где он закреплен посредством гликозилфосфатидилинозитольного якоря. Особенно высокая экспрессия PrP^C наблюдается в синаптических терминалах, что указывает на его важную роль в нейрональной коммуникации. Вне нервной системы белок обнаруживается в лимфоидной ткани, сердечной мышце и других органах, хотя его концентрация там на порядок ниже, чем в ЦНС. Он участвует в поддержании гомеостаза металлов (меди, цинка), нейритогенезе, передаче нейронных сигналов, защите от апоптоза, а также в дифференцировке олигодендроцитов и формировании миелина [17]. Патологическая форма PrP^{Sc}, напротив, обладает способностью к саморепликации и накоплению в виде токсичных агрегатов, что приводит к нейродегенерации [17].

Молекулярные механизмы патогенеза

Vallabh S.M. et al. (2020) подчеркивают, что все формы прионных заболеваний (ПЗ), включая БКЯ, фатальную семейную инсомнию (ФСИ) и синдром Герстмана–Штраусслера–Шейнкера (ГШШ), имеют общий молекулярный механизм – патологическую конформацию нормального прионного белка, кодируемого геном *PRNP* [11]. Преобразование в патологическую форму – PrP^{Sc} – остается недостаточно изученным процессом. Предполагается, что ключевую роль могут играть димеризация молекул PrP, дисрегуляция метаболизма меди и вирусные инфекции [17]. Этот процесс сопровождается накоплением токсичных агрегатов, которые вызывают гибель нейронов и нейродегенерацию [18]. Патологический белок PrP^{Sc} способен распространяться через иммунные клетки и лимфоидные органы, достигая ЦНС через кровоток или блуждающий нерв [19]. Внешние факторы, такие как окислительный стресс, воспаление и старение, могут способствовать конверсии PrP^C в PrP^{Sc}, усугубляя патологический процесс [19]. Нейровоспаление играет важную роль в патогенезе ПЗ. Активация микроглии и астроглиоз являются характерными признаками нейродегенерации при таких заболеваниях, как БКЯ. Эти процессы способствуют прогрессированию заболевания, усиливая повреждение нейронов [20].

Эпигенетические механизмы в патогенезе прионных и прионоподобных заболеваний

Современные исследования подчеркивают ключевую роль эпигенетических нарушений в развитии

прионных и прионоподобных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона и бокового амиотрофического склероза (БАС). Как показано в работе Hernaiz A. et al. (2022), эти процессы опосредуются через метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и регуляцию микроРНК, формируя общие патогенетические пути [12].

Изменения в метилировании ДНК ассоциированы с накоплением патологических белков. Например, при болезни Альцгеймера гиперметилирование генов *DSCAML1* и *PM20D1* нарушает синаптическую пластичность, а при болезни Паркинсона гипометилирование промотора *SNCA* усиливает агрегацию α -синуклеина. В случае БАС гиперметилирование *C9orf72* коррелирует с подавлением его экспрессии, усугубляя нейродегенерацию. Эти эпигенетические маркеры перспективны для диагностики и мониторинга заболеваний [12].

Важную роль играют и модификации гистонов. Ацетилирование гистона H3 (H3K27), индуцируемое, например, тау-белком при болезни Альцгеймера, нарушает структуру хроматина. Ингибирование гистондеацетилаз, таких как HDAC6, демонстрирует нейропротекторные эффекты при болезни Паркинсона и болезни Гентингтона, снижая окислительный стресс. Однако при ПЗ, повышенная активность HDAC6 и сиртуина-1, напротив, снижает уровень PrP^{Sc}, что подчеркивает контексто-зависимую роль этих ферментов [12].

Таким образом, эпигенетические механизмы, включая метилирование ДНК и модификации гистонов, объединяют патогенез прионных и других нейродегенеративных заболеваний. Их изучение открывает пути для разработки таргетной терапии, направленной на коррекцию эпигенетических дисфункций, а также для поиска новых биомаркеров [12].

Роль микроРНК в патогенезе

МикроРНК представляют собой важные регуляторы экспрессии генов, участвующих в развитии нейродегенеративных заболеваний. В частности, miR-144-3p и miR-22-5p были идентифицированы как общие для всех прионопатологий, что свидетельствует об их ключевой роли в патогенезе. При ПЗ изменения уровня микроРНК обнаруживаются как в ткани головного мозга, так и в плазме крови, что открывает перспективы их использования в качестве биомаркеров для ранней диагностики [12].

В последние годы особый интерес вызывает miR-146a-5p, играющая ключевую роль в модуляции врождённого иммунного ответа и нейровоспаления. Согласно исследованиям Pogue A.I. и Lukiw W.J. (2021), экспрессия miR-146a-5p значительно повышена при болезни Альцгеймера, БКЯ и вирусных энцефалопатиях. Эта микроРНК регулирует активацию Toll-подобных рецепторов, продукцию провоспалительных цитокинов и компонентов системы комплемента, что способствует хроническому нейровоспалению и гибели нейронов [13]. Благодаря своей стабильности в биологических жидкостях, miR-146a-5p рассматривается

как перспективный биомаркер для ранней диагностики, а также как потенциальная мишень для патогенетической терапии [13].

Дополнительные исследования, проведенные Contiliani D.F. et al. (2021), подтверждают, что микроРНК участвуют в регуляции экспрессии PrP^{Sc} и могут влиять на агрегацию его патологической изоформы [21]. Это делает микроРНК перспективными терапевтическими мишенями для модуляции патологического процесса при ПЗ [21]. Таким образом, изучение профиля микроРНК открывает новые возможности для ранней диагностики, мониторинга и разработки таргетных методов лечения ПЗ.

Генетические аспекты прионных заболеваний

Около 15 % случаев ПБ имеют генетическую природу и связаны с мутациями в гене *PRNP*, кодирующем PrP^{Sc} [11]. Эти мутации обладают высокой пенетрантностью и могут приводить к различным формам заболеваний, таким как семейная БКЯ, ФСИ и ГШШ [22]. Наиболее распространенными мутациями являются E200K, D178N и P102L, которые определяют клинические и патологические особенности заболеваний [22]. Полиморфизмы в гене *PRNP*, такие как метионин-метионин в кодоне 129, увеличивают риск развития БКЯ, тогда как полиморфизм в кодоне 219 может оказывать защитное действие [23].

Эпидемиологические и клиничко-диагностические особенности прионных заболеваний

БКЯ остаётся редким, но социально значимым ПЗ с глобальной заболеваемостью 1–2 случая на миллион населения в год [1]. Спорадическая БКЯ (сБКЯ), составляющая 85 % случаев, демонстрирует рост заболеваемости в некоторых странах, что связывают с улучшением диагностики и старением населения. Например, в Великобритании за 28 лет зарегистрировано 2541 смерть от БКЯ, с устойчивым ростом спорадических случаев [1]. Вариантная БКЯ (вБКЯ), связанная с эпидемией губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота, достигла пика в 2000 году (28 смертей в Великобритании), а всего в мире зафиксировано 231 случай, включая 4 случая передачи при переливании крови. Особую проблему представляет субклиническое носительство патологического прионного белка, обнаруженное у 1 из 4000 обследованных в Великобритании. Наибольший риск ятрогенной передачи связан с нейрохирургическими вмешательствами и применением препаратов гормона роста, хотя последний подтверждённый случай хирургической передачи зарегистрирован в 1974 году [1].

В Европе эпидемиология вБКЯ имеет региональные особенности. В Чехии (2001–2020 гг.) зафиксировано 305 случаев ПБ: 84 % — сБКЯ, 13 % — генетические формы, 3 % — ГШШ. Тестирование доноров роговицы (с 2007 г.) не выявило контаминации среди 6590 образцов [24]. В Великобритании Национальным отделом исследований и надзора за БКЯ обнаружены возрастные различия при сБКЯ: у пожилых (>80

лет) — быстрое прогрессирование, высокая чувствительность RT-QuIC (92 %), но низкая информативность MPT (67 %) [25]; у молодых (≤ 50 лет) — более длительное течение, преобладание нейропсихиатрических симптомов (37 % vs 22 %) и умеренно сниженная чувствительность RT-QuIC (82 %) [26]. По данным Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний, в ЕС/ЕЭЗ за 2018–2022 гг. выявлено лишь два случая БКЯ, что подтверждает эффективность мер по предотвращению передачи прионов через пищевую цепь (с 1980-х). Основной путь заражения — употребление инфицированного мяса, тогда как ятрогенная передача (переливание крови, трансплантация) крайне редка. Окончательный диагноз БКЯ возможен только посмертно, хотя современные методы (например, RT-QuIC) позволяют детектировать прионы в биожидкостях [27]. Несмотря на низкую заболеваемость, сохраняются риски, связанные с длительным инкубационным периодом у носителей гетерозиготного генотипа *PRNP* (кодон 129), поэтому ECDC рекомендует продолжать мониторинг и соблюдать меры биобезопасности [28].

В Азии эпидемиология и генетика БКЯ имеют свои особенности. В Китае зарегистрировано >2100 случаев прионных болезней (88,7 % — сБКЯ), средний возраст дебюта — 62 года. Генетические формы (11,3 %) ассоциированы с этнически специфичными мутациями *PRNP* (T188K, E200K, P102L), причём выживаемость варьируется от 16 месяцев при P102L (ГШШ) до 4–6 месяцев при T188K/E200K [27]. В Японии и Южной Корее преобладает сБКЯ, тогда как ятрогенные случаи БКЯ редки и связаны с контаминированными трансплантатами. Уникальные патогенные варианты *PRNP* в регионе подчёркивают необходимость совершенствования эпиднадзора [29, 30].

Анализ доступных данных о распространённости ПБ в России выявляет существенные пробелы в эпидемиологическом мониторинге этих заболеваний. В отличие от европейских стран с централизованными системами регистрации (такими как EuroCJD), российские данные носят фрагментарный характер и основываются преимущественно на описаниях единичных случаев или небольших серий (3–4 наблюдения), тогда как систематические эпидемиологические исследования отсутствуют [1, 31, 32]. По имеющимся оценкам, заболеваемость сБКЯ в России составляет 0,5–1 случай на 1 млн. населения в год, что ниже среднемировых показателей (1–2 случая на миллион) и европейских данных (1–1,5 случая на 1 млн.) [1, 31]. Однако эта разница, скорее всего, отражает проблемы диагностики, а не истинные эпидемиологические различия.

Региональные исследования в России демонстрируют значительные расхождения в показателях выявляемости. В Республике Саха (Якутия) за пятилетний период (2014–2019 гг.) было зарегистрировано 4 вероятных случая сБКЯ с расчётной заболеваемостью 0,82 на 1 миллион населения в год [31]. В Московской области за 2019–2021 гг. одно исследование описывает 3 случая БКЯ, при этом характерные нейровизуализационные

признаки при DWI-MPT выявлялись у всех пациентов, но патогномоничные изменения ЭЭГ — лишь в одном случае [32]. Такие различия могут свидетельствовать как о реальных территориальных особенностях распространённости ПБ, так и о неравномерном уровне диагностических возможностей в разных регионах России. Экстраполяция этих данных на всю страну (146 млн. населения) даёт ориентировочную цифру около 219 случаев БКЯ в год, что значительно превышает официальные показатели [31, 32].

Основные проблемы диагностики ПБ в России включают отсутствие патоморфологического подтверждения диагнозов, частые первичные диагностические ошибки из-за недостаточной осведомлённости врачей о клинических проявлениях этих заболеваний, а также ограниченную доступность современных методов диагностики. Ключевые технологии, такие как RT-QuIC в комбинации с DWI-MPT, доступны лишь в нескольких специализированных центрах, преимущественно в Москве и Санкт-Петербурге. Генетическое тестирование мутаций гена *PRNP*, позволяющее выявлять наследственные формы ПБ, также проводится далеко не во всех регионах страны [31, 32].

Особую проблему представляет диагностика наследственных форм ПБ (семейной БКЯ, ГШШ, ФСИ). В европейской практике на эти формы приходится около 10–15 % всех случаев ПБ, тогда как в России они выявляются крайне редко, что, скорее всего, отражает недостаточное использование генетических методов диагностики, а не истинно низкую распространённость наследственных форм [31].

Сравнение с европейскими данными выявляет несколько ключевых различий. В Европе действуют централизованные системы мониторинга (EuroCJD, национальные регистры) и предусмотрено обязательное патологоанатомическое подтверждение диагноза, что повышает достоверность статистики. Современные методы диагностики (RT-QuIC, анализ биомаркеров ликвора, генетическое тестирование) в Европе доступны значительно шире. Кроме того, европейские данные включают информацию о ятрогенных и вариантных формах ПБ, тогда как в России такие случаи официально не регистрируются [31, 32].

Перспективы улучшения эпидемиологического мониторинга ПБ в России связаны с несколькими направлениями: созданием национального регистра ПБ по аналогии с EuroCJD; внедрением современных диагностических протоколов в региональных медицинских центрах; повышением квалификации врачей в области диагностики редких нейродегенеративных заболеваний; развитием межлабораторного сотрудничества для обеспечения качества диагностических исследований. Таким образом, существующие данные не позволяют сделать однозначных выводов об истинной распространённости ПБ в России. Имеющаяся статистика, скорее всего, значительно занижает реальные показатели заболеваемости. Решение этой проблемы требует системных изменений в организации медицинской помощи пациентам с нейродегенеративными

заболеваниями, а также развития специализированной диагностической инфраструктуры.

Прионоподобные механизмы и при других нейродегенеративных заболеваниях

Накопление в ЦНС белков с патологической конформацией является ключевым признаком нейродегенеративных заболеваний. При болезни Альцгеймера такими белками выступают амилоид- β и гиперфосфорилированный тау-белок, тогда как при ПЗ накапливается PrP^{Sc}. Исследования Zhu C. и Aguzzi A. (2021) демонстрируют, что современные технологии позволяют изучать структуру PrP^{Sc} с высоким разрешением, что способствует углублённому пониманию механизмов нейродегенерации [3].

ПБ, включая БКЯ, скрепи у овец и коз, губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота и хроническую истощающую болезнь у оленей, характеризуются накоплением PrP^{Sc} в ЦНС. Эти заболевания обладают уникальной способностью передаваться как внутри вида, так и между видами, что отличает их от других нейродегенеративных расстройств. Ritchie D.L. и Barria M.A. (2021) рассматривают ПБ как уникальные трансмиссивные агенты и подчёркивают их значение в качестве модели для изучения нейродегенеративных процессов [33].

Хотя эпидемиологические данные не подтверждают инфекционную природу большинства нейродегенеративных заболеваний, экспериментальные исследования показывают, что патогенные белки, такие как амилоид- β и тау-белки, могут распространяться *in vivo* и *in vitro* по механизму, сходному с прионным. Это вызывает опасения, что белки с патологической конформацией, не относящиеся к прионам, могут в редких случаях передаваться между людьми после длительных инкубационных периодов, особенно в результате медицинских вмешательств [33].

Anderson K.N. et al. (2021) анализируют сходство между прионопатиями и нейродегенеративными нарушениями, связанными с аномальным сворачиванием белков. Например, при болезни Альцгеймера амилоид- β и тау-белки способны распространяться по мозгу, вызывая прогрессирующую дегенерацию нейронов. Аналогичные процессы выявлены при болезни Паркинсона, где α -синуклеин формирует тельца Леви, а также при болезни Гентингтона, характеризующейся накоплением мутантного белка хантингтина [14].

Множественная системная атрофия (МСА), относящаяся к α -синуклеинопатиям, представляет собой быстро прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся образованием фибриллярных агрегатов α -синуклеина в глиальных цитоплазматических включениях, преимущественно в олигодендроцитах. Эти агрегаты приводят к мульти-системной нейродегенерации, активации глии и демиелинизации. Jellinger K.A. et al. (2021) обсуждают гипотезу о прионоподобных свойствах α -синуклеина, который может распространяться посредством саморепликации и межклеточной передачи. Однако,

несмотря на сходство с прионами, доказательств того, что МСА является прионным заболеванием, недостаточно. Эксперименты на трансгенных мышах показали, что α -синуклеин из МСА способен индуцировать патологию, но не всегда приводит к образованию характерных глиальных цитоплазматических включений. Кроме того, отсутствуют данные о передаче МСА между людьми, что ставит под сомнение её классификацию как ПБ [34].

Помимо нейродегенеративных заболеваний, PrP^{Sc} может играть роль в патофизиологии аффективных расстройств, таких как депрессия и биполярное расстройство. Chrobak A.A. et al. отмечают, что PrP^{Sc} участвует в регуляции нейротрансмиссии, синаптической пластичности и когнитивных функций. Его дефицит ассоциирован с депрессивно подобным поведением и нарушениями сна, что делает его перспективным биомаркером для диагностики и прогноза аффективных расстройств [35].

Классификация ПБ

ПБ можно классифицировать на три основные группы: спорадические, наследственные и приобретенные формы. Каждая из форм имеет свои уникальные эпидемиологические, клинические и молекулярные особенности.

Спорадические формы. Спорадические ПБ развиваются без явных внешних причин и составляют подавляющее большинство (85–90 %) случаев ПЗ у человека. Согласно критериям NCJDRSU, диагноз вероятной сБКЯ требует сочетания быстро прогрессирующей деменции с двумя из четырёх неврологических симптомов (мио-клонии, мозжечковые нарушения, экстрапирамидные расстройства, зрительные нарушения) и либо характерными изменениями на ЭЭГ, либо специфическими находками на МРТ (гиперинтенсивность в базальных ганглиях или коре) [36].

Современные исследования, проведённые Ritchie D.L. и Smith C. (2025), позволили детально охарактеризовать патологический спектр сБКЯ. На основе молекулярных и гистопатологических особенностей было выделено шесть основных подтипов заболевания. Классификация учитывает типы PrP^{Sc} и полиморфизм кодона 129 гена *PRNP* (метионин/валин). К выделенным подтипам относятся MM1/MV1, MM2-кортикальный, MM2-таламический, MV2, VV1 и VV2, каждый из которых обладает уникальными клиническими и патоморфологическими характеристиками [37].

Примерно у 10 % пациентов с сБКЯ наблюдаются эпилептические приступы, среди которых преобладают фокальные моторные приступы и неконвульсивный эпилептический статус. Электроэнцефалографические исследования могут выявлять периодические латерализованные или генерализованные эпилептиформные разряды (PLEDs, GPEDs), которые в некоторых случаях предшествуют появлению типичных периодических острых волн. Патогенетические механизмы эпилептогенеза при сБКЯ связаны с утратой функции PrP^{Sc} и накоплением его аномально свёрнутой изоформы [38].

Наследственные формы. Наследственные прионные болезни вызваны мутациями гена *PRNP*, который кодирует прионный белок PrP. Эти мутации передаются по наследству и повышают риск развития прионных заболеваний. Примерами наследственных форм являются ГШШ и ФСИ. ГШШ характеризуется прогрессирующей атаксией и деменцией, тогда как ФСИ приводит к полной потере способности спать и в конечном итоге к смерти. Мутация D178N в гене *PRNP* является ключевым диагностическим маркером для ФСИ [39].

Takada L.T. et al. (2018) отмечают, что генетические ПБ могут проявляться как быстро прогрессирующими формами с деменцией, атаксией, миоклонусом и другими двигательными нарушениями, приводящими к летальному исходу в течение нескольких месяцев, так и более медленными формами с легкими когнитивными нарушениями, атаксией или паркинсонизмом, которые позже переходят в деменцию. Современные методы диагностики, такие как DWI-MPT и анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с использованием RT-QuIC, значительно улучшили выявление генетических ПБ, хотя их чувствительность варьирует в зависимости от типа мутации и возраста пациента [40].

Приобретенные формы. Приобретенные ПЗ человека развиваются в результате экзогенного попадания патогенных прионных белков в организм. Согласно современным данным, выделяют две основные формы таких заболеваний: ятрогенная БКЯ, возникающую вследствие медицинских вмешательств, и вБКЯ, связанную с алиментарным путем заражения [2, 41, 42].

Ятрогенная БКЯ может передаваться через различные медицинские процедуры. Основными путями передачи являются: трансплантация инфицированных биологических материалов (роговицы, твердой мозговой оболочки), использование контаминированных нейрохирургических инструментов и стереотаксических электродов, а также применение препаратов гормона роста человеческого происхождения. Клиническая картина ятрогенной БКЯ аналогична спорадической форме заболевания, однако длительность инкубационного периода значительно варьирует в зависимости от пути инфицирования. Наиболее короткий инкубационный период (16–28 месяцев) наблюдается при прямом контакте с нервной тканью, в то время как при периферическом введении гормона роста он может достигать 30 лет [42]. Особую эпидемиологическую значимость имеют случаи трансфузионной передачи при переливании крови от доноров с вБКЯ, зарегистрированные во время эпидемии в Великобритании [2].

Вариантная форма БКЯ, ассоциированная с употреблением мяса крупного рогатого скота, инфицированного возбудителем губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота, имеет характерные клинко-диагностические особенности. В соответствии с современными диагностическими критериями, к ключевым признакам вБКЯ относятся: прогрессирующие нейропсихиатрические нарушения (депрессия, тревожные расстройства, апатия), неврологическая симптоматика (атаксия, миоклонус, деменция) продолжительностью более

6 месяцев при отсутствии альтернативного диагноза [41]. Важное значение в диагностике имеет нейровизуализация: характерным МРТ-признаком вБКЯ считается двусторонний гиперинтенсивный сигнал от пульвинарных ядер. В сложных диагностических случаях может быть показана тонзиллярная биопсия [41].

Современные эпидемиологические исследования подчеркивают необходимость продолжения активного надзора за вБКЯ в связи с потенциальными отдаленными последствиями эпидемии губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота. Особую озабоченность вызывает обнаружение прионных белков в лимфоидной ткани при спорадических формах заболевания, что требует пересмотра существующих протоколов биологической безопасности в медицинской практике [2, 41].

Диагностика ПБ

Диагностика ПБ представляет собой сложную задачу из-за редкости этих заболеваний, отсутствия специфичных ранних маркеров и разнообразия клинических проявлений. В настоящее время диагностика ПБ основывается преимущественно на посмертном исследовании тканей ЦНС. Как отмечают Кальнов С.Л. и соавт. (2020), все валидированные и официально утверждённые методы, за исключением биопробы, требуют анализа образцов головного или спинного мозга с использованием гистологических и иммунологических методик, включая иммуногистохимический анализ, иммуноферментный анализ, иммунохроматографию и иммуноблоттинг [43].

Ключевой проблемой диагностики ПБ является необходимость выявления PrP^{Sc}, который служит единственным специфическим маркером заболевания. Как подчёркивают исследователи, чувствительность и специфичность существующих методов напрямую зависят от свойств используемых моноклональных антител [43]. Диагностический процесс включает комплексный подход, объединяющий клинические, инструментальные и лабораторные методы, а также генетическое тестирование для выявления наследственных форм.

Клинические проявления

ПЗ характеризуются гетерогенностью клинических проявлений, включающих неврологические и психиатрические симптомы, прогрессирующие по мере развития болезни. Основные клинические признаки представлены в таблице 1, они варьируют в зависимости от формы заболевания (спорадическая, наследственная, ятрогенная, вариантная БКЯ) [44, 45]. Сравнительная характеристика форм ПЗ представлена в таблице 2.

Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагностика ПБ базируется на комплексном подходе, включающем анализ ЦСЖ, инструментальные методы и молекулярные технологии [1, 37]. В ликворе ключевыми биомаркерами выступают белок 14-3-3 (детектируется у 77 % пациентов с сБКЯ) [46], тау-белок (повышен у 87 % больных и коррелирует с продолжительностью заболевания) [47], а также α-синуклеин,

уровень которого при БКЯ достоверно превышает показатели при других нейродегенеративных патологиях (чувствительность 89 %, специфичность 92 %) [7]. Среди инструментальных методов наибольшую диагностическую ценность имеет DWI-MPT, демонстрирующая чувствительность 91 % (95% ДИ: 84–95%) и специфичность 97 % (95% ДИ: 94–99%) для сБКЯ [5, 6]. ЭЭГ, напротив, обладает ограниченной информативностью (чувствительность 66 %) и выявляет характерные электрофизиологические паттерны лишь на поздних стадиях болезни [4, 48]. Сравнительная характеристика инструментальных методов при диагностике сБКЯ и локализация патологических изменений при сБКЯ по данным DWI-MPT представлены в таблицах 3 и 4, соответственно [4–6, 48].

Прорыв в диагностике связан с внедрением методов амплификации патологических прионных белков, таких как RT-QuIC (чувствительность > 90 % для типичных форм сБКЯ при специфичности 100 %) [17, 49] и циклическая амплификация патологической конформации белка, которая имеет почти 100 % специфичность для вБКЯ [17]. RT-QuIC адаптирован для неинвазивной диагностики через назальные мазки с чувствительностью 97 % [5], что упрощает раннее выявление. Для наследственных форм прионных заболеваний критически важно генетическое тестирование мутаций гена *PRNP* (E200K, D178N, P102L) [22]. Диагностическая ценность лабораторных методов представлена в таблице 5 [4, 7, 44, 47], а эффективность RT-QuIC при разных формах ПБ в таблице 6 [17, 49, 50, 51].

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Симптоматика	Частота (%)	Характерные особенности	Дифференциально-диагностическое значение
<i>Когнитивные нарушения</i>			
Быстро прогрессирующая деменция	90–100	Развитие за недели–месяцы	Патогномоничный симптом сБКЯ
<i>Неврологические симптомы</i>			
Миоклонии	70–80	Асинхронные подергивания, гиперэкplexия	Патогномоничный признак на поздних стадиях
Мозжечковые нарушения	60–70	Атаксия, дизартрия, интенционный тремор	Чаше при сБКЯ, чем при ятрогенной БКЯ
Экстрапирамидные расстройства	–	Ригидность, брадикинезия	Могут имитировать болезнь Паркинсона
Зрительные нарушения	20–30	Корковая слепота, галлюцинации	Ранний признак при варианте Хайденхайна сБКЯ
<i>Психиатрические симптомы</i>			
Депрессивные состояния	41,9	Наиболее частая ошибочная диагностика	Могут предшествовать неврологической симптоматике
Психотические симптомы	23,3		
Биполярное расстройство	11,6		

TABLE 1
CLINICAL MANIFESTATIONS OF PRION DISEASES

ТАБЛИЦА 2
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФОРМ ПРИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Клиническая характеристика	Спорадическая БКЯ	Вариантная БКЯ	Наследственные формы (ГШШ/ФСИ)
Основные симптомы	Деменция + миоклонии + атаксия	Психиатрические симптомы + таламические нарушения	Мозжечковые (ГШШ) или инсомнические (ФСИ) симптомы
Средняя продолжительность	4–6 месяцев	12–14 месяцев	Годы
Типичные диагностические ошибки	Болезнь Альцгеймера, энцефалит	Депрессия, психоз	Атакии другой этиологии, парасомнии
Патогномоничные признаки	Периодические комплексы на ЭЭГ, гиперинтенсивность в коре и стриатуме на DWI-MPT	«Пульвинарный знак» на MPT (гиперинтенсивный сигнал в T2/FLAIR-режиме)	Семейный анамнез, специфические мутации

TABLE 2
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PRION DISEASE FORMS

ТАБЛИЦА 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ
ПРИ ДИАГНОСТИКЕ сБКЯ

TABLE 3

COMPARATIVE CHARACTERISTICS
OF INSTRUMENTAL DIAGNOSTIC METHODS
FOR SPORADIC CJD

Метод	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Ключевые диагностические признаки	Ограничения
DWI-MPT	91 (84–95)	97 (94–99)	Гиперинтенсивность в коре (60%), стриатуме (60%), таламусе (21%)	Менее чувствителен при атипичных подтипах
КТ	<50	-	Исключение структурных поражений	Низкая информативность для прямого диагноза
ЭЭГ	66	-	Периодические комплексы (поздние стадии)	Низкая чувствительность на ранних стадиях

ТАБЛИЦА 4

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
ПРИ сБКЯ ПО ДАННЫМ DWI-MPT

TABLE 4

LOCALIZATION OF PATHOLOGICAL CHANGES
IN SPORADIC CJD ACCORDING TO DWI-MRI FINDINGS

Локализация поражения	Частота выявления (%)	Клиническое значение	Сравнение с другими методами
Неокортекс + стриатум	60%	Наиболее характерный паттерн для сБКЯ, особенно подтипов MM1/MV1	DWI более чувствителен, чем CSF 14-3-3 и ЭЭГ
Изолированный неокортекс	30%	Чаше встречается при атипичных подтипах (VV2, MV2)	DWI выявляет изменения раньше, чем ЭЭГ
Таламус	21%	Может указывать на вариантную БКЯ	Менее специфичен, требует дифференциальной диагностики
Мозжечок	8%	Чаше при атаксических формах	MPT более информативен, чем КТ
Изолированный стриатум	7%	Редкий паттерн, требует исключения других причин	DWI превосходит CSF-анализ на ранних стадиях

ТАБЛИЦА 5

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ
МЕТОДОВ

TABLE 5

DIAGNOSTIC VALUE OF LABORATORY METHODS

Биомаркер/метод	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Клиническая значимость
CSF 14-3-3	77	-	подтверждение сБКЯ
CSF тау-белок	87	-	корреляция с длительностью болезни
CSF α-синуклеин	89 (80-95)	92 (86-95)	SMD=1.98 vs контроль
RT-QuIC (CSF)	>90 (MM1/MV1)	100	включен в критерии США
RT-QuIC (назальный)	97	100	неинвазивная альтернатива

ТАБЛИЦА 6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ RT-QUIC ПРИ РАЗНЫХ
ФОРМАХ ПБ

TABLE 6

EFFICACY OF RT-QUIC ACROSS DIFFERENT PRION
DISEASE FORMS

Форма ПБ	Чувствительность (%)	Примечания
сБКЯ MM1/MV1	>90	оптимальная эффективность
сБКЯ MM2C/VV1	70-80	сниженная чувствительность
генБКЯ (E200K)	85	зависит от мутации
ФСИ/ГШШ	<50	ограниченная применимость
вБКЯ (кровь)	89	требует специфических субстратов

Перспективные направления включают разработку анализов крови на основе биомаркеров, таких как легкая цепь нейрофиламента и соотношение t-tau/p-tau [8], а также усовершенствование иммунохимических методов с использованием моноклональных антител [43]. Оптимальные диагностические алгоритмы предполагают комбинацию методов: для сБКЯ — DWI-MPT + RT-QuIC + анализ ликвора [5, 49, 52], для вБКЯ — MPT с оценкой «пульвинарного знака» и циклическая амплификация патологической конформации белка [15, 41]. Эти стратегии, основанные на современных исследованиях, позволили значительно улучшить прижизненную диагностику заболеваний, которые ранее верифицировались исключительно посмертно [43, 52].

Современные подходы к лечению ПБ

ПБ остаются неизлечимыми нейродегенеративными заболеваниями, при этом современные терапевтические подходы в основном ограничиваются поддерживающей и паллиативной помощью. Основные сложности в разработке эффективного лечения связаны с отсутствием иммунного ответа на прионы, их исключительной устойчивостью к дезинфекции и сложностью патогенеза, обусловленного конформационной трансформацией PrP^C в PrP^{Sc} [41]. Как отмечают Watson N. et al. (2021), проведение клинических испытаний существенно затруднено редкостью заболеваний, быстрым прогрессированием и необратимым характером нейродегенерации к моменту постановки диагноза [41]. Среди современных терапевтических стратегий наиболее перспективными представляются три основных направления: малые молекулы и репозиционированные препараты, иммунотерапевтические методы и генетические методы терапии. Малые молекулы (2-аминотиазолы, бензоксазолы, циклические тетрапирролы) демонстрируют выраженную антиприонную активность *in vitro* и *in vivo*, однако их клиническое применение ограничено токсичностью и низкой биодоступностью. Репозиционированные препараты (доксикарбин, флуопиртин) показали лишь умеренную эффективность [42]. Иммунотерапевтические подходы, в частности использование моноклональных антител PRN100, позволяют снижать уровень PrP^{Sc} и временно стабилизировать состояние пациентов, однако не останавливают прогрессирование заболевания [9, 53]. При этом антитела, направленные на N-концевой домен PrP^C (например, POM2), ускоряют деградацию PrP^C, тогда как антитела к глобулярному домену могут вызывать нейротоксичность [53]. Особый интерес представляют генетические методы терапии: антисмысловые олигонуклеотиды, снижающие экспрессию PrP^C, демонстрируют увеличение выживаемости модельных животных на 98 % [10], причём препарат ION-717 в настоящее время проходит клинические испытания фазы 1/2a (NCT06153966) [10]. Технология CRISPR/Cas9 исследуется для редактирования гена *PRNP*, однако пока находится на доклинической стадии разработки [11]. Клиническое исследование

PRN100 (Mead S. et al., 2022) показало, что препарат может достигать терапевтических концентраций в ЦНС (9.9–27.4 мкг/г в ткани мозга), вызывая временную стабилизацию симптомов у 3 из 6 пациентов с БКЯ [9]. Нейропатологический анализ выявил изменённое распределение PrP^{Sc} и развитие церебрального амилоидоза, что требует дальнейшего изучения [8]. Таким образом, современные стратегии лечения (антисмысловые олигонуклеотиды, иммунотерапия) направлены преимущественно на подавление PrP^C, однако их эффективность ограничена поздней диагностикой. Наиболее перспективными для досимптоматического вмешательства, особенно при наследственных формах (ФСИ, ГШШ), представляются генетические методы (антисмысловые олигонуклеотиды, CRISPR) [10, 11], тогда как поддерживающая терапия остаётся основой помощи пациентам на текущем этапе [10, 41].

Перспективы исследований ПБ

Исследования ПБ носят междисциплинарный характер, объединяя достижения молекулярной биологии, неврологии и фармакологии, и активно развиваются по трем ключевым направлениям, каждое из которых имеет важное значение для понимания и лечения этих заболеваний.

Разработка новых диагностических маркеров

Одной из наиболее актуальных задач остается создание высокочувствительных и специфичных методов ранней диагностики. В последние годы, значительный прогресс достигнут благодаря внедрению технологии RT-QuIC, которая позволяет обнаруживать патологические прионные белки в биологических жидкостях (например, в ЦСЖ) с высокой точностью. Этот метод открывает принципиально новые возможности для доклинической диагностики, что имеет критическое значение для своевременного начала терапевтических вмешательств. Важно подчеркнуть, что дальнейшее совершенствование диагностики требует комплексного подхода, включающего стандартизацию диагностических протоколов на национальном уровне, создание сети референс-центров, оснащенных современным оборудованием для проведения ПЦР-анализа, секвенирования гена *PRNP* и иммуноблоттинга, а также внедрение обязательного патоморфологического исследования всех случаев нейродегенеративных заболеваний с неясной этиологией. Особую значимость приобретает развитие системы биобанков для долгосрочного хранения и изучения образцов тканей и биологических жидкостей пациентов с ПБ.

Поиск терапевтических мишеней

В терапевтическом аспекте современные исследования концентрируются на трех основных стратегиях. Первая связана с поиском и разработкой малых молекул, способных эффективно блокировать конформационный переход PrP^C в PrP^{Sc}, либо ускорять клиренс последнего. Вторая стратегия предполагает использование достижений иммунотерапии, в частности, применение моноклональных антител (таких как PRN100), специфически нацеленных на прионные

белки. Третье, наиболее инновационное направление, основано на технологиях генетического редактирования (CRISPR/Cas9) и использовании антисмысловых олигонуклеотидов для подавления экспрессии гена *PRNP*. Учитывая исключительную сложность патогенеза ПБ, наиболее перспективными представляются комбинированные подходы, воздействующие одновременно на несколько ключевых звеньев заболевания. Для успешной реализации этих стратегий необходимо создание системы мониторинга эффективности экспериментальных терапий через централизованный регистр пациентов, разработка программ скрининга групп риска (включая пациентов с семейными формами ПБ и реципиентов донорских тканей), а также внедрение протоколов постконтактной профилактики для медицинского персонала.

Роль прионов в других нейродегенеративных заболеваниях

Особый интерес представляет изучение роли прионоподобных механизмов в патогенезе других нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и различных таупатий. Накопленные в последние годы данные свидетельствуют о существовании общих молекулярных механизмов, лежащих в основе этих патологий. Исследования дрожжевых прионов (например, [PSI⁺]) предоставляют уникальные возможности для понимания фундаментальных закономерностей агрегации амилоидогенных белков. Эти исследования не только углубляют наши представления о механизмах нейродегенерации, но и создают основу для разработки универсальных терапевтических стратегий, применимых к широкому спектру заболеваний. Для максимальной реализации этого потенциала требуется интеграция данных по ПБ в исследования других нейродегенеративных заболеваний, развитие системы междисциплинарных консилиумов с участием неврологов, патологов и генетиков, а также совершенствование учета ятрогенных рисков в системе эпидемиологического надзора.

Ограничения исследования

Несмотря на тщательный методологический подход, настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов:

- Охват источников: поиск проводился только в четырех основных базах данных (PubMed, Google Scholar, eLibrary, CyberLeninka), что могло привести к пропуску релевантных исследований из других специализированных библиометрических баз данных, к которым отсутствует доступ.
- Языковая предвзятость: в обзор включены преимущественно англоязычные и русскоязычные публикации, что может ограничивать представленность данных из других регионов, где эпидемиология прионных болезней может иметь уникальные особенности (например, страны Африки или Латинской Америки).
- Доступность данных: в анализ не вошли препринты и неопубликованные результаты исследований,

что могло привести к недооценке новейших разработок в области диагностики и терапии прионных заболеваний.

- Географическая репрезентативность: представленные эпидемиологические данные в основном отражают ситуацию в развитых странах (Великобритания, Чехия, Китай), тогда как информация по развивающимся регионам остается ограниченной, что может искажать глобальную картину заболеваемости.
- Практическая применимость: при обсуждении современных диагностических (RT-QuIC) и терапевтических (CRISPR/Cas9) подходов недостаточно рассмотрены вопросы их доступности и внедрения в различных системах здравоохранения.

Учет этих ограничений важен при интерпретации результатов и планировании будущих исследований, направленных на более всестороннее изучение прионных болезней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные исследования ПБ выявили новые ключевые аспекты их патогенеза, включая роль эпигенетических механизмов (метилирование ДНК, модификации гистонов) и регуляторных микроРНК (miR-146a-5p), которые могут служить перспективными биомаркерами. Диагностика значительно продвинулась благодаря внедрению высокочувствительных методов: RT-QuIC (97 % чувствительности при анализе обонятельного эпителия), DWI-MPT (91 % эффективность для сБКЯ) и новых биомаркеров (α-синуклеин, легкая цепь нейрофиламента).

В терапии наиболее перспективными направлениями являются моноклональные антитела (PRN100), генетическое редактирование (CRISPR/Cas9) и репозиционированные препараты (доксикалин). Эпидемиологические данные подтверждают снижение случаев ВБКЯ благодаря мерам биобезопасности, хотя сохраняются риски длительного инкубационного периода.

Исследования ПБ создают основу для будущих прорывов, но требуют системного подхода к эпидемиологическому мониторингу. Основываясь на данных представленного обзора, мы рекомендуем создание национального регистра ПБ по аналогии с EuroCJD, развитие лабораторной сети для обеспечения доступности RT-QuIC, генетического тестирования и нейровизуализации, обучение врачей (неврологов, инфекционистов, патологоанатомов) по диагностике ПБ, усиление мер биобезопасности в медицинских учреждениях и лабораториях, сотрудничество с международными базами данных для обмена опытом и стандартизации диагностики. Совершенствование эпидемиологического надзора за ПБ должно включать унификацию диагностики, централизацию учета и внедрение современных технологий. Это позволит не только улучшить выявляемость заболеваний, но и ускорить разработку эффективных методов лечения.

Таким образом, несмотря на имеющиеся трудности, включая отсутствие радикальных методов лечения, современные исследования создают прочную основу для будущих прорывов в области понимания, диагностики и терапии ПБ. Перспективы дальнейшего развития этой области связаны с разработкой комбинированных терапевтических подходов, оптимизацией методов иммунотерапии, внедрением новых диагностических алгоритмов и созданием комплексной системы эпидемиологического надзора. Реализация этих направлений требует консолидации усилий исследователей, клиницистов и организаторов здравоохранения на национальном и международном уровнях.

Финансирование

Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(1): e2-e10. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2
- Заваденко Н.Н., Хондкарян Г.Ш., Бембеева Р.Ц., Холин А.А., Саверская Е.Н. Прионные заболевания человека: современные аспекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(6): 88-95. [Zavadenko NN, Khondkaryan GSh, Bembeeva RTs, Kholin AA, Saverskaya EN. Human prion diseases: current issues. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118(6): 88-95. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20181186188
- Zhu C, Aguzzi A. Prion protein and prion disease at a glance. *J Cell Sci*. 2021; 134(1): jcs245605. doi: 10.1242/jcs.245605
- Knight R. Clinical diagnosis of human prion disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2020; 175: 1-18. doi: 10.1016/bs.pmbts.2020.07.006
- Tokumaru AM, Saito Y, Murayama S. Diffusion-Weighted Imaging is Key to Diagnosing Specific Diseases. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2021; 29: 163-83. doi: 10.1016/j.mric.2021.02.001
- Park HY, Kim M, Suh CH, Kim SY, Shim WH, Kim SJ. Diagnostic value of diffusion-weighted brain magnetic resonance imaging in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021; 31(9): 6883-94. doi: 10.1007/s00330-021-08031-4
- Kong Y, Chen Z, Wang X, Wang W, Zhang J. Diagnostic Utility of Cerebrospinal Fluid α -Synuclein in Creutzfeldt-Jakob Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2022; 89(2): 493-503. doi: 10.3233/JAD-220425
- Altuna M, Ruiz I, Zelaya MV, Mendioroz M. Role of Biomarkers for the Diagnosis of Prion Diseases: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(4): 473. doi: 10.3390/medicina58040473
- Mead S, Khalili-Shirazi A, Potter C, Mok T, Nihat A, Hyare H, et al. Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme. *Lancet Neurol*. 2022; 21(4): 343-54. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00082-5
- Benavente R, Morales R. Therapeutic perspectives for prion diseases in humans and animals. *PLoS Pathog*. 2024; 20(12): e1012676. doi: 10.1371/journal.ppat.1012676
- Vallabh SM, Minikel EV, Schreiber SL, Lander ES. Towards a treatment for genetic prion disease: trials and biomarkers. *Lancet Neurol*. 2020; 19(4): 361-8. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30029-9
- Hernaiz A, Toivonen JM, Bolea R, Martin-Burriel I. Epigenetic Changes in Prion and Prion-like Neurodegenerative Diseases: Recent Advances, Potential as Biomarkers, and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(20): 12609. doi: 10.3390/ijms232012609
- Pogue AL, Lukiw WJ. microRNA-146a-5p, Neurotropic Viral Infection and Prion Disease (PrD). *Int J Mol Sci*. 2021; 22(17): 9198. doi: 10.3390/ijms22179198
- Anderson KN, Overcast WB, Brosch JR, Graner BD, Veronesi MC. Prionopathies and Prionlike Protein Aberrations in Neurodegenerative Diseases. *Neurographics*. 2021; 11(2): 127-48. doi: 10.3174/ng.2102001
- Мирошников А.Б., Хадарцев А.А., Павлов Е.А., Шевцов А.В., Рыбакова П.Д., Мештель А.В., и др. Разработка и обоснование руководства для нарративных обзоров литературы: контрольный список CINAR. *Вестник новых медицинских технологий*. 2024; 6(4-2). [Miroshnikov AB, Khadartsev AA, Pavlov EA, Shevtsov AV, Rybakova PD, Meshtel AV, et al. Development and justification of a guide for narrative literature reviews: the CINAR checklist. *Journal of New Medical Technologies*. 2024; 6(4-2). (In Russ.)]. doi: 10.24412/2075-4094-2024-6-4-2
- Baethge C, et al. SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev*. 2019; 4: 5. doi: 10.1186/s41073-019-0064-8
- Nafe R, Arendt CT, Hattingen E. Human prion diseases and the prion protein – what is the current state of knowledge? *Transl Neurosci*. 2023; 14: 20220315. doi: 10.1515/tnsci-2022-0315
- Baiardi S, Mammana A, Capellari S, Parchi P. Human prion disease: molecular pathogenesis, and possible therapeutic targets and strategies. *Expert Opin Ther Targets*. 2023; 27(12): 1271-84. doi: 10.1080/14728222.2023.2199923
- Jurcau MC, Jurcau A, Diaconu RG, Hoge VO, Nunkoo VS. A Systematic Review of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Attempts. *Neurol Int*. 2024; 16(5): 1039-65. doi: 10.3390/neurolint16050079
- Li B, Chen M, Zhu C. Neuroinflammation in Prion Disease. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(4): 2196. doi: 10.3390/ijms22042196
- Contiliani DF, Ribeiro YdA, de Moraes VN, Pereira TC. MicroRNAs in Prion Diseases-From Molecular

Mechanisms to Insights in Translational Medicine. *Cells*. 2021; 10(7): 1620. doi: 10.3390/cells10071620

22. Goldman JS, Vallabh SM. Genetic counseling for prion disease: Updates and best practices. *Genet Med*. 2022; 24(9): 1993-2003. doi: 10.1016/j.gim.2022.06.003

23. Appleby BS, Shetty S, Elkasaby M. Genetic aspects of human prion diseases. *Front Neurol*. 2022; 13: 1003056. doi: 10.3389/fneur.2022.1003056

24. Jankovska N, Rusina R, Bruzova M, Parobkova E, Olejar T, Matej R. Human Prion Disorders: Review of the Current Literature and a Twenty-Year Experience of the National Surveillance Center in the Czech Republic. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(10): 1821. doi: 10.3390/diagnostics11101821

25. McDermott EA, Watson N, Tam J, Centola J, Kurucu King H, Mackenzie J, et al. Sporadic Creutzfeldt–Jakob disease in adults over 80 years: a 10-year review of United Kingdom surveillance. *Age Ageing*. 2024; 53: aiae086. doi: 10.1093/ageing/aiae086

26. Tam J, Centola J, Kurudzhu H, Mok T, Nihat A, Hyare H, et al. Sporadic Creutzfeldt–Jakob Disease in the young (50 and below): 10-year review of United Kingdom surveillance. *J Neurol*. 2023; 270: 1036-46. doi: 10.1007/s00415-022-11467-3

27. European Centre for Disease Prevention and Control. *Variant Creutzfeldt-Jakob disease: annual epidemiological report for 2022 [Internet]*. Stockholm: ECDC; 2024. URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/VCJD_AER_2022_Report.pdf [date of access: Jun 15, 2024].

28. Shi Q, Chen C, Xiao K, Zhou W, Gao C, Gao L, et al. Characteristics of Different Types of Prion Diseases – China's Surveillance. *China CDC Wkly*. 2022; 4(33): 723-8. doi: 10.46234/ccdcw2022.151

29. Rasheed U, Khan S, Khalid M, Noor A, Zafar S. A systemic analysis of Creutzfeldt-Jakob disease cases in Asia. *Prion*. 2024; 18(1): 11-27. doi: 10.1080/19336896.2024.2311950

30. Kim DY, Shim KH, Bagyinszky E, An SSA. Prion Mutations in Republic of Korea, China, and Japan. *Int J Mol Sci*. 2022; 24(1): 625. doi: 10.3390/ijms24010625

31. Попова Т.Е., Таппахов А.А., Давыдова Т.К. и др. Болезнь Крейтцфельда – Якоба в Республике Саха (Якутия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12(2): 86-91. [Popova TE, Tappakhov AA, Davydova TK, et al. Creutzfeldt–Jakob disease in the Republic of Sakha (Yakutia)]. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12(2): 86-91 (In Russ.)). doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-86-91

32. Ершова А.А., Котов А.С. Болезнь Крейтцфельда–Якоба: описание трёх клинических случаев. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2022; 3(1): 42-48. [Ershova AA, Kotov AS. Creutzfeldt–Jakob disease: description of three clinical cases. *L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2022; 3(1): 42-48. (In Russ.)). doi: 10.46563/2686-8997-2022-3-1-42-48

33. Ritchie DL, Barria MA. Prion Diseases: A Unique Transmissible Agent or a Model for Neurodegenerative

Diseases? *Biomolecules*. 2021; 11(2): 207. doi: 10.3390/biom11002007

34. Jellinger KA, Wenning GK, Stefanova N. Is multiple system atrophy a prion-like disorder? *Int J Mol Sci*. 2021; 22(18): 10093. doi: 10.3390/ijms221810093

35. Chrobak AA, Panczyszyn-Trzewik P, Król P, Pawelec-Bąk M, Dudek D, Siwek M. New Light on Prions: Putative Role of PrP^C in Pathophysiology of Mood Disorders. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(5): 2967. doi: 10.3390/ijms25052967

36. Ghazanfar A, Pittford A, Fernando K. Sporadic Creutzfeldt–Jakob Disease: Finding the Needle in the Haystack. *Cureus*. 2024; 16(7): e64548. doi: 10.7759/cureus.64548

37. Ritchie DL, Smith C. Pathological spectrum of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Pathology*. 2025; 57(1): 196-206. doi: 10.1016/j.pathol.2024.09.005

38. Mbizvo GK, Ziso B, Larner AJ. Epilepsy and prion diseases: A narrative review. *Epilepsy Behav*. 2021; 115: 107630. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107630

39. Yukang T, Jiaquan L, Xiaoling L, Yiliang L, Guohong X, Caixia X, et al. A fatal familial insomnia patient newly diagnosed as having depression: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(41): e27544. doi: 10.1097/MD.00000000000027544

40. Takada LT, Kim MO, Metcalf S, Illán Gala I, Geschwind MD. Prion disease. In: Geschwind DH, Paulson HL, Klein C, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier. 2018; 148: 441-64. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00029-6

41. Watson N, Brandel JP, Green A, Hermann P, Ladogana A, Lindsay T, et al. The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt–Jakob disease. *Nat Rev Neurol*. 2021; 17: 362-79. doi: 10.1038/s41582-021-00488-7

42. Shim KH, Sharma N, An SSA. Prion therapeutics: Lessons from the past. *Prion*. 2022; 16(1): 265-94. doi: 10.1080/19336896.2022.2153551

43. Кальнов С.Л., Верховский О.А., Цибезов В.В., Алексеев К.П., Чудакова Д.А., Филатов И.Е. и др. Прижизненная диагностика прионных болезней. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(6): 326-34. [Kalnov SL, Verkhovsky OA, Tsibezov VV, Alekseev KP, Chudakova DA, Filatov IE, et al. Intravital diagnosis of prion diseases. *Problems of Virology*. 2020; 65(6): 326-34. (In Russ.)). doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-6-3

44. Bawa AP, Zhang Y. Creutzfeldt–Jakob Disease: A Focused Literature Review and Retrospective Case Series of Five Patients from a Community Hospital. *J Neurol Exp Neurosci*. 2022; 8(1): 13-7. doi: 10.17756/jnen.2022-082

45. Huang B, Shaffian N, Masi PJ, Gordon ML, Franceschi AM, Giliberto L. Creutzfeldt–Jakob disease presenting as psychiatric disorder: case presentation and systematic review. *Front Neurol*. 2024; 15: 1428021. doi: 10.3389/fneur.2024.1428021

46. Srichawla BS. Sporadic Creutzfeldt–Jakob Disease with Status Epilepticus: Molecular Mechanisms and a Scoping Review of the Literature. *Cureus*. 2022; 14(8): e28649. doi: 10.7759/cureus.28649

47. Krawczuk D, Kulczyńska-Przybik A, Mroczko B. Clinical Application of Blood Biomarkers in Neurodegen-

erative Diseases-Present and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2024; 25: 8132. doi: 10.3390/ijms25158132

48. Franko E, Wehner T, Joly O, Lowe J, Porter MC, Kenny J, et al. Quantitative EEG parameters correlate with the progression of human prion diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87(10): 1061-7. doi: 10.1136/jnnp-2016-313501

49. Poleggi A, Baiardi S, Ladogana A, Parchi P. The Use of Real-Time Quaking-Induced Conversion for the Diagnosis of Human Prion Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2022; 14: 874734. doi: 10.3389/fnagi.2022.874734

50. Katsikaki G, Dagklis IE, Angelopoulos P, Ntanos D, Prevezianou A, Bostantjopoulou S. Atypical and early symptoms of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Case

series and review of the literature. *Int J Neurosci.* 2020; 130(12): 1294-302. doi: 10.1080/00207454.2020.1759594

51. Vascellari S, Orrù CD, Caughey B. Real-Time Quaking-Induced Conversion Assays for Prion Diseases, Synucleinopathies, and Tauopathies. *Front Aging Neurosci.* 2022; 14: 853050. doi: 10.3389/fnagi.2022.853050

52. Wu J, Chen D, Shi Q, Dong X. Protein amplification technology: New advances in human prion disease diagnosis. *Biosaf Health.* 2021; 3(6): 325-32. doi: 10.1016/j.bshealth.2021.09.003

53. Frontzek K, Aguzzi A. Recent developments in antibody therapeutics against prion disease. *Emerg Top Life Sci.* 2020; 4(2): 169-73. doi: 10.1042/ETLS20200002

Сведения об авторах

Детков Александр Сергеевич – клинический ординатор 2 года обучения кафедры семейной медицины и внутренних болезней, Северный государственный медицинский университет; e-mail: detkov.psy@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-7352-3553>

Павлутин Константин Александрович – клинический ординатор 2 года обучения кафедры семейной медицины и внутренних болезней, Северный государственный медицинский университет; e-mail: pavlutin2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1183-0571>

Черных Екатерина Михайловна – аспирант кафедры семейной медицины и внутренних болезней, Северный государственный медицинский университет; e-mail: raduga0302@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6523-7071>

Хасанова Нина Минувалиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины и внутренних болезней, Северный государственный медицинский университет; e-mail: khasanovanina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0729-3726>

Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицинских наук, начальник управления по научной и инновационной работе, Северный государственный медицинский университет; профессор кафедры биологии, экологии и биотехнологии, Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова; профессор кафедры организации здравоохранения и профилактической медицины, Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова; e-mail: a.grjibovski@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

Information about the authors

Aleksandr S. Detkov – 2nd year Clinical Resident at the Department of Family Medicine and Internal Diseases, Northern State Medical University; e-mail: detkov.psy@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-7352-3553>

Konstantin A. Pavlutin – 2nd year Clinical Resident at the Department of Family Medicine and Internal Diseases, Northern State Medical University; e-mail: pavlutin2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1183-0571>

Ekaterina M. Chernykh – graduate student of the Department of Family Medicine and Internal Diseases, Northern State Medical University; e-mail: raduga0302@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6523-7071>

Nina M. Khasanova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Family Medicine and Internal Diseases, Northern State Medical University; e-mail: khasanovanina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0729-3726>

Andrej M. Grjibovski – Dr. Sc. (Med.), Head of the Directorate for Research and Innovations, Northern State Medical University; Professor at the Department of biology, ecology and biotechnology, Northern (Arctic) Federal University; Professor at the Department of Healthcare organization and preventive medicine, North-Eastern Federal University; e-mail: a.grjibovski@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

СОДЕРЖАНИЕ ТАУ-БЕЛКА И НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА ГОЛОВНОГО МОЗГА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

**Пыткина А.А.,
Мадаева И.М.,
Бердина О.Н.,
Курашова Н.А.,
Шолохов Л.Ф.,
Колесникова Л.И.**

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Пыткина Алёна Андреевна,
e-mail: alena.orlova.200@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Тау-белок считается одним из индикаторов риска или прогрессирования нейродегенеративных процессов. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), напротив, является одним из модуляторов выживания и дифференцировки нейронов, который предупреждает их повреждение. Обструктивное апноэ сна (ОАС) является независимым фактором риска нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, вследствие хронической гипоксии, фрагментации сна, системного воспаления и окислительного стресса. На данный момент проведено не так много работ по взаимосвязи содержания тау-белка и BDNF в крови пациентов с СОАС, но и в имеющихся данных представлены противоречивые результаты, которые полностью не раскрывают данную взаимосвязь.

Цель. Оценить содержание тау-белка и нейротрофического фактора головного мозга у пациентов с тяжелой степенью ОАС.

Материалы и методы. Нами выполнено кросс-секционное сравнительное исследование у 23 пациентов (16 мужчин; 7 женщин), средний возраст – 41 [37;43] год с тяжелой формой СОАС. Диагноз подтвержден посредством стандартной полисомнографии. Контрольную группу составили 17 человек (10 мужчин; 7 женщин) по типу «копия – пара», средний возраст 37 [21;44,5] лет. Определение уровней тау-белка и BDNF проведено методом иммуноферментного анализа. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего перцентилей. Межгрупповые сравнения были выполнены с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Результаты. Полученные нами результаты полисомнографии (ПСГ) демонстрируют характерный паттерн дыхания и особенности макроструктуры сна у пациентов с ОАС. Оценка содержания тау-белка и BDNF в плазме крови демонстрирует статистически достоверное увеличение содержания тау-белка и BDNF у пациентов с ОАС в сравнении с показателями контрольной группы.

Заключение. Полученные результаты позволяют предполагать наличие адаптивного профиля в процессах нейропластичности на фоне начинающихся процессов нейродегенерации у пациентов с ОАС.

Ключевые слова: тау-белок, нейротрофический фактор головного мозга, синдром обструктивного апноэ сна, старение

Статья поступила: 28.12.2025
Статья принята: 08.03.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Пыткина А.А., Мадаева И.М., Бердина О.Н., Курашова Н.А., Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И. Содержание тау-белка и нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови у пациентов с обструктивным апноэ сна (пилотное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 27-33. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.3

TAU PROTEIN AND BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR LEVELS IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA (PILOT STUDY)

**Pytkina A.A.,
Madaeva I.M.,
Berdina O.N.,
Kurashova N.A.,
Sholokhov L.F.,
Kolesnikova L.I.**

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazev Str., 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Alena A. Pytkina,
e-mail: alena.orlova.200@mail.ru

RESUME

Background. Tau protein is considered one of the indicators of risk or progression of neurodegenerative processes. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), on the contrary, is one of the modulators of neuronal survival and differentiation, which prevents their damage. Obstructive sleep apnea (OSA) is an independent risk factor for neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease due to chronic hypoxia, sleep fragmentation, systemic inflammation, and oxidative stress. At the moment, not much work has been done on the relationship between the content of tau protein and BDNF in the blood of patients with OSA, but the available data also presents contradictory results that do not fully disclose this relationship.

Objective. To evaluate the content of tau protein and brain-derived neurotrophic factor in patients with severe OSA.

Materials and methods. We performed a cross-sectional comparative study in 23 patients (16 men; 7 women), with an average age of 41 [37;43] years with a severe form of OSA. The diagnosis was confirmed by standard polysomnography. The control group consisted of 17 people (10 men; 7 women), of the "copy – pair" type, with an average age of 37 [21;44.5] years. The levels of tau protein and BDNF were determined by enzyme immunoassay. The data is presented as the median, upper and lower percentiles. Intergroup comparisons were performed using the Mann – Whitney U-test.

Results. The polysomnography (PSG) results obtained by us demonstrate the characteristic breathing pattern and features of the macrostructure of sleep in patients with OSA. The assessment of the content of tau protein and BDNF in blood plasma demonstrates a statistically significant increase in the content of tau protein and BDNF in patients with CCA compared with the indicators of the control group.

Conclusion. The results obtained suggest the presence of an adaptive profile in the processes of neuroplasticity against the background of the incipient processes of neurodegeneration in patients with OSA.

Keywords: tau protein, brain-derived neurotrophic factor, obstructive sleep apnea syndrome, aging

Received: 28.12.2025
Accepted: 08.03.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Pytkina A.A., Madaeva I.M., Berdina O.N., Kurashova N.A., Sholokhov L.F., Kolesnikova L.I. Tau protein and brain-derived neurotrophic factor levels in blood serum of patients with obstructive sleep apnea (pilot study). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 27-33. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.3

ОБОСНОВАНИЕ

Обструктивное апноэ сна (ОАС) характеризуется интермиттирующей гипоксией и нарушением процесса сна, что приводит к ускоренным нейродегенеративным изменениям и снижению когнитивных функций.

Bhuniya S. и соавт. (2022) высказано предположение, что повышение в крови тау-белка у пациентов с ОАС является маркером начинающихся нейродегенеративных изменений. Однако, несмотря на выявленную взаимосвязь, причина гибели нейронов у пациентов с ОАС неясна и нуждается в дальнейших исследованиях [1]. В литературе встречаются работы, посвященные взаимосвязи повышенного содержания тау-белка с когнитивными нарушениями [2, 3] при нарушениях дыхания во время сна. Следует отметить тот факт, что гипоксия вызывает изменения структуры тау-белка путем гиперфосфорилирования – олигомеры тау становятся более объемными, образуют фибриллярные агрегаты, такие как спиральные филаменты и нейрофибриллярные клубки. Данные структурные изменения препятствуют нормальной работе нейронов, приводя к апоптозу и некрозу нейронов, с последующей потерей синапсов [2, 4].

По данным Kametani F., Hasegawa M. (2018) процесс изменения и накопления тау-белка может начинаться за 20 лет до появления какой-либо заметной симптоматики [5]. Согласно данным метаанализа Huang Z.W. и соавт. (2023), уровень циркулирующего тау-белка значительно варьируется в разных исследованиях и неоднозначно трактуется взаимосвязь этого белка с патологией сна [6].

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) — белок – один из нейротрофических факторов, который экспрессируется в различных областях мозга, включая кору и гиппокамп, и оказывает влияние на развитие, выживание и поддержание нейронов в центральной нервной системе (ЦНС) [7, 8]; в частности, в коре и гиппокампе. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) вырабатывается в центральной нервной системе, обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), поэтому его удобно изучать в периферической крови [9]. Это фактор роста, который часто связывают с нейропластичностью и нейропротекцией. Данные об уровнях BDNF у пациентов с ОАС ограничены и противоречивы. В исследованиях Gabryelska A. и соавт. (2023), а также других ученых не было обнаружено никаких значимых различий в уровне BDNF между пациентами с ОАС и контрольной группой [10, 11]. Flores K.R. и соавт., (2020), напротив, подчеркнули роль нейропротекции BDNF у пациентов с ОАС, в их исследовании высокие уровни BDNF коррелировали с более высоким индексом десатурации и результаты показали, что BDNF обладает нейропротекторным действием и является защитным фактором против снижения когнитивных функций и нейродегенерации [12]. А в исследовании Xie H. и соавт. (2012) прерывистая гипоксия и фрагментация сна привела к снижению экспрессии BDNF [13].

Считается, что повышение уровня BDNF при ОАС указывает на его нейропротективную роль, а недостаток вызывает нарушение долговременной нейропластичности и неспособность предотвратить повреждение нейронов.

Тау-белок и BDNF являются индикаторами двух противоположно направленных процессов: нейродегенерации и нейропластичности. Однако имеющиеся данные малоизучены и трактовка результатов неоднозначна, а также не проведены исследования по содержанию этих маркеров на одной и той же выборке. Таким образом, все это послужило **целью данного исследования:** оценить содержание тау-белка и нейротрофического фактора головного мозга у пациентов с тяжелой степенью ОАС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 23 пациента (16 мужчин и 7 женщин; медиана возраста – 41 [37;43] год, обратившихся в Иркутский сомнологический центр ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) с жалобами на чрезмерную дневную сонливость, храп, остановки дыхания во время сна (со слов родственников/партнеров), частые ночные пробуждения. Диагноз СОАС тяжелой степени (основная группа, ОГ) был подтвержден посредством полисомнографии. Критерии включения: возраст 30–55 лет, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) более 30 событий в час, средняя сатурация меньше 90 %, установленные при многоканальном инструментальном исследовании сна – полисомнографии (ПСГ), длительность клинических проявлений не менее 4 лет. Согласие с протоколом исследования путем подписания информированного согласия.

Критерии исключения: ухудшение либо обострение хронических заболеваний, предшествующее лечение ОАС путем СИПАП либо хирургического вмешательства; работа, включающая ночные смены; отказ от участия в исследовании и подписания информированного согласия.

Контрольную группу составили 17 человек добровольцев (10 мужчин и 7 женщин; медиана возраста – 37 [21; 44,5] лет) без клинических проявлений ОАС. Хронические заболевания у пациентов обеих групп находились в ремиссии и были сопоставимы. Артериальная гипертензия и ХОБЛ являются коморбидными состояниями при ОАС, поэтому является закономерным преобладание данной патологии у пациентов с тяжелой степенью ОАС в сравнении с контролем (табл. 1). Забор крови для лабораторных исследований производился из локтевой вены в утренние часы, натощак, в пробирки с ЭДТА-К3 в качестве антикоагулянта.

Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был утвержден Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

(20.09.2019, протокол № 5). В работе с пациентами соблюдали этические принципы Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2013).

Полисомнографическое исследование (ПСГ)

ПСГ-мониторирование проводили в специально оборудованной комнате, приближенной к домашним условиям, с использованием системы Нейрон-Спектр-СМ/ПСГ (Нейрософт, Россия) по стандартной методике. Тяжелую степень устанавливали при ИАГ выше 30 событий в час. Исследование проводили в ночное время длительностью 7 часов, с момента выключения света до утреннего пробуждения (в соответствии с рекомендациями Hori T. и соавт. (2001) [14]. Запись включала в себя электроэнцефалограмму в 4 стандартных отведениях с наложением референтных электродов на сосцевидные отростки (O1/A2, O2/A1, C3/A2, C4/A2), электроокулограмму, электромиограмму с подбородочных и передних большеберцовых мышц, электрокардиограмму в одном стандартном отведении, регистрацию ороназального воздушного потока дыхания с помощью термопары, генерирующей электрический сигнал в ответ на колебания температуры воздуха при дыхании, регистрацию грудного и брюшного дыхательных усилий посредством пьезокристаллических датчиков, генерирующих электрический сигнал в ответ на растяжение эластичного фиксирующего пояса, сатурацию посредством наложения специального датчика на указательный палец исследования. Также накладывались датчики для регистрации эпизодов храпа и положения тела пациента во время сна. Наложение электродов и датчиков, монтаж и физиологическую калибровку, устранение возможных артефактов, определение и оценку стадий сна мы проводили в соответствии с рекомендациями и критериями экспертов Hori T. и соавт. (2001). [14]. По данным критериям всю

ПСГ-запись разбивают на эпохи длительностью 30 с, и для каждой эпохи последовательно определяют стадии сна. Ключевыми параметрами для определения стадий являются ЭЭГ, ЭОГ и ЭМГ.

Исследование тау-белка и BDNF

В качестве материала для исследования использована плазма крови. Количественное определение тау-белка проведено методом иммуноферментного анализа на аппарате Chem Well (США), анализаторе ELx808 (BioTek, США) с использованием коммерческого набора Human TAU, ELISA Kit (Fine Biotech, Китай). Исследование BDNF выполнено в лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. Использовался набор для иммуноферментного анализа Fine Test, Китай.

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывали в программе STATISTICA 10 ("StatSoft Inc", США). Данные представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего перцентилей (Q1; Q3). Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка для малых выборок. Отклонение от нормального распределения считали существенным при значении $p < 0,05$. Достоверность различий между двумя выборками оценивали по критерию Манна – Уитни (U-критерий). При сравнении групп по качественным признакам использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность в абсолютных значениях и процентных долях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные нами результаты ПСГ демонстрируют характерный паттерн дыхания и особенности макроструктуры сна у пациентов с ОАС. Преобладание 1–2

ТАБЛИЦА 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПОКАЗАТЕЛИ ПСГ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 1

CLINICAL CHARACTERISTICS AND PSG PARAMETERS OF THE STUDY PARTICIPANTS

Характеристика	ОГ 1 (n=23)	КГ (n=17)	p
Возраст, годы	41 [37; 43]	37 [31; 44,5]	0,344
Пол, жен (%)	7 (30,435%)	7 (46,6%)	0,75
Пол, муж (%)	16 (69,565%)	10 (66,6%)	0,8
ИМТ (кг/м ²)	32,2 [29,8; 40]	25,3 [24; 29]	0,046
Артериальная гипертензия 1 степень, 2 стадия, риск 2 ХПН 0. ХСН 0 (n, %)	20 (86,9%)	2 (13,3%)	0,001
Заболевания ЖКТ (поджелудочно-кишечный тракт)	7 (30,4%)	6 (40%)	0,054
Заболевания почек	3 (13%)	3 (20%)	0,061
ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких)	4 (17,3%)	2 (13,3%)	0,046
Длительность клинических проявлений	5,2 [6,7; 13,4]	0	0,00

Примечания: данные представлены в виде медианы (Me) и 25 и 75 квартилей (Q1; Q3), в абсолютных значениях и процентных долях – n (%); p – уровень статистической значимости; * – $p < 0,05$ – статистически достоверно (U-тест, χ^2); жен – женщины; муж – мужчины; ИМТ – индекс массы тела (кг/м²).

стадий и достоверное статистически снижение 3 стадии характерно для пациентов с тяжелой степенью (табл. 1).

Оценка содержания тау-белка и BDNF в плазме крови демонстрирует статистически достоверное увеличение содержания тау-белка и BDNF у пациентов с ОАС в сравнении с показателями контрольной группы. Показатели тау-белка и BDNF в исследуемых группах представлены в таблице 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ряд авторов указывает на то, что интермиттирующая гипоксия, являясь основным триггерным механизмом при ОАС, вызывает снижение уровня BDNF у животных моделей. Крайне интересным, с точки зрения методологии, явилось исследование Gabryelska A. и соавт. (2023), которые оценивали уровень этого белка в вечернее и утреннее время у пациентов с ОАС с различной степенью тяжести. Ими не были обнаружены значимые различия в уровнях BDNF у пациентов с ОАС и контрольной группой [10]. Различия в утреннем и вечернем уровне BDNF выявлены только у пациентов с тяжелой степенью и с выраженной депрессией, значимых различий в других группах не выявлено.

Более ранние работы были посвящены выявленному факту повышенной экспрессии BDNF в мышцах мягкого неба у храпящих людей и пациентов с СОАС [15]. Было высказано предположение, что сенсомоторная нейропатия может вызывать коллапс верхних дыхательных путей у пациентов с СОАС.

ОАС хорошо известен своими когнитивными нарушениями, такими как снижение внимания и бдительности, раздражительность, нарушение исполнительных функций и долговременной памяти [12]. Нейрокогнитивные нарушения коррелируют со снижением уровня BDNF в гиппокампе. В нашем же исследовании получены результаты, показывающие увеличение BDNF.

Однако увеличение белка, отвечающего за нейропластичность у пациентов с ОАС, нами трактуется как адаптивная реакция в ответ на интермиттирующую гипоксию. Полученные нами результаты исследования не противоречат данным метаанализа Huang Z.W. и соавт. (2023) [6], которые на основании большого количества источников показали увеличение этого белка при ОАС.

Интересным и доказательным оказалось исследование по оценке нейропротекторного ответа BDNF. Так, по мнению Flores K.R. и соавт., (2020) [12] этот ответ зависит от периодической гипоксии, которая вызывает состояние хронического воспаления, приводя к повреждению нейронов и повышенному риску когнитивных нарушений. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) — это фактор роста, уровни которого повышаются при некоторых состояниях, связанных с повреждением нейронов. Однако вопрос о том, изменились ли уровни BDNF у пациентов, страдающих ОАС, и может ли такое изменение отражать их когнитивные нарушения, все еще остается спорным. Авторами было показано, что по сравнению с контрольной группой, у пациентов с ОАС уровень BDNF в сыворотке крови повышен. Более того, у пациентов с ОАС с более высоким уровнем BDNF также снижаются нейрокогнитивные нарушения, измеряемые с помощью опросника Монреальской когнитивной оценки (MoCA). Лечение стандартной неинвазивной искусственной вентиляцией легких (CPAP) позволило снизить уровень когнитивных нарушений, не влияя на уровень BDNF.

ОАС считается независимым фактором риска развития ряда нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера и деменцию любой этиологии. Влияние обструктивного апноэ сна на когнитивные нарушения до сих пор является предметом дискуссий. При этом учитываются несколько механизмов, в том числе нейродегенерация и когнитивная дисфункция, связанная с депрессией. Является известным факт связи высокого ИМТ с подобными коморбидными состояниями. Так, в исследовании Bhuniya S. и соавт. (2022) [16] определена положительная взаимосвязь ИМТ с тау-белком в сыворотке крови. Высокий ИМТ характерен для пациентов с ОАС и подобный факт имеет место и в нашем исследовании.

Ранее нами было также проведено пилотное исследование концентрации белка Клото у пациентов с ОАС, который является антивозрастным фактором. Он был статистически достоверно снижен у пациентов с СОАС [17, 18]. Результаты данного пилотного исследования позволяют сделать вывод, что, несмотря на усиленные процессы нейродегенерации и ускоренного старения у пациентов с нарушениями сна на фоне интермиттирующей гипоксии, хронического окислительного стресса и сокращения числа нуклеотидных последовательностей на концевых участках хромосом [19, 15],

ТАБЛИЦА 2

ПОКАЗАТЕЛИ ТАУ-БЕЛКА И BDNF В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 2

PARAMETERS OF TAU PROTEIN AND BDNF OF THE STUDY PARTICIPANTS

Характеристика	Пациенты с синдромом обструктивного апноэ сна, n=23	Контрольная группа, n=17	p
Показатели уровня тау-белка, пг/мл	459,3 [362,2; 497,1]	214,3 [205,9; 250,3]	0,000
Показатели уровня BDNF, пг/мл	426,2 [271,8; 542,2]	285 [120,1; 392,4]	0,032

Примечание: $p < 0,05$ — статистически достоверные значимые различия (U-критерий Манна – Уитни).

происходит активация процессов нейропластичности, что доказывает также увеличение BDNF, что с позиции патофизиологии, можно расценивать как адаптивную реакцию процессов нейропротекции, позволяющих замедлить выше перечисленные последствия ОАС.

Выявленные особенности содержания нейроспецифических белков диктуют необходимость продолжения исследований по оценке роли и взаимосвязи молекулярно-клеточных маркеров старения при нарушениях сна и возможности управления процессами раннего старения путем устранения триггерных механизмов нарушений сна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами выявлено значимое повышение тау-белка и нейротрофического фактора головного мозга в плазме крови у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в сравнении с контрольной группой, что позволяет предполагать наличие адаптивного профиля в процессах нейропластичности на фоне начинающихся процессов нейродегенерации у пациентов с ОАС.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственной бюджетной темы НИР ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bhuniya S, Goyal M, Chowdhury N, Mishra P. Intermittent hypoxia and sleep disruption in obstructive sleep apnea increase serum tau and amyloid-beta levels. *J Sleep Res.* 2022; 31(5): e13566. doi: 10.1111/jsr.13566
2. Baril AA, Carrier J, Lafrenière A, Warby S, Poirier J, Osorio RS, et al. Biomarkers of dementia in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev.* 2018; 42: 139-148. doi: 10.1016/j.smrv.2018.08.001
3. Kong W, Zheng Y, Xu W, Gu H, Wu J. Biomarkers of Alzheimer's disease in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in the Chinese population. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2021; 278: 865-872. doi: 10.1007/s00405-020-05948-2
4. Pena E, San Martin-Salamanca R, El Alam S, Flores K, Arriaza K. Tau Protein Alterations Induced by Hypobaric Hypoxia Exposure. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(2): 889. doi: 10.3390/ijms25020889
5. Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2018; 12: 25. doi: 10.3389/fnins.2018.00025

6. Huang ZW, Zeng HX, Huang YP, Wang TZ, Huang WS, Huang YF, et al. The relationship between obstructive sleep apnea and circulating tau levels: A meta-analysis. *Brain Behav.* 2023; 13(4): e2972. doi: 10.1002/brb3.2972

7. Сутормина Н.В. Роль нейротрофического фактора мозга (BDNF) в физической активности (обзор). *Комплексные исследования детства.* 2022; 4(2): 124-133. [Sutormina NV. Brain-derived neurotrophic factor and physical activity: A review.. *Comprehensive studies of childhood.* 2022; 4(2): 124-133. (In Russ.)]. doi: 10.33910/2687-0223-2022-4-2-124-133

8. Mizoguchi Y, Yao H, Imamura Y, et al. Lower brain-derived neurotrophic factor levels are associated with age-related memory impairment in community-dwelling older adults: The Sefuri study. *Scientific Reports.* 2020; 10(1): 16442. doi: 10.1038/s41598-020-73576-1

9. Andreska T, Rauskolb S, Schukraft N, et al. Induction of BDNF expression in layer II/III and layer V neurons of the motor cortex is essential for motor learning. *The Journal of Neuroscience.* 2020; 40(33): 6289-6308. doi: 10.1523/jneurosci.0288-20.2020

10. Gabryelska A, Turkiewicz S, Ditmer M, Karuga FF, Strzelecki D, Białasiewicz P, et al. BDNF and proBDNF Serum Protein Levels in Obstructive Sleep Apnea Patients and Their Involvement in Insomnia and Depression Symptoms. *J Clin Med.* 2022; 11(23): 7135. doi: 10.3390/jcm11237135

11. Khalaji A, Behnoush AH, Shobeiri P, Saeedian B, Teixeira AL, Rezaei N. Association between brain-derived neurotrophic factor levels and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2023; 27(3): 829-841. doi: 10.1007/s11325-022-02707-x

12. Flores KR, Viccaro F, Aquilini M, Scarpino S, Ronchetti F, Mancini R, et al. Protective role of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *PLoS One.* 2020; 15(1): e0227834. doi: 10.1371/journal.pone.0227834

13. Xie H, Yung WH. Chronic intermittent hypoxia-induced deficits in synaptic plasticity and neurocognitive functions: a role for brain-derived neurotrophic factor. *Acta Pharmacol Sin.* 2012; 33(1): 5-10. doi: 10.1038/aps.2011.184

14. Hori T, Sugita Y, Koga E, Shirakawa S, Inoue K, Uchida S, et al. Proposed supplements and amendments to "A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects", the Rechtschaffen & Kales (1968) standard. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001; 55(3): 305-10. doi: 10.1046/j.1440-1819.2001.00810.x

15. Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Солодова Е.И., Мадаева И.М. Окислительный стресс у женщин с инсомнией в разных фазах климактерического периода. *Терапевтический архив.* 2017; 89(8): 50-56. [Kolesnikova LI, Semenova NV, Solodova EI, Madaeva IM. Oxidative stress in women with insomnia in different stages of menopause. *Therapeutic archive.* 2017; 89(8): 50-56. (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789850-56

16. Bhuniya S, Goyal M, Chowdhury N, Mishra P. Intermittent hypoxia and sleep disruption in obstructive sleep

apnea increase serum tau and amyloid-beta levels. *J Sleep Res.* 2022; 31(5): e13566. doi: 10.1111/jsr.13566

17. Мадаева И.М., Пыткина А.А. Белок Клото и синдром апноэ. *Consilium Medicum.* 2025; 27(9): 521-524. [Madaeva IM, Pytkina AA. Klotho protein and obstructive sleep apnea: A review. *Consilium Medicum.* 2025; 27(9): 521-524. (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2025.9.203408

18. Мадаева И.М., Бердина О.Н., Курашова Н.А., Шолохов Л.Ф., Пыткина А.А., Колесников С.И., и др. Содержание антивозрастного белка Klotho у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (пилотное исследование). *Успехи геронтологии.* 2025; 38(3): 365-370. [Madaeva IM, Berdina ON, Kurashova NA, Sholokhov LF, Pytkina AA, Kolesnikov SI, et al. Anti-aging Klotho pro-

tein content in patients with obstructive sleep apnea (pilot study). *Advances in Gerontology.* 2025; 38(3): 365-370. (In Russ.)]. doi: 10.34922/AE.2025.38.3.006

19. Мадаева И.М., Курашова Н.А., Ухинов Э.Б. и др. Изменение относительной длины теломер у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна на фоне СИПАП-терапии: пилотное исследование. *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова.* 2022; 122(5-2): 52–57. [Madaeva IM, Kurashova NA, Ukhinov EB, et al. Changes in the telomeres length in patients with obstructive sleep apnea after continuous positive airway pressure therapy: a pilot study. *Zhurn. neurol. i psichiat. im. S.S. Korsakov.* 2022; 122(5-2): 52–57. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202212205252

Сведения об авторах

Мадаева Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории сомнологии нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: nightchild@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Бердина Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории сомнологии и нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: goodnight_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

Курашова Надежда Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: nakurashova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8591-8619>

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Пыткина Алена Андреевна – лаборант-исследователь лаборатории сомнологии нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: alena.orlova.200@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-0269-5928>

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Irina M. Madaeva – Dr. Sc. (Med.), chief researcher at the Laboratory of somnology, neurophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: nightchild@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Olga N. Berdina – Cand., Sc. (Med.), leading researcher at the Laboratory of somnology and neurophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: goodnight_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

Nadezhda A. Kurashova – Dr. Sc. (Biol.), leading researcher at the Laboratory of pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: nakurashova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8591-8619>

Leonid F. Sholokhov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Researcher at the Laboratory of physiology and pathology of the endocrine system, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Alena A. Pytkina – research assistant at the Laboratory of somnology and neurophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: alena.orlova.200@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-0269-5928>

Lyubov I. Kolesnikova – member of the Russian Academy of Sciences, Professor, research advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: kolesnikova20121@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ С УЧЕТОМ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: КРОСС-СЕКЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Егорова И.Ю.,
Лазарева Л.М.,
Наделяева Я.Г.,
Данусевич И.Н.,
Беленькая Л.В.,
Аталян А.В.,
Бабаева Н.И.,
Ивкина Д.О.,
Машукова А.К.,
Сутурина Л.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Егорова Ирина Юрьевна,
e-mail: egorovairina1994@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Нарушения менструальной функции (НМФ) у подростков являются предиктором репродуктивных расстройств в более старшем возрасте, при этом данные о распространенности НМФ у девушек-подростков разноречивы.

Цель исследования. Оценить распространённость нарушений менструальной функции в городской субпопуляции 14–17-летних девушек-подростков с учетом их гинекологического возраста.

Методы. Проведено поперечное исследование (2020–2023 гг.), в котором приняли участие 417 девушек-подростков, учащихся 1–2 курсов педагогического колледжа, а также 9–11 классов Лицея № 3 и Школы № 14 г. Иркутска. В исследовании применялся метод анкетного опроса, а также общеклиническое обследование. Оценивалась частота нарушений менструальной функции. Методы статистического анализа включали описательную статистику и тестирование статистических гипотез.

Результаты. Обследовано 417 девушек-подростков в возрасте $16,18 \pm 0,7$ лет. Нарушения менструальной функции (НМФ) выявлены у 56,35 % (235/417) девушек, причём часто отмечалось более одного вида нарушений. Наиболее распространенным нарушением была олигоменорея, которая встречалась как изолированно, так и в сочетании с другими дисфункциями, и в целом составила 31,17 % (130/417), аномальными маточными кровотечениями (АМК) страдали 23,3 % девушек подростков (97/417), а дисменореей – 20,62 % (86/417). В структуре нарушений менструальной функции изолированная олигоменорея выявлена у 29,79 % (70/235), олигоменорея в сочетании с АМК – у 15,74 % (37/235), только АМК – у 15,32 % (36/235), аменорея – у 2,55 % (6/235) подростков, изолированная дисменорея встречалась в 20,85 % случаев (49/235), а в сочетании с другими видами НМФ – у 15,74 % (37/235) обследованных.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о значительной частоте нарушений менструальной функции в неселективной (не госпитальной) выборке 14–17-летних учащихся девушек-подростков. Полученные данные диктуют необходимость активного выявления и коррекции нарушений становления менструального цикла – прогностически значимого маркера состояния репродуктивной системы девушек-подростков.

Ключевые слова: олигоменорея, аменорея, АМК, дисменорея, распространенность, подростки

Статья поступила: 03.04.2024
Статья принята: 11.03.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Егорова И.Ю., Лазарева Л.М., Наделяева Я.Г., Данусевич И.Н., Беленькая Л.В., Аталян А.В., Бабаева Н.И., Ивкина Д.О., Машукова А.К., Сутурина Л.В. Распространенность нарушений менструальной функции у девушек-подростков с учетом гинекологического возраста: кросс-секционное исследование. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 34-49. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.4

PREVALENCE OF MENSTRUAL DISORDERS IN ADOLESCENT GIRLS WITH TAKING INTO ACCOUNT GYNECOLOGIC AGE: A CROSS-SECTIONAL STUDY

**Egorova I.Yu.,
Lazareva L.M.,
Nadeliaeva Ya.G.,
Danusevich I.N.,
Belenkaia L.V.,
Atalyan A.V.,
Babaeva N.I.,
Ivkina D.O.,
Mashukova A.K.,
Suturina L.V.**

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazev Str., 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Irina Yu. Egorova,
e-mail: egorovairina1994@gmail.com

RESUME

Menstrual disorders (MD) in adolescents are the predictor of reproductive problems in older age; nevertheless, the data on the prevalence of MD in adolescent girls are controversial.

The aim. To estimate the prevalence of menstrual disorders in the urban subpopulation of 14–17-year-old adolescent girls taking into account their gynecological age.

Methods. A cross-sectional study (2020–2023) was conducted with the participation of 417 adolescent girls – students of 1–2 years of pedagogical college, students of 9–11 grades of Lyceum No. 3, and School No. 14 in Irkutsk. The study used a questionnaire survey method and general clinical examination. The incidence of menstrual irregularity was assessed. Statistical analysis methods included descriptive statistics and statistical hypothesis testing.

Results. Four hundred seventeen adolescent girls aged 16.18 ± 0.7 years were examined. Menstrual dysfunction (MD) was detected in 56.35 % (235/417) of girls, and more than one type of dysfunction was observed. The most common disorder was oligomenorrhea, which occurred both in isolation and in combination with other dysfunctions, and was present in 31.17 % (130/417) of the girls; 23.3 % of the girls (97/417) suffered from abnormal uterine bleeding (AUB), and 20.62 % (86/417) suffered from dysmenorrhea. In the structure of menstrual function disorders, isolated oligomenorrhea was detected in 29.79 % (70/235), oligomenorrhea in combination with AUB was detected in 15.74 % (37/235), AUB alone in 15.32 % (36/235), amenorrhea in 2.55 % (6/235) of adolescents, isolated dysmenorrhea occurred in 20.85 % of cases (49/235), and in combination with other types of MD – in 15.74 % (37/235) of the surveyed.

Conclusion. The results of the study indicate a significant frequency of menstrual disorders in a non-selective (non-hospital) sample of 14–17-year-old female adolescent students. The data obtained dictate the need for active detection and correction of menstrual cycle disorders, a prognostically significant marker of the state of the reproductive system in adolescent girls.

Key words: oligomenorrhea, amenorrhea, AUB, dysmenorrhea, prevalence, adolescents

Received: 03.04.2024
Accepted: 11.03.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Egorova I.Yu., Lazareva L.M., Nadeliaeva Ya.G., Danusevich I.N., Belenkaia L.V., Atalyan A.V., Babaeva N.I., Ivkina D.O., Mashukova A.K., Suturina L.V. Prevalence of menstrual disorders in adolescent girls with taking into account gynecologic age: a cross-sectional study. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 34–49. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.4

ВВЕДЕНИЕ

Забота о здоровье подрастающего поколения является одним из приоритетных направлений государственной политики Российской Федерации [1]. Период становления менструальной функции у девушек-подростков может сопровождаться нарушениями менструального цикла, к которым относятся нерегулярные менструации и/или их отсутствие, а также длительные или обильные менструальные кровотечения [2]. Кроме того, одной из распространенных причин обращения к врачу в этом возрасте являются жалобы на болезненность менструаций [2]. Известна связь нарушений менструальной функции у подростков с синдромом поликистозных яичников (СПЯ), гипогонадизмом, повышенным риском онкопатологии и репродуктивных нарушений в молодом репродуктивном возрасте [3, 4], а также сердечно-сосудистых и кардиометаболических заболеваний [5].

Нерегулярные менструальные циклы (олигоаменорея, аномальные маточные кровотечения) часто встречаются у девушек-подростков с момента менархе, с постепенным становлением по мере взросления девушек регулярного менструального цикла через 3–5 лет после менархе.

Данные литературы демонстрируют, что по состоянию на третий год после менархе интервал между периодами кровотечения находится в диапазоне 21–34 дня, с менструациями, длящимися от 3 до 7 дней и средней менструальной кровопотерей 35 мл (диапазон 5–80 мл) [2]. С 2015 года оценку нарушений менструальной функции рекомендуют проводить с учетом гинекологического возраста (количества лет после менархе) [6]. Утверждены следующие критерии нерегулярного цикла у подростков, которые рекомендуется использовать и в настоящее время: продолжительность > 90 дней для любого цикла на первом году после менархе, < 21 или > 45 дней в период от 1 до 3 лет после менархе; первичная аменорея к 15-летнему возрасту или после 3-х лет после телархе, < 21 или > 35 дней или < 8 циклов в год в период от 3-х лет после менархе [7, 8]. В свою очередь, FIGO принята длительность нормального цикла после его становления не более 38 дней, так как данному требованию соответствуют параметры цикла 95 % здоровых женщин [9].

В свою очередь, дисменорея характеризуется циклическими болями в области малого таза, ассоциированными с менструацией, которые могут являться как самостоятельным гинекологическим состоянием (первичная дисменорея), так и симптомом сопутствующей органической патологии (вторичная дисменорея) [10]. Первичная дисменорея (функциональная), наиболее часто встречается у девушек-подростков, преимущественно манифестирует в течение 6–12 месяцев с менархе и характеризуется наличием спазматических болей в области малого таза, возникающих непосредственно перед и/или во время менструации и длящихся 8–72 часа [10, 11]. Боль может иррадиировать в поясницу, нижние конечности, сопровождаться

тошнотой, рвотой, диареей, вздутием живота, усталостью и потерей сознания при высокой степени выраженности болевого синдрома при исключении следующих состояний: инфекции, передающиеся половым путем, воспалительные заболевания органов малого таза, врожденные аномалии матки, эндометриоз, аденомиоз и миомы матки [10, 11].

Нарушение менструальной функции (НМФ) — это мультифакториальное состояние, которое имеет преимущественно функциональный характер в подростковом возрасте, однако требует исключения органической природы нарушений. В частности, аменорея может быть симптомом врожденных нарушений формирования пола, а дисменорея — ранним симптомом генитального эндометриоза [7, 8]. В большинстве случаев нерегулярный менструальный цикл и аномальные маточные кровотечения в подростковый период обусловлены ановуляцией и незрелостью механизмов обратной связи гипоталамо-гипофизарно-овариальной оси. Центральная природа нарушений становления менструальной функции у подростков описана на примере функциональной гипоталамической аменореи, при этом зачастую причиной НМФ является стресс [12].

По данным ряда авторов, частота нерегулярных менструаций с использованием разнообразным критериев оценки цикла колеблется и составляет от 31,7 % до 40 % [13]. Различные варианты АМК встречаются у 33,6–37 % девушек-подростков [14]. Наиболее частым в подростковом возрасте расстройством, ассоциированным с менструальной функцией, является дисменорея, которую выявляют у 20–41,7 % девушек [15]. Разноречивость данных эпидемиологических исследований распространенности НМФ у подростков обусловлена гетерогенностью популяций, использованием вариативных диагностических подходов и дефиниций НМЦ, а также отсутствием стратификации по гинекологическому возрасту при оценке НМЦ. Кроме того, частота встречаемости НМЦ различается у девочек подростков в госпитальных и неселективных популяциях, а также в зависимости от этнической принадлежности.

В крупном эпидемиологическом исследовании с участием 2456 девушек-подростков, проведенном красноярскими учеными в 2007 г., в структуре гинекологических заболеваний обследованных отмечена высокая частота встречаемости первичной дисменореи, которая составила 78,3 %; вторичная дисменорея была отмечена у 6,6 % девушек, и нарушения менструального цикла — у 36,7 %. Более раннее популяционное исследование коллег из Белгорода (1999–2008 гг.) продемонстрировало высокую частоту встречаемости олиго-аменореи, на долю которой пришлось $47,5 \pm 1,1$ % всех НМЦ в обследованной когорте [16]. Второе место в структуре нарушений менструального цикла в этом исследовании заняли маточные кровотечения пубертатного периода в виде меноррагии, менометроррагии, полименореи ($20,7 \pm 0,9$ %) [17]. По данным Жуковец И.В. (2012), частота НМЦ в пубертатном периоде составляет 15–27 % [18]. В итальянском поперечном

исследовании в неселективной популяции с участием 4 892 девочек-подростков 13–21 года около 9 % девочек сообщили о нерегулярности менструального цикла, 3 % обследованных имели длительность цикла менее 21 дня, в то время как у 3,4 % она была более 35 дней [2]. Короткие периоды кровотечения (< 4 дней) были зарегистрированы у 3,2 %, длительные периоды (> 6 дней) у 19 %. Связанные с менструацией боли в животе были зарегистрированы примерно у 56 % выборки. Около 6,2 % девочек страдали вторичной дисменореей [2]. Однако данные исследования, проведенные ранее 2015 года, не подразумевали стратификации по гинекологическому возрасту при оценке НМФ.

В исследовании, проведенном Храмовой Е.Е. и др. (2023) в Тофаларии, выявлена частота встречаемости дисменореи у девушек в возрасте 11–14 лет у 32,2–36,4 % европеоидов и тофаларов, соответственно, распространенность же других нарушений составила 35,4 % у девушек европейской популяции и 45,5 % в популяции тофаларов [19]. У девушек 15–17 лет дисменорею отмечали у 20 % независимо от этнической принадлежности, олигоменорею выявили у 40 % тофаларов и 14,3 % девушек-европеоидов [19]. Однако в данном исследовании нарушения менструального цикла диагностировали при его продолжительности ≥ 45 или ≤ 20 дней, не учитывался гинекологический возраст участниц.

В связи с вышесказанным, проведение эпидемиологических исследований НМФ у девушек-подростков с использованием современных критериев диагностики крайне актуально, а своевременная постановка диагноза необходима для рациональной

этиопатогенетической коррекции и профилактики отдаленных осложнений в репродуктивном возрасте [1, 4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить распространённость нарушений менструальной функции в городской субпопуляции 14–17-летних девушек-подростков с учетом их гинекологического возраста.

МЕТОДЫ

Дизайн и объекты исследования. Проведено поперечное (кросс-секционное) исследование (2020–2023 гг.), в которое были приглашены 428 девушек-подростков, учащихся 1–2 курсов ГБПОУ «Иркутский региональный колледж педагогического образования», учащихся 9–11 классов МБОУ г. Иркутска – Лицей № 3, МБОУ г. Иркутска СОШ с углубленным изучением отдельных предметов № 14. Среди 428 девушек 417 девушек соответствовали критериям включения (рис. 1).

Критериями включения в исследования были: возраст от 14 до 17 лет, включительно, подписание информированного согласия, готовность участницы соблюдать все процедуры исследования, постоянное проживание в г. Иркутске, доступность в течение всего срока исследования.

Критерии не включения в исследование: текущая беременность или лактация, удаление матки и/или



РИС. 1. Диаграмма включения участниц и формирования групп исследования

FIG. 1. Diagram of female participants' inclusion and formation of study groups

придатков с двух сторон, наличие факторов, повышающих риск для субъекта, либо мешающее полному выполнению участником условий исследования, или не дающее закончить исследование, нежелание участвовать или трудности в понимании информированного согласия или целей и требований исследования, прием гормональных контрацептивов (ГК) и других гормональных препаратов в течение настоящего времени или в течение 3 предыдущих месяцев.

Клинические методы исследования включали анкетный опрос, общий медицинский и гинекологический осмотры. Сбор данных проводился с помощью самостоятельно разработанных, предварительно протестированных, структурированных анкет, в которых содержалась информация о социально-демографических данных, репродуктивном и менструальном анамнезе с подробным описанием характеристик менструаций и особенностей МЦ. В частности, вопросы о характере менструации у девочек касались их возраста менархе, длительности менструального цикла (< 21, 21–35, > 35 дней), продолжительности периода времени после менархе (гинекологического возраста): 1 год, до 3-х лет и 3 года после менархе, количества дней менструального кровотечения. Учитывались также любые менструальные нарушения и их частота. Гинекологический возраст рассчитывали путем вычитания возраста менархе из календарного возраста. Критерием НМЦ была длительность менструального цикла (МЦ) в возрасте 1 года после менархе: более 90 дней, в возрасте ≥ 1 года < 3 лет после менархе: < 21, > 45 дней, в возрасте ≥ 3 лет после менархе: < 21, > 35 дней [9]. Выраженность дисменореи оценивалась при помощи шкалы ВАШ (оценки общего ощущения боли). Для оценки менструальной кровопотери была использована пиктографическая таблица, основанная на полуколичественном методе оценки объема менструальных выделений [20].

Критерии олигоменореи: МЦ продолжительностью > 35 дней, но < 180 дней или частоту менструаций менее 9 в год [21]. **Критерии аменореи:** первичная аменорея – отсутствие менструаций в 15 лет (при условии развития вторичных половых признаков) или через 3 года после телархе, а также отсутствие развития вторичных половых признаков и менструаций к возрасту 13 лет; вторичная аменорея – отсутствие менструаций в течение 6 месяцев (≥ 180 дней) при ранее нерегулярном менструальном цикле или в течение 3 месяцев (> 90 дней) при ранее регулярном менструальном цикле [21]. **Аномальное маточное кровотечение (АМК)** – кровотечения чрезмерные по длительности (> 8 дней), объему кровопотери (> 80 мл), частоте (> 24 дней или более 38 дней) и/или регулярности (вариабельность цикла > 9 дней) [22]. **Обильное менструальное кровотечение (ОМК)** – чрезмерная менструальная кровопотеря, которая оказывает негативное влияние на физическое, социальное, эмоциональное и/или материальное благополучие женщины [22]. **Межменструальное кровотечение (ММК)** – нерегулярное кровотечение в межменструальном периоде [22]. **Критерии дисменореи:** циклические

боли спазматического характера в области малого таза с иррадиацией в поясницу, нижние конечности, возникающие непосредственно перед и/или во время менструации и длящихся 8–72 часа [11].

Общеклиническое обследование включало: регистрацию АД, индекса массы тела (ИМТ), окружностей талии и бёдер.

Статистический анализ. Расчеты размера выборки проводились по формуле:

$$n = (z_{(1-\alpha)})^2 \cdot (P(1-P)) / D^2, \text{ где}$$

n – размер выборки для исследования,

$z_{(1-\alpha)} = 1,96$ (при $\alpha = 0,05$),

P – предполагаемая распространенность МД,

D – абсолютная ошибка.

Если принять за распространенность 35 % (или 0,3) и абсолютную ошибку за 5 %, то минимальный размер выборки:

$$n = ([1,96]^2 \cdot (0,3 \cdot (1-0,3))) / [0,05]^2 \approx 376$$

Методы статистического анализа включали в себя описательную статистику, тестирование статистических гипотез. Для проверки статистической гипотезы о равенстве двух независимых выборок в случае нормально распределенных непрерывных величин использовался параметрический критерий Стьюдента (t -test). В случае распределения величин отличного от нормального закона – непараметрический критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney) при попарном сравнении групп. Для сравнения пропорций и категориальных переменных использовался критерий χ^2 или точный критерий Фишера, если это было необходимо в соответствии с расчетным числом значений в таблице ожидаемых частот. Статистически значимым считалось $p \leq 0,05$.

В работе с пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000, 2013 ред.). Все исследования были одобрены локальным этическим комитетом (протокол № 2.4, от 18.02.2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 417 девочек-подростков в возрасте от 14 до 17 лет, средний возраст составил $16,18 \pm 0,7$ лет. Средний возраст наступления менархе был $12,63 \pm 1,19$ лет, а средний гинекологический возраст (ГВ, хронологический возраст минус возраст наступления менархе) – $3,55 \pm 1,22$ лет. В зависимости от гинекологического возраста подростки распределились следующим образом: до 1 года после менархе – 1 человек (в возрасте 16 лет), от 1–3 лет после менархе – 90 девушек (средний возраст – $15,69 \pm 1,35$ лет) и от 3-х лет после менархе – 324 человека (средний возраст – $16,32 \pm 2,09$ лет). Среди участниц нашего исследования было две девушки с первичной аменореей (средний возраст $16 \pm 0,3$ лет). Индекс массы тела (ИМТ) вступивших в исследование подростков, находился в диапазоне от $15,77 \text{ кг/м}^2$ до $39,58 \text{ кг/м}^2$ со средним значением $22,09 \pm 3,99 \text{ кг/м}^2$ и не имел значимых различий

в группах с различным гинекологическим возрастом: от 1–3 года после менархе – $21,20 \pm 2,19 \text{ кг/м}^2$, от 3-х лет после менархе – $22,30 \pm 3,97 \text{ кг/м}^2$. ИМТ девушек с первичной аменореей составил $22,63 \pm 1,32 \text{ кг/м}^2$.

Среди 417 участниц исследования, нарушения менструальной функции были зарегистрированы у 56,35 % (235) человек. В общей сложности олигоменорея была выявлена у 32,6 % (136/417) обследованных, АМК страдали 23,3 % девушек-подростков (97/417), а дисменореей – 20,62 % (86/417) (рис. 2).

Необходимо отметить, что у большинства подростков с НМФ отмечалось более одного вида нарушений. Как представлено на рисунке 3, девушки-подростки с НМФ распределились следующим образом: олигоменорея, как изолированная форма НМФ, была выявлена у 29,79 % (70/235), олигоменорея в сочетании с АМК отмечена у 15,74 % (37/235), только АМК – у 15,32 % (36/235), аменорея – у 2,55 % (6/235) подростков (первичная – в 0,85 % (2/235) случаев и вторичная у 1,7 % (4/235) девушек). Изолированная дисменорея встречалась в 20,85% случаев (49/235), а в сочетании с другими видами НМФ – у 15,74 % (37/235) обследованных.

В целом в субпопуляции подростков средняя продолжительность менструального цикла составила $33,85 \pm 26,11$ дней. Циклы продолжительностью менее 21 дня встречались достаточно редко и отмечены у 4,6 % популяции (19/417) девушек. В зависимости от гинекологического возраста короткие циклы наблюдались у 4,9 % (16/324) подростков в группе больше 3-х лет после менархе и у 3,3 % (3/90) от 1 до 3 лет после менархе ($p > 0,05$). Олигоменорея выявлена у 28,9 % (26/90) девушек в группе от 1-3 лет после менархе и у 31,8 % (103/324) девушек в группе после 3-х лет от менархе ($p > 0,05$) и у 1/1 девушки на первом году менархе (продолжительность цикла рассчитана в соответствии с дефинициями для каждого гинекологического возраста).

Как упоминалось выше, первичная аменорея была выявлена у двоих девушек. Вторичная аменорея зарегистрирована у 1,11 % (1/90) девушек в группе от 1–3 лет после менархе и 0,93% (3/324) подростков после 3-х лет от менархе ($p > 0,05$) (табл. 1). Всего 31,2 % (130/417) подростков в нашей выборке продемонстрировали высокую вариабельность цикла, определяемую

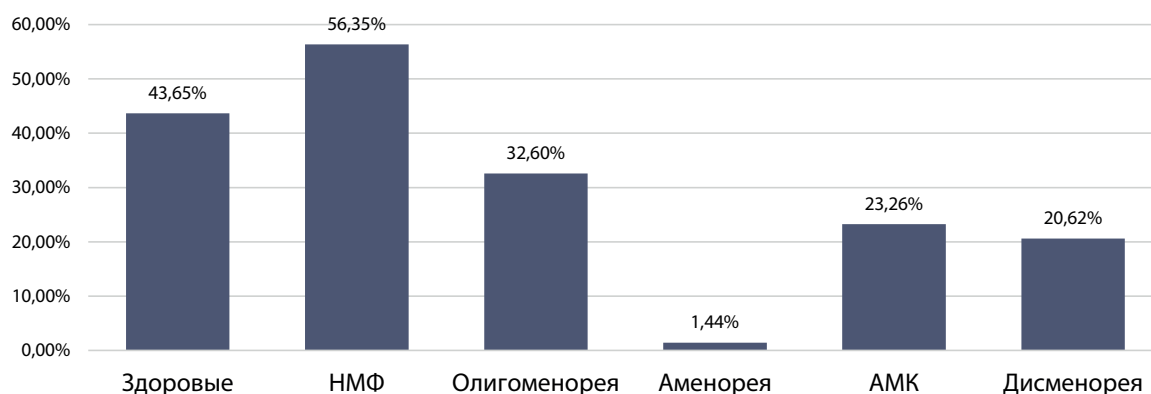


РИС. 2.
Частота встречаемости нарушений менструальной функции в субпопуляции девушек-подростков (n = 417)

FIG. 2.
The prevalence of menstrual dysfunction in the adolescent subpopulation (n = 417)

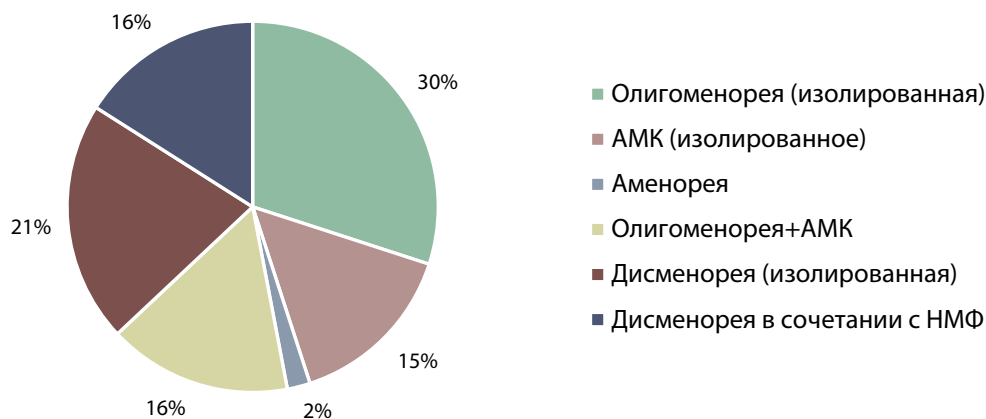


РИС. 3.
Структура нарушений менструальной функции у девушек-подростков (n = 235)

FIG. 3.
The structure of menstrual dysfunction in adolescents (n = 235)

ТАБЛИЦА 1

ЧАСТОТА НМФ У ДЕВУШЕК С РАЗЛИЧНЫМ
ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМ ВОЗРАСТОМ

TABLE 1

FREQUENCY OF MD IN GIRLS WITH DIFFERENT
GYNECOLOGICAL AGES

Нарушения менструальной функции	Всего, n=417, n/N, %	Первый год после менархе n=1, n/N, %	От 1 до 3 лет после менархе, n=90, n/N, %	От 3-х лет после менархе n=324, n/N, %	p
Группы	1	2	3	4	
Нарушение менструальной функции	235/417 (56,35%)	1/1 (100%)	45/90 (50%)	187/324 (57,72%)	$p_{3-4} > 0,05\#$
Олигоменорея (ОА) (изолированная)	70/417 (16,79%)	1/1 (100%)	15/90 (16,67%)	54/324 (16,67%)	$p_{3-4} > 0,05\#$
Аменорея	6/417 (1,43%)	-	1/90 (1,11%)	3/324 (0,93%)	$p_{3-4} > 0,05\#$
• первичная	2/417 (0,48%)	-	-	-	
• вторичная	4/417 (0,96%)	0/1 (0%)	1/90 (1,11%)	3/324 (0,93%)	$p_{3-4} > 0,05\#$
АМК (изолированные)	36/417 (8,63%)	0/1 (0%)	8/90 (8,89%)	28/324 (8,64%)	$p_{3-4} > 0,05\#$
Олигоменорея+АМК	37/417 (8,87%)	0/1 (0%)	8/90 (8,89%)	29/324 (8,95%)	$p_{3-4} > 0,05\#$
Дисменорея (изолированная)	49/417 (11,75%)	0/1 (0%)	8/90 (8,89%)	41/324 (12,65%)	$p_{3-4} > 0,05\#$
Дисменорея в сочетании с другими НМФ	37/417 (8,87%)	0/1 (0%)	5/90 (5,56%)	32/324 (10,19%)	$p_{3-4} > 0,05\#$
• Дисменорея+олигоменорея	13/417 (3,11%)	0/1 (0%)	2/90 (2,22%)	11/324 (3,40%)	$p_{3-4} > 0,05\#$
• Дисменорея+АМК	14/417 (3,36%)	0/1 (0%)	2/90 (2,22%)	12/324 (3,70%)	$p_{3-4} > 0,05\#$
• Дисменорея+олигоменорея+АМК	10/417 (2,40%)	0/1 (0%)	1/90 (1,11%)	9/324 (2,78%)	$p_{3-4} > 0,05\#$

Примечание: # – χ^2 Пирсона.

как разницу более 9 дней между самым коротким и самым длинным циклом, из них у 4,1 % (17/417) девушек вариабельность отмечена на фоне нормального диапазона менструального цикла. Нами не было выявлено значимых отличий в частоте дисменореи между группами возрастом от 1 до 3 лет после менархе и от 3 лет после менархе (14,4 % против 22,5 %) ($p > 0,05$).

Средняя продолжительность менструальных выделений в субпопуляции составила $5,31 \pm 1,19$ дней, а 1,9 % (8/417) подростков отмечали более длительные менструальные выделения (от 8–12 дней). Связи между гинекологическим возрастом и продолжительностью менструации нами выявлено не было и на длительные менструации указывали 3,3 % (3/90) подростков от 1–3 лет от менархе и 1,5 % (5/324) больше 3-х лет после менархе ($p > 0,05$). При этом, по крайней мере, один день обильного кровотечения был отмечен у 91,4 % (381/417) подростка.

При оценке ИМТ в группе подростков в возрасте от 3-х лет после менархе (с НМФ в целом и при различных видах НМФ) в сравнении с подростками без НМФ такого же гинекологического возраста значимых отличий выявлено не было. Однако подростки с дисменореей в сочетании с другими нарушениями МЦ в группе с гинекологическим возрастом от 1–3 лет менархе имели значимо меньший ИМТ по сравнению с подростками без НМФ в возрасте от 1–3 лет менархе ($p_{2,3} = 0,0025$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе нами дана современная характеристика (с учетом гинекологического возраста)

менструального цикла и нарушений менструальной функции у 14–17-летних городских девушек-подростков. Настоящее исследование дополняет научные работы, посвященные изучению менструального цикла у подростков на основании современных дефиниций. Оно показало достаточно высокий процент нарушений менструальной функции по длительности и вариабельности, в том числе на фоне нормального диапазона менструального цикла, а также продолжительности и интенсивности кровотечения. Нами показано, что средний возраст наступления менархе у подростков составил $12,63 \pm 1,19$ лет, что сопоставимо со среднемировым показателем, который составляет от 12 до 13 лет и объясняется достижением девочками определенного критического веса [23, 24].

Общая распространенность нарушений менструальной функции в нашем исследовании составила 56,35 %. Данные литературы свидетельствуют о том, что нерегулярные менструации в этот период в дальнейшем связаны с повышенным риском хронических заболеваний и преждевременной смертности [5, 25]. В иерархии НМФ олигоменорея оказалась наиболее распространенным нарушением и встречалась как изолированно, так и в сочетании с другими дисфункциями, составив 55,32 %, что выше диапазона от 13,2 % до 37,2 %, отмеченного в некоторых исследованиях [26, 27] (табл. 2). Известно, что распространенность нерегулярных менструаций варьирует в зависимости от возраста, страны проживания, популяционной выборки. Наряду с этим, у подростков наблюдается большая степень изменчивости продолжительности межменструального периода из-за незрелости гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, созревание

которой может занимать до 2 и более лет [28]. Данный факт хорошо продемонстрирован в работе Жуковец И.В. (2016), где проводилось сравнение частоты встречаемости НМЦ у подростков с гипоталамической дисфункцией и группой здорового контроля [29]. Частота встречаемости олигоменореи у девочек контрольной группы была сопоставима с данными нашего исследования и составила 59,6 %, против гораздо более высокой распространенности олигоменореи в госпитальной группе подростков – 78,8 %. Подобная тенденция прослеживалась и в отношении других НМФ: в группе девушек с гипоталамической дисфункцией больше выявлено первичной и вторичной аменореи, АМК [29].

Наряду с различиями возраста и особенностями популяционной выборки, причинами вариативности НМФ является использование исследователями разных критериев оценки нерегулярных менструаций у подростков, а также отсутствие градации критериев в зависимости от гинекологического возраста (табл. 2).

Различия в определении тяжести менструальных кровотечений, наряду с игнорированием во многих исследованиях использования пиктограмм, могут быть обусловлены низкой информированностью участниц о нормальных характеристиках менструального цикла, субъективностью восприятия пациентками менструаций, что также может приводить к ложным выводам. Высокая частота встречаемости АМК в нашем исследовании, вероятно, связана как с применением стандартизированной модифицированной шкалы оценки кровопотери, так и устранением субъективного восприятия характера менструации. Данный факт подтверждается исследованием Кемеровских коллег – мониторинга репродуктивного здоровья подростков (2017), целью которого было оценить информированность подростков по вопросам репродуктивного здоровья и характер менструаций [27], где АМК отметили всего 12 % участниц, а 25,3 % девочек не смогли определиться с продолжительностью менструального цикла. Кроме того, кровопотеря в данном исследовании оценивалась респондентками самостоятельно на основании характеристик использованных ими гигиенических средств, что затрудняло количественную оценку объема кровопотери. Однако доказано, что АМК снижают качество жизни, влияют на посещаемость школы и ограничивают участие в спортивных и общественных мероприятиях. И хотя АМК в подростковом возрасте часто вызваны ановуляторными циклами, необходимо помнить, что оно может быть первым признаком заболевания, например, СПЯ и эндометриоза, которые трудно диагностируются в этой возрастной группе. Кроме того, ОМК во время менархе может указывать на скрытое нарушение свёртываемости крови, а до 36 % подростков с АМК могут иметь скрытую коагулопатию [30]. В связи с чем, подростки с АМК нуждаются в тщательном обследовании и дальнейшем наблюдении.

В нашем исследовании распространенность дисменореи среди участниц составляла 20,62 % (86/417),

из них изолированная дисменорея выявлена у 11,75 % (49/417) и в сочетании с другими НМФ – 8,87 % (37/417). Эти показатели ниже, чем в ряде аналогичных работ, проведенных ранее. Так, среди подростков, обратившихся в гинекологическую клинику, дисменорея встречалась значительно чаще – 38,6 % (71/184) случаев ($p < 0,05$) [31]. Также более высокую, по сравнению с нашими данными, распространенность дисменореи (78,9 %) была установлена и в кросс-секционном исследовании, проведенном среди мексиканских студентов [32]. Подобные различия в распространенности могут быть обусловлены отличиями в возрастных группах, социально-культурном статусе участниц, так и особенностях восприятия боли. С другой стороны, часть авторов продемонстрировало, что на восприятие и выраженность боли влияют генетические, психологические, семейные, социальные и культурные факторы [33]. Кроме того, низкий процент дисменореи в нашем исследовании может быть частично объяснен средним возрастом участниц, который составил $16,18 \pm 0,7$ лет и средним гинекологическим возрастом – всего $3,55 \pm 1,22$ лет. Возможно, в связи с этим, мы не выявили значимой связи между изолированной дисменореей и гинекологическим возрастом, что, однако, согласуется с результатами зарубежных авторов, проводивших подобные исследования в Эфиопии, Малайзии или Бразилии и в то же время отличаются от результатов, полученных в суданском исследовании, где была зафиксирована четкая взаимосвязь между изолированной дисменореей и гинекологическим возрастом [34]. Известно, что дисменорея ассоциируется с обильными менструальными кровотечениями. Эти выводы согласуются с нашими результатами, которые показали, что нерегулярность менструального цикла и менструальные боли часто связаны. Известно, что в подростковом возрасте дисменорея имеет функциональную природу, однако она может быть ранним симптомом органической патологии, что, безусловно, требует проведения дифференциальной диагностики.

Вышеизложенное свидетельствует о том, что НМФ являются часто встречающимися нарушениями не только среди подростков, активно обращающихся в медицинские учреждения, но и в неселективной популяции 14–17-летних девушек.

Преимущества нашего исследования: проведение его в неселективной популяции подростков, большое количество участниц, а также использование современных дефиниций и стандартизированных шкал оценки определенных нарушений менструальной функции. Существует дефицит эпидемиологических исследований в негоспитальных когортах подростков как в мире, так и в Российской Федерации. За последнее десятилетие нами найдены несколько исследований, проведенных в неселективных (негоспитальных) группах РФ, включающих достаточное количество подростков. Например, исследование оценки информированности по вопросам репродуктивного здоровья и характера менструаций у девочек-подростков,

ТАБЛИЦА 2
PREVALENCE OF MD IN ADOLESCENT GIRLS

ТАБЛИЦА 2
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НМФ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ

№	Автор, год,	Страна	Популяция, дизайн исследования	Результаты		Использованные критерии оценки менструальной функции
				НМФ/НМЦ/виды НМЦ в популяции	Структура НМФ/НМЦ	
1	Калашикова И.В., Орлова В.С., Курганская Г.М. 2010 г. [17]	Россия	Результаты изучения гинекологической заболеваемости девушек-подростков на популяционном уровне Белгородской области в течение 1999–2008 г.г в группах девушек-подростков 10–14 (n=791), и 15–17 лет (n=1330). Всего n=2121. Заболеваемость изучена по данным как обращаемости, так и профилактических осмотров.	В группе девушек 10–14 лет уровень нарушений цикла на всём протяжении изучаемого периода существенно ниже, чем в старшей возрастной группе.	Гипоменструальный синдром – 47,5%, нерегулярный цикл 21,7%, дисфункциональные маточные кровотечения пубертатного периода в виде меноррагии, менометроррагии, полименореи – 20,7%.	Вторичная аменорея – отсутствие менструальных выделений дольше 6 месяцев. Первичная аменорея – отсутствие менструации у девушек в 15 лет.
2	Маисеенко Д.А., Царюк Е.П., Семенова Ю.Е. 2015 г. [26]	Россия	Сравнительный анализ гинекологической заболеваемости девочек-подростков, находившихся на стационарном лечении в детских соматических отделениях при многопрофильной больнице г. Красноярск. Группа сформирована методом сплошного отбора. n=1152 за период 2012–2014 г.	НМФ за 2012 год – 7,9%, за 2013 г 26 – 5,6%. Всего в исследовании с НМФ - 13,5%.	Не представлены	Не представлены
3	Жуковец И.В., Лещенко О.Я., Аталян А.В. 2016 г. [29]	Россия	n=170. Госпитальная выборка (гинекологическое отделение ГАУЗ «Амурская областная детская клиническая больница») 1 группа: 66 (38,8%) девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса (ДГ) и избыточной массой тела 2 группа: 104 (61,2%) сверстниц с ожирением без ДГ.	Не представлены	Данные рассчитаны по группам: Аменорея: 1 группа: 40,4% 2 группа: 21,2% (p=0,009), Первичная аменорея: 1 группа: 30,8% 2 группа: 16,7% (p=0,04), Олигоменорея: 1 группа: 78,8% 2 группа: 59,6% (p=0,009), аномальные маточные кровотечения: 1 группа: 22,7% 2 группа: 26,0% (p=0,63), Дисменорея: 1 группа: 7,6% 2 группа: 8,7% (p=0,80)	Не представлены

TABLE 2 (continued)

4	Винокуров Е.В., Собениников В.С., Рычкова Л.В., По- дина А.В., Храмо- ва Е.Е., Долгих О.А 2017 г. [35]	Россия	л=69. Госпитальная выборка. Обследованы девочки-подростки 15-17 лет, проходившие обследование и лечение в отделении подростковой гинекологии клиники ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ в период с марта по август 2017 г.	Не представлены	Первичная аменорея - 8,7%, вторичная аменорея. 10,1%; первичная олигоменорея -37,7%, вторичная олигоменорея - 8,7%. Первичная дисме- норея - 14,5%, АМК - 18,8%	Первичная аменорея - отсутствие менструации у девушек в 15 лет. Вторичная аменорея - отсутствие менструации более 6 месяцев при ранее нерегулярных менструациях. Первичная олигоменорея - интер- валы между менструациями менее 20 или более 45 дней с менархе. Вторичная олигоменорея - интер- валы между менструациями менее 20 или более 45 дней у девушек с ранее нормальным циклом. Первичная дисменорея - болезнен- ные менструации, не связанные с анатомическими особенностями строения матки, воспалительными процессами гениталий, эндометри- озом. АМК - любое маточное кровотеече- ние, не соответствующее параме- трам нормальной менструации; тяжелое и/или нерегулярное и/или длительное.
5	Артымук Н.В., Апыхтина Н.А. 2017 г. [27]	Россия	Одномоментное поперечное исследо- вание (проведение профилактическо- го осмотра из 10 территорий Кемеров- ской области) л=378.	Дисменорея - 54%, Нерегулярные менструации - 45%, АМК - 12% Олигоменорея - 2,4% Вторичная аменорея - 0,8%	Проведено добровольное аноним- ное анкетирование. Для иссле- дования использовалась анкета, разработанная Уваровой Е.В. Степень выраженности болевого синдрома оценивалась по визуаль- ной аналоговой шкале для опреде- ления выраженности боли у детей старше 7 лет Вонга–Бэкера. НМЦ - задержки менструаций на 20 и более дней в течение последнего года; Олигоменорея - от 2 до 4 менструа- ций за последние 12 мес.	
6	Чернова М.О., Кон- стантинова О.Д., Комлева Н.В. 2024 г [36]	Россия	л=202. Госпитальная выборка. Обследованы девочки-подростки Оренбургской области 15-17 лет с НМЦ	Не представлены	АМК- 22,8%. Олигомено- рея - 77,2%.	Не представлены

TABLE 2 (continued)

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

De Sanctis V., Bernasconi S., Bianchin L., Bona G., Bozzola M., Buzi F., De Sanctis C., Rigon F., Tatò L., Tonini G., Perissinotto E. 2014 г. [37]	Италия	Кросс-секционное. n=3783.	Плименорея - 2,5%, олигоменорея - 3,7%, длительное кровотечение - 19,6%. Как олигоменорея, так и нерегулярные менструации были в значительной степени связаны с длительными менструальными кровотечениями (скорректированный ОШ = 2,36; 95% ДИ = 1,55-3,60 и скорректированный ОШ = 2,59; 95% ДИ = 1,95-3,44, НМЦ - 64,2%	Не представлены	Заполнение анонимной анкеты. Полименорея - продолжительность цикла < 21 дня), олигоменорея - продолжительность цикла > 35 дней). Длительное кровотечение: >6 дней.
Sharma S., Deuja S., Saha C.G. 2016 г. [38]	Непал	Кросс-секционное. n=260 В семи школах долины Покхара.	Продолжительность менструального цикла короче 21 дня - 2,7% МЦ более 35 дней - 23,1% Дисменорея - 71,5%.	Дисменорея 71,5% пациенток легкая степень 53,2%, умеренная 37,6%, тяжелая дисменорея 9,1%.	Менструация считалась регулярной, если ее продолжительность составляла 21-35 дней, НМЦ - менее 21 дня или более 35 дней. Дисменорея и ее тяжесть (легкая, среднетяжелая и тяжелая) по шкале ВАШ.
Lghoul S., Loukid M., Hilali M.K. 2020 г. [33]	Марокко	Кросс-секционное. n=364	Дисменорея - 78%. НМЦ - 21,8%. Количество кровотечения наблюдалась у большинства учащихся (62,6%). ОМК- 52,5%	Дисменорея - 78%, из них тяжелая дисменорея - 58,1%, которая явно увеличивалась с возрастом.	Наличие дисменореи в течение предыдущих 6 месяцев. Бальная оценка степени боли (Ларрой, 2002). Интенсивность кровотечения - с помощью графической таблицы оценки кровопотери (РВАС) для одной менструации, а также шкала Хайама (Higham et al., 1990). Регулярный менструальный цикл - от 21 до 35 дней. АМК - кровопотеря свыше 80 мл.
Ortiz MI, Espinoza-Ramírez AL, Cariño-Cortés R, Moya-Escalera A. 2022 г. [32]	Мексика	Кросс-секционное. n=2154	Общая распространенность дисменореи составила 78,9%	Дисменорея легкой степени - 9,0%, Тяжелая дисменорея - 91,0%.	На занятиях в классах применялся анонимный опросник с несколькими вариантами ответов. Визуальная шкала боли (ВАШ).
Ghandour R., Hammoudeh W., Stigum H., Giacaman R., Fjeld H., Holmboe-Ottesen G. 2023 г. [23]	Западный берег реки Иордан, оккупированной Израилем Палестинская территория и Иордания	Кросс-секционное. n=2737. Исследование проведено с июня по сентябрь 2019 г.	ОМК - 6%, Дисменорея - 96%, Тяжелая дисменорея 41%	Не представлены	Не представлены

TABLE 2 (continued)

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

12	Keenan K., Hirwell A.E., Polonsky T.S. 2023 г. [5]	Штат Пен- сильвания, США	Кросс-секционное. n=2450. (n=352) набраны для дополнительного исследования.	Не представлены	298 участниц в возрасте 15 лет представили данные о менструальном цикле. НМЦ - 16,1% (28 не были опрошены в тот год, 17 не знали, был ли их цикл регулярным, и 9 не отве- тили на вопрос).	НМЦ - продолжительность цикла менее 27 или более 29 дней. Регулярные МЦ - 3 цикла подряд, укладывающихся в диапазон более 27 и менее 29 дней.
13	Salih Y., Hassan A. A., AlHabardi N., Adam I. 2025 г [34]	Судан	Кросс-секционное. n=162	НМЦ - 67,9%	Дисменорея - 56,8%, ОМК - 21,0%, ПМС 30,2%	Использована система номенклату- ры симптомов нормальных и ано- мальных маточных кровотоков в репродуктивном возрасте, разра- ботанная Международной феде- рацией гинекологии и акушерства (FIGO), пересмотрена в 2018 году). Объем менструальных выделений определяется участницей само- стоятельно. Дисменорея - спастиче- ская, периодическая боль внизу живота во время менструации. ПМС - циклические изменения настроения, которые происходят во второй половине менструально- го цикла.
14	Demirkan F.G., Yetim Şahin A., Çakmak F., Akçün Ö., Guliyeva V., Tuğrul Aksakal M. Z., Baş F., Aktay Ayaz N 2025 г. [39]	Турция	Кросс-секционное. n=143 Пациентки детской ревматологической клиники (n=73) и здоровые девоч- ки-подростки (n=70), наблюдающиеся в подростковом отделении с февраля по август 2024 г.	Не представлены	Дисменорея у пациен- ток неврологической клиники - 90,4% 95,7% в контрольной группе (p=0,32)	Была разработана структурирован- ная анкета для самостоятельного заполнения
15	Nakamura R.M., Rezende G.P., Yela D.A., Benetti- Pinto C.L. 2025 г. [40]	Бразилия	Кросс-секционное. n=1761. (2021 и 2022 г.г.) n=1761, из которых 195 подростков (≤19 лет).	АМК - 20,51% подростков по сравнению с 32,76% взрослых (p<0,001), Дисменорея составила 74,9% среди подростков.	Среди подростков ОМК НМЦ отмечали 57,5%, без АМК - 16,1%.	FIGO 2018г. (24-38 дней).

опубликованное в 2017 г., с участием 378 субъектов из 10 территорий Кемеровской области, где об олигоменорее сообщили 2,4 % (от 2 до 4 менструаций за последние 12 мес.) участниц, что существенно ниже, чем в нашем исследовании, более длительные менструальные выделения (более 8 дней) отметили 8 % опрошенных против 1,9 % (8/417) в нашем исследовании, а вторичная аменорея была зарегистрирована у 0,8 % подростков – эти данные согласуются с нашими результатами [27]. Однако, авторы не указали четкие критерии нарушений менструальной функции, в том числе с учетом гинекологического возраста, а 25,3 % участниц не смогли определиться с ритмом менструаций (указали противоположные варианты, либо не смогли выбрать подходящий вариант из предложенных), что так же могло отразиться на полученных результатах. В исследовании, представленном нами, заполнение анкет участницами было проведено после обучения подростков оценки МЦ и в присутствии врача акушера-гинеколога, что, безусловно, снижает количество ошибок и потерю данных.

В нашем исследовании есть ряд ограничений, которые следует учитывать. В частности, выборка состояла из подростков, соответствующих определенным демографическим критериям (преимущественно городское проживание). В связи с чем, для унификации результатов необходимы дальнейшие исследования с участием подростков, обладающих иными социальными характеристиками. Кроме того, оптимальным дизайном для исследования менструальной функции у подростков была бы когортная выборка, отслеживающая девочек с момента первой менструации и в течение как минимум 5–6 лет. Также на данные мог повлиять ретроспективный уклон, характерный для всех исследований, основанных на анкетировании. Однако достаточный объем данной кросс-секционной выборки позволил получить надежные результаты. Кроме того, нам сложно было провести оценку тяжести дисменореи в связи с отсутствием стандартизированного инструмента для ее измерения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о значительной частоте нарушений менструальной функции в неселективной (не госпитальной) выборке 14–17-летних учащихся девушек-подростков. Продemonстрировано, что наиболее частыми вариантами менструальной дисфункции в субпопуляции городских подростков является олигоменорея и АМК. Полученные данные диктуют необходимость активного выявления и коррекции нарушений становления менструального цикла – прогностически значимого маркера состояния репродуктивной системы девушек-подростков, а также дальнейшей адекватной маршрутизации для получения специализированной помощи.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственной тем: «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах» (FGMZ-2021-0002) и «Этнодифференцированные патогенетически обоснованные методы диагностики, коррекции и профилактики нарушений репродуктивного здоровья и возраст-зависимых заболеваний как основа для персонализированного мониторинга здоровья и поддержания активного долголетия» (шифр FGMZ-2026-0016).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Уварова Е.В., Филиппов О.С., Ипполитова М.Ф., Андреева В.О., Сутурина Л.В., Караченцова И.В. и др. Порядок оказания медицинской помощи несовершеннолетним с гинекологическими заболеваниями. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2020; 16(4): 6–49. [Uvarova EV, Filippov OS, Ippolitova MF, Andreeva VO, Suturina LV, Karachentsova IV, et al. Procedure for providing medical care to adolescents with gynecological diseases. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2020; 16 (4): 6–49. (In Russ.)]. doi: 10.33029/1816-2134-2020-16-4-6-49
2. Rigon F, De Sanctis V, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M, et al. Menstrual pattern and menstrual disorders among adolescents: an update of the Italian data. *Italian journal of pediatrics*. 2012; 38: 38. doi: 10.1186/1824-7288-38-38
3. van Hooff MHA, Caanen MR, Peters HE, Laven JSE, Lambalk CB. Adolescent menstrual cycle pattern, body mass index, endocrine and ovarian ultrasound characteristics of PCOS and future fertility, cardiovascular-, and metabolic health: a 25-year longitudinal follow-up study. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2025; 40(1): 138–147. doi: 10.1093/humrep/deae262
4. Егорова И.Ю., Лазарева Л.М., Сутурина Л.В. Эволюция диагностических подходов и распространенность синдрома поликистозных яичников у девушек-подростков (обзор литературы). *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2023; 19(4): 53–67. [Egorova IYu, Lazareva LM, Suturina LV. Evolution of diagnostic approaches and prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescent girls (literature review). *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2023; 19(4): 53–67. (In Russ.)]. doi: 10.33029/1816-2134-2023-19-4-53-67
5. Keenan K, Hipwell AE, Polonsky TS. Menstrual Cycle Irregularity in Adolescence Is Associated With Cardiometabolic Health in Early Adulthood. *J Am Heart Assoc*. 2023; 12(18): e029372. doi: 10.1161/JAHA.123.029372
6. Witchel SF, Roumimper H, Oberfield S. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Endocrinology and me-*

tabolism clinics of North America. 2016; 45(2): 329–344. doi: 10.1016/j.ecl.2016.01.004

7. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology*. 2023; 189(2): G43–G64. doi: 10.1093/ejendo/lvad096

8. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Voigtatz MG, Misso M, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC medicine*. 2020; 18(1): 72. doi: 10.1186/s12916-020-01516-x

9. Jain V, Munro MG, Critchley HOD. Contemporary evaluation of women and girls with abnormal uterine bleeding: FIGO Systems 1 and 2. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2023; 162 Suppl 2(Suppl 2): 29–42. doi.org/10.1002/ijgo.14946

10. Клинические рекомендации – Дисменорея – 2024-2025-2026 (28.11.2024) – Утверждены Минздравом РФ. [Clinical Guidelines – Dysmenorrhea – 2024-2025-2026 (November 28, 2024) – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)].

11. Ferries-Rowe E, Corey E, Archer JS. Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy. *Obstetrics and gynecology*. 2020; 136(5): 1047–1058. doi: 10.1097/AOG.0000000000004096

12. Pentz I, Nakić Radoš S. Functional hypothalamic amenorrhea and its psychological correlates: a controlled comparison. *Journal of reproductive and infant psychology*. 2017; 35(2): 137–149. doi: 10.1080/02646838.2016.1278201

13. Ravi R, Shah P, Palani G, Edward S, Sathiyasekaran BW. Prevalence of Menstrual Problems among Adolescent School Girls in Rural Tamil Nadu. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2016; 29(6): 571–576. doi: 10.1016/j.jpjag.2015.10.016

14. Hall EM, Ravelo AE, Aronoff SC, Del Vecchio MT. Systematic review and meta-analysis of the etiology of heavy menstrual bleeding in 2,770 adolescent females. *BMC Womens Health*. 2024; 24(1): 136. doi: 10.1186/s12905-024-02921-7

15. Hu Z, Tang L, Chen L, Kaminga AC, Xu H. Prevalence and Risk Factors Associated with Primary Dysmenorrhea among Chinese Female University Students: A Cross-sectional Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020; 33(1): 15–22. doi: 10.1016/j.jpjag.2019.09.004

16. Семенова Л.Г., Манчук В.Т. К вопросу о нарушениях менструального цикла у девочек-подростков: частота встречаемости, структура, особенности течения. *СМЖ*. 2008; 4(1): 61–62. [Semenova LG, Manchuk VT. On disturbed menstrual cycle in girls-teenagers: prevalence, structure, peculiarities of the course. *CSF*. 2008; 4(1): 61–62. (In Russ.)].

17. Калашникова И.В., Орлова В.С., Курганская Г.М. Нарушения менструальной функции в популяции девушек-подростков Белгородской области. *Актуальные проблемы медицины*. 2010; 9. [Kalashnikova IV, Orlova VS, Kurganskaya GM. Disorders of menstrual function

in the population of adolescent girls in the Belgorod region. *Actual Problems of Medicine*. 2010; 9. (In Russ.)].

18. Жуковец И.В. Быстрицкая Т.С. Особенности формирования репродуктивной системы у девочек с дисфункцией гипоталамуса. *Доктор.Ру*. 2012; 1(69): 52–55. [Zhukovets IV. Features of the formation of the reproductive system in girls with hypothalamic dysfunction. *Doctor.Ru*. 2012; 1(69): 52–55. (In Russ.)].

19. Рычкова Л.В., Астахова Т.А., Бугун О.В., Храмова Е.Е. Особенности репродуктивного здоровья и репродуктивного поведения девушек, проживающих в Тофаларии. *Экология человека*. 2023; 30(5): 353–362. [Rychkova LV, Astakhova TA, Bugun OV, Khramova EE. Reproductive Health and Reproductive Behavior of adolescent Girls in Tofalaria. *Human Ecology*. 2023; 30(5): 353–362. (In Russ.)]. doi: 10.17816/humeco109241

20. Larsen L, Coyne K, Chwalisz K. Validation of the menstrual pictogram in women with leiomyomata associated with heavy menstrual bleeding. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. 2013; 20(6): 680–687. doi: 10.1177/1933719112463252

21. Аменорея и олигоменорея. Клинические рекомендации. *Акушерство и гинекология*. 2025; 10 (Приложение). [Amenorrhea and oligomenorrhea. Clinical guidelines. *Obstetrics and Gynecology*. 2025; 10(Appendix). (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2025.298

22. Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Díaz I, Ferriani R, et al. The FIGO Ovulatory Disorders Classification System. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2022; 37(10): 2446–2464. doi: 10.1093/humrep/deac180

23. Ghandour R, Hammoudeh W, Stigum H, Giacaman R, Fjeld H, Holmboe-Ottesen G. Menstrual characteristics and dysmenorrhea among Palestinian adolescent refugee camp dwellers in the West Bank and Jordan: a cross-sectional study. *Arch Public Health*. 2023; 81(1): 47. doi: 10.1186/s13690-023-01059-6

24. Лазарева Л.М., Аталян А.В., Беленькая Л.В., Данусевич И.Н., Надеяева Я.Г., Шарифулин Э.М., и др. Менструальная дисфункция у женщин репродуктивного возраста основных этнических групп Восточной Сибири: кросс-секционное исследование. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023; 8(2): 42–52. [Lazareva LM, Atalyan AV, Belenkaya LV, Danusevich IN, Nadyaeva YaG, Sharifulin EM, et al. Menstrual dysfunction in women of reproductive age belonging to major ethnic groups in Eastern Siberia: a cross-sectional study. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2023; 8(2): 42–52. (In Russ.)]. doi: 10.23946/2500-0764-2023-8-2-42-52

25. Wang Y-X, Arvizu M, Rich-Edwards JW, Stuart JJ, Manson JE, Missmer SA, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ*. 2020; 371:m3464. doi: 10.1136/bmj.m3464

26. Маисеенко Д.А., Царюк Е.П., Семенова Ю.Е. Гинекологическая заболеваемость девочек-подростков, находящихся на лечении в детских соматических отделениях при многопрофильной больнице. *РМЖ. Мать и дитя*. 2015; 20: 1217–1218. [Maiseyenko DA, Tsaryuk EP, Semenova YuE. Gynecological morbidity of ad-

olescent girls undergoing treatment in children's somatic departments at a multidisciplinary hospital. *RMJ. Mother and Child*. 2015; 20: 1217-1218. (In Russ.).

27. Артымук Н.В., Апыхтина Н.А. Мониторинг репродуктивного здоровья девочек-подростков Кемеровской области. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2017; 6: 13-21. [Artymuk NV, Apikhtina NA. Monitoring of Reproductive Health of Adolescent Girls in the Kemerovo Region. *Reproductive Health of Children and Adolescents*. 2017; 6: 13-21. (In Russ.).]

28. Anthon C, Steinmann M, Vidal A, Dhakal C. Menstrual Disorders in Adolescence: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *J Clin Med*. 2024; 13(24): 7668. doi: 10.3390/jcm13247668

29. Жуковец И.В., Лещенко О.Я., Аталян А.В. Соматическое здоровье и менструальный цикл у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса с избыточной массой тела и ожирением. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2016; 4: 48-56. [Zhukovets IV, Leshchenko OYa, Atalyan AV. Somatic health and menstrual cycle in obese and overweight adolescent girls with hypothalamic dysfunction. *Reproductive health of children and adolescents*. 2016; 4: 48-56. (In Russ.).]

30. Uğurlucan F. Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020; 12(Suppl 1): 1-6. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0200

31. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *American family physician*. 2019; 100(1): 39-48.

32. Ortiz MI, Espinoza-Ramírez AL, Cariño-Cortés R, Moya-Escalera A. Impacto de la dismenorrea primaria en el rendimiento académico de estudiantes universitarios. *Enferm Clin (Engl Ed)*. 2022; 32(5): 351-357. [Ortiz MI, Espinoza-Ramírez AL, Cariño-Cortés R, Moya-Escalera A. Impact of primary dysmenorrhea on the academic performance of university students. *Enferm Clin (Engl Ed)*. 2022; 32(5): 351-357. (In Spanish)]. doi: 10.1016/j.enfcl.2021.12.007

33. Lghoul S, Loukid M, Hilali MK. Prevalence and predictors of dysmenorrhea among a population of adolescent's schoolgirls (Morocco). *Saudi J Biol Sci*. 2020; 27(7): 1737-1742. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.05.022

34. Salih Y, Hassan AA, AlHabardi N, Adam I. Prevalence and associated factors for dysmenorrhea, heavy menstrual bleeding, and premenstrual syndrome in adolescent schoolgirls in Sudan. *BMC women's health*. 2025; 25(1): 445. doi: 10.1186/s12905-025-03993-9

35. Винокуров Е.В., Собенников В.С., Рычкова Л.В., Погодина А.В., Храмова Е.Е., Долгих О.А. Психические расстройства у девушек-подростков с нарушением менструального цикла – пациенток педиатрического гинекологического стационара. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2017; 4(97): 49–56. [Vinokurov EV, Sobennikov VS, Rychkova LV, Pogodina AV, Khramova EE, Dolgikh OA. Mental health problems among adolescent inpatients with menstrual cycle irregularity. *Siberian Herald of Psychiatry and addition Psychiatry*. 2017; 4(97): 49-56. (In Russ.)]. doi: 10.26617/1810-3111-2017-4(97)-49-56

36. Чернова М.О., Константинова О.Д., Комлева Н.В. Нарушения менструального цикла: клинико-анамнестические особенности у девочек-подростков, проживающих на городских и сельских территориях. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2024; 20(4): 77-86. [Chernova MO, Konstantinova OD, Komleva NV. Menstrual irregularities: features of morbidity among adolescent girls in urban and rural areas. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2024; 20(4): 77-86. (In Russ.)]. doi: 10.33029/1816-2134-2024-20-4-77-86

37. De Sanctis V, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M, et al. Onset of menstrual cycle and menses features among secondary school girls in Italy: A questionnaire study on 3,783 students. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2014; 18(Suppl 1): S84–S92. doi: 10.4103/2230-8210.140251

38. Sharma S, Deuja S, Saha CG. Menstrual pattern among adolescent girls of Pokhara Valley: a cross sectional study. *BMC women's health*. 2016; 16(1): 74. doi: 10.1186/s12905-016-0354-y

39. Demirkan FG, Yetim Şahin A, Çakmak F, Akgün Ö, Guliyeva V, Tuğrul Aksakal MZ, et al. Investigation of dysmenorrhea in adolescent girls with familial Mediterranean fever: a comparative study with healthy controls. *European journal of pediatrics*. 2025; 184(3): 204. doi: 10.1007/s00431-025-06033-8

40. Nakamura RM, Rezende GP, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Menstrual pattern and self-reported abnormal uterine bleeding in Brazilian adolescents: A multicenter cross-sectional study. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2025; 171(2): 684–690. doi: 10.1002/ijgo.70243

Сведения об авторах

Егорова Ирина Юрьевна – аспирант ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: egorovairina1994@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6847-9810>

Лазарева Людмила Михайловна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией гинекологии, андрологии и репродукции ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: lirken_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

Наделяева Яна Геннадьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: ianadoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>

Данусевич Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: irinaemails@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

Беленькая Лилия Васильевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: Drblv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4904-3709>

Аталян Алина Валерьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории гинекологии, андрологии и репродукции ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и человека»; e-mail: alinaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

Бабеева Наталья Игоревна – младший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: miracle_909@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7604-6246>

Ивкина Дарья Олеговна – лаборант-исследователь лаборатории гинекологии, андрологии и репродукции ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9442-5219>

Машукова Анастасия Константиновна – лаборант-исследователь лаборатории гинекологии, андрологии и репродукции ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: imshel@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-7831-3397>

Сутурина Лариса Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: lsuturina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>

Information about the authors

Irina Yu. Egorova – postgraduate student of the Laboratory of gynecology, andrology and reproduction, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: egorovairina1994@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6847-9810>

Ludmila M. Lazareva – Dc. Sc. (Med.), senior research officer, Head of the Laboratory of gynecology, andrology and reproduction, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: lirken_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

Iana G. Nadeliaeva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of gynecological endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: ianadoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>

Irina N. Danusevich – Dc. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of gynecological endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: irinaemails@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

Lilia V. Belenkaya – Dc. Sc. (Med.), senior research officer at the Laboratory of physiology and pathology of the endocrine system, Scientific Center for Family and Human Health Problems; e-mail: Drblv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4904-3709>

Alina V. Atalyan – Cand. Sc. (Biol.), senior research officer at the Laboratory of gynecology, andrology and reproduction, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: alinaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

Natalia I. Babaeva – junior researcher at the Laboratory of gynecological endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: miracle_909@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7604-6246>

Daria O. Ivkina – associate researcher at the Laboratory of gynecology, andrology and reproduction, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9442-5219>

Anastasia K. Mashukova – research assistant at the Laboratory of gynecology, andrology and reproduction, Scientific centre for family health and human reproduction problems; e-mail: imshel@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-7831-3397>

Larisa V. Suturina – Dc. Sc. (Med.), Professor, leading research officer, Head of the Department of Reproductive Health, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: lsuturina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Таскина Е.С.,
Цыбиков Н.Н.,
Кибалина И.В.,
Мудров В.А.,
Давыдов С.О.**

ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава РФ
(672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Таскина Елизавета Сергеевна,
e-mail: taskins@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Преэклампсия — мультисистемное осложнение беременности и служит одной из основных причин материнской заболеваемости и смертности во всем мире. Церебральные осложнения, включающие синдром задней обратимой энцефалопатии (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES), эклампсию и инсульт, являются жизнеугрожающими состояниями для матери, требующими углубленного изучения. В то время как диагностические критерии преэклампсии появляются после 20 недель беременности, исходные патогенетические механизмы формируются намного раньше. Клинические исследования имеют очевидные ограничения по определению роли триггерных факторов преэклампсии. Предложенные доклинические модели на животных позволяют воспроизвести отдельные звенья патогенеза преэклампсии, сопровождающиеся развитием характерных клинических симптомов.

Проведен систематический анализ современной литературы, посвященной описанию экспериментальных моделей развития церебральных осложнений при преэклампсии, с использованием информационных баз PubMed, Scopus, MEDLINE, Cochrane Library и eLibrary за период с января 2005 г. по март 2025 г. Стратегия поиска включала комбинации ключевых слов: «преэклампсия», «патогенез», «экспериментальные модели», «отек головного мозга», «синдром задней обратимой энцефалопатии». Первоначальный поиск дал 1236 результатов. После удаления дубликатов и скрининга по критериям включения (оригинальность, релевантность теме, доступность) для детального анализа было отобрано 50 публикаций. В данном обзоре сравниваются различные доклинические модели преэклампсии по их клинической релевантности и способности воспроизводить PRES. Описаны патогенетические механизмы развития церебральных нарушений наиболее широко изученных экспериментальных моделей, основанных на ангиогенном дисбалансе, плацентарной ишемии, а также ингибировании эндотелиальной синтазы оксида азота. Представлены преимущества и недостатки каждого метода моделирования гипертензивных расстройств во время беременности с учетом PRES-релевантности. Отдельно описаны PRES-модели, включающие некоторые гипертензивные и комбинированные модели. Хотя преэклампсия – патология, присущая исключительно человеку, экспериментальные модели на животных играют ключевую роль в исследовании патофизиологии этого осложнения беременности и остаются важным инструментом для разработки новых методов диагностики и терапии.

Ключевые слова: преэклампсия, экспериментальные модели, отек головного мозга, синдром задней обратимой энцефалопатии, гипертензивные расстройства во время беременности

Статья поступила: 30.04.2025
Статья принята: 05.03.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Таскина Е.С., Цыбиков Н.Н., Кибалина И.В., Мудров В.А., Давыдов С.О. Сравнительная характеристика экспериментальных моделей развития церебральных осложнений при преэклампсии (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 50-62. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.5

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF EXPERIMENTAL MODELS OF THE CEREBRAL COMPLICATIONS DEVELOPMENT IN PREECLAMPSIA (LITERATURE REVIEW)

**Taskina E.S.,
Tsybikov N.N.,
Kibalina I.V.,
Mudrov V.A.,
Davydov S.O.**

Chita State Medical Academy (Gorkiy str.,
39a, Chita 672000, Russian Federation)

Corresponding author:
Elizaveta S. Taskina,
e-mail: taskins@yandex.ru

RESUME

Preeclampsia is a multisystem complication of pregnancy and is one of the leading causes of maternal morbidity and mortality worldwide. Cerebral complications, including Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), eclampsia and stroke, are life-threatening conditions for the mother that require in-depth study. While diagnostic criteria for preeclampsia appear after 20 weeks of pregnancy, the initial pathogenetic mechanisms are formed much earlier. Clinical studies have obvious limitations in determining the role of trigger factors in the development and progression of preeclampsia. The proposed preclinical animal models make it possible to reproduce individual links in the pathogenesis of preeclampsia, accompanied by the development of characteristic clinical symptoms. The purpose of this review is to analyze publications describing experimental models of the cerebral complications development in preeclampsia. A systematic analysis of modern literature was carried out using the information databases PubMed, Scopus, MEDLINE, Cochrane Library and eLibrary for the period from January 2005 to March 2025. The search strategy included combinations of keywords: "preeclampsia", "pathogenesis", "experimental models", "cerebral edema", "posterior reversible encephalopathy syndrome". The initial search gave 1236 results. After removing duplicates and screening according to inclusion criteria (originality, relevance to the topic, accessibility), 50 publications were selected for detailed analysis. This review compares various preclinical models of preeclampsia in terms of their clinical relevance and ability to reproduce PRES. The pathogenetic mechanisms of cerebral disorders in the most widely studied experimental models based on angiogenic imbalance, placental ischemia, and inhibition of endothelial nitric oxide synthase are described. The advantages and disadvantages of each method of modeling hypertensive disorders during pregnancy are presented, taking into account PRES-relevance. PRES models are described separately, including some hypertensive models and combined models. Although preeclampsia is a pathology unique to humans, experimental animal models play a key role in investigating the pathophysiology of this pregnancy complication and remain an important tool for developing new diagnostic and therapeutic methods.

Keywords: preeclampsia, experimental models, cerebral edema, posterior reversible encephalopathy syndrome, hypertensive disorders during pregnancy

Received: 30.04.2025
Accepted: 05.03.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Taskina E.S., Tsybikov N.N., Kibalina I.V., Mudrov V.A., Davydov S.O. Comparative characteristics of experimental models of the cerebral complications development in preeclampsia (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 50-62. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.5

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия представляет собой осложнение, развивающееся после 20 недель беременности и характеризующееся впервые возникшей артериальной гипертензией (АД ≥ 140 и/или 90 мм рт. ст. при двукратном измерении независимо от уровня АД в анамнезе), протеинурией (потеря белка $\geq 0,3$ г/сутки или $\geq 0,3$ г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов) [1, 2]. Мультисистемные проявления преэклампсии могут дополнительно включать отек легких, почечную недостаточность, нарушение функции печени, а также зрительные и церебральные нарушения [3, 4]. Преэклампсия является основной причиной материнской и фетальной заболеваемости и смертности в мире. Ежегодно регистрируется 8–10 млн. случаев, из них 70 тыс. заканчиваются летальным исходом [1, 5].

Церебральные осложнения гипертензивных расстройств во время беременности включают эклампсию (судорожные приступы), ишемический и геморрагический инсульт и синдром задней обратимой энцефалопатии (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) [6]. Факторами риска церебральных осложнений преэклампсии являются тяжелая артериальная гипертензия (АД $\geq 160/110$ мм рт. ст.), HELLP-синдром (гемолиз, повышение печеночных трансаминаз и тромбоцитопения), поздняя диагностика преэклампсии, а также отсутствие профилактики сульфатом магния [7].

Считается, что эклампсия схожа с гипертонической энцефалопатией, при которой острое и чрезмерное повышение артериального давления, вызванное преэклампсией, приводит к снижению цереброваскулярного сопротивления и значительному увеличению мозгового кровотока сверх метаболических потребностей [6]. Нарушение ауторегуляции при острой гипертонии может привести к повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и вызвать гидростатический (вазогенный) отек головного мозга, что, как полагают, лежит в основе неврологических симптомов, связанных с тяжелой преэклампсией и эклампсией [8, 9].

По данным магнитно-резонансной томографии, у 70–100 % беременных с тяжелой преэклампсией выявлен двусторонний отек, часто локализующийся в теменно-затылочных долях коры головного мозга, с признаками повышения внутричерепного давления [8, 10]. По современным представлениям PRES представляет собой клиническо-рентгенологический синдром, характеризующийся головной болью, спутанностью сознания, судорогами, кортикальной слепотой, а также другими очаговыми неврологическими симптомами с диагностической картиной вазогенного отека головного мозга [9]. Коровая слепота встречается у 1–15 % пациенток с тяжелой преэклампсией/эклампсией и может являться продромальным симптомом тонико-клонических судорог [10].

Согласно проведенным исследованиям вероятным механизмом развития отека головного мозга, именно теменно-затылочных долей коры головного мозга при PRES, рассматривается снижение симпатической

иннервации вертебро-базилярных артерий по сравнению с системой внутренних сонных артерий [8, 9, 11, 12]. Артерии на поверхности головного мозга (пиальные сосуды) иннервируются симпатическими нейронами, волокна которых берут начало в верхних шейных ганглиях [13]. Высказано предположение, что снижение симпатической иннервации задних мозговых артерий при преэклампсии приводит к снижению давления ауторегуляторного прорыва и склонности к образованию вазогенного отека именно в задней части больших полушарий головного мозга [11, 12].

Современная концепция патогенеза преэклампсии основывается на двухэтапной модели, согласно которой аномальная плацентация вызывает хроническую ишемию плаценты и активацию окислительного стресса, что приводит к выбросу в материнский кровоток антиангиогенных факторов, окисленных липидов и свободных радикалов, способствующих развитию эндотелиальной дисфункции [4, 14]. В рамках данной патогенетической модели цереброваскулярные осложнения преэклампсии рассматриваются как один из вариантов мультисистемного эндотелиального повреждения [7, 8, 11]. При позднем начале преэклампсии (после 34 недель беременности) плацентация обычно не нарушена, но возможности кровоснабжения не соответствуют потребностям фетоплацентарной системы. Хотя плацента играет важную роль в развитии преэклампсии, современные данные указывают на значительное влияние материнской сердечно-сосудистой системы и гемодинамики на функцию плаценты при возникновении этого осложнения в поздние сроки [1, 3, 14]. Факторы риска преэклампсии включают возраст матери, отсутствие родов в анамнезе, отягощенный акушерский анамнез, ожирение, сахарный диабет, хроническую артериальную гипертензию и использование вспомогательных репродуктивных технологий [1, 3, 14] (рис.).

Однако эта точка зрения не в полной мере раскрывает патогенез цереброваскулярных нарушений, поскольку примерно у трети женщин эклампсия и PRES развиваются на фоне умеренных значений артериального давления, что позволяет предположить, что ауторегуляция мозгового кровотока смещается в сторону более низкого диапазона давлений во время беременности [8, 9, 11]. В настоящее время не существует надежных биомаркеров или клинических симптомов, позволяющих прогнозировать развитие отека головного мозга и судорог у пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности, что обуславливает актуальность исследований в данной области [9].

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Сравнительный анализ публикаций, посвященных описанию экспериментальных моделей развития церебральных осложнений при преэклампсии.

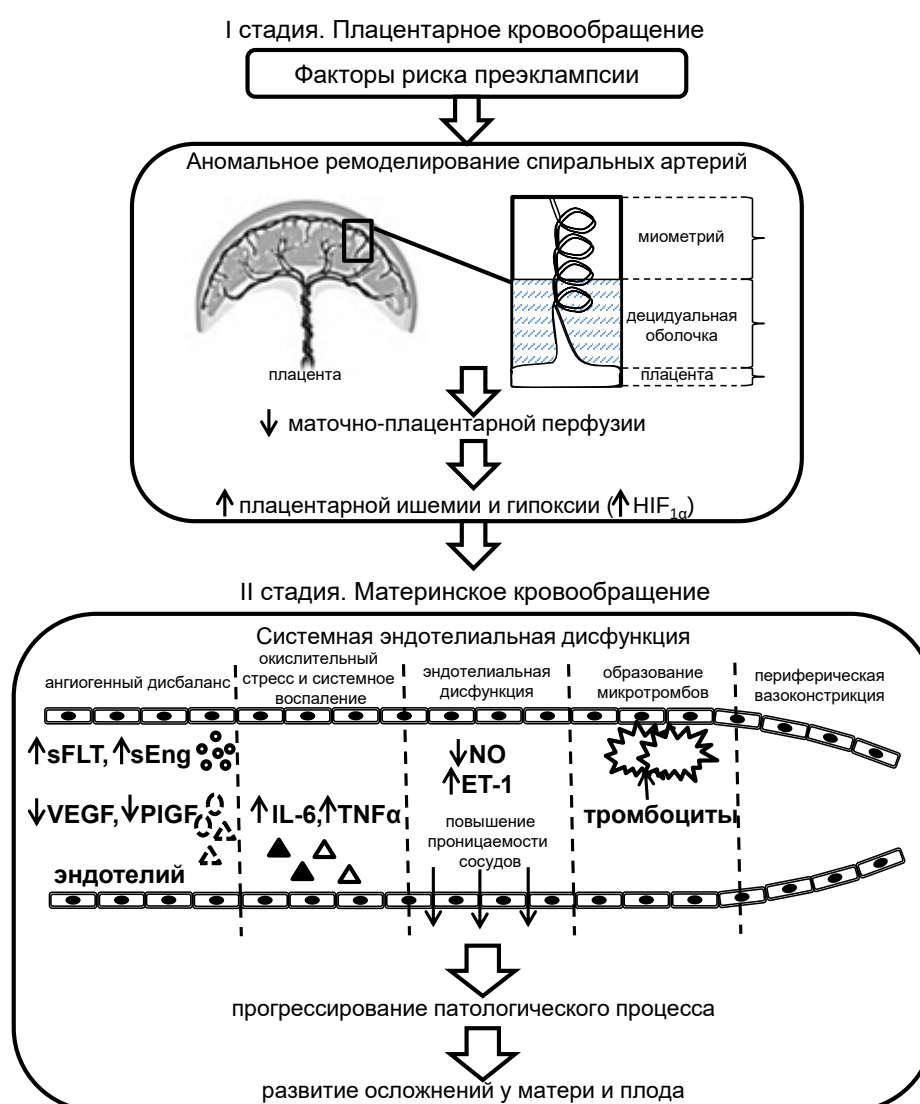
Проведен систематический анализ современной литературы с использованием информационных баз

PubMed, Scopus, MEDLINE, Cochrane Library и eLibrary за период с января 2005 г. по март 2025 г. Стратегия поиска включала комбинации ключевых слов: «преэклампсия», «патогенез», «экспериментальные модели», «отек головного мозга», «синдром задней обратимой энцефалопатии», включая их англоязычный перевод: “preeclampsia”, “pathogenesis”, “experimental models”, “cerebral edema”, “posterior reversible encephalopathy syndrome”. **Критерии включения:** оригинальные исследования, посвященные экспериментальным моделям преэклампсии, с доступным полным текстом. **Критерии исключения:** дублирующие публикации, работы, опубликованные ранее 2005 года. Первоначальный поиск дал 1236 результатов. После удаления дубликатов и скрининга по критериям включения для детального анализа было отобрано 50 публикаций.

Подтипы преэклампсии

Преэклампсия является высоковариабельным уникальным человеческим заболеванием, которое спонтанно развивается исключительно во время беременности. Показано пагубное воздействие преэклампсии на мать и ребенка во время беременности и после родов, включая повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, а также когнитивных нарушений в будущем [15]. В настоящее время единственным эффективным методом лечения преэклампсии является досрочное родоразрешение (удаление плаценты) [2, 16].

В то время как симптомы преэклампсии появляются после 20 недель беременности, исходные патогенетические механизмы формируются намного раньше [3, 4, 14]. В литературе описаны несколько различных



Примечание: HIF-1α – фактор, индуцируемый гипоксией-1α, sFlt-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, sEng – растворимый эндоглин, IL-6 – интерлейкин-6, TNFα – фактор некроза опухоли-α, NO – оксид азота, ET-1 – эндотелин-1.

РИС.
Патогенетическая модель преэклампсии

FIG.
Pathogenetic model of preeclampsia

подтипов преэклампсии, но консенсус относительно их классификации и диагностических критериев отсутствует [17]. Чаще всего ее делят на преэклампсию с ранним началом (< 34 недель беременности), которая, как правило, протекает в более тяжелой форме и связана с задержкой внутриутробного развития, и преэклампсию с поздним началом (> 34 недель беременности), которая обычно не сопровождается высокими рисками. Ранняя преэклампсия считается результатом аномальной плацентации, тогда как позднее начало, скорее всего, является результатом инволюции плаценты и наличия сопутствующих сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний у матери [18]. Также выделяют особый тип преэклампсии, возникающий у 20% женщин с хронической артериальной гипертензией [1, 2].

В исследовании Ren Z. et al. (2021) проводилось РНК-секвенирование образцов плацентарных тканей у пациенток с преэклампсией. В зависимости от времени начала и тяжести клинических симптомов авторами выделяется три клинических подтипа: ранняя тяжелая преэклампсия (Early-onset Severe preeclampsia, EOSPE), поздняя тяжелая преэклампсия (Late-onset severe preeclampsia, LOSPE) и поздняя умеренная преэклампсия (Late-onset mild preeclampsia, LOMPE). В совокупности это исследование предоставляет доказательства, что EOSPE и LOSPE являются двумя разными подтипами преэклампсии с различными молекулярными механизмами, в то время как LOMPE может быть вызвана и не плацентарными факторами. При EOSPE дисрегуляция экспрессии генов, связанных с метаболизмом, может вызывать аномальное маточно-плацентарное кровообращение и приводить к задержке роста плода. При LOSPE дисрегуляция преимущественно связана с экспрессией генов, связанных с иммунитетом [19].

Ограничения современных экспериментальных моделей преэклампсии

Клинические исследования *in vivo* по определению роли триггерных факторов развития и прогрессии гипертензивных расстройств во время беременности имеют очевидные ограничения, которые обусловлены невозможностью инвазивных экспериментов на беременных по этическим соображениям. Моделирование преэклампсии проводили на различных видах животных, включая собак, овец, нечеловекообразных приматов, мышей и крыс [16, 20]. Большинство доклинических моделей преэклампсии отличаются от состояния человека, поскольку экспериментальная преэклампсия поражает всех животных, в отличие от людей, у которых преэклампсия возникает спонтанно только у части женщин [21].

У животных в природе не существует аналогов преэклампсии, что связано с фундаментальными различиями в плацентации, иммунных взаимодействиях организмов матери и плода, а также эволюционной спецификой репродуктивной системы человека [16, 21]. Структура плаценты нечеловекообразных приматов

(non-human primates, NHP), включая макаков-резусов и бабуинов, является гемомонохориальной и наиболее похожа на структуру плаценты человека. Однако NHP имеют продолжительный период вынашивания, одноплодную беременность и требуют специализированного ухода, размещения и содержания, что является ограничениями работы с этим видом, несмотря на их физиологические преимущества [22].

Крысы и мыши, также как и люди, имеют гемохориальную плацентацию [23]. Преимущества изучения беременности у крыс и мышей включают простоту обращения и содержания, а также короткую продолжительность беременности, что сокращает время и расходы на проведение исследований. Люди и грызуны имеют схожий профиль иммунных клеток, включая естественные клетки-киллеры матки в материнской децидуальной оболочке [20]. Вместе с тем, трансляционный потенциал исследований на грызунах ограничен значительными межвидовыми различиями в плацентации и физиологии беременности грызунов и человека. Для установления маточно-плацентарного кровообращения человека инвазия вневорсинчатого трофобласта начинается рано, и к 8 неделям беременности эндovasкулярные трофобласты уже проникают во внутреннюю часть базальной децидуальной оболочки. В отличие от глубокой инвазии трофобласта в миометрий и ремоделирования маточных артерий у человека, у грызунов плацентация поверхностная с неглубокой инвазией трофобласта в децидуальную базальную оболочку [20, 22]. Кроме того, у крыс, как и у человека, наблюдается схожая дисковидная форма плаценты, но они различаются по гистологической структуре, поскольку у людей структура гемомонохориальная, а у крыс – гемотрихориальная [23].

Измерение уровня артериального давления у животных сопряжено с определенными трудностями. Тонометрию у мышей проводят с помощью хвостовой манжеты, однако данный способ может быть неточным при экстремальных значениях артериального давления [24]. Прямое измерение артериального давления с помощью внутриартериальных катетеров является более точным методом тонометрии и позволяет обнаруживать небольшие изменения артериального давления, но имеет риск инфекционных осложнений [25]. Непрерывная внутриартериальная радиотелеметрия является золотым стандартом, но используется реже из-за высокой стоимости и технической сложности указанного способа [22].

Моделирование PRES-подобных изменений у животных представляет наибольшие сложности из-за ограниченной воспроизводимости комплексного патогенеза преэклампсии. Интеграция плацентарной дисфункции, эндотелиопатии и системного воспаления в одной модели требует одновременного воздействия на несколько патогенетических механизмов развития и прогрессии изучаемого заболевания. Трансляция результатов также ограничивается временной динамикой преэклампсии, которая развивается постепенно, тогда как экспериментальные модели часто используют

острые индукции (например, введение sFlt-1), что не отражает процесс хронического воздействия повреждающих факторов на головной мозг [9, 11, 21].

Основные типы экспериментальных моделей преэклампсии

Современные экспериментальные модели позволяют имитировать основные клинические проявления преэклампсии, однако их сравнительная эффективность, ограничения и применимость для имитации PRES-подобных симптомов остаются предметом дискуссий [9, 16, 22, 26]. Основные экспериментальные модели преэклампсии основаны на создании ангиогенного дисбаланса, плацентарной ишемии, а также ингибирования эндотелиальной синтазы оксида азота.

Модели на основе ангиогенного дисбаланса

Согласно современным представлениям, ангиогенный дисбаланс играет центральную роль в развитии преэклампсии [3, 4, 14]. Семейство проангиогенных белков фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) включает пять различных изоформ: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный фактор роста (Placental growth factor, PlGF) [27]. Данные факторы регулируют сосудистую проницаемость и жизнеспособность эндотелиальных клеток, участвуют в васкулогенезе и вазорелаксации, стимулируя синтез оксида азота (NO). Передача сигналов VEGF происходит опосредованно как через рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 1 (Vascular endothelial growth factor receptor-1, VEGFR-1) или fms-подобную тирозинкиназу-1 (Flt-1), так и через VEGFR2, тогда как PlGF связывается только с Flt-1 [28]. При нормальной беременности постепенно повышается экспрессия и выработка VEGF и PlGF, но не в полной мере определено, с помощью каких механизмов головной мозг и ГЭБ адаптируются к таким изменениям.

В условиях плацентарной гипоксии при преэклампсии наблюдается усиленная выработка растворимого рецептора Flt-1 (Soluble fms-like tyrosine Kinase 1, sFlt-1), представляющего собой альтернативно сплайсированный вариант полноразмерного рецептора, в котором отсутствуют трансмембранный и цитозольный домены, а сохранен только домен внеклеточного распознавания для связывания VEGF и PlGF [14, 28]. Авторы Zeisler H. et al. (2016) обнаружили положительную прогностическую ценность соотношения sFlt-1 к PlGF в отношении развития преэклампсии: при значении выше 38, преэклампсия развивалась в течение последующих 4 недель (Se = 66,2 (95% CI: 54,0–77,0) %, Sp = 83,1 (95% CI: 79,4–86,3) %, $p < 0,001$) [29]. Использование тестов на соотношение sFlt-1/PlGF, проведенных методом иммуноферментного анализа, в сочетании со стандартной клинической оценкой и последующим клиническим наблюдением были одобрены Национальным институтом здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) Великобритании в 2021 г. [20].

Сверхэкспрессия или введение циркулирующей растворимой sFlt-1 и растворимого эндоглина (Soluble endoglin, sEng) беременным грызунам (крысам и мышам) вызывает развитие фенотипа, подобного преэклампсии. По данным Bergmann A. et al. (2010), причиной повышения артериального давления при преэклампсии является не только избыток sFlt-1, но и дефицит свободных проангиогенных факторов, таких как VEGF и PlGF. В своем исследовании на мышах они вводили аденовирус (Adenovirus, Ad), экспрессирующий sFlt (Ad-sFlt-1), в ответ на что, у животных развивалась артериальная гипертензия, протеинурия и гломерулярный эндотелиоз. При одновременном введении Ad-VEGF зарегистрировано уменьшение выраженности симптомов преэклампсии [30]. Полученные данные указывают на то, что избыток sFlt-1 и одновременное истощение свободного VEGF и PlGF играют важную роль в патогенезе преэклампсии. Согласно данным, полученным Jiang Z. et al. (2010), у мышей, подвергшихся воздействию экзогенного sFlt-1, наблюдалась тканевая гипоксия и окислительный стресс в трофобласте, что способствовало развитию порочного круга и вызывало еще большую секрецию sFlt-1 [31].

В экспериментальной модели HELLP-синдрома, разработанной Bean C. et al. (2018), беременным крысам вводили рекомбинантные белки sFlt-1 и sEng в дозах 4,7 и 7 мкг/кг/сут. соответственно, начиная с 12-го дня гестации. Инфузия антиангиогенных белков беременным крысам приводила к повышению артериального давления, увеличению гемолиза и уровня печеночных ферментов, а также приводила к снижению содержания тромбоцитов. Также наблюдалось значительное нарушение миогенного ответа и повышенная проницаемость ГЭБ с развитием отека в задней коре и стволе головного мозга. Результаты проведенного исследования показывают, что периферический антиангиогенный дисбаланс во время беременности связан со снижением миогенного тонуса, вазогенным отеком и повышением проницаемости ГЭБ [32].

В модели индукции ангиогенного дисбаланса, предложенной Wallace K. et al. (2014), обнаружена индукция синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкин (Interleukin, IL)-6, IL-17, фактор некроза опухоли-альфа (Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF- α)), высвобождающихся CD4⁺ и CD8⁺ T-клетками с развитием PRES-подобных церебральных изменений в виде вазогенного отека в задних отделах головного мозга, дисфункции ГЭБ с экстравазацией фибриногена и вазогенной энцефалопатии [33]. При фармакологическом блокировании активированных CD4⁺ и CD8⁺ T-клеток, проведенном в исследовании Bean C. et al. (2016) на ангиогенной модели HELLP-синдрома у беременных крыс, наблюдалось уменьшение PRES-подобных симптомов. Полученные результаты указывают на то, что периферическое воспаление, возникающее при преэклампсии, напрямую влияет на проницаемость ГЭБ [32].

В настоящее время считается, что высокие уровни sFlt-1 приводят к ангиогенному дисбалансу,

но основной клеточный механизм, посредством которого данный антиангиогенный фактор вызывает эндотелиальную дисфункцию, изучен не в полной мере, и еще меньше известно о его потенциальном воздействии на ГЭБ [28]. Также, несмотря на многочисленные исследования, не установлены пороговые уровни sFlt-1, которые достоверно вызывают генерализованную эндотелиальную дисфункцию. Выявлено, что sFlt-1 действует как рецептор-ловушка VEGFR1, связывая как VEGF, так и PlGF, а также образует гетеродимер с VEGFR2, блокируя активацию последнего. Следовательно, можно предложить, что при преэклампсии sFlt-1 является антагонистом передачи сигналов VEGFR2, уравнивая эффекты передачи сигналов VEGF, регулируя проницаемость ГЭБ [34]. Выявлено, что VEGFR2 экспрессируется в эндотелиальных клетках и в слое трофобласта плаценты человека. Данный рецептор обладает более сильным тирозинкиназным действием, чем VEGFR1. Обнаружено, что VEGFR1 вызывает временное открытие эндотелиальных межклеточных соединений, а VEGFR2, по-видимому, является основным регулятором клеточной проницаемости [35].

Экспрессия VEGFR1 и VEGFR2 в эндотелиальных клетках сосудов головного мозга отличается от наблюдаемого в периферических сосудах, а компоненты нейроваскулярной единицы ГЭБ обеспечивают также паракринную секрецию VEGF. Результаты исследования свидетельствуют о потенциальном нейропротекторном эффекте sFlt-1 при преэклампсии, реализуемом через модуляцию проницаемости гематоэнцефалического барьера путем ингибирования VEGFR2-опосредованной сигнализации [28]. В эксперименте *in vitro* Torres-Vergara P. et al. (2022) использовали эндотелиальные клетки головного мозга человека в качестве модели ГЭБ, которые обрабатывали плазмой женщин с преэклампсией. В ходе проведенного исследования обнаружено, что VEGFR2 участвует в разрушении ГЭБ, увеличивая апоптоз и проницаемость церебральных эндотелиальных клеток. Активация данного рецептора происходит за счет усиления фосфорилирования по тирозину 951 (pY951), а ингибирование – по тирозину 1175 (pY1175) [28].

Преимуществами модели ангиогенного дисбаланса является специфичность для изучения роли антиангиогенных факторов и высокая PRES-релевантность с возможностью воспроизведения ключевых церебральных осложнений в виде дисфункции ГЭБ с развитием отека головного мозга. Основным недостатком предложенной модели является ограниченное воспроизведение хронической плацентарной гипоксии.

Модели плацентарной ишемии

При нормальной беременности ремоделирование маточных спиральных артерий в течение первого триместра способствует снижению маточно-плацентарного сосудистого сопротивления и увеличению маточно-плацентарного кровотока. При преэклампсии наблюдается аномальное ремоделирование маточных спиральных артерий, что приводит к снижению

маточно-плацентарного кровотока на 50–70 %, относительно нормальных значений [36, 37].

Модель сниженного перфузионного давления матки (Reduced Uterine Perfusion Pressure, RUPP) реализована на собаках, кроликах, овцах, морских свинках, нечеловеческих приматах и мышах, однако наиболее часто используемыми животными являются крысы [22, 36, 37]. Давление перфузии матки у беременной крысы весом 200–250 г снижают путем наложения на 14-й день гестации серебряного зажима с внутренним диаметром 0,203 мм на аорту ниже почечных артерий, но выше ее бифуркации. Поскольку компенсаторный приток крови к плаценте происходит за счет адаптивного увеличения кровотока в яичниках, дополнительно проводится клипирование серебряными зажимами с внутренним диаметром 0,1 мм левой и правой маточной аркады у места выхода яичниковых артерий. Хирургическая процедура приводит к снижению как маточного, так и плацентарного кровотока примерно на 40 %, а артериальное давление увеличивается примерно на 20–25 мм рт. ст. к 19 дню беременности [16, 38].

Модель RUPP имитирует характерные для преэклампсии симптомы в виде развития артериальной гипертензии (увеличение среднего артериального давления примерно на 20–30 мм рт. ст.) и протеинурии. Хроническая индуцированная плацентарная ишемия приводит к увеличению экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (Hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1α) и иммунореактивного sFlt1 и Eng, с одновременным снижением концентрации VEGF и PlGF в плаценте и плазме крови беременной крысы. У крыс RUPP развивается генерализованная эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся снижением продукции оксида азота с одновременным увеличением уровня сосудистого эндотелина-1 (Endothelin-1, ET-1) и активных форм кислорода. Также наблюдаются признаки задержки роста плода с уменьшением размера и веса детенышей [38].

Модель RUPP является полезным инструментом для изучения механизмов, посредством которых плацентарная ишемия запускает иммунный дисбаланс и системное воспаление у матери. У крыс RUPP наблюдается повышенная продукция провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6, IL-17) и агонистических аутоантител к рецептору ангиотензина 1 типа (Angiotensin II type 1 receptor autoantibody, AT1-AA), активация системы комплемента, а также дисбаланс между Т-хелперами и Т-регуляторными клетками [36]. Артериальная гипертензия у крыс RUPP характеризуется увеличением общего периферического сопротивления со снижением сердечного выброса и системными гемодинамическими нарушениями, характерными для преэклампсии у женщин [16].

Предложенная модель может быть использована для изучения механизмов цереброваскулярных нарушений, однако не в полной мере известно, какие факторы ответственны за дисфункцию ГЭБ, отек головного мозга и нарушение мозгового кровотока вследствие плацентарной ишемии. В исследовании Ryan M.J. et al.

(2011) показано, что плацентарная ишемия у беременных крыс приводит к нарушению миогенного тонуса в средних мозговых артериях. Нарушение миогенной реактивности средних мозговых артерий связано с повышенным содержанием жидкости в головном мозге в модели RUPP по сравнению с группами контроля [39]. Результаты *ex vivo* затем были проверены Warrington J.P. et al. (2014) *in vivo*, где было показано, что нарушенная миогенная реактивность церебральных сосудов связана с нарушенной ауторегуляцией мозгового кровотока, что увеличивает проницаемость ГЭБ и приводит к развитию отека головного мозга [26].

Исследование, проведенное Clayton A.M. et al. (2018), показало, что наличие отека заднего коркового отдела головного мозга у экспериментальных крыс с RUPP через 2 месяца после родов связано с повышением содержания провоспалительных цитокинов (Воспалительный белок макрофагов (Macrophage inflammatory protein, MIP2), RANTES (CCL5), IL-17, IL-12(p70), IL-1 α , IL-1 β , IL-4) и активацией 4 типа микроглии. При изучении экспрессии белков, ассоциированных с ГЭБ, выявлено снижение окклюдина (Occludin, OCLN), при отсутствии изменений со стороны клаудина-1 (Claudine-1, CLDN), аквапорина-4 (AQP4) и протеина плотных контактов-1 (Zonula occludens, ZO-1) [25].

Согласно исследованию Warrington J.P. et al. (2015), крысы с RUPP имеют более короткий латентный период до начала судорог, вызванных внутривенным введением проконвульсивного препарата (40 мг/кг пентилентетразола), по сравнению с беременными крысами контрольной группы, что авторы связывают с повышенной концентрацией провоспалительных цитокинов (эотаксина (CCL11), IL-2, IL-17, IL-18) в спинномозговой жидкости. При этом плацентарная ишемия не оказывает влияния на продолжительность приступов [40]. Модель RUPP также использовалась в качестве инструмента для исследования потенциального терапевтического эффекта препаратов при лечении преэклампсии. В исследовании Zhang L.W. et al. (2016) показано, что сульфат магния ($MgSO_4$) способен снижать уровень провоспалительных цитокинов в спинномозговой жидкости, синтез которых был вызван ишемией плаценты [41].

Модель RUPP релевантна для изучения многих системных осложнений плацентарной ишемии, включая артериальную гипертензию, сосудистую и иммунную дисфункцию. Однако ее ограничением является то, что она не раскрывает механизмы, участвующие в нарушении процесса ранней плацентации, включающие ранние иммунные нарушения, инвазию трофобласта и аномальное ремоделирование сосудов спиральных артерий. Более того, предложенная модель характеризуется технической сложностью и высокой смертностью плодов [21, 42].

Модели на основе ингибирования эндотелиальной синтазы оксида азота

Во время беременности синтез оксида азота (NO) и его высвобождение в эндотелиальных клетках

играют важную роль в вазодилатации и регуляции сосудистого тонуса. Синтаза оксида азота (Nitric Oxide Synthase, NOS), включая изоформу, экспрессируемую в эндотелии сосудов, или эндотелиальную NOS (Endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS), катализирует выработку NO из L-аргинина [11, 16, 20, 22]. Согласно результатам исследования Shu W. et al. (2018), хроническое введение неселективного ингибитора eNOS N-нитро-L-аргининметилового эфира (N(omega)-Nitro-L-Arginine Methyl Ester, L-NAME) крысам приводит к дозозависимому развитию артериальной гипертензии (среднее артериальное давление повышается на 50 мм рт. ст. на поздних сроках беременности) в сочетании с протеинурией, сужением почечных сосудов, снижением скорости почечной фильтрации, тяжело-му эндотелиозу, повышению соотношения sFlt-1/PlGF с увеличением заболеваемости и смертности экспериментальных животных и их плодов [24].

Одно из ограничений, связанных с этой моделью, заключается в том, что существуют противоречивые данные о роли NO у женщин с преэклампсией [21, 43]. Ввиду крайне низкой стабильности NO (период полураспада < 30 с), интегральную нитроксидергическую активность чаще всего оценивают по суммарному содержанию стабильных конечных метаболитов – нитратов (NO_3^-) и нитритов (NO_2^-). Обнаружено, что уровни метаболитов NO также различаются в подтипах преэклампсии с ранним и поздним началом [21, 43]. Потенциальные механизмы измененного синтеза и биодоступности NO являются результатом транскрипционной и посттрансляционной модуляции NOS, включая циклы фосфорилирования/дефосфорилирования, сопряжения/разъединения NOS, биодоступность тетрагидробиоптерина, взаимодействие кальция/кальмодулина-NOS и кавеолина-1-NOS. При увеличении синтеза NO в фетоплацентарной сосудистой сети может снижаться его биодоступность из-за высокого окислительного стресса, наблюдаемого при преэклампсии [43].

Во время беременности NO участвует в регуляции не только системного, но и мозгового кровотока. Фармакологическое ингибирование NOS смещает давление ауторегуляторного прорыва церебрального кровотока в сторону значительно более высоких уровней артериальной гипертензии. Исследование Talman W.T. et al. (2007) показало, что селективное ингибирование нейрональной NOS (neuronal NOS, nNOS) ослабляет ауторегуляторный прорыв, при котором продукция NO может влиять на ауторегуляцию мозгового кровотока через nNOS, в дополнение к eNOS. Ингибирование eNOS и nNOS может снижать NO-зависимую вазодилатацию в церебральных сосудах, тем самым обеспечивая защиту от принудительной дилатации при острой гипертензии [44].

В исследовании Cipolla M.J. et al. (2012) проводился сравнительный анализ плотности периваскулярной симпатической иннервации средних и задних мозговых артерий у беременных и небеременных крыс с целью установления взаимосвязи между

симпатической иннервацией и ауторегуляцией церебрального кровотока в различных отделах мозга при беременности. Для исследования роли NO в изменениях ауторегуляции мозгового кровотока во время беременности сравнивалась экспрессия матричной РНК (мРНК) eNOS и nNOS в передних и задних отделах коры головного мозга. В ходе проведенного исследования не обнаружена разница в ауторегуляции мозгового кровотока у небеременных крыс между областями мозга, в то время как у беременных животных ауторегуляция смещена в сторону более низкого уровня артериального давления в задних отделах головного мозга. Повышение эффективности ауторегуляции мозгового кровотока во время беременности было связано не с увеличением периваскулярной симпатической иннервации, а со снижением экспрессии eNOS в обеих областях мозга по сравнению с небеременными. Однако было выявлено повышение экспрессии nNOS в задних отделах коры головного мозга, что приводило к нарушению ауторегуляции церебрального кровотока и способствовало более быстрому формированию вазогенного гидростатического отека в данной области – характерного патологического PRES и эклампсии [12].

Преимуществом модели L-NAME в исследованиях преэклампсии является быстрое развитие симптомов, характерных для данного заболевания. Однако данная модель не является специфичной для преэклампсии. У небеременных мышей, которым вводили L-NAME, также наблюдалось повышение артериального давления [45]. Также данная экспериментальная модель не имеет высокую PRES-релевантность, так как воспроизводит церебральную вазоконстрикцию, ишемию и нейровоспаление, а для индукции вазогенного отека требуется дополнительная острая гипертензия, вызванная инфузией ангиотензина II [11, 16, 20, 21].

ТАБЛИЦА 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ ПО РАЗВИТИЮ PRES-ПОДОБНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Параметр	sFlt-1/sEng	RUPP	L-NAME
Механизм	Антиангиогенная среда	Плацентарная ишемия	Ингибирование eNOS
Нарушение ГЭБ	Умеренное	Умеренное	Низкое
Воспроизводимость PRES-подобных изменений	Умеренная	Умеренная	Умеренная
Преимущества	Высокая специфичность для изучения роли антиангиогенных факторов	Изучение связи плацентарной ишемии с системными осложнениями	Быстрое развитие симптомов
Недостатки	Ограниченное моделирование хронической плацентарной гипоксии	Техническая сложность и высокая смертность плодов	Неспецифичность механизмов, не полностью имитирует плацентарную дисфункцию

Примечания: sFlt-1/sEng – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1/растворимый эндоглин, RUPP – модель сниженного перфузионного давления матки, L-NAME – N-нитро-L-аргининметилловый эфир, PRES – синдром задней обратимой энцефалопатии, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, ГЭБ – гематоэнцефалический барьер.

Особенности моделей преэклампсии с PRES-подобными проявлениями

Экспериментальные модели преэклампсии с PRES-подобными проявлениями у беременных животных направлены на воспроизведение ключевых патогенетических механизмов, включающих эндотелиальную дисфункцию, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, дисфункцию ГЭБ, приводящих к вазогенному отеку преимущественно в затылочных долях головного мозга. Данные процессы сложно воспроизвести в экспериментальных моделях из-за их многофакторности и временной динамики [46]. В таблице 1 представлена сравнительная характеристика основных экспериментальных моделей преэклампсии по развитию PRES-подобных изменений [9, 16, 22, 26].

Все текущие модели PRES имеют гипертонический фон, к которому были добавлены другие триггеры (острая артериальная гипертензия, токсичность лекарственных средств и воспаление), и являются вторичными по отношению к преэклампсии/эклампсии. Основные модели с PRES-подобными проявлениями включают гипертензивные и комбинированные модели. Гипертензивные модели характеризуются острой артериальной гипертензией, инициированной инфузией вазоконстрикторов: ангиотензина II (Angiotensin II, ANG II) или фенилэфрина (Phenylephrine, PE) [9]. Данная модель вызывает у животных дисфункцию ГЭБ, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока в сторону гиперперфузии и вазогенный отек в задних отделах головного мозга [47]. Исследование Carone C. et al. (2012) показало, что дисфункция церебральной сосудистой сети происходит до развития артериальной гипертензии в модели, вызванной ANG II [48].

Комбинированные модели основаны на воспроизведении преэклампсии (sFLT / RUPP / L-NAME) в сочетании с имитированием острой артериальной

TABLE 1

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE MAIN EXPERIMENTAL MODELS OF PREECLAMPSIA FOR THE DEVELOPMENT OF PRES-LIKE CHANGES

ТАБЛИЦА 2

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
МОДЕЛЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ, МОДЕЛЕЙ
PRES И КОМБИНИРОВАННЫХ МОДЕЛЕЙ
(ПРЕЭКЛАМПСИЯ + PRES)**

TABLE 2

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF
PREECLAMPSIA MODELS, PRES MODELS AND
COMBINED MODELS (PREECLAMPSIA + PRES)**

Критерий	Модели преэклампсии	Модели PRES	Комбинированные модели (преэклампсия+PRES)
Основной механизм	Эндотелиальная дисфункция, ишемия плаценты	Нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, дисфункция ГЭБ, вазогенный отек	Сочетанное действие преэклампсии и артериальной гипертензии
Гистопатология	Плацентарные нарушения, системный окислительный стресс и воспаление	Отек головного мозга, периваскулярные кровоизлияния, нейровоспаление, повреждение ГЭБ	Сочетанные изменения (плацента + головной мозг)
Гемодинамика	Умеренная гипертензия	Острая тяжелая артериальная гипертензия	Прогрессирующая артериальная гипертензия + ишемия
Нарушение ГЭБ	Умеренное	Выраженное	Максимально выраженное
Локализация поражения	Системные проявления	Задние отделы мозга (кортикальные зоны)	Мультисистемное + церебральное поражение
Обратимость	Частичная (после родов)	Частичная (при контроле артериального давления)	Зависит от тяжести модели

Примечания: PRES – синдром задней обратимой энцефалопатии, ГЭБ – гематоэнцефалический барьер.

гипертензии (ANG II, PE) или системного воспаления [9, 16]. При введении низких доз липополисахарида (Lipopolysaccharide, LPS) индуцируется системное воспаление, развивается артериальная гипертензия, протеинурия и задержка роста плода [16, 49]. Сочетанное введение LPS и проэпилептического препарата пентилентетразола (Pentylentetrazol, PTZ) вызывает эклампсиеподобные судороги, дисфункцию ГЭБ со снижением ZO-1, цитокиновый шторм с повышением TNF- α , IL-1 β и IL-6 и массивной активацией микроглии. Данная модель воспроизводит выраженный вазогенный отек в затылочных долях головного мозга, аналогичный клиническому PRES [50]. В таблице 2 представлена сравнительная характеристика моделей преэклампсии, моделей PRES и комбинированных моделей (преэклампсия + PRES) [9, 16, 22, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что преэклампсия является одной из основных причин материнской смертности и одним из основных факторов материнской и перинатальной заболеваемости, механизмы, ответственные за ее патогенез, еще не полностью изучены. Церебральные осложнения преэклампсии остаются глобальной проблемой здравоохранения. Несмотря на то, что преэклампсия является специфической для человека патологией, экспериментальное моделирование преэклампсии на животных с PRES-подобными проявлениями необходимо для изучения патогенеза, разработки ранних методов

диагностики и новых терапевтических стратегий. Существующие модели преэклампсии способны в той или иной степени имитировать основные клинические проявления данного осложнения беременности, включающие артериальную гипертензию, протеинурию, нарушение функции почек и печени, а также церебральные расстройства. Однако каждая из представленных моделей не в полной мере отражает сложный и многогранный патогенез прогрессирования преэклампсии, что является существенным их ограничением.

Проведенный сравнительный анализ основных моделей преэклампсии показал, что для углубленного изучения PRES оптимальными являются комбинированные модели преэклампсии с индукцией острой артериальной гипертензии или системного воспаления, что позволяет исследовать как системные, так и церебральные проявления данного заболевания. Комбинированные подходы в моделировании демонстрируют наибольшую клиническую релевантность, однако требуют дальнейшей оптимизации для снижения летальности и учета генетических факторов. Совершенствование моделей преэклампсии на животных повысит их трансляционную ценность по отношению к человеческому организму и приблизит к решению одной из главных загадок акушерства – предупреждению развития преэклампсии.

Финансирование

Никто из авторов данной статьи не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wu P, Green M, Myers JE. Hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ*. 2023; 381: e071653. doi: 10.1136/bmj-2022-071653
2. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ. Res.* 2020; 126(1): e8. doi: 10.1161/RES.0000000000000315
3. Mustary M, Ansariadi, Syam A, Riskiyani S, Erika KA, Moedjiono AI, et al. Preeclampsia: Etiology, Pathophysiology, Risk Factors, Impact and Prevention: A Narrative Review. *Iran J Public Health*. 2024; 53(11): 23922403. doi: 10.18502/ijph.v53i11.16941
4. Torres-Torres J, Espino-Y-Sosa S, Martinez-Portilla R, Borboa-Olivares H, Estrada-Gutierrez G, Acevedo-Gallegos S, et al. A Narrative Review on the Pathophysiology of Preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(14): 7569. doi: 10.3390/ijms25147569
5. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018; 72(1): 24–43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803
6. Fishel Bartal M, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol*. 2022; 226(2S): S1237–S1253. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.037
7. Mahendra V, Clark SL, Suresh MS. Neuropathophysiology of preeclampsia and eclampsia: A review of cerebral hemodynamic principles in hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2021; 23: 104–111. doi: 10.1016/j.preghy.2020.10.013
8. Escudero C, Kupka E, Ibanez B, Sandoval H, Troncoso F, Wikstrom AK, et al. Brain Vascular Dysfunction in Mothers and Their Children Exposed to Preeclampsia. *Hypertension*. 2023; 80(2): 242–256. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19408
9. Largeau B, Bergeron S, Auger F, Salmon Gandonnière C, Jonville-Béra AP, Ehrmann S, et al. Experimental Models of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review From Pathophysiology to Therapeutic Targets. *Stroke*. 2024; 55(2): 484–493. doi: 10.1161/STROKEAHA.123.044533
10. Waghmare S, Juneja A, Samanta R, Gaurav A. Posterior reversible encephalopathy syndrome-associated bilateral cortical blindness as presenting feature of severe pre-eclampsia. *BMJ Case Rep*. 2021; 14(7): e244797. doi: 10.1136/bcr-2021-244797
11. Jones-Muhammad M, Warrington JP. Cerebral Blood Flow Regulation in Pregnancy, Hypertension, and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Brain Sci*. 2019; 9(9): 224. doi: 10.3390/brainsci9090224
12. Cipolla MJ, Bishop N, Chan SL. Effect of pregnancy on autoregulation of cerebral blood flow in anterior versus posterior cerebrum. *Hypertension*. 2012; 60(3): 705–711. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.198952
13. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev*. 2021; 101(4): 1487–1559. doi: 10.1152/physrev.00022.2020
14. Kornacki J, Olejniczak O, Sibiak R, Gutaj P, Wender-Ozegowska E. Pathophysiology of Pre-Eclampsia—Two Theories of the Development of the Disease. *Int J Mol Sci*. 2023; 25(1): 307. doi: 10.3390/ijms25010307
15. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal. Physiol*. 2020; 318(6): F1315–F1326. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020
16. Bakrania BA, George EM, Granger JP. Animal models of preeclampsia: investigating pathophysiology and therapeutic targets. *Am J Obstet Gynecol*. 2022; 226(2S): S973–S987. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.025
17. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L; Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertension*. 2021; 77(5): 1430–1441. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120
18. Aneman I, Pienaar D, Suvakov S, Simic TP, Garovic VD, McClements L. Mechanisms of Key Innate Immune Cells in Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Front Immunol*. 2020; 11: 1864. doi: 10.3389/fimmu.2020.01864
19. Ren Z, Gao Y, Gao Y, Liang G, Chen Q, Jiang S, et al. Distinct placental molecular processes associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Theranostics*. 2021; 11(10): 5028–5044. doi: 10.7150/thno.56141
20. Ramdin S, Baijnath S, Naicker T, Govender N. The Clinical Value of Rodent Models in Understanding Preeclampsia Development and Progression. *Curr Hypertens. Rep*. 2023; 25(6): 77–89. doi: 10.1007/s11906-023-01233-9
21. Marshall SA, Hannan NJ, Jelinic M, Nguyen TPH, Girling JE, Parry LJ. Animal models of preeclampsia: translational failings and why. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2018; 314(4): R499–R508. doi: 10.1152/ajp-regu.00355.2017
22. Chau K, Welsh M, Makris A, Hennessy A. Progress in preeclampsia: the contribution of animal models. *J Hum Hypertens*. 2022; 36(8): 705–710. doi: 10.1038/s41371-021-00637-x
23. Soares MJ, Varberg KM, Iqbal K. Hemochorial placentation: development, function, and adaptations. *Biol Reprod*. 2018; 99(1): 196–211. doi: 10.1093/biolre/i0y049
24. Shu W, Li H, Gong H, Zhang M, Niu X, Ma Y, et al. Evaluation of blood vessel injury, oxidative stress and circulating inflammatory factors in an L-NAME-induced preeclampsia-like rat model. *Exp Ther Med*. 2018; 16(2): 585–594. doi: 10.3892/etm.2018.6217
25. Clayton AM, Shao Q, Paaauw ND, Giambone AB, Granger JP, Warrington JP. Postpartum increases in cerebral edema and inflammation in response to placental ischemia during pregnancy. *Brain Behav. Immun*. 2018; 70: 376–389. doi: 10.1016/j.bbi.2018.03.028

26. Warrington JP, Fan F, Murphy SR, Roman RJ, Drummond HA, Granger JP, et al. Placental ischemia in pregnant rats impairs cerebral blood flow autoregulation and increases blood-brain barrier permeability. *Physiol. Rep.* 2014; 2(8): e12134. doi: 10.14814/phy2.12134
27. Pérez-Gutiérrez L, Ferrara N. Biology and therapeutic targeting of vascular endothelial growth factor A. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2023; 24(11): 816–834. doi: 10.1038/s41580-023-00631-w
28. Torres-Vergara P, Rivera R, Escudero C. How Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 Could Contribute to Blood-Brain Barrier Dysfunction in Preeclampsia? *Front. Physiol.* 2022; 12: 805082. doi: 10.3389/fphys.2021.805082
29. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016; 374(1): 13–22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838
30. Bergmann A, Ahmad S, Cudmore M, Gruber AD, Wittschen P, Lindenmaier W, et al. Reduction of circulating soluble Flt-1 alleviates preeclampsia-like symptoms in a mouse model. *J Cell Mol Med.* 2010; 14(6B): 1857–1867. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00820.x
31. Jiang Z, Zou Y, Ge Z, Zuo Q, Huang SY, Sun L. A Role of sFlt-1 in Oxidative Stress and Apoptosis in Human and Mouse Pre-Eclamptic Trophoblasts. *Biol Reprod.* 2015; 93(3): 73. doi: 10.1095/biolreprod.114.126227
32. Bean C, Spencer SK, Bowles T, Kyle PB, Williams JM, Gibbens J, et al. Inhibition of T-cell activation attenuates hypertension, TNF α , IL-17, and blood-brain barrier permeability in pregnant rats with angiogenic imbalance. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 76(4): 272–279. doi: 10.1111/aji.12547
33. Wallace K, Morris R, Kyle PB, Cornelius D, Darby M, Scott J, et al. Hypertension, inflammation and T lymphocytes are increased in a rat model of HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy.* 2014; 33(1): 41–54. doi: 10.3109/10641955.2013.835820
34. Bergman L, Acurio J, Leon J, Gatu E, Friis T, Neland M, et al. Preeclampsia and Increased Permeability Over the Blood-Brain Barrier: A Role of Vascular Endothelial Growth Receptor 2. *Am J Hypertens.* 2021; 34(1): 73–81. doi: 10.1093/ajh/hpaa142
35. Torres-Vergara P, Troncoso F, Acurio J, Kupka E, Bergman L, Wikstrom AK, et al. Dysregulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 phosphorylation is associated with disruption of the blood-brain barrier and brain endothelial cell apoptosis induced by plasma from women with preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol. Basis Dis.* 2022; 1868(9): 166451. doi: 10.1016/j.bba-dis.2022.166451
36. Bakrania BA, Hall ME, Shahul S, Granger JP. The Reduced Uterine Perfusion Pressure (RUPP) rat model of preeclampsia exhibits impaired systolic function and global longitudinal strain during pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2019; 18: 169–172. doi: 10.1016/j.preghy.2019.10.001
37. Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Endocrinol.* 2017; 232(1): R27–R44. doi: 10.1530/JOE-16-0340
38. Li J, LaMarca B, Reckelhoff JF. A model of pre-eclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model. *Am J Physiol Heart Circ. Physiol.* 2012; 303(1): H1–H8. doi: 10.1152/ajpheart.00117.2012
39. Ryan MJ, Gilbert EL, Glover PH, George EM, Masterson CW, McLemore GR Jr, et al. Placental ischemia impairs middle cerebral artery myogenic responses in the pregnant rat. *Hypertension.* 2011; 58(6): 1126–1131. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181453
40. Warrington JP. Placental ischemia increases seizure susceptibility and cerebrospinal fluid cytokines. *Physiol Rep.* 2015; 3(11): e12634. doi: 10.14814/phy2.12634
41. Zhang LW, Warrington JP. Magnesium Sulfate Prevents Placental Ischemia-Induced Increases in Brain Water Content and Cerebrospinal Fluid Cytokines in Pregnant Rats. *Front Neurosci.* 2016; 10: 561. doi: 10.3389/fnins.2016.00561
42. LaMarca B, Amaral LM, Harmon AC, Cornelius DC, Faulkner JL, Cunningham MW Jr. Placental Ischemia and Resultant Phenotype in Animal Models of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 18(5): 38. doi: 10.1007/s11906-016-0633-x
43. Leiva A, Fuenzalida B, Barros E, Sobrevia B, Saloso R, Saez T, et al. Nitric oxide is a central common metabolite in vascular dysfunction associated with diseases of human pregnancy. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016; 14(3): 237–259. doi: 10.2174/1570161114666160222115158
44. Talman WT, Nitschke Dragon D. Neuronal nitric oxide mediates cerebral vasodilatation during acute hypertension. *Brain Res.* 2007; 1139: 126–132. doi: 10.1016/j.brainres.2007.01.008
45. Yadav VR, Teng B, Mustafa SJ. Enhanced A₁ adenosine receptor-induced vascular contractions in mesenteric artery and aorta of in L-NAME mouse model of hypertension. *Eur J Pharmacol.* 2019; 842: 111–117. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.10.024
46. Магомедова Ш.М., Мурашко А.В. Варианты экспериментального моделирования плацентарной недостаточности и преэклампсии. *Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки.* 2012; 1(18): 66–71. [Magomedova ShM, Murashko AV. Experimental modeling options for placental insufficiency and preeclampsia. *Proceedings of the Dagestan State Pedagogical University. Natural and exact sciences.* 2012; 1(18): 66–71. (In Russ.)].
47. Wang Q, Huang B, Shen G, Zeng Y, Chen Z, Lu C, et al. Blood-Brain Barrier Disruption as a Potential Target for Therapy in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Evidence From Multimodal MRI in Rats. *Front Neurol.* 2019; 10: 1211. doi: 10.3389/fneur.2019.01211
48. Capone C, Faraco G, Park L, Cao X, Davisson RL, Iadecola C. The cerebrovascular dysfunction induced by slow pressor doses of angiotensin II precedes the development of hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 300(1): H397–H407. doi: 10.1152/ajpheart.00679.2010
49. Cotechini T, Komisarenko M, Sperou A, Macdonald-Goodfellow S, Adams MA, Graham CH. Inflammation in rat pregnancy inhibits spiral artery remodeling

leading to fetal growth restriction and features of pre-eclampsia. *J Exp Med.* 2014; 211(1): 165–179. doi: 10.1084/jem.20130295

50. Fang X, Liang Y, Chen D, Liu Y, Xie M, Zhang W. Contribution of excess inflammation to a possible rat

model of eclamptic reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by lipopolysaccharide and pentylenetetrazol: A preliminary study. *Cytokine.* 2020; 135: 155212. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155212

Сведения об авторах

Таскина Елизавета Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: taskins@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6223-8888>

Цыбиков Намжил Намзатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: thybikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0975-2351>

Кибалина Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, директор НИИ Молекулярной медицины, заведующий кафедрой нормальной физиологии имени профессора Б.И. Кузника, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: physiology_chgma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4390-183X>

Мудров Виктор Андреевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России; e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Давыдов Сергей Олегович – доктор медицинских наук, Заслуженный врач РФ, профессор кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: davydov-so@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6690-7391>

Information about the authors

Elizaveta S. Taskina – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Ophthalmology, Chita State Medical Academy; e-mail: taskins@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6223-8888>

Namzhil N. Tsybikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy; e-mail: thybikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0975-2351>

Irina V. Kibalina – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Director of the Research Institute of Molecular Medicine, Head of the Department of Normal Physiology named after Professor B.I. Kuznik, Chita State Medical Academy; e-mail: physiology_chgma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4390-183X>

Viktor A. Mudrov – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics and Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy; e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Sergey O. Davydov – Dr. Sc. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy; e-mail: davydov-so@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6690-7391>

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

КОМПАУНД-ГЕТЕРОЗИГОТНОСТЬ КАК ПРИЧИНА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТРУДНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Лобанов М.Е.¹,
Гуменюк О.И.¹,
Черненко Ю.В.¹,
Грознова О.С.^{2,3},
Афаунова З.Г.¹,
Полякова П.Д.¹,
Суханова М.А.¹,
Капьев Р.А.¹,
Шемирзов Д.Н.¹,
Шипилова Л.М.¹

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112., Россия)

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1а, Россия)

³ ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (125412, Москва, ул. Талдомская, дом 2, г. Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Гуменюк Ольга Игоревна
e-mail: saroshum@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. До 40 % пациентов с подозрением на моногенные заболевания не получают окончательного диагноза при использовании панельных и экзомных методов, особенно в случаях компаунд-гетерозиготности, когда один из вариантов остаётся нераспознанным.

Цель исследования. Изучить молекулярно-генетические и клинические особенности компаунд-гетерозиготных состояний у детей с наследственными заболеваниями и оценить эффективность полногеномного секвенирования (WGS) в их диагностике.

Материалы и методы. Проспективное обсервационное исследование проведено в 2023–2025 гг. Включены 7 пациентов (до 18 лет) с подозрением на наследственные заболевания, у которых при предыдущих методах выявлялся только один патогенный вариант. Всем пациентам выполнено WGS с последующим биоинформатическим анализом и интерпретацией вариантов по протоколам ACMG-AMP (2015). Медицинское вмешательство не проводилось. Основной исход — верификация компаунд-гетерозиготных мутаций и их фенотипическая интерпретация. Полногеномное секвенирование выполнено при поддержке Благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни».

Результаты. У всех пациентов выявлены компаунд-гетерозиготные мутации (всего 14 вариантов в 7 генах: PAH, GALT, DNAH5, CHRNA3, SLC26A2, LAMA2, IDUA). Ранее не описаны 50 % мутаций. У 5 пациентов выявлены варианты неопределённого клинического значения (VUS), сопровождающиеся характерной клинической картиной. Использование WGS позволило подтвердить диагноз, уточнить генотип, скорректировать тактику наблюдения и повысить диагностическую точность. Нежелательных явлений не зафиксировано.

Заключение. Полногеномное секвенирование показало высокую диагностическую значимость при компаунд-гетерозиготных состояниях, особенно в случаях, когда стандартные методы не выявляют второй мутации. Выявление ранее неописанных вариантов и VUS, сопряжённых с клиническим фенотипом, подчёркивает необходимость интеграции WGS в рутинную педиатрическую практику.

Ключевые слова: компаунд-гетерозиготность, полногеномное секвенирование, WGS, VUS, педиатрия

Статья поступила: 03.07.2025
Статья принята: 02.02.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Лобанов М.Е., Гуменюк О.И., Черненко Ю.В., Грознова О.С., Афаунова З.Г., Полякова П.Д., Суханова М.А., Капьев Р.А., Шемирзов Д.Н., Шипилова Л.М. Компаунд-гетерозиготность как причина диагностических трудностей у пациентов с наследственными заболеваниями. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 63-72. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.6

COMPOUND HETEROZYGOSITY AS A CAUSE OF DIAGNOSTIC DIFFICULTIES IN PATIENTS WITH HEREDITARY DISEASES

Lobanov M.E.¹,
Gumenyuk O.I.¹,
Chernenkov Yu.V.¹,
Groznova O.S.^{2,3},
Polyakova P.D.¹
Sukhanova M. A.¹,
Kapyov R.A.¹,
Shemirzov D.N.¹,
Shipilova L.M.¹

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University), (Bolshaya Kazachya str., 112, Volga Federal District, Saratov 410012, Russian Federation)

² Pirogov Russian National Research Medical University (Ostrovitianova Str., 1/6, Moscow 117513, Russian Federation)

³ Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Taldomskaya str., 2, Moscow 125412, Russian Federation)

Corresponding author:
Olga I. Gumenyuk,
e-mail: saroshum@mail.ru

RESUME

Background. Up to 40 % of patients with suspected monogenic disorders remain undiagnosed when using targeted gene panels or exome sequencing, particularly in cases of compound heterozygosity where one pathogenic variant goes undetected. **The aim.** To investigate the molecular and clinical features of compound heterozygous conditions in children with suspected inherited diseases and to evaluate the diagnostic utility of whole genome sequencing (WGS).

Materials and methods. A prospective observational study was conducted between 2023 and 2025. The study included 7 pediatric patients (under 18 years old) with suspected genetic disorders in whom previous genetic testing identified only a single pathogenic variant. All patients underwent WGS followed by bioinformatic analysis and variant interpretation according to ACMG-AMP (2015) guidelines. No medical interventions were performed. The primary endpoint was the identification and phenotypic correlation of compound heterozygous mutations.

Results. Compound heterozygous mutations were identified in all patients, totaling 14 variants across 7 genes (PAH, GALT, DNAH5, CHRNA3, SLC26A2, LAMA2, IDUA). Fifty percent of the variants had not been previously reported. Five patients had variants of uncertain significance (VUS) that followed by syndromic clinical presentations. WGS enabled confirmation of the diagnosis, refinement of the genotypic profile, adjustment of clinical management strategies, and improved diagnostic precision. No adverse events related to diagnostic procedures were observed.

Conclusion. Whole genome sequencing demonstrated high diagnostic value in identifying compound heterozygous mutations, especially in cases where standard methods failed to detect the second variant. The detection of previously unreported mutations and clinically correlated VUS highlights the necessity of integrating WGS into routine pediatric genetic diagnostics.

Keywords: compound heterozygosity, whole genome sequencing, WGS, VUS, pediatrics

Received: 03.07.2025
Accepted: 02.02.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Lobanov M.E., Gumenyuk O.I., Chernenkov Yu.V., Groznova O.S., Polyakova P.D., Sukhanova M. A., Kapyov R.A., Shemirzov D.N., Shipilova L.M. Compound heterozygosity as a cause of diagnostic difficulties in patients with hereditary diseases. *Acta bio-medica scientifica*. 2026; 11(1): 63-72. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.6

ОБОСНОВАНИЕ

В начале XX века принципы наследования Менделя казались исчерпывающими. Однако развитие молекулярной биологии показало, что механизмы передачи наследственных заболеваний куда более многогранны и тонки, особенно в случае рецессивных состояний, обусловленных компаунд-гетерозиготными мутациями, когда два различных варианта одного и того же гена унаследованы от разных родителей [1]. Подобные случаи долгое время оставались «невидимками» молекулярной диагностики, ускользая от внимания врачей, особенно при использовании таргетных панелей, нацеленных на выявление одиночных, заранее известных патогенных изменений [2-5]. Компаунд-гетерозиготные комбинации могут включать один вариант, изменяющий аминокислотную последовательность белка, и другой — затрагивающий механизмы сплайсинга, регуляции транскрипции или посттрансляционных модификаций, формируя сложный, атипичный фенотип, не укладывающийся в каноническое описание синдрома [6, 7]. При этом каждая из точечных мутаций в изоляции может считаться доброкачественной [2], однако в совокупности они формируют патологический эффект — особенно у детей, где фенотип может быть мозаичным, а клиническая картина — неспецифичной [8]. По данным систематических обзоров, до 40 % пациентов с предполагаемыми моногенными заболеваниями не получают окончательного диагноза при использовании только панельных или экзомных методов [9, 10]. В условиях отсутствия полной молекулярной картины такие пациенты часто сталкиваются с диагностической одиссеей, включающей множественные визиты к специалистам, неверные диагнозы и отсроченное начало лечения, что влечет за собой существенные социальные и экономические последствия — от удорожания медицинской помощи до хронической психоэмоциональной нагрузки на семьи [11-14]. Компаунд-гетерозиготные состояния создают значительные трудности для молекулярной диагностики. Это связано с тем, что стандартные диагностические подходы, в частности экзомное секвенирование и панельное тестирование, в первую очередь нацелены на анализ кодирующих участков генов (экзонов). В результате могут не обнаруживаться патогенные варианты, локализованные в интронных областях, регуляторных элементах или сайтах сплайсинга. Существенная часть патологических изменений расположена за пределами зон, стандартно охватываемых экзомным секвенированием, приводя к их систематическому пропуску при использовании данного метода [15]. Наиболее показательными в данном контексте являются случаи фенилкетонурии: несмотря на высокую эффективность неонатального скрининга в выявлении биохимических признаков этого заболевания (гиперфенилаланинемии, соответственно), последующее целевое генетическое тестирование не всегда позволяет идентифицировать оба патологических аллеля [16], трактуя необходимость применения более совершенных и полных методов исследования

для окончательной верификации диагноза и характеристики всего спектра мутаций. В этой связи, полногеномное секвенирование (WGS) становится незаменимым инструментом, способным обеспечить наиболее полное покрытие генома: от экзонов до интронов, регуляторных элементов и сложных структурных участков [17, 18]. Принципиальное преимущество WGS — это возможность установления фазы расположения вариантов (цис/транс) путём анализа образцов родителей, что критически важно для верификации компаунд-гетерозиготности [19, 20]. Согласно данным UK Biobank, потенциально патогенные компаунд-гетерозиготные состояния выявлены у 6,5 % из более чем 175 000 обследованных взрослых [21]. Однако в педиатрической популяции с подозрением на редкие наследственные заболевания доля таких случаев может быть значительно выше — особенно у пациентов с врождёнными пороками, системными нарушениями и тяжёлыми формами задержки развития [22, 23]. В отечественной клинической практике диагностические возможности WGS пока ограничены, а интерпретация фазовых соотношений вариантов и клинических значений сочетаний мутаций остаётся методологически сложной. Особое внимание заслуживают варианты неопределённого клинического значения (VUS). Даже если только один из двух вариантов классифицирован как патогенный, второй — потенциально VUS — может быть ключом к формированию клинической картины, требуя интеграции углублённых *in silico* методов, курации литературы, фенотипической корреляции и, при возможности, функциональной валидации [5]. Исследование компаунд-гетерозиготных состояний у детей с подозрением на наследственные заболевания имеет не только теоретическое значение, но и высокую практическую значимость: оно позволяет сокращать диагностические задержки, избегать ненужных обследований, оптимизировать маршрутизацию и подходы к терапии. Это направление заслуживает отдельного внимания как с научной, так и с клинко-диагностической точки зрения.

ЦЕЛЬ

Изучить молекулярно-генетические и клинические особенности компаунд-гетерозиготных состояний у детей с наследственными заболеваниями и оценить эффективность полногеномного секвенирования в их диагностике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее проспективное исследование наблюдения проводилось в период с 2023 по 2025 год. За этот период была сформирована общая когорта из 120 педиатрических пациентов с подозрением на наследственную патологию, которым по направлению клиники было проведено полногеномное секвенирование (WGS) в рамках решения различных диагностических

задач (отсутствие каких-либо находок при предыдущем тестировании, поиск структурных вариантов и т.д.). Для углубленного анализа, соответствующего цели данного исследования, из этой общей когорты была сформирована целевая подгруппа из 7 пациентов. Критерием отбора послужило наличие подозрения именно на компаунд-гетерозиготность, основанное на следующих признаках: при предыдущем генетическом тестировании (панели генов или экзомное секвенирование) был выявлен ровно один гетерозиготный патогенный вариант; этот вариант был обнаружен в гене, ассоциированном с аутосомно-рецессивным заболеванием, полностью или частично соответствующем клиническому фенотипу пациента. Основной задачей являлось выявление компаунд-гетерозиготных состояний у пациентов, у которых при стандартных генетических обследованиях, включая панельные анализы и экзомное секвенирование, не была обнаружена вторая патологическая мутация. Исследование носило инициативный характер и было направлено на уточнение молекулярно-генетического статуса таких пациентов.

Критерии включения: возраст до 18 лет; подозрение на наследственное заболевание с характерными клиническими признаками, включая яркий фенотип и признаки дизэмбриогенеза; положительные результаты ферментодиагностики (при наличии); выявление при предыдущих генетических обследованиях только одного патогенного варианта в гене, связанном с клинической картиной пациента; а также наличие письменного информированного согласия законных представителей пациентов. **Критерии исключения:** отказ от участия в исследовании, тяжёлые сопутствующие заболевания, затрудняющие проведение молекулярно-генетического обследования, и невозможность получения информированного согласия.

Пациенты включались в исследование в период с 2023 по 2025 год. Исследование имело кросс-секционный характер, период наблюдения и промежуточные оценки не проводились. Основным исходом исследования было выявление и валидация компаунд-гетерозиготных мутаций у детей с подозрением на наследственные заболевания. Дополнительными исходами стали описание клинических проявлений и фенотипических особенностей пациентов, определение возможных корреляций между генотипом и клиническим фенотипом, а также оценка диагностической значимости применения полногеномного секвенирования в выявлении ранее нераспознанных мутаций. Исследование носило обсервационный характер, медицинские вмешательства не проводились. После выявления генетических вариантов пациенты продолжали наблюдаться врачом-генетиком и при необходимости направлялись в специализированные федеральные центры. Подгрупповой анализ не проводился ввиду ограниченного размера выборки. Генетический анализ выполнялся с использованием специализированных лабораторных систем секвенирования и биоинформатического программного обеспечения.

Интерпретация вариантов осуществлялась в соответствии со стандартизированными протоколами ACMG-AMP (2015) с интеграцией данных из международных баз данных, таких как ClinVar и gnomAD. Для оценки патогенности выявленных вариантов проводился комплексный *in silico* анализ с применением инструментов REVEL, CADD, PolyPhen-2, PrimateAI и других, что позволило уточнить клиническое значение выявленных вариантов, включая варианты неопределённого клинического значения (VUS). Размер выборки формировался на основании доступных пациентов, классический статистический анализ не проводился, а данные анализировались преимущественно описательно и биоинформатически. Все процедуры исследования соответствовали международным этическим стандартам, получено письменное информированное согласие законных представителей пациентов на участие в исследовании и проведение молекулярно-генетического анализа (протокол экспертной комиссии № 7/2024 от 25.09. 2023 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты. В общей выборке выявлено 14 мутаций в 7 генах, ассоциированных с различными наследственными патологиями: фенилкетонурия, галактоземия, первичная цилиарная дискинезия, автономная дисфункция мочевого пузыря с урогенитальными аномалиями, ахондрогенез типа 1B, врожденная мышечная дистрофия с дефицитом мерозина и мукополисахаридоз типа 1. При этом 50 % мутаций ($n = 7$) являются ранее неописанными, что указывает на расширение спектра известных вариантов, потенциально значимых для диагностики этих заболеваний. Классификация по ACMG-AMP 2015 показала, что большинство выявленных мутаций — патогенные (57 %, $n = 8$), один вариант — вероятно патогенный, а значительная часть (36 %, $n = 5$) — варианты неопределённого клинического значения. Пациенты с фенилкетонурией и галактоземией были диагностированы в рамках неонатального скрининга, однако стандартные методы выявляли лишь один из патогенных вариантов. Вторым патологическим вариантом, выявленный исключительно с помощью WGS, позволил уточнить диагноз и объяснить клиническую вариабельность проявлений. Аналогичная ситуация отмечена у пациентов с патогенными вариантами в генах *LAMA2* и *SLC26A2*, где экзомное секвенирование не дало полной картины, а WGS выявил критически важные мутации, ранее оставшиеся «невидимками». Интересно, что у пациентов с вариантами VUS наблюдалась клиническая картина, типичная для соответствующего генетического синдрома, что указывает на возможную патогенность этих вариантов в контексте компаунд-гетерозиготности. Это подтверждает необходимость интеграции молекулярных и клинических данных, а также важность функционального и биоинформационного анализа для верификации таких вариантов. Основные мутации,

их классификация по ACMG-AMP 2015 представлены в таблице № 1.

При наличии вариантов неопределенного значения (VUS) у пациентов развивалась клиническая картина характерная для данного генетического синдрома (табл. 2).

Дополнительные результаты. У всех пациентов выявление второго варианта позволило не только уточнить генетический диагноз, но и оптимизировать план дальнейшего наблюдения и лечения. В частности, знание точного генотипа дало возможность прогнозировать течение заболевания, выявить риски осложнений и скорректировать терапевтические стратегии. Данные результаты демонстрируют высокую диагностическую и клиническую значимость применения WGS в педиатрической генетике.

Нежелательные явления. В ходе исследования медицинские вмешательства не проводились, нежелательных явлений, связанных с диагностическими процедурами, не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основных результатов. Проведённое исследование продемонстрировало высокую диагностическую эффективность полногеномного секвенирования в выявлении компаунд-гетерозиготных мутаций у детей с подозрением на аутосомно-рецессивные наследственные заболевания, когда стандартные методы (панельное и экзомное секвенирование) обнаруживали лишь один патологический аллель. В нашем исследовании полногеномное секвенирование позволило выявить второй патогенный вариант у 100 % пациентов (7/7), у которых стандартные методы смогли идентифицировать лишь один аллель, что подчеркивает высокую эффективность WGS для решения данной диагностической задачи. Использование WGS позволило обнаружить второй вариант у всех пациентов, что обеспечило уточнение молекулярно-генетического диагноза и последующую корреляцию с клиническим фенотипом. Особое внимание уделено выявлению ранее

ТАБЛИЦА 1

ОСНОВНЫЕ МУТАЦИИ (ЗИГОТНОСТЬ: КОМПАУНД-ГЕТЕРОЗИГОТА), ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ACMG

TABLE 1

MAJOR MUTATIONS (ZYGOSITY: COMPOUND-HETEROZYGOTE), CLASSIFICATION ACCORDING TO ACMG

Пациент №	Ген	Мутация	Тип мутации	Статус мутации	Классификация (ACMG-AMP 2015)
1	PAH	c.688G>A (p.Val230Ile)	missense	Не описана ранее	Pathogenic
	PAH	c.754C>T (p.Arg252Trp)	missense	Описана	Pathogenic
2	GALT	c.563A>G (p.Gln188Arg)	missense	Описана	Pathogenic
	GALT	c.947G>A (p.Trp316Ter)	stop gained	Описана	Pathogenic
3	DNAH5	c.10045T>C (p.Ser3349Pro)	missense	Не описана ранее	VUS
	DNAH5	c.6268C>T (p.Arg2090Trp)	missense	Описана	VUS
4	CHRNA3	c.202A>G (p.Ser447Asn)	missense	Не описана ранее	VUS
	CHRNA3	c.1340G>A (p.Ser447Asn)	missense	Не описана ранее	VUS
5	SLC26A2	c.1957T>A (p.Cys653Ser)	missense	Описана	Pathogenic
	SLC26A2	c.-26+2T>C (-)	non coding splice-site variant	Описана	Pathogenic
6	LAMA2	c.7536del (p.Asp2513IlefsTer34)	frameshift	Не описана	Pathogenic
	LAMA2	c.3833G>T (p.Gly1278Val)	missense	Не описана	Likely pathogenic
7	IDUA	c.1688A>C (p.Gln563Pro)	missense	Не описана	VUS
	IDUA	c.1205G>A (p.Trp402Term)	nonsense	Описана	Pathogenic

неописанных мутаций и вариантов неопределённого клинического значения (VUS), клиническая значимость которых требует дальнейших исследований.

Обсуждение основных результатов. Наши данные подтверждают, что традиционные методы молекулярной диагностики могут упускать ключевые

ТАБЛИЦА 2

ОСНОВНЫЕ ГЕНЫ И МУТАЦИИ, ВЫЯВЛЕННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ И ИХ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

TABLE 2

MAJOR GENES AND MUTATIONS, IDENTIFIED GENETIC SYNDROMES AND CLINICAL PRESENTATION

Пациент №	Ген/Мутация	Синдром (OMIM)	Клиническая картина
1	PAH / c.688G>A (p.Val230Ile) PAH / c.754C>T (p.Arg252Trp)	Фенилкетонурия (261600)	- Гиперфенилаланинемия в динамике от 1,8 до 3,7 мг/дл (норма до 2 мг/дл). - Задержка психо-речевого развития. - Ожирение I степени.
2	GALT / c.563A>G (p.Gln188Arg) GALT / c.947G>A (p.Trp316Ter)	Галактоземия (230400)	- Задержка моторного развития. - Нарушения мышечного тонуса. - Галактоза 77,7 мг/дл (норма до 7,2 мг/дл). - ЭЭГ: во время сна периодические островолновые изменения в левой лобно-височной области, низким индексом.
3	DNAH5 / c.10045T>C (p.Ser3349Pro) DNAH5 / c.6268C>T (p.Arg2090Trp)	Первичная цилиарная дискинезия, тип 3 (608644)	- Частые бронхиты и риниты, синуситы, приступообразный кашель. - ЭКГ: декстрокардия.
4	CHRNA3 / c.202A>G (p.Ser447Asn) CHRNA3 / c.1340G>A (p.Ser447Asn)	Автономная дисфункция мочевого пузыря с нарушением зрачкового рефлекса и вторичными врожденными аномалиями почек и урогенитальной системы (191800)	- Множественные врожденные пороки развития: двухсторонний гидронефроз, атрезия влагалища с гидрокольпосом. - ЭХО-КГ: мелкий мышечный ДМЖП.
5	SLC26A2 / c.1957T>A (p.Cys653Ser) SLC26A2 / c.-26+2T>C (-)	Ахондрогенез, тип 1b (600972)	- Боль в коленных, тазобедренных, локтевых суставах, особенно при физической нагрузке, ходьбе. Частая выраженная боль в шейном отделе позвоночника - Абдоминальный синдром. - МРТ суставов: структурные изменения связок коленных суставов, киста Бейкера справа, дисплазия левого коленного сустава, признаки хондродисплазии, признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, экструзия головок бедренных костей. - Плечевые суставы: теносиновит.
6	LAMA2 / c.7536del (p.Asp2513IlefsTer34) LAMA2 / c.3833G>T (p.Gly1278Val)	Врожденная мышечная дистрофия, с дефицитом или частичным дефицитом мерозина (607855)	- Ходьба на пальцах стоп, деформация стоп, непереносимость физических нагрузок, утренняя скованность в нижних конечностях, боли в нижних конечностях по утрам, снижение остроты зрения. Не может бегать. Приседание с опорой на носочки. Из положения сидя поднимается при помощи миопатических приемов. - Мышечная гипотония 4 балла (слабость кистей: трудности при удерживании посуды, портфеля). - Псевдогипертрофия голени. - Крыловидные лопатки.
7	IDUA / c.1688A>C (p.Gln563Pro) IDUA / c.1205G>A (p.Trp402Term)	Мукополисахаридоз, тип 1 (252800)	- Огрубление черт лица. Задержка физического развития, диспропорциональность телосложения, быстрая утомляемость при ходьбе. - ЭХО-КГ: недостаточность митрального клапана III степени, миксоматозная дегенерация митрального клапана с умеренной митральной недостаточностью. - Первая энзимодиагностика: резкое снижение активности альфа-L-идуронидазы до 0,01 (норма 1–25 мкМ/л/ч). УЗИ ОБП: увеличение печени (+3,5 см от края реберной дуги). - Воронкообразная грудная клетка, пупочная грыжа, деформация кистей по типу «когтистая кисть», деформация суставов нижних конечностей.

мутации, особенно когда речь идёт о сложных генетических состояниях, таких как компаунд-гетерозиготность. WGS, покрывая не только экзоны, но и интроны, регуляторные участки и сплайсинговые сайты, обеспечивает полноту анализа и возможность выявления вариантов, влияющих на экспрессию и структуру белка, что критически важно для точной диагностики и понимания патогенеза заболеваний. Наличие ранее не описанных мутаций в 50 % случаев подчеркивает недостаточную полноту текущих генетических баз данных и необходимость постоянного расширения и курации информации о генетических вариантах. В то же время, обнаружение вариантов неопределённого значения, сопровождающихся характерной клинической картиной, акцентирует внимание на сложностях интерпретации данных и важности комплексного подхода, включающего клиническую, биоинформатическую и функциональную оценку. Результаты демонстрируют, что в клинической практике не всегда достаточно ориентироваться только на жёсткие критерии ACMG, особенно в случаях компаунд-гетерозиготных состояний, где эффект двух мутаций может быть синергическим или комплементарным.

Дополнительно важно подчеркнуть, что описанные случаи представляют собой классический пример так называемой «диагностической одиссеи». Все пациенты, включая детей с фенилкетонурией и галактоземией, проходили стандартные этапы неонатального скрининга и последующих таргетных исследований, которые позволяли выявить только один патогенный вариант. Проблема заключалась не в качестве рутинного скрининга, а в методологических ограничениях: экзомное секвенирование и таргетные панели не обеспечивают равномерного покрытия глубоких интронных областей, регуляторных участков и некоторых сплайсинговых сайтов, где и «прятались» вторые мутации.

Наши результаты наглядно демонстрируют два сценария таких ограничений. Во-первых, это варианты в некодирующих регионах, принципиально недоступные для WES, как в случае со сплайс-сайт мутацией с.-26+2T>C в гене *SLC26A2* у пациента 5. Во-вторых, это варианты в экзонах, которые могут ускользать из-за технических артефактов WES, таких как неравномерное покрытие определенных участков генома или ошибки биоинформатического анализа. Обе мутации у пациента 6 в гене *LAMA2*, хотя и находятся в экзонах, ранее не были выявлены, что, вероятно, иллюстрирует именно эту проблему. В наших наблюдениях таргетное секвенирование кодирующих областей не позволило бы идентифицировать эти варианты, тогда как полногеномное секвенирование охватило весь геном и дало возможность определить фазы мутаций и установить их патогенное взаимодействие.

Отказ от слишком консервативной интерпретации и интеграция клинических данных позволяют повысить диагностическую точность и избежать «диагностической стагнации». Особое значение приобретает применение новых методов, таких как *in silico*

моделирование структуры белков, анализ сплайсинга и машинное обучение, которые помогают прогнозировать патогенность и механизмы действия мутаций, особенно VUS. В этом контексте участие в национальных и международных реестрах генетических данных становится ключевым для накопления опыта и улучшения интерпретации. Педиатрическая популяция требует особенно внимательного подхода, так как ранняя и точная диагностика позволяет своевременно начать терапию, оптимизировать наблюдение, проводить пренатальное и семейное консультирование, а также снижать бремя заболевания на пациентов и их семьи. Наше исследование подтверждает, что WGS должна рассматриваться как предпочтительный метод в сложных диагностических случаях, особенно при выявлении только одного патологического варианта традиционными методами.

Сопоставление наших наблюдений с данными отечественных и зарубежных коллег подтверждает выявленные тенденции. Так, Barbitoff и соавт. (2020) на материале российских клиник показали, что при использовании WGS, значительная часть патогенных вариантов располагается вне традиционно секвенируемых экзонных областей; именно глубокие интронные и регуляторные изменения нередко ускользают от таргетных панелей и экзомного анализа [15]. Похожие выводы приводят Wu и соавт. (2020): использование WGS позволяет выявлять патогенные варианты вне традиционно секвенируемых экзонных областей, часто ускользающие от WES и таргетных панелей, а раннее применение WGS сокращает «диагностическую одиссею» у детей с редкими наследственными заболеваниями [24]. Аналогичные данные представлены у Wigby и соавт. (2024), где подчеркивается, что своевременное использование WGS особенно важно в условиях появления целенаправленных терапий, подтверждая его ценность как первого диагностического теста для редких заболеваний [25]. Российские авторы подчеркивают стратегическую значимость геномных технологий: в обзоре Самсоновой и соавт. (2023) отмечается, что формирование национальной системы геномной медицины создаёт инфраструктуру для интеграции и анализа геномных данных, обеспечивая возможности для персонализированного подхода к диагностике и лечению пациентов, включая применение полногеномного секвенирования (WGS) [26]. Эти данные перекликаются с нашими результатами и усиливают вывод о том, что полногеномное секвенирование является оптимальным методом для пациентов, у которых стандартные панели и экзомный анализ не выявляют вторую патогенную мутацию.

Ограничения исследования. Несмотря на значимые результаты, исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, ограниченный размер выборки ($n = 7$) снижает статистическую мощность и не позволяет проводить обширный подгрупповой анализ или делать широкие обобщения. Отсутствие данных по долгосрочному клиническому наблюдению и динамике заболевания не позволяет оценить влияние выявленных

мутаций на прогноз и эффективность терапии. Дополнительным ограничением является использование только стандартных биоинформатических инструментов без применения комплексных многоомных подходов, что могло бы расширить понимание молекулярных механизмов заболевания. Кроме того, результаты получены в одной клинической базе, что может влиять на генетическую гетерогенность выборки. Наконец, интерпретация данных зависит от доступных на момент исследования баз данных и знаний, что требует постоянного обновления и пересмотра данных по мере появления новых сведений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До 40 % пациентов с подозрением на моногенные заболевания не получают окончательного диагноза при использовании лишь панельных или экзомных методов. Одним из ключевых нерешённых аспектов остаётся недостаточная выявляемость компаунд-гетерозиготных мутаций, особенно при наличии вариантов неопределённого значения и отсутствии информации о фазовом расположении аллелей. Проведённое исследование подтвердило диагностическую значимость полногеномного секвенирования для пациентов, у которых традиционные методы (панельное или экзомное секвенирование) выявили только один патологический аллель. Метод продемонстрировал 100 % эффективность в идентификации вторых патогенных вариантов, которые оставались нераспознанными из-за их расположения вне экзонных областей (интроны, сайты сплайсинга) или из-за технических ограничений покрытия и анализа стандартных подходов. Во всех случаях была установлена компаунд-гетерозиготность, причём 50 % мутаций оказались ранее неописанными, а у трети пациентов VUS сопровождался характерным фенотипом. Эти данные подчёркивают необходимость комплексной интерпретации, сочетающей молекулярный, биоинформатический и клинический анализ, и показывают, что в случае компаунд-гетерозиготности даже вариант, классифицируемый как VUS, может иметь критическое клиническое значение. Результаты исследования демонстрируют, что WGS позволяет не только уточнять диагноз, но и персонализировать тактику наблюдения и генетического консультирования. Данные, полученные в исследовании, свидетельствуют в пользу применения WGS в качестве следующего шага диагностики для пациентов с подозрением на моногенное заболевание и одним выявленным патогенным вариантом. Полногеномное секвенирование даёт возможность сделать видимым то, что долго оставалось в диагностической тени, и превращает молекулярную неопределённость в осмысленную клиническую реальность.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. «Компаунд-гетерозигота» [Электронный ресурс] Генокарта. [Kompaund-geterozigota [Electronic resource]. Genokarta. (In Russ.)]. URL: <https://www.genokarta.ru/term/Kompaund-geterozigota>. [Date of access: Mar 07, 2025].
2. Cooper DN, Krawczak M, Polychronakos C, Tyler-Smith C, Kehrer-Sawatzki H. Where genotype is not predictive of phenotype: towards an understanding of the molecular basis of reduced penetrance in human inherited disease. *Human genetics*. 2013; 132: 1077-1130. doi: 10.1007/s00439-013-1331-2
3. Saudi Mendeliome Group. Comprehensive gene panels provide advantages over clinical exome sequencing for Mendelian diseases. *Genome biology*. 2015; 16: 1-14. doi: 10.1186/s13059-015-0693-2
4. Yu ACS, Yim AKY, Chan AYY, Yuen LY, Au WC, et al. A targeted gene panel that covers coding, non-coding and short tandem repeat regions improves the diagnosis of patients with neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neuroscience*. 2019; 13: 1324. doi: 10.3389/fnins.2019.01324
5. Yu H, Zhang R, Peng D, Yan D, Gu Y, et al. Targeted gene panel provides advantages over whole-exome sequencing for diagnosing obesity and diabetes mellitus. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2023; 15(6): mjad040. doi: 10.1093/jmcb/mjad040
6. Udupa P, Ghosh DK. Implementation of Exome Sequencing to Identify Rare Genetic Diseases. Reverse Engineering of Regulatory Networks. *Methods in molecular biology*. 2024; (2719): 79-98. doi: 10.1007/978-1-0716-3461-5_5
7. Pelin K, Sagath L, Lehtonen J, Kiiski K, Tynnenen O, et al. Novel compound heterozygous splice-site variants in TPM3 revealed by RNA sequencing in a patient with an unusual form of nemaline myopathy: A case report. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2023; 10(5): 977-984. doi: 10.3233/JND-230026
8. King DA, Jones WD, Crow YJ, Dominiczak AF, Foster NA, et al. Mosaic structural variation in children with developmental disorders. *Human molecular genetics*. 2015; 24(10): 2733-2745. doi: 10.1093/hmg/ddv033
9. Nurchis MC, Altamura G, Riccardi MT, Radio FC, Chillemi G, et al. Whole genome sequencing diagnostic yield for paediatric patients with suspected genetic disorders: systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *Archives of Public Health*. 2023; 81(1): 93. doi: 10.1186/s13690-023-01112-4
10. Wiener EK, Buchanan J, Krause A, Lombard Z. Retrospective file review shows limited genetic services fail most patients – an argument for the implementation of exome sequencing as a first-tier test in resource-constrained settings. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2023; 18(1): 81. doi: 10.1186/s13023-023-02642-4
11. Strasser S, McDonald IR, Uveges MK, Hesse-Biber S, Keels J, et al. Psychosocial Factors Involved in Genetic Testing for Rare Diseases: A Scoping Review. *Genes*. 2025; 16(6): 614. doi: 10.3390/genes16060614

12. Bauskis A, Strange C, Molster C, Fisher C. The diagnostic odyssey: insights from parents of children living with an undiagnosed condition. *Orphanet journal of rare diseases*. 2022; 17(1):233. doi: 10.1186/s13023-022-02358-x
13. Glaubitz R, Heinrich L, Tesch F, Seifert M, Reber KC, et al. The cost of the diagnostic odyssey of patients with suspected rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2025; 20(1): 1-11. doi: 10.1186/s13023-025-03751-y
14. Willmen L, Völkel L, Willmen T, Deckersbach T, Geyer S, Wagner AD. The economic burden of diagnostic uncertainty on rare disease patients. *BMC Health Services Research*. 2024; 24(1): 1388. doi: 10.1186/s12913-024-11763-w
15. Barbitoff YuA, Polev DE, Glotov AS, Serebryakova EA, Shcherbakova IV, et al. Systematic dissection of biases in whole-exome and whole-genome sequencing reveals major determinants of coding sequence coverage. *Scientific Reports*. 2020; 10(1): 2057. doi: 10.1038/s41598-020-59026-y
16. Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Burlina A, Burton BK, et al. The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria. *The American Journal of Human Genetics*. 2020; 107(2): 234-250. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.06.006
17. Fauvert D, Brun-Heath I, Lia-Baldini AS, Bellazi L, Taillandier A, et al. Mild forms of hypophosphatasia mostly result from dominant negative effect of severe alleles or from compound heterozygosity for severe and moderate alleles. *BMC medical genetics*. 2009; 10: 1-8. doi: 10.1186/1471-2350-10-51
18. Van Dijk FS, Hamel BC, Hilhorst-Hofstee Y, Mulder BJM, Timmermans J, et al. Compound-heterozygous Marfan syndrome. *European journal of medical genetics*. 2009; 52(1): 1-5. doi: 10.1016/j.ejmg.2008.11.004
19. Miller DB, Piccolo SR. trioPhaser: using Mendelian inheritance logic to improve genomic phasing of trios. *BMC bioinformatics*. 2021; 22: 1-8. doi: 10.1186/s12859-021-04470-4
20. Cradic KW, Murphy SJ, Drucker TM, Sikkink RA, Eberhardt NL, et al. A simple method for gene phasing using mate pair sequencing. *BMC medical genetics*. 2014; 15: 1-8. doi: 10.1186/1471-2350-15-19
21. Lassen FH, Venkatesh SS, Baya N, Hill B, Zhou W, et al. Exome-wide evidence of compound heterozygous effects across common phenotypes in the UK Biobank. *Cell genomics*. 2024; 4(7): 100602. doi: 10.1016/j.xgen.2024.100602
22. Miller DB, Piccolo SR. A survey of compound heterozygous variants in pediatric cancers and structural birth defects. *Frontiers in Genetics*. 2021; 12: 640242. doi: 10.3389/fgene.2021.640242
23. Yan L, Cao J, Zhang Y, Liu Y, Zou J, et al. Prenatal diagnosis to identify compound heterozygous variants in PKDCC that causes rhizomelic limb shortening with dysmorphic features in a fetus from China. *BMC Medical Genomics*. 2023; 16(1): 190. doi: 10.1186/s12920-023-01631-7
24. Wu AC, McMahon P, Lu C. Ending the Diagnostic Odyssey-Is Whole-Genome Sequencing the Answer? *JAMA pediatrics*. 2020; 174(9): 821-822. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1522
25. Wigby KM, Brockman D, Costain G, Hale C, Taylor SL, et al. Evidence review and considerations for use of first line genome sequencing to diagnose rare genetic disorders. *NPJ Genomic Medicine*. 2024; 9(1): 15. doi: 10.1038/s41525-024-00396-x
26. Самсонова А.А., Канапин А.А., Черняева Е.Н., Абрамов И.С., Шипулин Г.А. Перспективы развития системы геномной медицины в России. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023; 3(3): 99-107. [Samsonova AA, Kanapin AA, Chernyaeva EN, Abramov IS, Shipulin GA. Genomic medicine in Russia: future perspectives. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2023; 3(3): 99-107. (In Russ.)]. doi: 10.18705/2782-38062023-3-3-99-107

Сведения об авторах

Лобанов Михаил Евгеньевич – врач-педиатр, ординатор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: misha lobanov2016@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1388-1842>

Гуменюк Ольга Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: saroshum@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5736-9624>

Черненко Юрий Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: chernenkov64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6896-7563>

Грознова Ольга Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: ogroznova@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7511-3240>

Афаунова Залина Гизовна – студентка педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: zalinaafaunova60@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-8621-1782>

Полякова Полина Денисовна – студентка педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени

В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: zalinaafaunova60@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-3738-8656>
Суханова Мария Александровна – студентка педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: zalinaafaunova60@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-5550-7297>
Капьев Радик Аббасович – студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: radikkapjovs@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-0149-3486>
Шемирзов Динур Нурдинович – студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: radikkapjovs@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-3717-1168>
Шипилова Любовь Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: lyubov0506@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8173-828X>

Information about the authors

Mikhail E. Lobanov – a pediatrician, resident of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); e-mail: mishalobanov2016@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1388-1842>
Olgia I. Gumeniuk – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); e-mail: saroshum@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5736-9624>
Yuri V. Chernenkov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); e-mail: chernenkov64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6896-7563>
Olgia S. Groznova – Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher of the Department of Pediatric Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University; chief researcher of the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: ogroznova@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7511-3240>
Zalina G. Afaunova – student of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); e-mail: zalinaafaunova60@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-8621-1782>
Polina D. Polyakova – student of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); e-mail: zalinaafaunova60@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-3738-8656>
Mariya A. Sukhanova – student of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); e-mail: zalinaafaunova60@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-5550-7297>
Radik A. Kapyev – student of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); e-mail: radikkapjovs@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-0149-3486>
Dinur N. Shemirzov – student of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); e-mail: radikkapjovs@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-3717-1168>
Lyubov M. Shipilova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); e-mail: lyubov0506@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8173-828X>

ЛЕКЦИИ LECTURES

СИНДРОМ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

Лелявин К.Б.¹,
Воробьев В.А.^{2, 3}

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, (450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Лелявин Кирилл Борисович,
e-mail: Lelyavink@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Статья представлена в формате лекционного материала. В лекции с современных позиций рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, факторов риска, клиники, диагностики и лечения синдрома гиперактивного мочевого пузыря (ГМП). Постоянно растущий объем исследований показывает, что ГМП представляет собой крайне сложный, длительно протекающий, прогрессирующий с возрастом клинический симптомокомплекс, имеющий схожую симптоматику с другими урологическими заболеваниями, включающий в себя императивные позывы на мочеиспускание, с ургентным недержанием мочи или без него, сопровождающийся учащением мочеиспускания (более 8 раз в сутки) в дневное и ночное время в отсутствие инфекционных и других явных поражений мочевого пузыря, способных вызвать перечисленные проявления. ГМП значительно ухудшает жизнь пациентов, негативно влияя на их эмоциональное состояние, социальные взаимодействия, сексуальную сферу и другие аспекты повседневной деятельности. Несмотря на то, что данная проблема одна из самых часто встречаемых в урологической практике, следует признать, что имеются трудности в объективной оценке симптомов, а лечение ГМП как у мужчин, так и у женщин остается сложной проблемой. Действующие стандарты клинической помощи при ГМП ставят перед врачами цель обеспечить высокое качество жизни пациентов и предусматривают три основных лечебных подхода (консервативное лечение без использования лекарств, фармакотерапия и инвазивные методы), и требуют участия врачей нескольких специальностей. Чтобы установить диагноз, уролог должен исключить все другие возможные причины, которые могут объяснить жалобы пациента. При постановке диагноза необходимо учитывать не только невозможность достижения стойкого снижения проявлений, но и наличие выраженных побочных эффектов, которые даже при достижении ремиссии могут вынудить больного отказаться от приема лекарственных препаратов. Если симптомы ГМП проявляются снова, что наблюдается у большинства пациентов, лечение осуществляется либо повторными курсами, либо в непрерывном режиме.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей, стрессовое недержание мочи, ургентное недержание мочи, гиперактивность детрузора, недержание мочи, М-холинолитики, агонисты β 3-адренорецепторов

Статья поступила: 11.02.2025
Статья принята: 10.02.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Лелявин К.Б., Воробьев В. Синдром гиперактивного мочевого пузыря. Клиническая лекция. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 73-90. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.7

OVERACTIVE BLADDER SYNDROME. CLINICAL LECTURE

**Lelyavin K.B.¹,
Vorobev V.A.^{2, 3}**

¹ Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education – Branch
of the Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian
Federation)

² Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str.1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

³ Bashkir State Medical University (Lenin
str., 3, Ufa 450008, Russian Federation)

Corresponding author:

Kirill B. Lelyavin,
e-mail: Lelyavink@rambler.ru

RESUME

The article is presented in the format of a lecture material. The lecture examines, from a modern perspective, the etiology, pathogenesis, risk factors, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of overactive bladder syndrome (OAB). The continuously growing body of research indicates that OAB is an extremely complex, chronic, and age-progressive clinical syndrome that shares similar symptoms with other urological conditions. It is characterized by urgency, with or without urgency urinary incontinence, increased urinary frequency (more than eight times per day), and nocturia, in the absence of infections or other apparent bladder pathologies that could explain these manifestations. OAB significantly worsens patients' quality of life by negatively affecting their emotional well-being, social interactions, sexual health, and other aspects of daily living. Despite the fact that this problem is one of the most common in urological practice, it should be recognized that there are difficulties in objectively assessing symptoms, and the treatment of GMP in both men and women remains a difficult problem. Current clinical care standards for OAB aim to ensure a high quality of life for patients and outline three main therapeutic approaches: conservative (non-pharmacological) treatment, pharmacotherapy, and invasive methods. These approaches require the involvement of specialists from multiple medical disciplines. To establish a diagnosis, the urologist must exclude all other potential causes that could explain the patient's symptoms. When diagnosing OAB, it is essential to consider not only the inability to achieve sustained remission of symptoms but also the presence of significant side effects, which may lead patients to discontinue medication even when remission is achieved. Since symptoms tend to reappear in most patients, treatment is administered either through repeated courses or on a continuous basis.

Key words: overactive bladder, neurogenic dysfunction of the lower urinary tract, stress incontinence, urge urinary incontinence, detrusor overactivity, urinary incontinence, M-cholinolytics, β 3-adrenergic receptor

Received: 11.02.2025
Accepted: 10.02.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Lelyavin K.B., Vorobev V.A. Overactive bladder syndrome. Clinical lecture. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 73-90. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.7

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) — один из самых часто встречаемых синдромов в мировой урологической практике и, тем не менее, концептуальные инструменты и методические подходы к его изучению пока разработаны в недостаточной степени. Из-за сложности определения основной причины развития ГМП у большинства пациентов его часто называют «идиопатическим».

В последние годы накопилось множество свидетельств, указывающих на теснейшую связь ГМП с различными патологическими состояниями, синдром тесно коррелирует с различными метаболическими нарушениями [1, 2], аффективными расстройствами психической сферы [1], эндокринными дисфункциями, в частности, с дефицитом половых гормонов [3]. Помимо этого, установлены значимые связи ГМП с микробиоценозом мочевыводящих путей [4], функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, а также субклиническими проявлениями дисфункции вегетативной нервной системы, переломами кости, нарушениями сна, заболеваниями сердечно-сосудистой системы и др. [5, 6]. Все они могут быть связаны с ГМП или иметь свою собственную специфическую патофизиологию, сопровождающуюся схожими проявлениями.

Данные, собранные в ходе международных исследований, подчеркивают масштаб проблемы: урологические нарушения не просто снижают качество жизни, но и являются фактором риска для других заболеваний, требующих длительного лечения. ГМП ухудшает здоровье на уровне, сопоставимом с другими серьезными хроническими заболеваниями, включая ревматоидный артрит и астму [7]. Для подавляющего большинства людей это хроническое заболевание несет за собой огромные финансовые затраты. Люди с ГМП часто отказываются от многих аспектов своего образа жизни, он приводит к негативным последствиям для здоровья, снижает производительность труда, усиливает тревожность и депрессию, а также связан с сексуальной дисфункцией, когнитивными нарушениями и социальными ограничениями [8].

Удивительно, но 54 % пациентов остаются без лечения, при этом у женщин проходит три года с момента появления первых симптомов ГМП до обращения к врачу [9]. По оценкам международных экспертов, только 19 % мужчин с ГМП получают лекарственную терапию по сравнению с 60 % мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [9]. Симптомы ГМП у мужчин потенциально недостаточно лечатся, а ДГПЖ диагностируется и лечится чаще, чем ГМП. Это может быть отчасти связано с недооценкой ГМП у мужчин, особенно с учетом более высокой распространенности ДГПЖ (более 50 % мужчин в возрасте 60 лет и старше страдают этим заболеванием), а также с непропорциональным использованием методов лечения ДГПЖ, когда преобладают симптомы накопления [10]. ГМП до 60 лет чаще встречается у женщин, а после 60 лет — у мужчин.

Более половины пациентов не удовлетворены лекарственной фармакотерапией, в частности приемом

антимускариновых препаратов и/или $\beta 3$ -агонистов, которые являются стандартом лечения пациентов с ГМП. Нередко эти препараты имеют ограниченную эффективность и/или плохо переносятся, что приводит к отсутствию приверженности к лечению и преждевременному прекращению приема лекарств [11]. В практической деятельности врачам приходится сталкиваться с необходимостью учитывать перечисленные сложности в достижении ремиссии заболевания, а также особенности личности пациента, которые могут быть некомплаентными.

Благодаря своим биологическим свойствам ботулинический нейропептид (внутридетрузорные инъекции) представляет вариант альтернативного лечения, являясь третьей линией терапии у пациентов, не реагирующих на консервативную терапию. В последние годы спрос на этот метод лечения постоянно увеличивается.

Появляющиеся современные технологические достижения, для мониторинга симптомов, откроют новые возможности для управления состоянием пациентов с ГМП. Эти инструменты помогут пациентам лучше контролировать свое состояние, собирать данные для врача и получать доступ к профессиональной поддержке без необходимости личного посещения клиники, ликвидируют пробелы в знаниях относительно доступного лечения и социальную стигматизацию. Перечисленные серьезные барьеры, лежащие на пути оказания качественной помощи пациентам с ГМП, сохраняют свою актуальность в современной медицинской практике. В этой связи особую значимость приобретает внедрение междисциплинарного подхода к диагностике и лечению данного состояния, что не вызывает сомнений среди специалистов. Урологи, являясь экспертами в области лечения расстройств нижних мочевых путей, включая ГМП, играют ключевую роль не только в непосредственном ведении пациентов, но и в образовательном процессе коллег из смежных специальностей: терапевтов, гинекологов и неврологов. Именно их компетенция позволит формировать у врачей базовые знания о методах диагностики, принципах персонализированной терапии и важности раннего выявления данной патологии. При подготовке лекции использовались современные научные данные из отечественных и международных баз данных (Российская Государственная Библиотека, eLibrary, PubMed, Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, включающие оригинальные исследования, систематические обзоры (в том числе Cochrane) и метаанализы, опубликованные за последние 10 лет. Также были рассмотрены соответствующие главы коллективных монографий, изданных за тот же период. Ключевые слова, использованные при поиске: «*overactive bladder syndrome*», «*overactive bladder*», «*detrusor overactivity*», «*overactive bladder/pathogenesis*», «*overactive bladder/management and treatment options*», «*overactive bladder/medical treatment*», «*overactive bladder/surgical treatment*», «*overactive bladder/epidemiology/prevalence*», «*overactive bladder/quality of life*» в англоязычном сегменте и «*синдром гиперактивного мочевого пузыря*», «*гиперактивный мочевой пузырь*»,

«гиперактивность детрузора», «патофизиология гиперактивного мочевого пузыря», «эпидемиология/распространенность ГМП», «диагностика ГМП», «лечение ГМП/лекарственная терапия/хирургические методы», «ГМП качество жизни» в русскоязычном сегменте. Теперь перейдем к детальному изучению основного материала.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

В научной литературе термин «гиперактивный мочевой пузырь» или «синдром гиперактивного мочевого пузыря» впервые начал широко использоваться в 1997 году [12]. Авторы определения доктора Пол Абрамс и Алан Вейн (Drs. Paul Abrams and Alan Wein) предусматривали его изменение по результатам последующих исследований, в дальнейшем оно было подвергнуто пересмотру. Международное общество по континенции (ICS) разработало и официально утвердило стандарт для определения ГМП в 1999 году, впоследствии уточнив его в 2002 году [13]. Современное определение основано на пересмотренной формулировке – «гиперактивный мочевой пузырь (*также ургентный синдром или синдром ургентности – учащенного мочеиспускания*) – это крайне сложный, длительно протекающий, прогрессирующий с возрастом клинический симптомокомплекс, имеющий схожую симптоматику с другими урологическими заболеваниями, включающий в себя императивные позывы на мочеиспускание, с ургентным недержанием мочи или без него, сопровождающийся учащением мочеиспускания (более 8 раз в сутки) в дневное и ночное время в отсутствие инфекционных и других явных поражений мочевого пузыря способных вызвать перечисленные проявления» [13]. Основным и наиболее значимым клиническим признаком ГМП являются императивные позывы, которые доминируют над другими симптомами/взаимодействия и определяют их выраженность. ГМП требует тщательной дифференциальной диагностики с другими урологическими заболеваниями, так как его симптомы могут быть схожи с проявлениями инфекций мочевыводящих путей, интерстициального цистита или нейрогенных нарушений функции мочевого пузыря. Только исключение этих состояний позволяет точно установить диагноз ГМП и назначить адекватное лечение.

Современной основой постановки диагноза ГМП в настоящее время является детальный анализ клинических признаков заболевания, к которым относят следующие критерии: не менее двух эпизодов ургентности/ургентного недержания мочи; частота актов мочеиспускания, превышающая восемь раз в течение суток; повышенная активность мочеиспускания в ночные часы [14, 15]. При этом исключаются метаболические, гормональные нарушения, а также патология нижних мочевых путей, которые могут провоцировать появление подобной симптоматики [14, 15]. ГМП относится к разделу функциональная урология и в клинической практике кодируется как «нейромышечная

дисфункция мочевого пузыря» (МКБ – 10: класс N00-N99; блок N30–N39; код N 31), самостоятельной кодировки синдрома ГМП нет. Вопросы диагностики и лечебного подхода к пациентам с ГМП освещены в клинических руководствах/рекомендациях по диагностике и лечению нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей (2020 г.) [14] и недержанию мочи (2024 г.) [15].

Развитию профессиональной компетенции врачей, обеспечивая высокий стандарт диагностики и лечения ГМП, должны способствовать знания и правильное использование терминологии. Каждый представленный термин отражает конкретный аспект патологии: «*ургентность*» — жалоба на ощущение внезапного непреодолимого позыва на мочеиспускание, который трудно сдержать [16-18]; «*ноктурия*» — мочеиспускание в течение ночного сна [16-18]; «*императивное (ургентное) недержание мочи*» — жалоба пациента на непроизвольное выделение мочи из уретры при интенсивных повелительных позывах к мочеиспусканию [16-18]; «*нейрогенный гиперактивный мочевой пузырь*» — клинический синдром, включающий ургентное (повелительное) мочеиспускание с ургентным недержанием мочи или без такового, обычно в сочетании с учащенным мочеиспусканием и nocturiей, вызванный неврологическими нарушениями [16-18]; «*нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей*» — это расстройства, связанные с накоплением мочи и опорожнением мочевого пузыря, развивающиеся вторично вследствие неврологического заболевания [16-18]; «*гиперактивность детрузора*» — уродинамический феномен (уродинамическое определение, основанное на результатах уродинамики), проявляющийся сокращением мочевого пузыря во время фазы наполнения, вызванным неврологическими нарушениями [16-18]. ГМП в отличие от детрузорной гиперактивности основан на клинических симптомах, а не на результатах уродинамического исследования, так 64 % пациентов с ГМП имеют гиперактивность детрузора, а 83 % пациентов с гиперактивностью детрузора имеют ГМП [1]. В 30–40 % случаев ГМП встречается без детрузорной гиперактивности.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Когортные данные, четко описывающие частоту возникновения ГМП в общей популяции на сегодняшний день, отсутствуют. Из-за недостатка популяционных исследований показатели распространенности ГМП в разных странах остаются ограниченными и неоднозначными, что затрудняет их оценку.

Так по данным ICS, глобальная распространенность ГМП составляет от 50 до 100 миллионов человек [16]. В Соединенных Штатах данная патология занимает значимое место среди наиболее распространенных медицинских состояний, входя в десятку лидеров. Более того, ГМП диагностируется чаще, чем такие широко распространенные заболевания, как сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной

кишки, что подчеркивает масштаб проблемы на популяционном уровне.

По частоте встречаемости ГМП находится на 4-м месте среди другой урологической патологии [17]. Полагают, что в России частота встречаемости симптомов ГМП составляет от 17 % до 28 % (около 11–18 млн. человек), а императивное мочеиспускание наблюдается у 16–19 % взрослого населения нашей страны [18, 19]. В исследовании [20] выявлено, что почти четверть (24 %) российских мужчин испытывают симптомы ГМП. В то же время, в Чешской Республике и Турции этот показатель значительно ниже и составляет 15 % и 16 %, соответственно.

На частоту выявления ГМП существенно влияет показатель обращаемости пациентов за медицинской помощью. По данным исследований, в России ситуация остается тревожной: около 95 % пациентов с ГМП не получают адекватного лечения, что напрямую связано с низкой обращаемостью к врачу и несвоевременной диагностикой, а у женщин с момента появления первых клинических проявлений заболевания до обращения за медицинской помощью проходит три года [21].

ГМП наблюдается во всех частях мира, с распространенностью 5–12 % у детей (5–10 лет) и распространенностью 0,5 % у старших подростков (16–18 лет), около трети детей с ГМП будут предъявлять аналогичные жалобы во взрослом возрасте [22].

Одно из крупнейших международных популяционных исследований EPIC (сокращение от European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) проведенное в четырех странах Европы и Канаде, представило данные, полученные при телефонном опросе о показателях распространенности симптомов нижних мочевыводящих путей и ГМП у взрослых людей старше 18 лет ($n = 19\,165$) [23]. Согласно полученным данным 64,3 % опрошенных сообщили о наличии у них хотя бы одного из симптомов нарушения мочеиспускания [23]. Наличие признаков ГМП у себя подтвердили 10,8 % мужчин и 12,8 % (с незначительным преобладанием) женская часть населения. Согласно полученным данным, общий уровень распространенности данной патологии составил 11,8 % [23]. Результаты масштабного исследования EPIC опровергли устоявшийся стереотип о том, что симптомы ГМП более характерны для старших возрастных групп [24], перечисленные симптомы наблюдались у 73 % мужчин и 72 % женщин моложе 60 лет. Исследование EPIC также выявило, что у большинства пациентов с ГМП проявляется несколько симптомов одновременно, а распространенность увеличивается с возрастом, как у мужчин, так и у женщин («возраст-зависимая динамика у представителей обоих полов») [23]. Так, примерно у 50 % пациентов с ГМП наблюдалась комбинация из двух симптомов, а примерно у трети пациентов наблюдалась комбинация из трех симптомов [23].

Более раннее исследование OAB-POLL (2013 г.), в котором приняли участие 10 000 человек, выявило, что распространенность ГМП в США составляла 8 % среди мужчин и 20 % среди женщин (была

значительно выше у женщин) [25]. В рамках исследования OAB-POLL были предприняты первые попытки оценить расовые и этнические особенности встречаемости ГМП; согласно полученным данным, латиноамериканцы оказались более склонны к развитию заболевания по сравнению с белыми американцами [25]. Однако для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие эпидемиологические исследования с большими выборками. Различия по расовым/этническим группам могут отражать генетическое влияние или культурные различия, которые прольют свет на новые патогенетические механизмы ГМП, такие как возраст при первых родах, количество родов, семейная среда, особенности питания и др.

В 2003 году в США было проведено крупномасштабное исследование NOBLE (National Overactive Bladder Evaluation), охватившее 5204 участника. Результаты показали, что симптомы ГМП наблюдались примерно у одинаковой доли мужчин (16 %) и женщин (16,9 %) [26]. Оценки распространенности этого состояния значительно варьируются, от 2 % до 53 %, хотя большинство исследований сходятся на диапазоне 10–20 %. Такая разница в показателях может быть связана с местоположением, применяемыми методами эпидемиологических исследований, структурой исследований и различными трактовками определения самого состояния. Например, исследование в Польше выявило, что распространенность этого состояния среди мужчин составила 26,8 %, а среди женщин – 39,5 %, тогда как в Австрии этот показатель достигал 16,8 % [27]. Общая распространенность ГМП в азиатских странах, таких как Китай (23,9 %), Южная Корея (19,7%) и Тайвань (15,8%), оценивается в 20,8 % [28, 29].

Внезапная потребность в мочеиспускании встречается значительно чаще, чем считалось ранее, но лечение применяется реже. По данным ряда исследователей, прогнозировалось трехкратное увеличение числа больных с ГМП к 2025 г., прогноз подтвердился. Количество новых диагнозов ГМП увеличилось на 369 % с 2013 по 2017 год, особенно среди мужчин в возрасте 40–59 лет с 9,7 % до 13,5 % (разница 3,8 % [95% ДИ 1,7–5,9 %]); ($p < 0,05$), а также среди тех, кто имеет избыточный вес или страдает ожирением [30; 31]. Кроме того, среди тех, кто страдал диабетом (OR 1,54; 95% ДИ 1,32–1,80), депрессией (OR 2,44; 95% ДИ 1,97–3,04), расстройством сна (OR 1,27; 95 % ДИ 1,07–1,51), имел хронические заболевания (OR 1,67; 95% ДИ 1,43–1,93), занимались легкой физической активностью (OR 1,31; 95% ДИ 1,04–1,65) или умеренной физической активностью (OR 1,35; 95% ДИ 1,05–1,73), употреблял небезопасные продукты питания (OR 1,31; 95% ДИ 1,09–1,57), наблюдалась значительно более высокая распространенность ГМП [30, 31]. У тех, кто имел среднее образование (OR 0,80; 95% CI 0,65–0,97) или уровень образования выше среднего (OR 0,65; 95% CI 0,55–0,77), коэффициент бедности семьи от 1,3 до 3,5 (OR 0,86; 95% CI 0,73–1,00) или $\geq 3,5$ (OR 0,74; 95% CI 0,61–0,90), наблюдалась значительно более низкая распространенность ГМП [30, 31].

Стремительный рост распространенности ГМП в значительной степени обусловлен демографическими изменениями в развитых странах, такими как старение населения и увеличение продолжительности жизни в Европе и Северной Америке [17]. А данные статистики свидетельствуют о том, что в ближайшее время количество пожилых людей в нашей стране и на всей планете будет неуклонно расти. К 2050 году в мире будет около 1,5 млрд. пожилых [17].

Популяция людей старше 80 лет — это одна из наиболее растущих популяций в мире, ожидается, что мировое население в возрасте 65 лет и старше к 2050 году вырастет до 94 миллионов и составит 23 % от общей численности населения. Наша страна не отстает от мировых тенденций, в стране 23 млн. пожилых (16 % населения), в 1950 году их было всего 5 млн. [32]. По мере старения населения и повышения уровня жизни прогнозируется увеличение финансового бремени от ГМП в будущем.

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА

С учетом накопившихся современных данных есть все основания считать, что патофизиология синдрома ГМП сложна, а этиология многофакторная и во многих случаях до конца не ясна, в силу того, что возникновение ГМП является результатом комплексного взаимодействия нервной, скелетно-мышечной и эндокринной систем с огромным влиянием поведенческих и психоэмоциональных факторов. Наши знания в вопросах изучения патофизиологии ГМП постоянно расширяются и в качестве основных на сегодняшний день продолжают рассматриваться три теории: нейрогенная, миогенная и уротелиальная, прежде всего, связанные с нарушением баланса между ингибиторными и возбуждающими нервными импульсами к мочевому пузырю или чувствительностью рецепторов детрузора [33].

Нейрогенная теория может быть объяснена дегенеративными изменениями или повреждениями, возникающими в нервном пути, участвующем в управлении рефлексом мочеиспускания [34]. Регуляция функции мочевого пузыря (МП) по наполнению, удержанию и периодическому опорожнению зависит от нейронных цепей в головном и спинном мозге, уменьшения тормозных нервных импульсов и увеличения афферентных импульсов от МП, запускающих рефлекс опорожнения МП. Нейронный контроль мочеиспускания организован в виде иерархической системы (от периферических нервных волокон, расположенных в области таза, до высших корковых центров головного мозга), которая является самой сложной в организме относительно обеспечения работы внутренних органов и опосредуется 12-ю рефлексам, описанными в работах F.J.F. Barrington (1925), M. Kuru (1965) и D.T. Mahony (1977) [35]. Сложенная работа МП, внутреннего сфинктера мочеиспускательного канала, детрузора находится под контролем переднего мозга, ствола мозга и спинного мозга [36, 37].

Непроизвольное осуществление акта мочеиспускания реализуется посредством сегментарных симпатических и парасимпатических механизмов. При этом только рефлекторно мочеиспускание происходит лишь у детей до 5-летнего возраста. Регуляция этих функций и произвольное мочеиспускание осуществляются центральными механизмами головного мозга. Периферический рефлекс опорожнения опосредуется миогенными и уротелиальными механизмами, вызывающими афферентную активность и нормальные ощущения наполнения МП [35]. При достаточном наполнении МП, интенсивная афферентная активность, сигнализирующая о степени напряжения его стенки, через тазовый нерв поступает в околоспинальное серое вещество, а затем – в мостовой центр мочеиспускания в стволе мозга, связанный через ретикуло-спинальные тракты с парасимпатическими преганглионарными нейронами боковых рогов S2–S4 сегментов спинного мозга (ядро Шеррингтона), и разрешающий инициацию парасимпатического сокращения детрузора посредством тазового нерва с переключением на соматическую релаксацию наружного сфинктера уретры посредством полового нерва [35, 38].

Нейрогенная дисфункция МП может возникать из-за повреждений нервных путей, контролирующих процесс мочеиспускания [36]. Проявления этого расстройства варьируются в зависимости от места и тяжести/степени поражения нервной системы. Любое анатомическое повреждение в определенной части нервной системы, головного мозга, спинного мозга (опухоль), афферентных или эфферентных нервов (рассеянный склероз), мышц, связок или уротелиальных рецепторов, ответственных за растяжения МП, будь то злокачественная опухоль или повышенное внешнее давление (например, фибромиома матки) или рубцовый процесс (ятрогенный или акушерский свищ), могут нарушить любую из бинарных функций, накопления или опорожнения, вызывая задержку мочи или ее недержание. В некоторых случаях патология может протекать бессимптомно, тогда как в других ситуациях проявляются выраженные клинические признаки.

Нейрогенная гиперактивность детрузора возникает вследствие супрасакральных поражений центральной нервной системы, то есть нарушений, локализованных выше крестцового отдела спинного мозга [39]. Анатомически значимым является расположение сакрального центра мочеиспускания (S2–S4) [40], который является одним из ключевых звеньев в регуляции акта мочеиспускания. При повреждении нервных путей выше данного уровня, происходит ослабление или полное прекращение нисходящего ингибиторного контроля со стороны корковых структур головного мозга на спинальные мотонейроны, иннервирующие детрузор [39]. Клинически значимым является подразделение супрасакральных поражений на церебральные (поражения головного мозга) и спинальные (поражения спинного мозга) [39]. Характер нарушений мочеиспускания при этих двух типах поражений может существенно различаться, что обусловлено

различными механизмами регуляции мочеиспускания, вовлекаемыми при каждом типе поражения. Например, при церебральных поражениях чаще наблюдается императивный характер мочеиспускания с сохраненным ощущением позыва, тогда как при спинальных поражениях может наблюдаться детрузорно-сфинктерная диссинергия. Важно отметить, что точная оценка уровня и характера поражения, а также проведение комплексного уродинамического исследования, являются ключевыми факторами для определения оптимальной тактики лечения пациентов с нейрогенной дисфункцией МП [39].

Особую опасность представляют отдаленные осложнения нейрогенной дисфункции, среди которых наиболее серьезным является нарушение работы почек. Следует отметить, что при оценке риска осложнений нейрогенной дисфункции МП важно учитывать, что выраженность симптомов не всегда отражает вероятность их развития. Своевременная диагностика и стратификация пациентов (выделение групп высокого и низкого риска) крайне важны для определения прогноза. Риск повреждения верхних мочевыводящих путей и развития почечной недостаточности существенно варьирует в зависимости от причины нейрогенной дисфункции. Например, у пациентов с медленно прогрессирующими нетравматическими поражениями этот риск значительно ниже, чем у пациентов с травмами спинного мозга или врожденными аномалиями, такими как *spina bifida*. Выбор оптимальной лечебной тактики и плана наблюдения строится на основе типа нейрогенной дисфункции и основного заболевания, лежащего в основе патологического процесса [36, 37].

Миогенная теория предполагает, что изменения в мышечных клетках МП, а именно спорадическая генерация потенциала действия в гладких миоцитах с последующей передачей потенциала от клетки к клетке вызывает микросокращение отдельных зон детрузора (микрофасцикуляцию волокон) [37]. Локальное сокращение и микродвижение, которые начинаются в некоторых частях МП, распространяются по всей стенке и трансформируется в координированное миогенное сокращение всего органа [37]. В дальнейшем скоординированное миогенное сокращение и повышенное внутрипузырное давление способны вызвать императивные позывы путем передачи афферентных сигналов в центральную нервную систему [37]. Эти стимулы, которые срабатывают спонтанно, как кардиостимулятор, называют «микродвижениями», «спонтанными сокращениями» или «афферентными шумами» все больше привлекают внимание исследователей, как одна из причин ГМП.

Физиологический цикл мочеиспускания начинается с фазы наполнения, во время которой детрузор находится в расслабленном состоянии, что позволяет МП накапливать мочу без значительного повышения давления. Способность удерживать мочу (континентность) достигается благодаря сбалансированной работе внутреннего и наружного сфинктеров, обеспечивающих герметичное закрытие мочеиспускательного канала.

Этот механизм подкрепляется низким давлением внутри МП, поддерживаемым эластичностью его стенок и контролируемой нервной системой активностью мышцы детрузора. По мере накопления мочи и достижения определенного критического объема, механорецепторы, расположенные в стенке МП, инициируют сенсорный сигнал, который передается по афферентным нервным волокнам в центр мочеиспускания. В случае отсутствия вышестоящего тормозного контроля со стороны коры головного мозга, формируется эфферентный импульс, который возвращается к МП, активируя детрузор и вызывая повышение внутрипузырного давления. Это увеличение давления приводит к релаксации внутреннего сфинктера, что, в свою очередь, запускает акт мочеиспускания и обеспечивает полное опорожнение МП. Цикл рефлекса произвольного (сознательного) мочеиспускания состоит из 3-х последовательных фаз, которые находятся под контролем различных центральных механизмов: фаза реализации безопасной среды (для начала мочеиспускания необходимо осознание, что окружающая обстановка комфортна); фаза релаксации наружного сфинктера уретры; фаза сокращения детрузора [35]. Дисфункция регуляторных механизмов детрузора на уровне центральной или периферической нервной системы может служить причиной развития ГМП [37]. В эксперименте было продемонстрировано, что частичная денервация и ишемия МП, изменяют свойства гладкой мускулатуры детрузора, вызывает спонтанную, автономную клеточную активность, опосредованную внеклеточным притоком Ca^{2+} и внутриклеточным высвобождением Ca^{2+} [37].

Уротелий, как часть сигнального пути слизистой оболочки МП, привлекает все большее внимание своей потенциальной ролью в патофизиологии синдрома ГМП/гиперактивности детрузора. Десять лет назад была предложена уротелиальная теория патогенеза ГМП, оценена роль уротелия в изменениях афферентного сигнального пути МП [37]. Совсем недавно было обнаружено, что уротелий является важным органом чувств, который воспринимает и передает тепловые, механические и химические стимулы за пределы пассивного барьера и играет важную иммунологическую роль в патогенезе таких заболеваний, как ГМП/интерстициальный цистит/синдром боли в МП [37].

Нарушение чувствительности и координации взаимодействий между уротелием и миоцитами приводит к патологическим сокращениям детрузора МП. Современные исследования показывают, что уротелий выполняет значительно более сложные функции, чем просто роль механического барьера. В отличие от МП, нам гораздо меньше известно об уротелии/собственной пластинке шейки МП/проксимальном отделе уретры. При изучении механизмов уротелиальной афферентной сигнализации зон МП ответственных за выведение мочи, необходимо учитывать гендерные различия не только в анатомическом строении, но и имеющиеся особенности нервной, гормональной регуляции данной области [37, 41].

В протеоме уротелия идентифицировано 52 белка и пептида, модулирующих активность сигнальных молекул МП (АТФ, NO, ацетилхолин и др.), что указывает на их роль в нейрональной регуляции [42]. Также выявлено 17 белков, вовлеченных в формирование эпителиальной ткани и воспалительного ответа, и как минимум три белка (CR1L, HTT, INHA), напрямую влияющих на сократительную способность миоцитов детрузора. В норме протеом МП демонстрирует стабильность, однако изменения протеома уротелия связаны с нарушением регуляторного гомеостаза и развитием дисфункций [42]. Сравнение протеома здорового МП и протеома уротелия при ГМП выявило существенные различия: снижение/подавление биосинтеза белков при ГМП почти на 40 % (201 из 507); 19,5 % белков (74 из 380) идентифицировались только при ГМП. Особенно выраженные различия наблюдались в уровне транскрипции белков, контролирующих активность сигнальных молекул [42].

Результаты анатомических исследований шейки МП выявили гендерные различия, в частности, большую толщину детрузора у мужчин по сравнению с женщинами [43]. Данное различие может быть обусловлено необходимостью создания более высокого давления детрузором для преодоления сопротивления более длинной мужской уретры в процессе микции. У мужчин шейка МП соприкасается с простатическим отделом уретры, в то время как у женщин шейка МП и уретра прилежат к соединительнотканым структурам передней стенки влагалища. Данная анатомическая особенность обеспечивает большую мобильность шейки МП у женщин, что позволяет ей адаптироваться к физиологическим нагрузкам, возникающим в процессе родов. Повреждение нервно-мышечного аппарата сфинктера уретры в родах является одним из значимых этиологических факторов развития стрессового недержания мочи у женщин [43]. Дополнительно было отмечено существенное снижение плотности адренергических нервных окончаний в шейке МП у женщин по сравнению с мужчинами. У женщин внутренний сфинктер шейки МП менее развит по сравнению с мужчинами, который у последних выполняет функцию защиты от ретроградной эякуляции. Так у женщин, в отличие от мужчин, в области шейки МП менее развиты продольные гладкомышечные волокна, последние не формируют четко выраженного внутреннего сфинктера, сопоставимого с мужским. Это различие в анатомической структуре влияет на механизмы удержания мочи и предрасположенность к развитию недержания мочи у женщин. Более эффективное смыкание просвета уретры и поддержание удержания мочи у мужчин обеспечивается также внутренним сфинктером уретры с более развитым слоем гладкой мускулатуры с выраженными и более длинными внутренним продольным и внешним круговым слоями [43]. В отличие от мужчин, у женщин продольные мышечные клетки не формируют внутренний сфинктер МП. Исследование Освальда Дж. и соавт. (2013) установило, что, несмотря на пропорциональное увеличение размеров шейки МП в зависимости

от срока беременности, у плодов мужского пола (20–40 неделя гестации) внутренний сфинктер характеризуется большей плотностью, а шейка МП – меньшим диаметром по сравнению с плодами женского пола [44, 45].

Эстрогеновые и андрогеновые рецепторы, представленные в урогенитальном тракте как у женщин, так и у мужчин, играют важную роль в модуляции функции нижних мочевых путей, оказывая влияние на возбудимость, сократимость уретры и, возможно, на патогенез ГМП. Так эстрогеновые рецепторы у женщин были обнаружены в многослойном плоском эпителии треугольника Льео и мочеиспускательном канале, в то время как у мужчин они локализуются в уротелиальных тканях МП, эпителии уретры, собственной пластинке и периуретральных железах [37, 41].

Теоретическим обоснованием для изучения роли тестостерона в патогенезе ГМП базируется на концепции модулирующего влияния андрогенов на нервомышечную возбудимость и сократительную функцию уретры. Данное влияние опосредовано как прямым воздействием на уротелий и гладкомышечные клетки МП, так и косвенным влиянием через модуляцию нервной регуляции. Предполагается, что тестостерон может оказывать протективное действие в отношении развития фиброзных изменений в стенке МП, а также стимулировать высвобождение ключевых медиаторов из уротелия, тем самым влияя на сенсорную и моторную функцию МП, и, следовательно, на формирование симптомокомплекса ГМП [46].

Уротелиальные клетки могут быть мишенями для транзиттеров, секретируемых нервами или другими типами клеток. Сокращение детрузора также может быть активировано с помощью аутокринных или паракринных механизмов. В качестве возможной причины императивных позывов были высказаны предположения о спонтанных сокращениях слизистой оболочки МП [47].

Частичное удаление слизистой оболочки в эксперименте уменьшало амплитуду спонтанного сокращения и реакцию на стимуляцию МП растяжением или химическими раздражителями. На участках, где была удалена слизистая оболочка МП, повышенная спонтанная активность отсутствовала, а в условиях подавления сигналов гладких мышц спонтанное сокращение патологически измененного МП осуществлялось слизистой оболочкой. Эти результаты позволили исследователям предположить, что спонтанное сокращение происходит из уротелия [48].

В многочисленных исследованиях сообщалось о корреляции между воспалением (иммунно-воспалительными реакциями) и возникновением/прогрессированием ГМП [37, 48]. Уровни воспалительных белков, таких как С-реактивный белок, простагландины, адипокины и фактор роста нервов, и нейротрофический фактор мозга в сыворотке и моче были значительно выше у пациентов с ГМП, чем в популяции без ГМП [37, 48–50]. Длительное воспаление может вызывать молекулярный дисбаланс в воспалительных белках, изменение в функции МП, повышенную чувствительность,

периферическую афферентную гипервозбудимость, что и приводит к проявлению симптомов ГМП [37, 48-50].

Несмотря на то, что увеличение индекса массы тела в диапазоне от 25 до 29,9 и ≥ 30 , что соответствует избыточной массе тела и ожирению, является независимым фактором риска развития ГМП у женщин [51, 52], точные механизмы, посредством которых они влияют на развитие гиперактивности, остаются неясными. Одна из гипотез предполагает, что избыточная масса тела увеличивает внутрибрюшное давление, что, в свою очередь, оказывает влияние на изменение внутрипузырного давления [52], а также оказывает негативное воздействие на мышцы, соединительную ткань и нервную систему тазового дна, потенциально приводя к структурным изменениям и/или неврологической дисфункции [53]. Другим рассматриваемым механизмом является роль грелина-пептидного гормона, ассоциированного с ожирением и метаболическими процессами [54]. Повышенное внутрибрюшное давление в том числе инициирует и комплексный патофизиологический каскад, характеризующийся стимуляцией сенсорных афферентных нервных волокон и эскалацией окислительного стресса. Данные процессы приводят к развитию системного воспалительного ответа, снижению чувствительности к инсулину, формированию хронической ишемии органов малого таза и нарушению функциональной состоятельности уретера [51, 55]. Аналогичные патофизиологические механизмы были описаны в исследованиях воспалительных заболеваний кишечника, где висцеральное ожирение было связано с более тяжелым воспалительным фенотипом [51, 55].

Различные патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития гиперактивного мочевого пузыря, могут синергически взаимодействовать, формируя индивидуальную клиническую картину заболевания и обуславливая необходимость персонализированного лечебного подхода.

Ненейрогенный ГМП имеет множество причин, к основным патогенетическим механизмам относят наличие инфравезикальной обструкции у мужчин, нарушение функции уретера и изменения микроциркуляции в стенке МП. При инфравезикальной обструкции происходят комплексные изменения в детрузоре МП: гипертрофия, которая сопровождается значительной структурно-функциональной перестройкой мышечно-аппарата; повышенная возбудимость гладкомышечных клеток; усиление межклеточных взаимодействий и атипичная электрическая активность. Все перечисленные факторы создают условия для распространения спонтанных сокращений на весь мышечный слой, что клинически проявляется неотложными позывами. Хроническое нарушение кровоснабжения тазовых органов, так называемый сосудистый аспект проблемы, указывает на прямую корреляцию между степенью ишемии стенки МП и выраженностью симптоматики, причем эта зависимость одинаково характерна как для мужчин, так и для женщин [37].

К наиболее распространенным, негативно влияющим *потенциальным факторам риска* повышающим вероятность возникновения ненейрогенного ГМП относят: *возраст* (распространенность тяжелых форм ГМП затрагивает 20–30 % женщин и мужчин в возрасте старше 65 лет) [8, 56]; *гормональные нарушения/дисбаланс* (пери- и постменопауза у женщин; сахарный диабет 2 типа; дефицит эстрогенов и андрогенов) [8, 56]; *операции на предстательной железе* (у 25–63 % пациентов возникает ГМП после радикальной простатэктомии, а так же у 30–40 % после трансуретральной резекции/энуклеации) [57, 58]; *избыточный вес/ожирение/окружность талии* (по мере увеличения индекса массы тела, симптоматика, воспринимаемый дискомфорт и качество жизни пациентов с ГМП ухудшаются, антропометрические и метаболические изменения являются независимым фактором риска) [8, 56]; *дисфункция тазового дна* (роды, операции, травмы и др.) [59]; *летучие органические соединения* (концентрации 2,5-диметилфурана, бензола и фурана в крови значительно и положительно связаны с риском ГМП) [60]; *саркопения* [61]; *употребление алкоголя* [62]; *образ жизни* (увеличение потребления жидкости не улучшает симптомы); *питание* (потреблением газированных напитков увеличивает риск развития ГМП, а потребление большего количества овощей, хлеба и мяса курицы снижает) [17, 59]; *аффективные расстройства* (эмоциональный стресс/тревога/депрессия могут быть факторами риска и прогрессирования и развития ГМП у женщин, сниженный уровень серотонина в центральной нервной системе сопровождается частым мочеиспусканием и гиперактивностью детрузора) [63]; *генетическая предрасположенность* [17].

К развитию *нейрогенного ГМП* приводят следующие неврологические нарушения: рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, опухоли и повреждения спинного и головного мозга, нарушения мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу и др.) [59].

В случаях, когда установить конкретные причины развития ГМП не удастся, используется термин «*идиопатический ГМП*». Это состояние представляет собой сложный и многогранный феномен, обусловленный целым каскадом взаимосвязанных патофизиологических процессов. Актуальные научные исследования и клинический опыт подтверждают комплексный патогенез, в котором задействован широкий спектр потенциальных этиологических факторов в их числе функциональные нарушения пищеварительной и вегетативной нервной систем, изменения в микробиоме мочевой системы и желудочно-кишечного тракта, гормональный дисбаланс (особенно снижение уровня половых гормонов), эмоциональные расстройства (тревожность) и метаболические нарушения и др.

В настоящее время исследователи [64] указывают на причастность истинной инфекции мочевых путей к патогенезу ГМП у определенной подгруппы пациентов, не восприимчивых к стандартной терапии. Наблюдается и обратная взаимосвязь: у большинства

женщин с рецидивирующими циститами имеются функциональные нарушения нижних мочевых путей. В многочисленных исследованиях сообщается о корреляции между воспалением (иммунно-воспалительными реакциями) и возникновением/прогрессированием ГМП [37, 48]. Уровни воспалительных белков, таких как С-реактивный белок, простагландины, адипокины и фактор роста нервов и нейротрофический фактор головного мозга в сыворотке и моче были значительно выше у пациентов с ГМП, чем в популяции без ГМП [37, 48-50]. Длительное воспаление может вызывать молекулярный дисбаланс в воспалительных белках, изменение в функции МП, повышенную чувствительность, периферическую афферентную гипервозбудимость, что и приводит к проявлению симптомов ГМП [37, 48-50].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

К числу основных симптомов ГМП относятся urgency и учащенное мочеиспускание, а недержание мочи при позывах, встречающееся у 30 % пациентов, а также походы в туалет во время основного периода сна (ноктурия ≥ 2 подъемов за ночь) относят к факультативным. Более тяжелые формы сопровождаются никтурией, нарушением сна, симптомами депрессии и ухудшением качества жизни.

В соответствии с клиническими симптомами ГМП делится на две категории: «сухой» и «мокрый». В основу подразделения положено наличие/отсутствие ургентного недержания мочи. Среди женщин общая распространенность «сухого» ГМП и «мокрого» ГМП незначительно различается (7,6 % и 9,3 %, соответственно) [65]. Для «сухого» ГМП характерно наличие 4 эпизодов императивности за последние 4 недели, сопровождающиеся частотой более 8 раз каждый день или использованием одного из вариантов совладающего поведения для контроля функции МП. «Мокрый» ГМП сопровождается ≥ 3 эпизодами недержания мочи за последние четыре недели, которые явно не связаны со стрессовым недержанием [65]. ГМП не включает ночной энурез (НЭ), который в основном признается детским расстройством [66]. Однако НЭ иногда присутствует у женщин с ГМП. Ранее в исследованиях было отмечено, что НЭ присутствует примерно у 0,05 % взрослого населения, при этом на долю пациенток женского пола приходилось 2,0 % [66]. НЭ усугубляет и без того низкое качество жизни, характерное для пациентов с недержанием мочи при ГМП. Несмотря на это, распространенность НЭ и связанные с ним факторы риска в этой группе пациентов изучены недостаточно. Известно, что пациенты с избыточным весом или ожирением демонстрируют более выраженные симптомы ГМП, чем люди с нормальным индексом массы тела [55]. Кроме того, депрессивные расстройства наблюдаются почти у трети пациентов с ГМП, а тяжесть его симптомов находится в прямой зависимости от тяжести тревоги

и депрессии [67]. Когнитивные нарушения часто встречаются у женщин с ГМП, чем у женщин без ГМП (многофакторный скорректированный PR: 1,88 [95% ДИ: 1,52–2,24]) [67-69].

В современных условиях крайне важно учитывать не специфичность синдрома ГМП, она играет ключевую роль в точной диагностике у пациентов в различных клинических ситуациях, поскольку ГМП может сопутствовать множеству заболеваний. ГМП может быть выявлен у пациентов с ДГПЖ, простатитом различной этиологии, синдромом хронической тазовой боли или болевым синдромом МП, нейрогенным МП, циститом, хронической почечной недостаточностью, а также при других патологических состояниях или на фоне или в результате их лечения.

В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества урологов и международных профессиональных ассоциаций, диагностика ГМП требует проведения комплексного обследования пациента [14, 15, 33, 69]. Диагностика ГМП — это многоступенчатый процесс, который начинается с внимательного изучения анамнеза болезни и сбора жалоб. Сбор анамнеза имеет основополагающее значение для процесса клинической оценки, должен быть первым шагом в оценке любого пациента с ГМП [14, 15, 33, 69]. Включает полную оценку урологической симптоматики, а также возможных сексуальных нарушений, желудочно-кишечных и неврологических симптомов. Пациентов следует опрашивать о сопутствующих заболеваниях, о статусе курения, беременности и количестве родов, перенесенных хирургических процедурах на органах малого таза, запорах и текущем приеме лекарств (антидепрессанты, антигистаминные, мочегонные), поскольку они могут влиять на развитие ГМП [14, 15, 33, 69]. Обследование должно включать обследование брюшной полости, а также полный гинекологический осмотр у женщин и пальцевое исследование прямой кишки, а также оценку эстрогенного статуса, функции мышц тазового дна и исключение пролапса тазовых органов [14, 15, 33, 69]. Необходимо проводить кашлевой стресс-тест для исключения недержания мочи при напряжении.

Для точной оценки и документирования симптоматики нарушений мочеиспускания в современной урологической практике активно используются специализированные инструменты количественной оценки [14, 15, 33, 69]. Среди них особое место занимают дневник мочеиспусканий и стандартизированные опросники, которые пациент заполняет самостоятельно [14, 15, 33, 69]. Эти инструменты позволяют объективизировать субъективные жалобы пациента и отслеживать динамику изменений. Дневник мочеиспусканий является основным инструментом, позволяющим не только заподозрить ГМП, но и установить диагноз [14, 15, 33, 69]. Несколько наблюдательных исследований продемонстрировали тесную корреляцию между данными, полученными из дневников мочеиспускания и стандартной оценкой симптомов ГМП [14, 15, 33, 69]. Продолжительность дневника от трех до семи дней [14, 15, 33, 69]. Для всесторонней оценки

влияния ГМП на качество жизни пациентов профессиональные стандарты предписывают обязательное использование валидированных опросников, русскоязычные версии международной шкалы urgency PPIUS и «обобщенную шкалу urgency и частоты мочеиспусканий» TUFUS. Валидность и очень высокую надежность данные опросники продемонстрировали в клинических и неинтервенционных исследованиях с участием пациентов с ГМП [70]. Рекомендуется использовать шкалу PPIUS совместно с дневником мочеиспусканий [71].

Физикальный осмотр является следующим важным этапом. Полученная информация может быть подкреплена результатами лабораторных анализов крови и мочи, а также инструментальными методами диагностики: ультразвуковым исследованием, рентгенологическим, уродинамическим и эндоскопическим [14, 15, 33, 69]. Стандартный алгоритм диагностики ГМП включает: заполнение/ведение дневника мочеиспускания (не менее 72 часов); двукратное микроскопическое исследование осадка мочи; бактериологическое исследование мочи (посев на стерильность); ультразвуковое исследование почек и МП с акцентом на определении постмикционного остаточного объема мочи [14, 15, 33, 69].

Не рекомендуется проводить рутинно уродинамическое исследование при назначении первой линии терапии пациентам с неосложненным ГМП, а также рутинно использовать мочевые биомаркеры или оценку микробиоты мочи при диагностике и лечении заболеваний нижних мочевыводящих путей у женщин [14, 15, 33, 69]. Комплексное уродинамическое исследование является вспомогательным методом при ГМП, не оказывающее влияние на выбор метода лечения пациентов [14, 15, 33, 69].

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

Лечебная тактика при ГМП предполагает последовательный трехступенчатый подход, начиная с консервативных методов (фармакологических и нефармакологических методов коррекции) и заканчивая инвазивными хирургическими вмешательствами (цистопластика и деривация мочи для увеличения накопительной способности МП) [14, 15, 33, 69].

Немедикаментозная терапия первой линии направлена на модификацию факторов риска, включая снижение избыточной массы тела; минимизацию воздействия стимуляторов МП (алкоголя, кофеина, курения, употребление газированных напитков); коррекцию запора (обеспечение регулярного стула каждые 1–2 дня) и увеличение потребления клетчатки; оптимизацию питьевого режима (ограничение потребления жидкости до 1,5–2 литров в сутки) и ограничение приема жидкости за 2 часа до сна; проведение специализированных программ тренировки МП, включающих активные методы (упражнения для укрепления мышц

тазового дна) и индивидуально подобранную физиотерапию. В дополнение к этому, применяются стратегии поведенческой терапии, такие как планирование мочеиспускания и техники подавления внезапных позывов (техники отвлечения), например, сосредоточение на дыхании помогает расслабить мышцы тазового дна и уменьшить чувство срочности, решение простых математических задач отвлекает от позыва, напряжение и расслабление мышц ног или ягодиц и др. [14, 15, 33, 69]. Применение когнитивно-поведенческих техник (планирование времени мочеиспускания, методов контроля императивных позывов – сокращение мышц тазового дна на 10 секунд) имеют перспективы в лечении ГМП, но ее роль недостаточно изучена в тщательно спланированных исследованиях [14, 15, 33, 69].

Взрослым с ГМП и ургентным недержанием мочи в качестве немедикаментозной терапии первой линии показана тренировка мышц тазового дна, данная программа должна быть максимально интенсивной [33]. Интенсивная и регулярная тренировка повышает силу и выносливость мышц тазового дна, а изменения анатомии позволяют эффективнее подавлять сокращения детрузора и стабилизировать проксимальный отдел уретры, улучшая ее функцию [33]. У женщин тренировка мышц тазового дна позволяет уменьшить количество мочеиспусканий при ГМП [33].

При необходимости могут использоваться абсорбирующие средства для обеспечения комфорта и уверенности, так пациенты с «мокрым» типом ГМП могут использовать прокладки и/или устройства для сбора мочи с целью временного контроля над симптомами или при недоступности других методов лечения [14, 15, 33, 69].

Важным препятствием на пути эффективной терапии ГМП является недостаточная осведомленность как пациентов, так и медицинских специалистов. Многие пациенты испытывают психологический дискомфорт и избегают обсуждения своих проблем, что приводит к поздней диагностике и задержке начала лечения. Для преодоления этих барьеров необходимы образовательные программы, ориентированные на пациентов и врачебное сообщество. Урологам следует координировать данные программы для специалистов смежных специальностей (терапевтов, гинекологов, неврологов), обучая их современным методам диагностики и лечения ГМП. Внедрение современных клинических протоколов и алгоритмов позволит стандартизировать лечебный процесс и повысить его эффективность [14, 15, 33, 69].

Медикаментозная консервативная терапия (терапия второй линии) основывается на применении средств для лечения учащенного мочеиспускания и недержания мочи блокаторов мускариновых холинэргических рецепторов (М-холиноблокаторы), селективных агонистов β_3 -адренорецепторов (β_3 -агонисты) и полипептидов мочевого пузыря крупного рогатого скота [14, 15]. Основная цель лекарственной терапии – уменьшить чрезмерную активность и чувствительность МП и увеличить его функциональную

емкость. Клинически пациенты с ГМП должны отмечать снижение частоты мочеиспусканий, увеличение времени между ними, исчезновение внезапных позывов и недержания мочи, вызванного императивными позывами. Фармакологический подход к лечению ГМП, применяемый на второй линии терапии основан на двух взаимодополняющих принципах: подавление сократительной активности детрузора МП (с помощью антихолинергических препаратов, блокирующих М-холинорецепторы) и улучшение расслабления МП (с помощью агонистов β 3-адренорецепторов) [14, 15, 33, 69]. В соответствии с клиническими рекомендациями, медикаментозная терапия ГМП может быть инициирована как с использованием М-холиноблокаторов, так и β 3-адреномиметиков [14, 15, 33, 69].

Антимускариновые/антихолинергические препараты, снижающие/предотвращающие гиперактивность детрузора и уменьшающие внутрипузырное давление) являются основой фармакотерапии первой линии [14, 15, 33, 69]. Исторически сложилось, что М-холиноблокаторы были первыми предложены для лечения симптомов ГМП еще в начале прошлого века. В 1975 году появился оксibuтинин, ставший первым антихолинергическим средством, разработанным для лечения ГМП). Сейчас в медицине используются около десяти разных М-холиноблокаторов [14, 15, 33, 69]. Помимо различий в скорости всасывания и времени полувыведения, эти препараты обладают разными фармакодинамическими свойствами, что влияет на их эффективность и безопасность, это позволяет врачу подбирать наиболее подходящий вариант с учетом индивидуальных потребностей пациента [14, 15, 33, 69]. Тем не менее, практически все эти препараты вызывают побочные эффекты, требующие от врача-уролога тщательной оценки соотношения пользы и риска в каждом конкретном случае. Самые частые из них связаны с антимускариновым действием и включают: сухость во рту, запоры, снижение четкости зрения и повышенную утомляемость. Антимускариновые средства не рекомендованы пациентам с затруднением оттока мочи (вследствие обструктивной уropатии), нарушением кишечной проходимости, язвенным колитом, глаукомой или миастенией [14, 15, 33, 69].

«В Российской Федерации используются следующие препараты группы М-холиноблокаторов: *оксibuтинин* в дозе от 2,5 до 5 мг 2–3 раза в день (допустимая кратность применения до 4 раз в день, максимальная дозировка – 20 мг/сут). Препарат применяется с осторожностью у пациентов, страдающих когнитивными расстройствами; *толтеродин* применяется в дозе 2 или 4 мг в сутки. Имеет большее сродство к М-холинорецепторам МП; *фезотеродин* в дозе 4 или 8 мг в сутки – селективный препарат, который в организме метаболизируется в активный толтеродин. Возможно его применение у пожилых пациентов с риском деменции; *троспия хлорид* применяется в дозе 30–45–60 мг в сутки, максимальная дозировка – 90 мг/сут. У пациентов с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин суточная доза троспия

хлорида не должна превышать 15 мг. Возможно его применение у пожилых пациентов с риском деменции. Разрешен к применению у пациентов с нейрогенными расстройствами мочеиспускания; *солифенацин* является селективным М-холиноблокатором. Применяется 1 раз в день в дозе 5 или 10 мг в сутки. Возможно применение солифенацина у пожилых пациентов. Оценку эффективности и безопасности препаратов перечисленной выше группы необходимо проводить через 4 недели от начала приема» [15].

Следует понимать, что лекарственная терапия ГМП требует соблюдения пациентом режима приема лекарственных средств в течение продолжительного периода времени. В то же время, несмотря на широкое применение блокаторов мускариновых холинергических рецепторов для лечения ГМП, ряд факторов ограничивает их долгосрочную эффективность и применимость. Клиническая практика демонстрирует, что значительная часть пациентов (до 46 %) не получает желаемого терапевтического эффекта, вынуждена переходить на другие препараты (25 %) или отказываться от медикаментозного лечения (23 %) [14, 15, 33, 69]. Существенную роль играют и возникающие побочные эффекты (21 %) [14, 15, 33, 69]. Несоответствие ожиданий пациентов и реальных результатов лечения ГМП часто приводит к прекращению терапии, а приверженность к блокаторам мускариновых холинергических рецепторов в рутинной практике значительно ниже, чем в контролируемых клинических исследованиях [14, 15, 33, 69]. Как правило, появление и выраженность нежелательных явлений напрямую связаны с повышением дозы препарата.

Особенно остро стоит проблема развития побочных эффектов у пожилых людей, у которых более выражены антихолинергические проявления, такие как сухость во рту и запоры, а также чаще наблюдается отмена лечения. Помимо антихолинергических, у пожилых пациентов отмечаются и другие нежелательные явления не антихолинергического действия, включая диспепсию, головокружение, головную боль и инфекции мочевыводящих путей, негативные воздействия на когнитивные функции, в частности риск развития делирия [14, 15, 33, 69]. Ургентное недержание мочи и ургентность являются значимыми факторами риска перелома шейки бедра, приводящие к инвалидизации и осложнениям хирургического лечения у данной категории пациентов [72, 73]. Неблагоприятные условия создает и полипрагмазия у пожилых пациентов. В связи с этим, выбор блокаторов мускариновых холинергических рецепторов для лечения ГМП является важным, так как эти препараты остаются основными в медикаментозной терапии данной категории пациентов [72, 73]. «При наличии факторов риска возникновения когнитивных расстройств, связанных с антихолинергической нагрузкой (пожилые или коморбидные пациенты, больные с подтвержденными когнитивными нарушениями или принимающие препараты, обладающие антихолинергической активностью), у больных с ненейрогенными нарушениями

мочеиспускания рекомендуется начинать терапию ГМП с $\beta 3$ -адреномиметика» [15].

Несмотря на достижение клинически значимого улучшения при терапии М-холиноблокаторами, для ГМП характерен высокий риск рецидива симптомов после прекращения приема препаратов. Данные свидетельствуют, что у значительной доли пациентов (62 %) с изначально положительным ответом на антихолинергическую терапию, рецидив возникает в течение первых трех месяцев после ее завершения [14, 15, 33, 69]. Солифенацин, обладающий доказанной эффективностью в лечении ГМП, согласно общепринятым клиническим рекомендациям, требует тщательного мониторинга. Необходимо оценивать спектр побочных эффектов и объем остаточной мочи, особенно при использовании более высоких дозировок, в связи с потенциальным риском развития задержки мочеиспускания [14, 15, 33, 69]. В случае плохой переносимости антихолинергической терапии рекомендуется отмена М-холиноблокатора и назначение $\beta 3$ -адреномиметика.

Мирабегрон, в отличие от М-холиноблокаторов, обладает более благоприятным профилем эффективности и безопасности благодаря своей селективности как агониста $\beta 3$ -адренорецепторов, что подтверждается результатами крупных плацебо-контролируемых исследований [14, 15, 33, 69]. Этот препарат, одобренный FDA в 2012 году, предназначен для лечения ургентного и учащенного мочеиспускания при ГМП [14, 15, 33, 69]. Имеющиеся данные указывают на лучшую переносимость и комплаентность пациентов к агонистам $\beta 3$ -адренорецепторов по сравнению с антимускариновыми средствами [14, 15, 33, 69, 74]. Мирабегрон назначается в дозе 50 мг в сутки [15]. В случае недостаточной эффективности монотерапии М-холиноблокатором, возможны различные подходы к дальнейшему лечению: увеличение дозы применяемого препарата, замена на другой М-холиноблокатор, добавление к М-холиноблокатору $\beta 3$ -адреномиметика (мирабегрона) или (для пациентов с нейрогенной формой ГМП и при условии хорошей переносимости) – комбинированное применение двух М-холиноблокаторов [14, 15, 33, 69, 74].

Имеются различия в подходах к лечению ГМП нейрогенной и ненейрогенной этиологии. В отличие от ненейрогенного ГМП, где клиническая динамика является основным критерием оценки эффективности терапии, при нейрогенном ГМП первостепенное значение имеют уродинамические показатели, особенно внутрипузырное давление, что обусловлено высоким риском поражения почек у данной категории пациентов. При нейрогенном ГМП может потребоваться более быстрый переход к внутрипузырным инъекциям ботулинического токсина и назначение более высоких доз М-холиноблокаторов или их комбинаций. Пока что, недостаточно убедительных доказательств эффективности применения агонистов $\beta 3$ -адренорецепторов, таких как мирабегрон в лечении нейрогенного ГМП, поэтому препарат не включен в отечественные клинические рекомендации по лечению нейрогенных дисфункций нижних мочевыводящих путей [14].

Этиопатогенетическим средством лечения ГМП, способным восстанавливать синтезирующую активность уротелия, состав протеома МП и улучшать взаимодействие гладкомышечных клеток являются регуляторные пептиды МП, которые способны модулировать нервно-мышечный сигнал, выступать в качестве ко-медиаторов, выделяющихся из нервных окончаний вместе с классическими медиаторами, с наличием специфических рецепторов к ним на мембране клетки. Полипептиды МП крупного рогатого скота согласно отечественным клиническим рекомендациям используются с целью снижения выраженности ургентного недержания мочи (уменьшения количества эпизодов недержания мочи, частоты и ургентности мочеиспусканий), оказывают патогенетическое действие и регулирующее влияние на сократительную активность детрузора (анатомо-терапевтически-химическая группа O04BB: Средства для лечения учащенного мочеиспускания и недержания мочи). Полипептиды МП крупного рогатого скота можно использовать в качестве стартовой терапии, а также при наличии ограничений к терапии другими средствами для лечения учащенного мочеиспускания и недержания мочи или при их недостаточной эффективности [15, 42].

По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого проспективного многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности, курсовое применение лекарственного препарата Везустен™, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения в дозировке 5 мг в течение 3 недель (суммарно 10 инъекций) улучшает состояние пациентов с ГМП: уменьшает число эпизодов ургентного недержания мочи, частоту и ургентность позывов к мочеиспусканию, а также оказывает положительное влияние на качество жизни пациентов. Оценку эффективности терапии лекарственных препаратов полипептидов МП крупного рогатого скота необходимо проводить через 3 недели после завершения курса терапии [42].

В случаях неэффективности медикаментозной консервативной терапии, ее плохой переносимости или наличия противопоказаний, целесообразно рассмотреть возможность применения *инвазивной терапии третьей линии*: инъекции ботулотоксина в мочевого пузырь, стимуляцию большеберцового нерва и сакральную нейромодуляцию [14, 15, 33, 69]. Оптимальным считается внутридетрузорное введение ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса в дозировке 100 ЕД в соответствии с зарегистрированными показаниями. Не рекомендуется применение высоких доз ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса в дозах, превышающих 100 ЕД, что ассоциировано с увеличением вероятности необходимости периодической катетеризации МП обусловленной увеличением объема остаточной мочи [14, 15, 33, 69]. Согласно имеющимся данным, повторные внутридетрузорные инъекции ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса не приводят к снижению его эффективности, интервал между

повторными инъекциями должен составлять не менее 3 месяцев [14, 15]. Пациентов рекомендовано проинформировать о следующих аспектах внутридетрузорной ботулинотерапии: ограниченной длительности эффекта; риске развития инфекции мочевыводящих путей и возможной необходимости длительной самокатетеризации [14, 15, 33, 69].

Сакральная нейромодуляция — метод подачи электрического тока на один из крестцовых нервов (ответственных за функцию МП) через тонкий электрод, соединённый с имплантируемым генератором импульсов [15, 75]. Электростимуляция сакральных нервов, включает имплантацию системы периферической нейростимуляции и рекомендуется для пациентов (обоих полов) с нейрогенным ГМП, рефрактерным к консервативной фармакотерапии. Первичный этап процедуры заключается в перкутанной установке электрода под рентгеноскопическим контролем в крестцовое отверстие, ориентируясь на топографию сакрального нерва, как правило, на уровне S3. Последующий этап подразумевает проведение тестовой электростимуляции сакральных нервов. В настоящее время используются тонкие перманентные электроды, позволяющие проводить стимуляцию более продолжительный период. Кандидатами на имплантацию нейростимулирующей системы, включающей имплантируемый генератор импульсов, являются пациенты, продемонстрировавшие клинически значимое уменьшение симптоматики (не менее чем на 50 %) в период тестовой электростимуляции сакральных нервов [15, 75]. Нейромодуляция в урологии преимущественно используется для управления произвольными сокращениями МП при нейрогенной и идиопатической ГМП, с целью улучшения его накопительной функции. В меньшей степени, она изучается как способ восстановления нормального мочеиспускания при идиопатической не обструктивной задержке мочи. Несмотря на имеющиеся данные об эффективности в коррекции нарушений мочеиспускания, вызванных неврологическими заболеваниями, нейромодуляция пока не имеет широкого применения и считается методом "off-label". Это связано с недостатком высококачественных рандомизированных клинических исследований, подтверждающих её эффективность и безопасность.

В исключительных ситуациях в лечении синдрома ГМП при неэффективности предшествующих методов лечения используется хирургическое вмешательство, относящееся к *четвертой линии терапии*: аугментационная цистопластика (полная или частичная цистэктомия с реконструкцией МП) или деривацию мочи в искусственный кишечный резервуар. Хирургические вмешательства выполняют редко и только при невозможности достижения необходимого результата другими способами. Важно отметить, что переход к следующему этапу не отменяет использование предыдущего. Соблюдение данной поэтапной стратегии позволяет добиться значительного улучшения качества жизни пациентов и уменьшить влияние симптомов ГМП на их повседневную активность [14, 15, 33, 69].

Успешное лечение ГМП базируется на продуктивном взаимодействии пациента и медицинской команды. Современные технологические решения, телемедицинские платформы и мобильные приложения для мониторинга симптомов ГМП могут предоставить пациентам инструменты для самостоятельного контроля состояния, сбора данных для врачей и получения профессиональной консультации дистанционно. Определяющим фактором в достижении положительных результатов терапии и улучшении качества жизни пациентов с ГМП является формирование комфортной коммуникативной среды, где пациенты могут открыто обсуждать свои проблемы, а врачи обладают необходимыми компетенциями и ресурсами для оказания качественной помощи.

Существует настоятельная необходимость в улучшении стратегий профилактики ГМП особенно в свете быстрого старения населения мира. Клинические исследования свидетельствуют о важной роли в облегчении симптомов ГМП диетотерапии, более высокое потребление антоцианидинов и флавонов в рационе значительно коррелирует со снижением риска развития синдрома, однако только определенные типы флавоноидов могут оказывать благотворное влияние на облегчение симптомов ГМП [76]. Потребление приблизительно 33,22 мг антоцианидинов в день является эффективным способом профилактики заболевания [76]. Это количество эквивалентно потреблению 332,2 г клубники или 4,3 г черники в день. Особенно богаты флавонолами лук, капуста брокколи, яблоки, виноград, чай, красное вино. Пищевые флавоноиды играют решающую роль в модуляции окислительного стресса и проявлении противовоспалительных, нейропротекторных, эстрогенных свойств. Потенциальные терапевтические эффекты флавоноидов для лечения и профилактики ГМП могут быть связаны с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Потенциальное влияние антоцианидинов на улучшение резистентности к инсулину может играть значительную роль в снижении риска ГМП. При изучении корреляции между потреблением пищевой микробиоты и ГМП (2007–2018 гг., $n = 16\,795$ человек) было установлено, что частота возникновения ГМП была меньше в группе, потреблявшей большое количество пищевой микробиоты, по сравнению с группами с низким и средним потреблением таких микробов [77]. Анализ показал нелинейную корреляцию между высоким потреблением активной пищевой микробиоты и частотой возникновения ГМП (OR: 0,84, 95% CI: 0,71–0,99, $p = 0,03$) [77].

На основании представленного материала следует подчеркнуть, что гиперактивный мочевой пузырь представляет собой сложное заболевание, требующее комплексного подхода к диагностике и лечению. Учитывая многообразие факторов, влияющих на развитие ГМП, а также его значительное негативное влияние на качество жизни пациентов, необходимы дальнейшие исследования для улучшения нашего понимания патофизиологических механизмов заболевания. Особенно важно разработать персонализированные стратегии

лечения, которые могли бы учитывать не только симптомы, но и индивидуальные особенности пациентов, включая коморбидные состояния, психологические аспекты и уровень приверженности терапии. Повышение осведомленности врачей и пациентов о доступных вариантах лечения, включая малоинвазивные методики, такие как внутриметрические инъекции ботулотоксина, может помочь преодолеть существующие барьеры и улучшить результаты терапии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Peyronnet B, et al. A Comprehensive review of overactive bladder pathophysiology: on the way to tailored treatment. *Eur. Urol.* 2019; 75(6): 988-1000. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.038
2. Bunn F, Kirby M, Pinkney E, et al. Is there a link between overactive bladder and the metabolic syndrome in women? A systematic review of observational studies. *Int J Clin Pract.* 2015; 69: 199-217. doi: 10.1111/ijcp.12518
3. Hanna-Mitchell AT, Robinson D, Cardozo L, Everaert K, Petkov GV. Do we need to know more about the effects of hormones on lower urinary tract dysfunction? ICI-RS 2014. *Neurourol Urodyn.* 2016; 35: 299-303. doi: 10.1002/nau.22809
4. Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, et al. The urinary tract microbiome in health and disease. *Eur Urol Focus* 2018; 4: 128-38. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001
5. Moon S, Kim YJ, Chung HS, Yu JM, Park II, Park SG, et al. The relationship between nocturia and mortality: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Neurourol J.* 2022; 26: 144-52. doi: 10.5213/inj.2142370.185
6. Moon S, Yu SH, Chung HS, Kim YJ, Yu JM, Kim SJ, et al. Association of nocturia and cardiovascular disease: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Neurourol Urodyn.* 2021; 40: 1569-75. doi: 10.1002/nau.24711
7. Cheng MC, Liu SP, Chuang YC, Hsu KCP, Chow PM. Prevalence and impacts of male urinary incontinence on quality of life, mental health, work limitation, and health care seeking in China, Taiwan, and South Korea (LUTS Asia): Results from a cross-sectional, population-based study. *Investig Clin Urol.* 2022; 63(1): 71-82. doi: 10.4111/icu.20210259
8. Fernández-Alonso AM, López-Baena MT, García-Alfaro P, Pérez-López FR. Systematic review and meta-analysis on the association of metabolic syndrome in women with overactive bladder. *Gynecological Endocrinology.* 2025; 41(1): 2445682. doi: 10.1080/09513590.2024.2445682
9. Anger JT, Goldman HB, Luo X, et al. Patterns of medical management of overactive bladder (OAB) and benign prostatic hyperplasia (BPH) in the United States. *Neurourol Urodyn.* 2018; 37(1): 213-222. doi: 10.1002/nau.23276
10. Burnett AL, Walker DR, Feng Q, Johnston KM, Lozano-Ortega G, Nimke D, et al. Undertreatment of overactive bladder among men with lower urinary tract symptoms in the United States: A retrospective observational study. *Neurourol Urodyn.* 2020; 39(5): 1378-1386. doi: 10.1002/nau.24348
11. Licow-Kamińska AA, Ciećwież SM, Ptak M, Kotłęga D, Brodowska A. Quality of life in female patients with overactive bladder after botulinum toxin treatment. *Toxins (Basel).* 2023; 16(1): 7. doi: 10.3390/toxins16010007
12. Wein A. Symptom-based diagnosis of overactive bladder: an overview. *Can Urol Assoc J – J Assoc Urol Can.* 2011; 5(5 Suppl 2): S135–6. doi: 10.5489/cuaj.11183
13. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187(1): 116–26. doi: 10.1067/mob.2002.125704
14. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей у взрослых. Клинические рекомендации. 2023. Российское общество урологов. [Neurogenic lower urinary tract dysfunction in adults. Clinical guideline. 2023. Russian Society of Urology. (In Russ.)]. URL: https://oou.ru/upload/iblock/36b/KR_NDNMP-2023.pdf [date of access: February 06, 2025].
15. Недержание мочи. Клинические рекомендации. 2024. Российское общество урологов. [Urinary incontinence. Clinical guideline. 2024. Russian Society of Urology (In Russ.)]. URL: <https://uroweb.ru/sites/default/files/novaya-versiya--klinicheskikh-rekomendatsiy-nederzhanie-mochi-2024.pdf> [date of access: April 21, 2025].
16. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA). International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2010; 29: 4–20. doi: 10.1002/nau.20798
17. Кривобородов Г.Г. Синдром гиперактивного мочевого пузыря: клинико-диагностические особенности и возможности терапии. *Справочник поликлинического врача.* 2016; 6: 56–57. [Krivoborodov GG. A hyperactive bladder syndrome: clinical and diagnostic features and therapy possibilities. Handbook for Practitioners Doctors. 2016; 6: 56-57. (In Russ.)].
18. Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. М.: МЕД пресс-информ, 2003: 160. [Pushkar DY. Hyperactive bladder in women. M.: MEDpress-inform, 2003; 160. (In Russ.)].
19. Саидова С.А. Гиперактивный мочевой пузырь: современный взгляд на проблему. *Мать и дитя.* 2022; 3(31). [Saidova SA. Overactive bladder: a modern view of the problem. *Mother and child.* 2022; 3 (31). (In Russ.)]. <https://aig-journal.ru/articles/Giperaktivnyi-mochevoi-puzyr-sovremenniy-vzglyad-na-problemu.html> [date of access: January 29, 2025].
20. Корнеев И.А., Алексеева Т.А., Коган М.И., Пушкарь Д.Ю. Эпидемиология расстройств мочеиспускания у мужчин Российской Федерации. *Урология.* 2016;

2(Приложение 2): 70-75. [Korneev IA, Alekseeva TA, Kogan MI, Pushkar' DYU. Epidemiology of urinary disorders in men in the Russian Federation. *Urologiya*. 2016; 2(Suppl. 2): 70-75. (In Russ.)].

21. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р., Потапова Л.В., Сухих С.О., Джураева М.Д. Симптомы нижних мочевыводящих путей среди женщин в Российской Федерации: данные интернет-опроса. *Урология*. 2018; 4: 5-8. [Pushkar DY, Kasyan GR, Potapova LV, et al. Lower urinary tract symptoms among women in the Russian Federation: data from an online survey. *Urologiya*. 2018; 4: 5-8 (In Russ.)]. doi: 10.18565/urology.2018.4.5-8

22. Franco I. Overactive bladder in children. *Nat Rev Urol*. 2016; 13: 520–532. doi: 10.1038/nrurol.2016.152

23. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006; 50(6): 1306-14; discussion 1314-5. doi: 10.1016/j.eururo.2006.09.019

24. Eapen RS, Radomski SB. Gender differences in overactive bladder. *Can J Urol*. 2016; 23(Suppl 1): 2-9.

25. Coyne KS, Sexton CC, Bell JA, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder (OAB) by racial/ethnic group and age: Results from OAB-POLL. *Neurourol. Urodyn*. 2013; 32(3): 230–237. doi: 10.1002/nau.22295

26. Przydacz M, Golabek T, Dudek P, et al. Prevalence and bother of lower urinary tract symptoms and overactive bladder in Poland, an Eastern European Study. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 19819. doi: 10.1038/s41598-020-76846-0

27. Yang CF, Huang CY, Wang SY, Chang SR. Prevalence of and Associated Factors for Overactive Bladder Subtypes in Middle-Aged Women: A Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(3): 383. doi: 10.3390/medicina58030383

28. Chuang YC, Liu SP, Lee KS, Liao L, Wang J, Yoo TK, et al. Prevalence of overactive bladder in China, Taiwan and South Korea: results from a cross-sectional, population-based study. *Low Urin Tract Symptoms*. 2017; 11: 48-55. doi: 10.1111/luts.12193

29. Lin C, Lyu J, Feng Z. Intake of dietary flavonoids in relation to overactive bladder among U.S. adults: a nutritional strategy for improving urinary health. *Front Nutr*. 2024; 11: 1437923. doi: 10.3389/fnut.2024.1437923

30. Mohamud H, Sinclair S, Gunamany SS, Burton C, Zhang CA, Syan R, et al. Trends in Overactive Bladder Therapy: Associations Between Clinical Care Pathways, Practice Guidelines, and Therapy Utilization Patterns. *Neurourol. Urodynamics*. 2025; 44(2): 319-329. doi: 10.1002/nau.25627

31. Cheng Y, Chen T, Zheng G, et al. Prevalence and trends in overactive bladder among men in the United States, 2005–2020. *Sci Rep*. 2024; 14: 16284. doi: 10.1038/s41598-024-66758-8

32. Федеральная служба государственной статистики. [Federal Service of State Statistics. (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>. [date of access: February 06, 2025].

33. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. URL: <https://uroweb.org/guidelines> [date of access: February 06, 2025].

34. Гаджиева З.К., Казиров Ю.Б. Новые возможности в медикаментозном лечении гиперактивного мочевого пузыря. *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 2: 16-23. [Gadzhiev ZK, Kazilov YuB. New Opportunities in Medical Treatment of Overactive Bladder. *Effective pharmacotherapy*. 2016; 2: 16-23. (In Russ.)].

35. Сорокин Ю.Н. Синдром нейрогенного мочевого пузыря: часть 1. Регуляция функций нижних мочевыводящих путей и этиологические факторы их нарушений. *Университетская клиника*. 2022; 1(42): 68-73. [Sorokin YuN. Neurogenic bladder syndrome: 1. Regulation of the lower urinary tract functions and etiological factors of their disorders. *University Clinic*. 2022; 1(42): 68-73. (In Russ.)].

36. Blok B. Central Pathways That Control the Urinary Bladder: Theory and Practice. 2019; 55-58. doi: 10.1007/978-94-017-7509-0_5

37. Kwon J, Kim DY, Cho KJ, Hashimoto M, Matsuo K, Kamijo T, et al. Pathophysiology of Overactive Bladder and Pharmacologic Treatments Including β 3-Adrenoceptor Agonists – Basic Research Perspectives. *Int Neurourol J*. 2024; 28(Suppl 1): 12-33. doi: 10.5213/inj.2448002.001

38. de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. *Compr Physiol*. 2015; 5: 327-396. doi: 10.1002/cphy.c130056

39. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Лукина Е.Е. Медикаментозное лечение больных с нейрогенной гиперактивностью мочевого пузыря. *Нефрология*. 2012; 16(1): 57-62. [Al-Shukri S, Kuzmin IV, Lukina EE. Pharmaceutical treatment of patients with neurogenic overactive bladder. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2012; 16(1): 57-62. (In Russ.)]. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-57-62

40. Шварц П.Г., Попов С.В., Бершадский А.В. Патология и принципы терапии нейрогенного гиперактивного мочевого пузыря у пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения. *Исследования и практика в медицине*. 2017; 4(2): 43-53. [Shchvartz PG, Popov SV, Bershadskiy AV. Pathophysiology and principles of therapy of a neurogenic hyperactive urinary bladder in patients after cerebrovascular accident. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2017; 4(2): 43-53. (In Russ.)]. doi: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-6

41. Shen JD, Chen SJ, Chen HY, Chiu KY, Chen YH, Chen WC. Review of animal models to study urinary bladder function. *Biology (Basel)* 2021; 10: 1316. doi: 10.3390/biology10121316

42. Пушкарь Д.Ю., Куприянов Ю.А., Гамидов С. И., Кривобородов Г.Г., Спивак Л.Г., Аль-Шукри С.Х. и др. Оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата Везустен™ у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. *Урология*. 2022; 3: 42-51. [Pushkar DY, Gamidov SI, Gomberg VG, et al. Vesustim®: the first results of application in a clinical trial in patients with overactive bladder. *Experimental and Clinical Urology*. 2020; 3: 34-35. (In Russ.)]. doi: 10.29188/2222-8543-2020-12-3-34-35

43. Шорманов И.С., Соловьев А.С., Тюзиков И.А., Куликов С.В. Анатомо-физиологические и патофизиологические особенности нижних мочевых путей в гендерном и возрастном аспектах. *Вестник урологии (Санкт-Петербург)*. 2021; 11(3): 241-256. [Shormanov IS, Solovyov AS, Tyuzikov IA, Kulikov SV. Anatomical, physiological and pathophysiological features of the lower urinary tract in gender and age aspects. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2021; 11(3): 241-256. (In Russ.)]. doi: 10.17816/uroved70710received: 17.05.2021
44. Wu Y, Dabhoiwala NF, Hagoort J, Hikspoors JPJM, Tan LW, Mommen G, et al. Architecture of structures in the urogenital triangle of young adult males; comparison with females. *J Anat*. 2018; 233(4): 447-459. doi: 10.1111/joa.12864
45. Abelson B, Sun D, Que L, Nebel RA, Baker D, Popiel P, et al. Sex differences in lower urinary tract biology and physiology. *Biol Sex Differ*. 2018; 9(1): 45. doi: 10.1186/s13293-018-0204-8
46. Hristov KL, Parajuli SP, Provence A, Petkov GV. Testosterone decreases urinary bladder smooth muscle excitability via novel signaling mechanism involving direct activation of the BK channels. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016; 311(6): F1253-F1259. doi: 10.1152/ajprenal.00238.2016
47. Wada N, Karnup S, Kadekawa K, Shimizu N, Kwon J, Shimizu T, et al. Current Knowledge and Novel Frontiers in Lower Urinary Tract Dysfunction after Spinal Cord Injury: Basic Research Perspectives. *Urol Sci*. 2022; 33(3): 101-113. doi: 10.4103/uross.uros_31_22
48. Jhang JF, Jiang YH, Kuo HC. Discriminating Different Bladder and Bladder Outlet Dysfunctions by Urinary Biomarkers in Women with Frequency-Urgency Syndrome. *Biomedicines*. 2023; 11(3): 673. doi: 10.3390/biomedicines11030673
49. Liu PE, Hwang JC, Su TH, et al. Impact of body mass index on the efficacy of treatment modalities in women with refractory overactive bladder. *Sci Rep*. 2024; 14: 29990. doi: 10.1038/s41598-024-81795-z
50. Wei B, Zhao Y, Lin P, et al. The association between overactive bladder and systemic immunity-inflammation index: a cross-sectional study of NHANES 2005 to 2018. *Sci Rep*. 2024; 14: 12579. doi: 10.1038/s41598-024-63448-3
51. Hui Z, Zewu Z, Yang L, Yu C. Association between weight-adjusted waist index and overactive bladder: a cross-sectional study based on 2009-2018 NHANES. *Front Nutr*. 2024; 11: 1423148. doi: 10.3389/fnut.2024.1423148
52. Kinjo M, Masuda K, Nakamura Y, Taguchi S, Tambo M, Fukuhara H. Does metabolic syndrome influence the efficacy of mirabegron treatment in female patients with overactive bladder? *Int Urogynecol J*. 2023; 34(4): 853-859. doi: 10.1007/s00192-022-05261-y
53. Abidi S, Ghram A, Ghroubi S, Ahmaidi S, El-leuch MH, Girard O, et al. Impact of Urinary Incontinence on Physical Function and Respiratory Muscle Strength in Incontinent Women: A Comparative Study between Urinary Incontinent and Apparently Healthy Women. *J Clin Med*. 2022; 11(24): 7344. doi: 10.3390/jcm11247344
54. Marand AJB, Khaneshi M, Hajebrahimi S, Rahnama'i MS. How can we explain the poor medication adherence in patients with overactive bladder syndrome? *Hell. Urol*. 2024; 36(3): 118-126. doi: 10.23736/s2241-9136.24.00048-3
55. Rowan CR, McManus J, Boland K, O'Toole A. Visceral adiposity and inflammatory bowel disease. *Int. J. Colorectal Dis*. 2021; 36(11): 2305-2319. doi: 10.1007/s00384-021-03968-w
56. Alsannan B, Laganà AS, Alhermi J, Almansoor S, Ayed A, Venezia R, et al. Prevalence of overactive bladder among overweight and obese women: A prospective cross-sectional cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024; 295: 59-64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.02.010
57. Yan Y, Li X, Xia H, Zhu X, Zhang Y, Zhang F. Analysis of risk factors for long-term overactive bladder after radical prostatectomy. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2024; 56(4): 589-593. (In Chinese). doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2024.04.007
58. Lee CL, Kuo HC. Treating overactive bladder symptoms after transurethral prostatic surgery for benign prostatic hyperplasia – Which medication to choose? *Tzu Chi Med J*. 2023; 35(4): 312-316. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_123_23
59. Кузьмин И.В. Персонализированный подход к фармакотерапии гиперактивного мочевого пузыря. *Урологические ведомости*. 2023; 13(3): 267–282. [Kuzmin IV. Personalized approach to pharmacotherapy of overactive bladder. *Urology reports (St.-Petersburg)*. 2023; 13(3): 267-282. (In Russ.)]. doi: 10.17816/uroved569404
60. Zhang D, Yan Z, He J, Yao Y, Liu K. The exposure to volatile organic compounds associates positively with overactive bladder risk in U.S. adults: a cross-sectional study of 2007-2020 NHANES. *Front Public Health*. 2024; 12: 1374959. doi: 10.3389/fpubh.2024.1374959
61. Song W, Hu H, Ni J, Zhang H, Zhang Y, Zhang H, et al. The Role of Sarcopenia in Overactive Bladder in Adults in the United States: Retrospective Analysis of NHANES 2011-2018. *J Nutr Health Aging*. 2023; 27(9): 734-740. doi: 10.1007/s12603-023-1972-3
62. Zhang Y, Qin W. Relationship between alcohol use and overactive bladder disease: a cross-sectional study of the NHANES 2005-2016. *Front Public Health*. 2025; 12: 1418117. doi: 10.3389/fpubh.2024.1418117
63. Liu L. Exploring the Association between Overactive Bladder (OAB) and Cognitive decline: mediation by depression in elderly adults, a NHANES weighted analysis. *Sci Rep*. 2025; 15(1): 3669. doi: 10.1038/s41598-025-86267-6
64. Гаджиева З.К. Инфекция мочевыводящих путей и гиперактивный мочевой пузырь. Есть ли связь? *Урология*. 2024; 1: 153-162. [Gadzhieva ZK. Urinary tract infection and overactive bladder. Is there an association? *Urologiia*. 2024; 1: 153-161. (In Russ.)].
65. Ng KC, Chueh JSC, Chang SJ. Risk factors, urodynamic characteristics, and distress associated with nocturnal enuresis in overactive bladder -wet women. *Sci Rep*. 2025; 15: 235. doi: 10.1038/s41598-024-84031-w
66. Lowder JL, Bavendam TG, Berry A, Brady SS, Fitzgerald CM, Fok CS, et al. Terminology for bladder health research in women and girls: Prevention of Lower Urinary Tract Symptoms transdisciplinary consortium definitions.

Neurol Urodyn. 2019; 38(5): 1339-1352. doi: 10.1002/nau.23985

67. Park J, Chang Y, Choi HR, Kim JH, Seo SW, Ryu HJ, et al. Overactive bladder and cognitive impairment in middle-aged women: A cross-sectional study. *Maturitas.* 2024; 187: 108042. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.108042

68. Siddiqui NY, Wiseman JB, Cella D, Bradley CS, Lai HH, Helmuth ME, et al. LURN. Mental Health, Sleep and Physical Function in Treatment Seeking Women with Urinary Incontinence. *J Urol.* 2018; 200(4): 848-855. doi: 10.1016/j.juro.2018.04.076

69. Cameron AP, Chung DE, Dielubanza EJ, Enemchukwu E, Ginsberg DA, Helfand BT, et al. The AUA/SUFU Guideline on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Overactive Bladder. *Journal of Urology.* 2024; 212(1): 11–20. doi: 10.1097/JU.0000000000003985

70. Suh J, Oh SJ, Cho SY. Comprehensive Review of Effective Application of Questionnaires for Clinical Research on Lower Urinary Tract Symptoms with Translation and Cultural Adaptation to the Korean Language. *Int Neurol J.* 2020; 24(4): 313-323. doi: 10.5213/inj.2040074.037

71. Кривобородов Г.Г., Тур Е.И. Валидизация шкалы оценки выраженности urgency мочеиспускания для выявления и оценки urgency у больных гиперактивным мочевым пузырем. *Урология.* 2016; 2(приложение 2): 82-86. [Krivoborodov GG, Tur EI. Validation of urgency scale to detect and assess urgency in patients with overactive bladder. *Urologiya.* 2016; 2(Suppl. 2): 82–86 (In Russ.).]

72. Салюков Р.В., Салюкова Ю.Р., Фролова М.В. Опыт лечения гиперактивного мочевого пузыря: клинические наблюдения. *РМЖ.* 2020; 13: 14–18. [Salyukov RV, Salyukova YuR, Frolova MV. Treatment experience of overactive bladder: clinical cases. *RMJ.* 2020; 13: 14-18. (In Russ.).]

73. Кривобородов Г.Г., Тур Е.И., Ефремов Н.С. Тро-спия хлорид в лечении гиперактивного мочевого пу-

зыря у пациентов пожилого и старческого возраста с неврологическими заболеваниями (данные многоцентровой наблюдательной программы «Ресурс»). *Consilium Medicum.* 2016; 18(7): 55-59. [Krivoborodov GG, Tur EI, Efremov NS. Trosipium chloride in the treatment of overactive bladder in elderly patients with neurological diseases (data multicenter observational program “Resource”). *Consilium Medicum.* 2016; 18(7): 55-59. (In Russ.).]

74. Ромих В.В., Захарченко А.В., Кукушкина Л.Ю., и др. Современные представления о гиперактивном мочевом пузыре у женщин. Стратегия выбора лекарственной терапии. *Акушерство и гинекология.* 2021; 8: 183-191. [Romikh VV, Zakharchenko AV, Kukushkina LYU, et al. Current concepts of the overactive bladder in women. Strategy for choosing drug therapy. *Obstetrics and Gynecology.* 2021; 8: 183–191. (In Russ.).] doi: 10.18565/aig.2021.8.183-191

75. Ярин Г.Ю., Крейдin Е.И., Салюков Р.В. и др. Возможности нейромодуляции при нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей. *Вестник урологии.* 2022; 10(3): 106-121. [Yarin GYu, Kreydin EI, Salyukov RV, et al. Neuromodulation possibilities in neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Urology Herald.* 2022; 10(3): 106-121. (In Russ.).] doi: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-106-121

76. Lin C, Lyu J, Feng Z. Intake of dietary flavonoids in relation to overactive bladder among U.S. adults: a nutritional strategy for improving urinary health. *Front Nutr.* 2024; 11: 1437923. doi: 10.3389/fnut.2024.1437923

77. DuYZ, Hu HJ, Dong QX, Guo B, Zhou Q, Guo J. The relationship between dietary live microbe intake and overactive bladder among American adults: a cross-sectional study from NHANES 2007-2018. *J Health Popul Nutr.* 2024; 43(1): 120. doi: 10.1186/s41043-024-00612-5

Сведения об авторах

Лелявин Кирилл Борисович – доктор медицинских наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи и медицины катастроф Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования»; e-mail: LelyavinK@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9278-9739>

Воробьев Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; доцент кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: denecer@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

Information about the authors

Kirill B. Lelyavin – Dr. Sci. (Med.), associate professor Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; e-mail: LelyavinK@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9278-9739>

Vladimir A. Vorobev – Dr. Sci. (Med.), associate professor at the Department of General Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University; associate professor at the Department of Urology and Oncology, Bashkir State Medical University; e-mail: denecer@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

Вклад авторов

Лелявин К.Б. – концепция лекции, обзор публикаций по теме, анализ данных и их интерпретация, написание текста рукописи (50 %), научное редактирование, итоговое утверждение рукописи

Воробьев В.А. – концепция лекции, обзор публикаций по теме, анализ данных и их интерпретация, написание текста рукописи (50 %), научное редактирование, итоговое утверждение рукописи

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

ПРОДУКЦИЯ ПОЛИАМИНОВ ПРИРОДНЫМИ ШТАММАМИ *ESCHERICHIA COLI*, ВЫДЕЛЕННЫМИ ИЗ РАЗНЫХ ИСТОЧНИКОВ

**Ахова А.В.^{1,2},
Сагидуллина В.И.¹,
Абрамова В.А.^{1,2},
Годовалов А.П.³,
Кузнецова М.В.^{1,3},
Ткаченко А.Г.¹**

¹ Институт экологии и генетики
микроорганизмов УрО РАН –
филиал Пермского федерального
исследовательского центра УрО РАН
(614081, г. Пермь, ул. Голева, 13, Россия)

² ФГАОУ ВО «Пермский национальный
исследовательский политехнический
университет» (614990, г. Пермь,
Комсомольский проспект, 29, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Пермский
государственный медицинский
университет им. акад. Е.А. Вагнера»
Минздрава России (614990, г. Пермь,
ул. Петропавловская, 26, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Ахова Анна Викторовна,
e-mail: akhovan@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Полиамины путресцин и кадаверин служат сырьем для синтеза полиамидов, а их получение путем микробиологического синтеза является одним из актуальных направлений биотехнологии, для развития которого требуется поиск активных продуцентов и аминоксилдекарбоксилаз. Кроме того, полиамины рассматривают как фактор адаптации бактерий к биотопам организма-хозяина и связывают с их патогенностью.

Цель исследования. Оценка способности природных штаммов *Escherichia coli*, выделенных из разных источников, продуцировать полиамины.

Материалы и методы. Объектами исследования явились штаммы *E. coli*: выделенные из мочи пациентов с инфекцией мочевыводящих путей (UPEC); выделенные из органов цыплят-бройлеров с признаками колисептицемии (APEC); комменсальные, выделенные из фекалий здоровых сельскохозяйственных животных (FEC) и здоровых людей (HFEC). Бактерии культивировали в базовых (бульон LB, 120 об/мин, 37°C) и индуцирующих (среда M9 с добавкой 0,4 % глюкозы и 10 г/л орнитина/аргинина/лизина, 0 об./мин, 37°C) условиях. Количественный анализ полиаминов проводили методом тонкослойной хроматографии с предварительной дериватизацией дансилхлоридом.

Результаты. Исследована активность полиамин-синтезирующей системы у 121 штамма *E. coli*. Выделены штаммы, способные продуцировать 3,5 мМ путресцина из орнитина и 5 мМ путресцина из аргинина, а также более 5,5 мМ кадаверина из лизина, что значительно превышало продукцию полиаминов штаммом *E. coli* K12 (0,3, 0,03 и 3 мМ, соответственно). Среднее значение продукции путресцина из орнитина в группах штаммов APEC и UPEC было более чем в два раза выше по сравнению с HFEC и FEC. В неиндуцирующих условиях способность продуцировать кадаверин у штаммов, выделенных от человека (UPEC, HFEC), была в 2–3 раза ниже по сравнению со штаммами, выделенными от животных (APEC, FEC).

Заключение. Выявлена зависимость способности продуцировать полиамины от источника выделения микроорганизма.

Ключевые слова: полиамины, путресцин, кадаверин, UPEC, APEC, орнитиндекарбоксилаза

Статья поступила: 16.06.2025
Статья принята: 16.01.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Ахова А.В., Сагидуллина В.И., Абрамова В.А., Годовалов А.П., Кузнецова М.В., Ткаченко А.Г. Продукция полиаминов природными штаммами *Escherichia coli*, выделенными из разных источников. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 91-99. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.8

POLYAMINE PRODUCTION BY NATURAL *ESCHERICHIA COLI* STRAINS ISOLATED FROM VARIOUS SOURCES

**Akhova A.V.^{1,2},
Sagidullina V.I.¹,
Abramova V.A.^{1,2},
Godovalov A.P.³,
Kuznetsova M.V.^{1,3},
Tkachenko A.G.¹**

¹ Institute of Ecology and Genetics
of Microorganisms UB of the RAS (Golev str.
13, Perm 614081, Russian Federation)

² Perm National Research Polytechnic
University (Komsomolsky av., 29, Perm
614990, Russian Federation)

³ E.A. Vagner Perm State Medical
University (Petrovskaya str., 26, Perm
614990, Russian Federation)

Corresponding author:
Anna V. Akhova,
e-mail: akhovan@mail.ru

RESUME

Background. The polyamines putrescine and cadaverine serve as raw materials for the synthesis of polyamides; their production by microbial synthesis is a current issue of biotechnology, the development of which requires a search for effective producers and aminoacyl decarboxylases. In addition, polyamines are considered as factors of bacterial adaptation to the biotopes of the host and are associated with pathogenicity.

The aim. Evaluating the ability of natural strains of *Escherichia coli* isolated from different sources to produce polyamines.

Materials and methods. The objects of the study were the following strains of *E. coli*: isolated from the urine of patients with urinary tract infection (UPEC); isolated from the organs of broiler chickens with signs of colisepticemia (APEC); commensal, isolated from the feces of healthy farm animals (FEC) and healthy people (HFEC). Bacteria were cultured under basal (LB broth, 120 rpm, 37°C) and inducing conditions (M9 medium supplemented with 0.4 % glucose and 10 g/l ornithine/arginine/lysine, 0 rpm, 37°C). Quantitative analysis of polyamines was performed by thin-layer chromatography with preliminary derivatization with dansyl chloride.

Results. The activity of the polyamine-synthesizing system of 121 strains of *E. coli* was studied. The strains that were capable of producing 3.5 mM putrescine from ornithine and 5 mM putrescine from arginine, as well as more than 5.5 mM cadaverine from lysine, which significantly exceeded the production of polyamines by the *E. coli* K12 strain (0.3, 0.03, and 3 mM, respectively) were found. The mean value of putrescine production from ornithine of the APEC and UPEC strains was more than 2-fold higher as compared with HFEC and FEC strains. Under non-inducing conditions, the ability to produce cadaverine in strains isolated from humans (UPEC, HFEC) was 2–3 times lower compared to strains isolated from animals (APEC, FEC).

Conclusion. A dependence of the ability of *E. coli* to produce polyamines on the source of isolation has been revealed.

Key words: polyamines, putrescine, cadaverine, UPEC, APEC, ornithine decarboxylase

Received: 16.06.2025
Accepted: 16.01.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Akhova A.V., Sagidullina V.I., Abramova V.A., Godovalov A.P., Kuznetsova M.V., Tkachenko A.G. Polyamine production by natural *Escherichia coli* strains isolated from various sources. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 91-99. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.8

ВВЕДЕНИЕ

Биогенные полиамины представляют собой низкомолекулярные линейные алифатические соединения, несущие две и более амино- или иминогруппы. Основными полиаминами бактерий являются путресцин (1,4-диаминобутан), кадаверин (1,5-диаминопентан) и спермидин (N-(3-аминопропил)-1,4-диаминобутан). Также в клетках разных видов бактерий могут обнаруживаться агматин (N-(4-аминобутил)гуанидин), 1,3-диаминопропан, норспермидин (N-(3-аминопропил)-1,3-диаминопропан), аминопропилкадаверин (N-(3-аминопропил)-1,5-диаминопентан) и ацетилированные производные полиаминов [1, 2, 3].

Биосинтез путресцина может происходить двумя путями: 1) в одностадийном процессе декарбоксилирования орнитина, катализируемом орнитиндекарбоксилазой (ОДК, ЕС 4.1.1.17), 2) в двухстадийном процессе, начинающемся с декарбоксилирования аргинина при участии аргининдекарбоксилазы (АДК, ЕС 4.1.1.19) с образованием агматина, который в результате активности агматинуреогидролазы (агматиназы) (ЕС 3.5.3.11) преобразуется в путресцин. На основе путресцина в реакции, катализируемой полиамин-аминопропилтрансферазой (спермидинсинтазой) (ЕС 2.5.1.16), за счет переноса аминопропильной группы с продукта реакции декарбоксилирования S-аденозилметионина синтезируется спермидин. Продуктом декарбоксилирования лизина при участии лизиндекарбоксилазы (ЛДК, ЕС 4.1.1.18) является кадаверин. Кадаверин выступает в качестве предшественника синтеза аминопропилкадаверина за счет активности аминопропилкадаверинсинтазы (ЕС 2.5.1). Ключевыми ферментами синтеза полиаминов являются декарбоксилазы аминокислот-предшественников, которые могут быть представлены у бактерий двумя изоформами: конститутивными (биосинтетическими) и индуцибельными (биodeградативными) [4, 5]. Изоформы различаются биохимическими свойствами, условиями активации и физиологическими функциями. Как правило, биосинтетические формы фермента имеют оптимум pH близкий к нейтральным значениям, и основной их функцией является базовый биосинтез полиаминов. Биodeградативные формы активны при низких значениях pH, и их активность направлена на адаптацию бактериальной клетки к стрессовым условиям (таким как кислотный стресс, окислительный стресс, осмотический стресс, воздействие антибиотиков) [6, 7]. У *Escherichia coli* конститутивная и индуцибельная изоформы ЛДК кодируются генами *ldcC* и *cadA*, соответственно, конститутивная и индуцибельная изоформы АДК – генами *speA* и *adiA*, изоформы ОДК – *speC* и *speF* [1, 2, 3].

Участие полиаминов в защите бактерий от действия свободных радикалов, короткоцепочечных жирных кислот, низкого pH среды позволило предположить их роль в преодолении защитных барьеров макроорганизма. В частности, показано, что основные полиамины (кадаверин, спермидин, путресцин) «оптимизируют» факторы вирулентности и способствуют

внутриклеточному выживанию некоторых патогенов человека [8]. С другой стороны, с потерей способности синтезировать полиамин кадаверин связывают происхождение патогенного рода *Shigella* [9]. В последнее время особое внимание уделяют изучению роли полиаминов во взаимодействии комменсальных микроорганизмов с макроорганизмом и адаптации к его биотопам [10, 11]. Можно предположить, что роль полиаминов во взаимодействии бактерий, в том числе *E. coli*, которые могут быть как безвредными комменсалами кишечного тракта человека и животных, так и причиной тяжелых токсикоинфекций [12, 13], с макроорганизмом определяется патотипом микроорганизмов.

Продукция полиаминов бактериями представляет интерес с практической точки зрения, поскольку они, в частности путресцин и кадаверин, являются сырьем для синтеза полиамидов. Получение полиаминов из возобновляемых биологических ресурсов (аминокислот или углеводов) в процессах микробиологического синтеза является одним из активно развивающихся современных направлений биотехнологии [14-17]. Для совершенствования технологий получения биополиамидов требуется поиск высокоэффективных бактерий-продуцентов и высокоактивных и устойчивых аминотрансфераз.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель работы — оценить способность природных изолятов *Escherichia coli*, выделенных из разных источников, продуцировать полиамины.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы ранее полученные штаммы *E. coli* с индивидуальными генетическими профилями: уropатогенные штаммы, выделенные в 2017–2018 гг. из мочи пациентов с инфекцией мочевыводящих путей – UPEC ($n = 30$) [18]; штаммы, выделенные в 2016–2018 гг. из органов цыплят-бройлеров с признаками колисептицемии – APEC ($n = 28$) [19], комменсальные штаммы, выделенные в 2020 г. из фекалий здоровых сельскохозяйственных животных – FEC ($n = 33$) [20], а также штаммы *E. coli*, выделенные в 2023–2024 гг. из фекалий здоровых людей – HFEC ($n = 30$) (настоящее исследование). В работе также использован штамм *E. coli* K12, полученный из Всероссийской коллекции микроорганизмов. Исследования проведены без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых.

Культивирование бактерий проводили двумя способами. В первом случае (базовые условия), бактерии, сохраняемые в полужидком агаре LB (Amresco, США), переносили в 3 мл бульона LB (Amresco, США) и культивировали в течение 20 часов при 37°C и перемешивании со скоростью 120 об./мин. Во втором случае (индуцирующие условия), бактерии, сохраняемые

в полужидком агаре LB, переносили в 4 мл бульона LB и культивировали 18–20 ч при 37°C без перемешивания. Затем полученную культуру в соотношении 1:10 переносили в лунки микропланшета, содержащие 180 мкл среды M9 с добавкой 0,4 % глюкозы и 10 г/л L-аминокислоты (гидрохлориды орнитина, аргинина или лизина) (Applichem, Германия). Микропланшеты инкубировали 20 ч при 37°C без перемешивания, после чего отбирали пробы для определения концентрации полиаминов в среде. Проведено три отдельных эксперимента и на основании полученных данных вычислено среднее значение продукции полиамина для каждого штамма.

По окончании культивирования 200 мкл культуры переносили в микропробирки и центрифугировали (16000 g, 5 мин) (5415D, Eppendorf, Германия). Затем надосадок в соотношении 10:1 переносили в микропробирки, содержащие 4N HClO₄, и замораживали. Полученные образцы подвергали дериватизации дансилхлоридом, дансил-производные полиаминов разделяли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) [21]. Для этого 50 мкл полученного образца смешивали с 50 мкл раствора карбоната натрия насыщенного и 100 мкл дансилхлорида (2,7 мг/мл ацетона) и инкубировали смесь в темноте при 37°C в течение двух часов. После этого смесь выпаривали, а осадок заливали 100 мкл бензола. Параллельно с исследуемыми образцами тем же этапам обработки подвергали 0,2 мМ раствор гидрохлоридов путресцина, кадаверина и спермидина в 0,4N HClO₄ (стандартный образец). 10 мкл бензольного экстракта наносили на пластины для тонкослойной хроматографии размером 100x100 мм (Sorbfil, Россия) и проводили разделение в двух последовательных системах: 1) бензол:триэтиламин (10:1), 2) бензол:карбинол (10:0,45). После чего пластины фотографировали в ультрафиолетовом свете (340 нм) и измеряли яркость пятен на цифровом изображении с использованием программы Photoshop. Предварительно установлено, что яркость пятен дансил-полиаминов пропорциональна концентрации полиаминов. На каждую пластину с исследуемыми образцами наносили стандартный образец известной концентрации, и концентрацию исследуемого образца определяли путем сравнения яркости пятна исследуемого образца с яркостью пятна стандартного образца.

Для определения аминоксилдекарбоксилазной активности с использованием декарбоксилазного бульона бактерии, сохраняемые в полужидком агаре LB, переносили в 4 мл бульона LB и культивировали 18–20 ч при 37°C без перемешивания. Затем полученную культуру в соотношении 1:10 переносили в лунки микропланшета, содержащие 180 мкл декарбоксилазного бульона (ДК-бульона, бульона Меллера), с добавкой 10 г/л гидрохлорида орнитина, аргинина или лизина и без добавки аминокислоты. Микропланшеты инкубировали при 37°C без перемешивания в течение 8 ч. Каждый час визуально оценивали изменение цвета среды культивирования; появление фиолетового

окрашивания свидетельствовало о проявлении культурой аминоксилдекарбоксилазной активности.

Статистический анализ данных проведен с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). На рисунках данные представлены в формате среднее ± стандартное отклонение. Статистическую значимость различий средних значений сравниваемых групп определяли с использованием непарного *t*-критерия, различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследована способность природных культур *E. coli*, выделенных из разных источников, продуцировать в среде культивирования основные полиамины – путресцин, кадаверин и спермидин. Объекты исследования выделены из мочи людей с инфекцией мочеполевой системы (UPEC, экстраинтестинальные, выделенные от людей) и фекалий здоровых людей (HFEC, кишечные, выделенные от людей), из инфицированных органов и тканей цыплят-бройлеров (APEC, экстраинтестинальные, выделенные от животных) и фекалий здоровых животных (FEC, кишечные, выделенные от животных).

Способность продуцировать путресцин при культивировании на бульоне обнаружена у 97 % всех исследованных культур (полиамин не детектировался в культуральной среде некоторых штаммов из группы APEC и FEC). Выделять в среду кадаверин были способны 99 % всех изученных штаммов, за исключением 3 % изолятов из группы APEC. Спермидин содержался в культуральной среде в следовых количествах.

На следующем этапе были изучены возможные биохимические пути синтеза полиаминов. С этой целью сначала применялся качественный метод оценки наличия орнитиндекарбоксилазной (ОДК), аргининдекарбоксилазной (АДК) и лизиндекарбоксилазной (ЛДК) активности, основанный на культивировании бактерий на селективной среде Меллера (декарбоксилазном бульоне) (табл. 1). Результаты анализа продемонстрировали присутствие активности ОДК у 60 % штаммов, активности АДК – у 18 % штаммов и активности ЛДК – у 93 % культур. Поскольку эти результаты мало коррелировали с оценкой продукции полиаминов на бульоне, был проведен количественный анализ полиаминов (методом ТСХ с предварительной дериватизацией дансилхлоридом), синтезируемых при культивировании в минимальных средах, содержащих аминокислоту-предшественник. В этих условиях 97 % штаммов были способны декарбоксилировать орнитин, 92 % – аргинин и 99 % – лизин. Разницу полученных разными методами результатов можно объяснить сравнительно более низкой чувствительностью качественного метода определения аминоксилдекарбоксилазной активности.

Анализ результатов показал, что способность продуцировать полиамины у природных штаммов *E. coli* варьирует в широком диапазоне. В исследованных

условиях максимальная концентрация путресцина, синтезированного за счет декарбоксилирования орнитина, составила 3,5 мМ, за счет декарбоксилирования аргинина – 5 мМ, максимальная концентрация кадаверина превысила 5,5 мМ. В то же время взятый для сравнения коллекционный штамм *E. coli* K12 в аналогичных условиях продуцировал 0,3 и 0,03 мМ путресцина при культивировании на среде, содержащей орнитин и аргинин, соответственно, и 3 мМ кадаверина. Среди природных микроорганизмов также встречались штаммы

с пониженной способностью продуцировать полиамины по сравнению со штаммом *E. coli* K12 (рис. 1, 2).

Штаммы, характеризующиеся повышенной способностью продуцировать полиамины, обнаружены во всех четырех группах, но частота встречаемости таких микроорганизмов зависела от источника выделения.

В группах кишечных штаммов (HFEC, FEC), большая часть культур характеризовалась низкими и средними показателями продукции путресцина (рис. 1А).

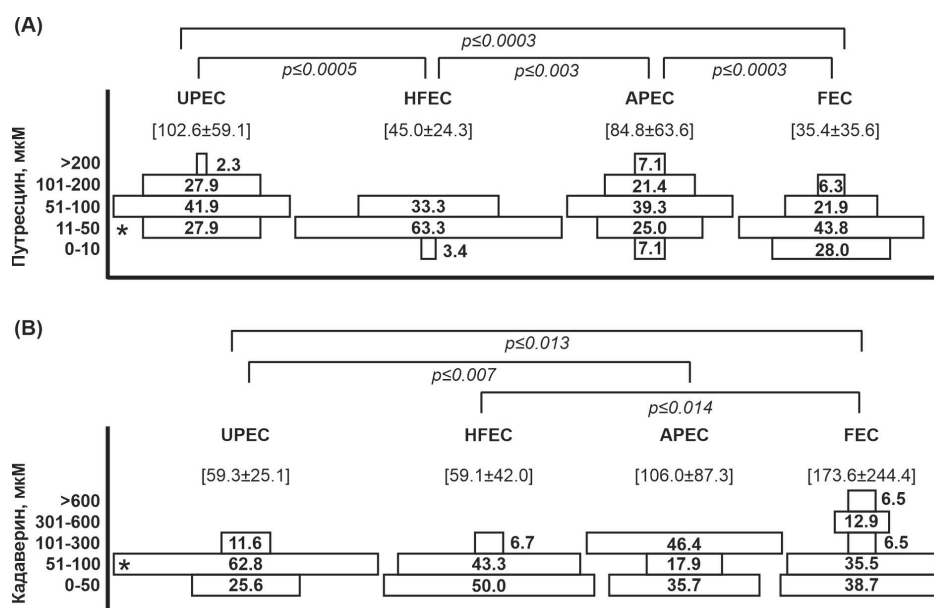
ТАБЛИЦА 1

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ (%) ПРИЗНАКА СПОСОБНОСТИ ДЕКАРБОКСИЛИРОВАТЬ ОРНИТИН (ОДК), АРГИНИН (АДК) И ЛИЗИН (ЛДК) СРЕДИ ШТАММОВ *E. COLI*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ РАЗНЫХ ИСТОЧНИКОВ

Группа	ОДК [ODC]		АДК [ADC]		ЛДК [LDC]	
	ДК-бульон	ТСХ	ДК-бульон	ТСХ	ДК-бульон	ТСХ
UPEC	63	100	23	81	98	100
HFEC	50	93	7	96	90	100
APEC	71	93	21	89	89	96
FEC	56	100	22	100	97	100

TABLE 1

FREQUENCY OF OCCURRENCE (%) OF THE ABILITY TO DECARBOXYLATE ORNITHINE (ODC), ARGININE (ADC) AND LYSINE (LDC) AMONG *E. COLI* STRAINS ISOLATED FROM DIFFERENT SOURCES



Данные представлены как % изолятов, характеризующихся продукцией полиаминов в определенном интервале концентраций (ширина столбцов, число в столбце), от общего количества изолятов в группе. В квадратных скобках представлено среднее значение продукции полиаминов в группе ± стандартное отклонение. * – продукция полиаминов штаммом *E. coli* K12. Для оценки статистической значимости отличий применен t-критерий.

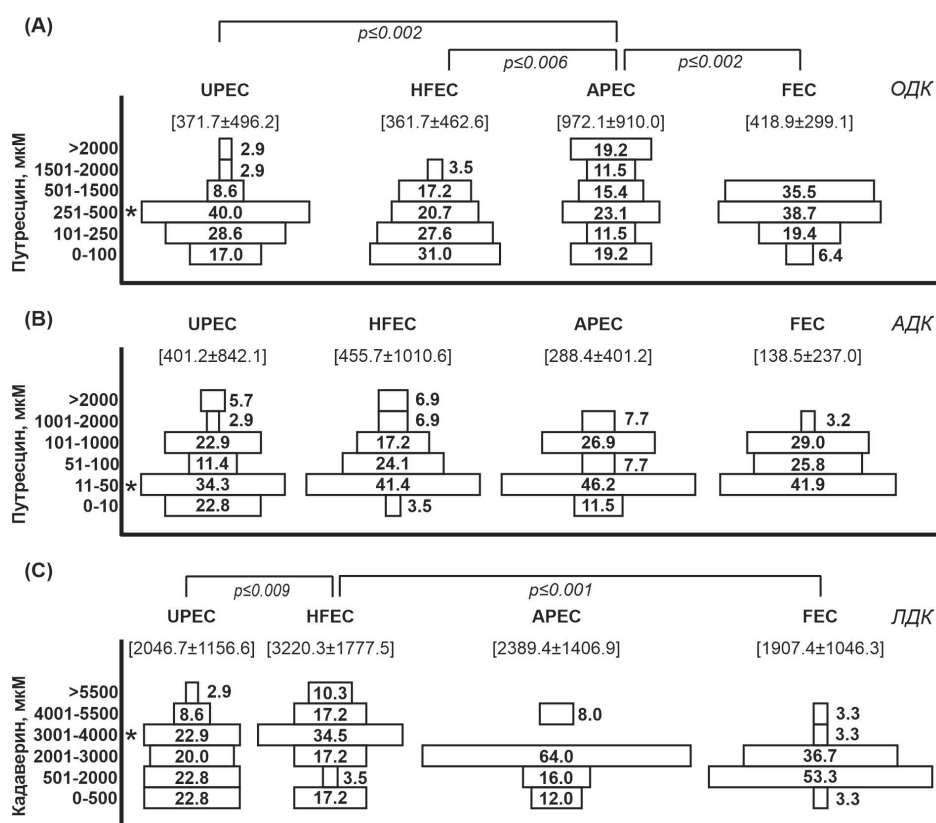
Data are presented as % of isolates characterized by the production of polyamines in a certain concentration range (bar width, number in the column) from the total number of isolates in the group. The mean value of polyamine production in the group ± standard deviation is presented in square brackets. * – production of polyamines by the *E. coli* K12 strain. The t-test was used to assess the statistical significance of differences.

РИС. 1.

Способность природных штаммов *E. coli* продуцировать полиамины в зависимости от источника их выделения при культивировании в бульоне LB (базовые условия)

FIG. 1.

The ability of natural *E. coli* strains to produce polyamines depending on their source of isolation when cultured in LB broth (basic conditions)



Данные представлены как % изолятов, характеризующихся продукцией полиаминов в определенном интервале концентраций (ширина столбцов, число в столбце), от общего количества изолятов в группе. В квадратных скобках представлено среднее значение продукции полиаминов в группе $\pm$ стандартное отклонение. * – продукция полиаминов штаммом *E. coli* K12. Для оценки статистической значимости отличий применен t-критерий.

Data are presented as % of isolates characterized by the production of polyamines in a certain concentration range (bar width, number in the column) from the total number of isolates in the group. The mean value of polyamine production in the group $\pm$ standard deviation is presented in square brackets. * – production of polyamines by the *E. coli* K12 strain. The t-test was used to assess the statistical significance of differences.

РИС. 2.

Способность природных штаммов *E. coli* продуцировать полиамины в зависимости от источника их выделения при культивировании в минимальной среде, содержащей орнитин (А), аргинин (В) и лизин (С) (индуцирующие условия)

FIG. 2.

The ability of natural *E. coli* strains to produce polyamines depending on the source of their isolation when cultivated in a minimal medium containing ornithine (A), arginine (B) and lysine (C) (inducible conditions)

В то же время, штаммы, выделенные из инфицированных органов и тканей, чаще обладали способностью к повышенной продукции путресцина. Отмеченная закономерность характерна как для микроорганизмов, выделенных от человека, так и от животных (UPEC, APEC) (рис. 1А).

В группе HFEC преобладали культуры с низкой орнитиндекарбоксилазной активностью, в то время как большая часть микроорганизмов в группе UPEC характеризовалась средним уровнем активности (рис. 2А). Также можно отметить, что среди экстраинтестинальных *E. coli* встречались штаммы, способные продуцировать за счет декарбоксилирования орнитина свыше 2 мМ путресцина, в группе кишечных такие сверхпродуценты не обнаружены.

В группе FEC преобладали средние показатели орнитиндекарбоксилазной активности и отсутствовали

микроорганизмы, способные продуцировать более 1,5 мМ путресцина, которые составили почти 1/3 в группе APEC.

Распределение частоты встречаемости штаммов с разным уровнем аргининдекарбоксилазной активности носило сходный характер во всех четырех группах (рис. 2В). В общем, основная часть микроорганизмов проявляла низкую аргининдекарбоксилазную активность, и частота встречаемости была обратно пропорциональна величине активности. Таким образом, наблюдаемое увеличение способности продуцировать путресцин у экстраинтестинальных *E. coli* обусловлено возрастанием их орнитиндекарбоксилазной активности.

В целом, способность продуцировать путресцин статистически значимо выше у экстраинтестинальных штаммов по сравнению с кишечными

штаммами. При этом, способность продуцировать путресцин увеличивалась в ряду штаммов HFEC и FEC < UPEC < APEC.

Распределение частоты встречаемости микроорганизмов с разным уровнем способности продуцировать кадаверин также имело некоторые особенности. При культивировании в бульоне повышенная способность продуцировать кадаверин чаще регистрировалась среди штаммов, выделенных от животных, при культивировании в минимальной среде с добавкой лизина – среди выделенных от человека (рис. 1В, рис. 2С). Это может быть связано с тем, что разные условия культивирования способствовали проявлению активности одной из изоформ лизиндекарбоксилазы. Выращивание на бульоне позволило измерить базовый уровень, который определяется, по большей части, активностью конститутивных изоформ. Культивирование в минимальной среде с добавкой глюкозы и аминокислоты-предшественника без перемешивания обеспечивало условия активации индуцибельных форм ферментов, которые включают закисление среды, снижение аэрации и содержание аминокислот-предшественников в высоких концентрациях [4]. Можно отметить отсутствие высокой базовой лизиндекарбоксилазной активности у экстраинтестинальных микроорганизмов, выделенных от животных, и высокой индуцибельной активности у экстраинтестинальных микроорганизмов, выделенных от людей, по сравнению с соответствующими кишечными штаммами (рис. 1В, рис. 2С).

Таким образом, установлено, что среди микроорганизмов, выделенных из инфицированных органов и тканей, чаще встречаются штаммы с повышенной способностью продуцировать путресцин за счет декарбоксилирования орнитина по сравнению с микроорганизмами, не ассоциированными с инфекционным процессом. Поэтому можно предположить, что способность синтезировать путресцин и выделять его в среду дает внекишечным патогенам (UPEC, APEC) преимущество при инфицировании макроорганизма.

Ранее было показано, что гены путей биосинтеза и системы экспорта путресцина необходимы для активного роста патогенной для птиц *E. coli* [22]. Продemonстрировано также, что энтероинвазивные *E. coli* (EIEC) содержат в клетках в 2–4 раза больше путресцина и ацетилспермидина по сравнению с *E. coli* K12 [9]. Известно, что путресцин играет роль при адаптации бактерий к окислительному стрессу, воздействие которого является одним из бактерицидных факторов иммунной защиты [23]. На *Salmonella enterica ser Typhimurium* показано, что путресцин и спермидин вовлечены в регуляцию экспрессии генов вирулентности [24]. Вышеприведенные факты могли бы объяснить значимость для бактерий внутриклеточного содержания путресцина. Преимущества, получаемые за счет выделения путресцина в среду, могут быть связаны с его влиянием на активность эффекторов иммунной системы. В частности, было показано, что добавка полиаминов, в том числе путресцина,

ингибирует образование активных форм азота в культуре макрофагов [25].

Исследованию роли кадаверина при адаптации бактерий к условиям макроорганизма посвящено большее количество работ, но полученные результаты достаточно противоречивы. С одной стороны, считается, что синтез кадаверина в результате декарбоксилирования лизина играет роль в преодолении естественных защитных барьеров макроорганизма – кислотной среды желудка и условий мочеполовой системы [7, 26]. Например, обнаружено, что уропатогенные штаммы *Escherichia coli* демонстрировали большую устойчивость к нитрозативному стрессу, чем эталонный штамм K12 MG1655, и *cad*-оперон был идентифицирован как важный фактор устойчивости UPEC к нитрозативному стрессу [26]. С другой стороны, предполагается взаимосвязь между потерей индуцибельной лизиндекарбоксилазы и вирулентностью кишечных патогенов, в частности, продемонстрировано повышение адгезивности и способности колонизировать подвздошную кишку кроликов у энтерогемморгической *E. coli* O157:H7 после делеции гена *cadA* [27]. Также показано, что энтероинвазивные *E. coli* не были способны синтезировать кадаверин [9]. С другой стороны, установлено, что вирулентность *Edwardsiella tarda* напрямую зависит от способности синтезировать кадаверин (наличия *cad*-регулона) [28]. Анализ наших данных показал отсутствие в группе экстраинтестинальных микроорганизмов сверхпродуцентов кадаверина по сравнению с микроорганизмами, не ассоциированными с инфекционным процессом. В то же время, в первой группе чаще встречались микроорганизмы со средними показателями лизиндекарбоксилазной активности, а во второй группе – с низкими показателями активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружена зависимость способности продуцировать полиамины от источника выделения микроорганизма и их ассоциированности с инфекционным процессом. Выявленные закономерности представляют интерес с точки зрения определения новых факторов вирулентности и требуют дальнейшего изучения, в частности, сопоставления способности микроорганизмов продуцировать полиамины с их патогенностью. Обнаружены перспективные продуценты путресцина и кадаверина.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда и Правительства Пермского края (проект № 25-24-20140, <https://rscf.ru/project/25-24-20140/>).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tabor CW, Tabor H. Polyamines in microorganisms. *Microbiological Reviews*. 1985; 49(1): 81-99. doi: 10.1128/mr.49.1.81-99.1985
2. Gevrekci AÖ. The roles of polyamines in microorganisms. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2017; 33(11): 204. doi: 10.1007/s11274-017-2370-y
3. Michael AJ. Polyamines in eukaryotes, bacteria, and archaea. *Journal of Biological Chemistry*. 2016; 291(29): 14896-14903. doi: 10.1074/jbc.R116.734780
4. Michael AJ. Polyamine function in archaea and bacteria. *Journal of Biological Chemistry*. 2018; 293(48): 18693-18701. doi: 10.1074/jbc.TM118.005670
5. Morris DR, Fillingame RH. Regulation of amino acid decarboxylation. *Annual Review of Biochemistry*. 1974; 43(1): 303-321. doi: 10.1146/annurev.bi.43.070174.001511
6. Michael AJ. Biosynthesis of polyamines and polyamine-containing molecules. *Biochemical Journal*. 2016; 473(15): 2315-29. doi: 10.1042/BCJ20160185
7. Schwarz J, Schumacher K, Brameyer S, Jung K. Bacterial battle against acidity. *FEMS Microbiology Reviews*. 2022; 46(6): fuac037. doi: 10.1093/femsre/fuac037
8. Nair AV, Singh A, Chakravorty D. Defence Warriors: Exploring the crosstalk between polyamines and oxidative stress during microbial pathogenesis. *Redox Biology*. 2025; 83: 103648. doi: 10.1016/j.redox.2025.103648
9. Campilongo R, Di Martino ML, Marcocci L, Pietrangeli P, Leuzzi A, Grossi M, et al. Molecular and functional profiling of the polyamine content in enteroinvasive *E. coli*: looking into the gap between commensal *E. coli* and harmful *Shigella*. *PLoS One*. 2014; 9(9): e106589. doi: 10.1371/journal.pone.0106589
10. Bekebrede AF, Keijer J, Gerrits WJJ, Boer VCJ. The molecular and physiological effects of protein-derived polyamines in the intestine. *Nutrients*. 2020; 12(1): 197. doi: 10.3390/nu12010197
11. Hosseinkhani F, Heinken A, Thiele I, Lindenburg PW, Harms AC, Hankemeier T. The contribution of gut bacterial metabolites in the human immune signaling pathway of non-communicable diseases. *Gut Microbes*. 2021; 13(1): 1-22. doi: 10.1080/19490976.2021.1882927
12. Denamur E, Clermont O, Bonacorsi S, Gordon D. The population genetics of pathogenic *Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology*. 2021; 19(1): 37-54. doi: 10.1038/s41579-020-0416-x
13. Mueller M, Tainter CR. *Escherichia coli* infection. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
14. Ma W, Chen K, Li Y, Hao N, Wang X, Ouyang P. Advances in cadaverine bacterial production and its applications. *Engineering*. 2017; 3(3): 308-317. doi: 10.1016/J.ENG.2017.03.012
15. Huang Y, Ji X, Ma Z, Łężyk M, Xue Y, Zhao H. Green chemical and biological synthesis of cadaverine: recent development and challenges. *RSC Advances*. 2021; 11(39): 23922-23942. doi: 10.1039/d1ra02764f
16. Skoczinski P, Carus M, Tweddle G, Ruiz P, Hark N, Zhang A, et al. Bio-based building blocks and polymers – global capacities, production and trends 2023–2028. *Industrial biotechnology*. 2024; 20(2): 52-59. doi: 10.52548/VXTH2416
17. Wang J, Du M, Wang X, He J, Zhang A, Chen K. Highly efficient bio-production of putrescine from L-arginine with arginase and L-ornithine decarboxylase in engineered *Escherichia coli*. *Bioresource Technology*. 2024; 413: 131471. doi: 10.1016/j.biortech.2024.131471
18. Кузнецова М.В., Проворова С.В., Кубарев О.Г., Юдин Д.С., Каримова Н.В., Баяндина Н.В., и др. Сравнительная характеристика штаммов уропатогенной *Escherichia coli*, выделенных в условиях поликлиники и стационара. *Урология*. 2018; 6: 37-44. [Kuznetsova MV, Provorova SV, Kubarev OG, Yudin DS, Karimova NV, Bayandina NV, et al. Comparative characteristics of uropathogenic *Escherichia coli* strains, allocated in polyclinic and stationary conditions. *Urology*. 2018; 6: 37-44. (In Russ.)]. doi: 10.18565/urology.2018.6.37-44
19. Kuznetsova MV, Gizatullina JS, Nesterova LY, Starčič EM. *Escherichia coli* isolated from cases of colibacillosis in Russian poultry farms (Perm Krai): Sensitivity to antibiotics and bacteriocins. *Microorganisms*. 2020; 8(5): 741. doi: 10.3390/microorganisms8050741
20. Kuznetsova MV, Mihailovskaya VS, Remezovskaya NB, Starčič EM. Bacteriocin-producing *Escherichia coli* isolated from the gastrointestinal tract of farm animals: prevalence, molecular characterization and potential for application. *Microorganisms*. 2022; 10(8): 1558. doi: 10.3390/microorganisms10081558
21. Akhova AV, Tkachenko AG. Cadaverine biosynthesis in *Escherichia coli* adaptation to hydrogen peroxide. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2022; 58: 582–589. doi: 10.1134/S0003683822050039
22. Guerra PR, Herrero-Fresno A, Pors SE, Ahmed S, Wang D, Thøfner I, et al. The membrane transporter PotE is required for virulence in avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC). *Veterinary Microbiology*. 2018; 216: 38-44. doi: 10.1016/j.vetmic.2018.01.011
23. Nair AV, Singh A, Rajmani RS, Chakravorty D. *Salmonella* Typhimurium employs spermidine to exert protection against ROS-mediated cytotoxicity and rewires host polyamine metabolism to ameliorate its survival in macrophages. *Redox Biology*. 2024; 72: 103151. doi: 10.1016/j.redox.2024.103151
24. Guerra PR, Liu G, Lemire S, Nawrocki A, Kudirkienė E, Møller-Jensen J, et al. Polyamine depletion has global effects on stress and virulence gene expression and affects HilA translation in *Salmonella enterica* serovar typhimurium. *Research in Microbiology*. 2020; 171(3-4): 143-152. doi: 10.1016/j.resmic.2019.12.001
25. Szabó C, Southan GJ, Thiemermann C, Vane JR. The mechanism of the inhibitory effect of polyamines on the induction of nitric oxide synthase: role of aldehyde metabolites. *British journal of pharmacology*. 1994; 113(3): 757-766. doi: 10.1111/j.1476-5381.1994.tb17058.x
26. Bower JM, Gordon-Raagas HB, Mulvey MA. Conditioning of uropathogenic *Escherichia coli* for enhanced colonization of host. *Infection and immunity*. 2009; 77(5): 2104-2112. doi: 10.1128/iai.01200-08

27. Vasquez-Juarez RC, Kuriakose JA, Rasko DA, Ritchie JM, Kendall MM, Slater TM, et al. CadA negatively regulates *Escherichia coli* O157:H7 adherence and intestinal colonization. *Infection and immunity*. 2008; 76(11): 5072-5081. doi: 10.1128/iai.00677-08

28. Du C, Huo X, Gu H, Wu D, Hu Y. Acid resistance system CadBA is implicated in acid tolerance and biofilm formation and is identified as a new virulence factor of *Edwardsiella tarda*. *Veterinary Research*. 2021; 52(1): 117. doi: 10.1186/s13567-021-00987-x

Сведения об авторах

Ахова Анна Викторовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории адаптации микроорганизмов «Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» – филиала ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН; доцент ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет»; e-mail: akhovan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3477-750X>

Сагидуллина Вероника Илнуровна – инженер лаборатории адаптации микроорганизмов «Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» – филиала ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН; e-mail: veronikabarda@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1597-1718>

Абрамова Валентина Алексеевна – лаборант лаборатории адаптации микроорганизмов «Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» – филиала ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН; студентка кафедры «Химия и биотехнология», Пермский национальный исследовательский политехнический университет; e-mail: valyusha_abramova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-2006-1543>

Годовалов Анатолий Петрович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; e-mail: AGodvalov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5112-2003>

Кузнецова Марина Валентиновна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биотехнологии «Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» – филиала ФГБУН ВО «Пермский федеральный исследовательский центр УрО РАН»; профессор ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; e-mail: mar@iegm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2448-4823>

Ткаченко Александр Георгиевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией адаптации микроорганизмов «Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» – филиала ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН; e-mail: agtkachenko@iegm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8631-8583>

Information about the authors

Anna V. Akhova – Cand. Sc. (Biol.), senior researcher of the Laboratory of Microbial Adaptation of the Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UB of the RAS; associate professor of the Department of Chemistry and Biotechnology, Perm National Research Polytechnic University; e-mail: akhovan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3477-750X>

Veronika I. Sagidullina – research engineer of the Laboratory of Microbial Adaptation of the Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UB of the RAS; e-mail: veronikabarda@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1597-1718>

Valentina A. Abramova – laboratory assistant of the Laboratory of Microbial Adaptation of the Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UB of the RAS; student of the Department of Chemistry and Biotechnology, Perm National Research Polytechnic University; e-mail: valyusha_abramova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-2006-1543>

Anatoliy P. Godovalov – Cand. Sc. (Med.), associate professor at the Microbiology and Virology Department; leading researcher of the Central Research Laboratory, E.A. Vagner Perm State Medical University; e-mail: AGodvalov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5112-2003>

Marina V. Kuznetsova – Dr. Sc. (Med.), leader researcher at the Laboratory of Molecular Biotechnology of the Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UB RAS; professor of the E.A. Vagner Perm State Medical University; e-mail: mar@iegm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2448-4823>

Alexander G. Tkachenko – Dr. Sc. (Med.), head of the Laboratory of Microbial Adaptation of the Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UB of the RAS; e-mail: agtkachenko@iegm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8631-8583>

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В ЭХИРИТ-БУЛАГАТСКОМ РАЙОНЕ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Белова К.А.¹,
Дорощенко Е.К.¹,
Ткачев С.Е.²,
Шигапова Л.Х.²,
Арефьева Н.А.¹,
Сунцова О.В.¹,
Лисак О.В.¹,
Шагимарданова Е.И.³,
Козлова И.В.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета (420012, г. Казань, ул. К. Маркса, 74, Россия)

³ Центр персонализированной медицины ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр им. Логинова (111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Козлова Ирина Валерьевна,
e-mail: diwerhoz@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Эхирит-Булагатский район Иркутской области является единственной территорией в мире, где зафиксирована одновременная циркуляция всех известных субтипов вируса клещевого энцефалита (ВКЭ), за исключением гималайского. Своеобразие экологии данного района обосновывает его выбор в качестве модели для изучения влияния экологических факторов на формирование гетерогенной вирусной популяции, а генетическая вариабельность циркулирующего на его территории ВКЭ заслуживает более детального описания. **Цель.** Характеристика генетического разнообразия ВКЭ, циркулирующего на территории Эхирит-Булагатского района Иркутской области.

Материалы и методы. Исследовано 39 штаммов ВКЭ из коллекции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, выделенных из различных источников на территории Эхирит-Булагатского района. Для генотипирования штаммов использован комплекс молекулярно-генетических методов (МГНК, секвенирование по Сэнгеру, NGS).

Результаты. На основе анализа кодирующих последовательностей генома подтверждена циркуляция на территории Эхирит-Булагатского района четырех субтипов ВКЭ (сибирский, дальневосточный, европейский, байкальский) и выявлен штамм 178-79 с оригинальной генетической структурой. Показаны различия генотипического состава ВКЭ, изолированного от иксодовых клещей и мелких млекопитающих, обитающих в различных типах ландшафта. Сделано предположение о важной роли таежных клещей в отборе сибирского субтипа вируса. Высказана гипотеза о том, что длительная совместная циркуляция сразу нескольких субтипов ВКЭ на одной территории создает предпосылки для появления штаммов с «мозаичной» генетической структурой. Проведен сравнительный анализ геномов штаммов из Эхирит-Булагатского района и других районов Иркутской области. Выявлены уникальные аминокислотные замены в структурных и неструктурных белках вируса, характерные для штаммов из изучаемого района.

Заключение. Доказано, что Эхирит-Булагатский район является уникальным с точки зрения генетической вариабельности ВКЭ, которая характеризуется широким спектром циркулирующих субтипов и наличием оригинальных генотипических аминокислотных замен внутри каждого из выявленных субтипов.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, генотипирование, субтип, генетическая вариабельность

Статья поступила: 22.10.2025
Статья принята: 10.03.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Белова К.А., Дорощенко Е.К., Ткачев С.Е., Шигапова Л.Х., Арефьева Н.А., Сунцова О.В., Лисак О.В., Шагимарданова Е.И., Козлова И.В. Характеристика генетической вариабельности вируса клещевого энцефалита в Эхирит-Булагатском районе Иркутской области. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 100-116. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.9

CHARACTERISTICS OF GENETIC VARIABILITY OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS IN THE EKHIRIT-BULAGATSKY DISTRICT OF THE IRKUTSK REGION

**Belova K.A.¹,
Doroschenko E.K.¹,
Tkachev S.E.²,
Shigapova L.Kh.²,
Arefieva N.A.¹,
Suntsova O.V.¹,
Lisak O.V.¹,
Shagimardanova E.I.³,
Kozlova I.V.¹**

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazev str., 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University (Karl Marx str., 74, Kazan 420012, Russian Federation)

³ Moscow Clinical Scientific Center of Personalized Medicine named after Loginov (Novogireevskaya str., 1, Moscow 111123, Russian Federation)

Corresponding author:
Irina V. Kozlova,
e-mail: diwerhoz@rambler.ru

RESUME

Background. The Ekhirit-Bulagatsky district of the Irkutsk region is the only area in the world where the simultaneous circulation of all known tick-borne encephalitis virus (TBEV) subtypes, with the exception of the Himalayan subtype, has been documented. The unique ecology of this region justifies its selection as a model for studying the influence of environmental factors on the formation of a heterogeneous viral population, and the genetic variability of TBEV circulating in this area merits a more detailed description.

The aim. To characterize the genetic diversity of tick-borne encephalitis virus circulating in the Ekhirit-Bulagatsky district of the Irkutsk region.

Materials and Methods. Thirty-nine TBEV strains from the collection of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems isolated from various sources in the Ekhirit-Bulagatsky district were analyzed. A combination of molecular genetic methods (MHNA, Sanger sequencing, and NGS) was used for strain genotyping.

Results. Based on genome coding sequence analysis, the circulation of four TBEV subtypes (Siberian, Far Eastern, European, and Baikalian) in the Ekhirit-Bulagatsky district was confirmed, and strain 178–79 with an original genetic structure was identified. The differences in TBEV genotypic composition depending on the landscape type and the source of isolation were demonstrated. An assumption was made about the important role of taiga ticks in the selection of the Siberian subtype of the virus. It was hypothesized that the long-term co-circulation of several TBEV subtypes in one area creates the preconditions for the emergence of strains with a “mosaic” genetic structure. A comparative analysis of the genomes of strains from the Ekhirit-Bulagatsky district and other districts of the Irkutsk region was conducted. The unique amino acid substitutions in the structural and non-structural virus proteins, characteristic of strains from the studied district, were identified.

Conclusion. The Ekhirit-Bulagatsky district has been proven to be unique in terms of TBEV genetic variability, characterized by a wide range of circulating subtypes and the presence of unique genotypic amino acid substitutions within each identified subtype.

Keywords: tick-borne encephalitis virus, genotyping, subtype, genetic variability

Received: 22.10.2025
Accepted: 10.03.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Belova K.A., Doroschenko E.K., Tkachev S.E., Shigapova L.Kh., Arefieva N.A., Suntsova O.V., Lisak O.V., Shagimardanova E.I., Kozlova I.V. Characteristics of genetic variability of tick-borne encephalitis virus in the Ekhirit-Bulagatsky district of the Irkutsk region. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 100-116. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.9

ВВЕДЕНИЕ

Клещевой энцефалит (КЭ) является одной из наиболее опасных и широко распространенных арбовирусных инфекций, передающихся через укус иксодовых клещей. Этиологическим агентом заболевания является *Orthoflavivirus encephalitis* (род *Orthoflavivirus*, семейство *Flaviviridae*) [1, 2], который в соответствии с современными представлениями, включает пять основных субтипов: дальневосточный, европейский и сибирский, а также недавно описанные байкальский и гималайский [3-5]. Каждый из субтипов вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) обладает собственным ареалом, в пределах которого отмечается его практически абсолютное доминирование [6]. Так ВКЭ дальневосточного субтипа преобладает в регионах Дальнего Востока России, в Китае, Монголии и Японии [7]. ВКЭ сибирского субтипа доминирует в Восточной и Западной Сибири, на Урале [6]. ВКЭ европейского субтипа преобладает в странах Восточной, а также в Центральной, Западной и Северной Европы [7]. Однако в некоторых европейских странах, например, в Финляндии, выявлена совместная циркуляция двух субтипов ВКЭ (европейского и сибирского) [8, 9], а на территории Латвии и Эстонии помимо этих двух субтипов обнаружена циркуляция ВКЭ дальневосточного субтипа [10, 11]. В России также есть регионы, где циркулирует ВКЭ двух и даже трех субтипов. Ранее в ходе выполнения цикла работ по изучению генетического разнообразия ВКЭ в Восточной Сибири нами был выявлен уникальный район Иркутской области – Эхирит-Булагатский – на территории которого были обнаружены все известные субтипы вируса за исключением гималайского [12].

Эхирит-Булагатский район входит в состав Усть-Ордынского Бурятского округа, расположенного в юго-восточной части Иркутской области Российской Федерации (рис. 1). В сравнении с другими районами области он характеризуется более теплым и недостаточно влажным климатом. Рельеф Эхирит-Булагатского района представляет собой сочетание равнинных участков и холмистых возвышенностей, формирующих мозаичный ландшафт, характеризующийся сложным сочетанием степей, лугов, болот и лесов с наличием экотонных [12]. Благодаря разнообразию ландшафтов и климатическим особенностям на территории района имеются условия для обитания нескольких видов иксодовых клещей, таких как *Ixodes persulcatus*, *Dermacentor silvarum*, *D. nuttalli* и *Haemaphysalis concinna*, а также имеются зоны симпатрии данных видов иксодид [12]. Фауна природных очагов КЭ на территории района характеризуется разнообразием и представлена набором биоценологических группировок, свойственных таежному, подтаежному, лесостепному и степному ландшафтам [12]. Таким образом, уникальная организация биологических сообществ в Эхирит-Булагатском районе является его особенностью и представляет научный интерес в качестве модели для изучения влияния

экологических факторов на формирование гетерогенной вирусной популяции. Генетическая вариабельность ВКЭ в этом районе заслуживает более пристального внимания и подробного описания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика генетического разнообразия вируса клещевого энцефалита, циркулирующего на территории Эхирит-Булагатского района Иркутской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Штаммы ВКЭ. Для проведения данного исследования из коллекции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (№ 478258¹) были отобраны 39 штаммов ВКЭ, выделенных из различных источников на территории Эхирит-Булагатского района Иркутской области (табл. 1).

Штаммы были пассированы (2–3 пассажа) в мозг мышей-сосунков или в культуре клеток почки эмбриона свиньи (СПЭВ), после чего они были лиофилизированы и до использования в работе хранились в морозильной камере при температуре -20°C. Перед началом проводимых исследований их восстанавливали путем интрацеребрального (по 0,03 мл) заражения аутбредных белых мышей весом 5–7 г. Вскрытие зараженных мышей осуществляли на 5–7 сутки с момента заражения при появлении клинических симптомов заболевания (парезы, параличи). Содержание, питание, уход за лабораторными животными и выведение их из эксперимента осуществляли в строгом соответствии с законодательством РФ, положениями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях (Статья 27), а также требованиями и рекомендациями Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (NationalAcademyPress, USA, 2011). Выполнение экспериментальных исследований с использованием лабораторных животных было одобрено «Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ» (Выписка из протокола № 6.1 от 20.11.2017).

Нуклеотидные и аминокислотные последовательности. Для сравнительного анализа кодирующих областей генома штаммов из Эхирит-Булагатского района и других районов Иркутской области были использованы полногеномные последовательности следующих штаммов из коллекции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ: *Baikal-3* (MN645613); 397-86, 416-86, 59-87, 414-87, 139-88, 162-88, 258-89, 320-90, 324-90, выделенные из клещей *I. persulcatus*, собранных на территории Иркутского района в 1986–1990 гг.; 588-87 и 331-89 из Усольского района, 1-95 и 21-95, изолированные от красной полевки и полевки экономки из Ангарского района, а также

1 ckp.rf.ru

ТАБЛИЦА 1

ШТАММЫ ВКЭ ИЗ ЭХИРИТ-БУЛАГАТСКОГО РАЙОНА

TABLE 1

TBEV STRAINS FROM THE EKHIRIT-BULAGATSKY DISTRICT

№	Название штамма	Год изоляции	Место изоляции	Источник изоляции
1	Айна\1448	1963	с. Олой	кровь больного КЭ
2	1М-71	1971	с. Олой	молоко коровы
3	118-71	1971	с. Олой	суслик длиннохвостый
4	126-71	1971	с. Олой	<i>I. persulcatus</i>
5	134-71	1971	с. Олой	суслик длиннохвостый
6	163-74*	1974	с. Олой	<i>I. persulcatus</i>
7	262-74	1974	с. Олой	<i>I. persulcatus</i>
8	272-75	1975	с. Олой	полевка стадная
9	103-79	1979	с. Олой	<i>I. persulcatus</i>
10	112-79*	1979	с. Олой	молоко коровы
11	114-79*	1979	с. Олой	<i>I. persulcatus</i>
12	178-79	1979	с. Олой	<i>I. persulcatus</i>
13	181-79	1979	н.у.	<i>I. persulcatus</i>
14	447-83	1983	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
15	453-83*	1983	Хим-Дым	<i>I. persulcatus</i>
16	468-83*	1983	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
17	497-83	1983	Хим-Дым	<i>I. persulcatus</i>
18	498-83	1983	Хим-Дым	<i>I. persulcatus</i>
19	146-84	1984	Хим-Дым	<i>I. persulcatus</i>
20	234-84	1984	Хим-Дым	<i>I. persulcatus</i>
21	257-84	1984	с. Комой	<i>I. persulcatus</i>
22	886-84*	1984	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
23	898-84*	1984	с. Красный Яр	красная полевка
24	496-86	1986	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
25	500-86	1986	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
26	506-86	1986	с. Нырки	<i>I. persulcatus</i>
27	520-86	1986	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
28	539-86*	1986	Хим-Дым	<i>I. persulcatus</i>
29	Красный Яр-1	1986	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
30	Красный Яр-2*	1986	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
31	Красный Яр-3	1986	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
32	Красный Яр-8*	1986	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
33	Красный Яр-9*	1986	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
34	Красный Яр-10*	1986	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
35	Луковка-3	1986	д. Луковка	<i>I. persulcatus</i>
36	Хим-Дым-6	1986	Хим-Дым	<i>I. persulcatus</i>
37	616-87*	1987	н.у.	<i>I. persulcatus</i>
38	618-87*	1987	н.у.	<i>I. persulcatus</i>
39	619-87	1987	н.у.	<i>I. persulcatus</i>

Примечания: * отмечены штаммы ВКЭ, геномы которых были расшифрованы в ходе данного исследования; н.у. – точное место изоляции на территории Эхирит-Булагатского района не указано.

1G-98 и 3869-03, полученные из крови больных КЭ в 1998 и 2003 гг. Кроме того, из базы данных NCBI в исследование были взяты полногеномные последовательности штаммов, изолированные на территории Иркутской области от больных КЭ людей, клещей *I. persulcatus* и мелких млекопитающих в период с 1959 по 2014 гг.: *Irkutsk-12* (JN003209), *Konst-14* (KT321430); 172-68 (MK560446), 1020-69, 41-65, 163-64, 518-66 (MN115817-115820); G67-10, G67-20, 506-59, 745-64, 234-67, 106-67, 3-65, 305-64, 515-63, M442 (MT710339-710349); 66113, 62199 (MT681747-681748); 95-69, 1024-69 (MT671300-671301); 214-67 (MK562430); 508-63, 559-66 (MT670183-670184); *IR99-22f7* (LC017691); *Irkutsk BR99-08*, *Irkutsk BR1434-09*, *Irkutsk BR 1456-09* (KP331441-331443); *Sorex 18-10* (KP938507), *Irkutsk_BR683-11* (KF823822).

Генотипирование штаммов ВКЭ. Для генотипирования штаммов из Эхирит-Булагатского района использовали комплекс молекулярно-генетических методов (МГНК, секвенирование по Сэнгеру, NGS). Молекулярную гибридизацию нуклеиновых кислот (МГНК) проводили с использованием генотип-специфичных дезоксиолигонуклеотидных зондов [13].

Выделение тотальной РНК, синтез кДНК и ПЦР проводили как описано ранее [14]. Для секвенирования гена *E* или полного генома был получен набор перекрывающихся ПЦР-фрагментов с праймерами, соответствующих различным фрагментам генома ВКЭ [15, 16]. Нуклеотидные последовательности продуктов ПЦР, очищенных на колонках GFX (Amersham Biosciences, США), определяли в обоих направлениях с помощью генетического анализатора ABI PRISM 3100 (Applied Biosystems, США). Сборку последовательностей ПЦР-фрагментов в полногеномные последовательности проводили с помощью MEGA 6.0 [17].

Также, для расшифровки геномов ряда штаммов ВКЭ из Эхирит-Булагатского и других районов Иркутской области использовалось высокопроизводительное секвенирование (next-generation sequencing, NGS). Инактивацию вирусов из мозговых суспензий, заражённых ВКЭ лабораторных мышей, проводили в растворе DNA/RNA Shield (ZymoResearch, США). Экстракцию РНК штаммов ВКЭ осуществляли с помощью набора QIA ampViral RNA Kit (Qiagen) согласно протоколу производителя. Пробоподготовку РНК-библиотек осуществляли с помощью набора KAPA RNA Hyper Prep Kit (Roche, Швейцария), целевое обогащение полученных библиотек проводили с использованием технологии SeqCap EZ (Roche, Швейцария) с панелью синтетических олигонуклеотидов, специфичных геномам различных субтипов ВКЭ. Секвенирование готовых библиотек производили с помощью высокопроизводительного секвенатора MiSeq (Illumina). Использовали вариант секвенирования парных концевых фрагментов (2x150), общее количество циклов составило 300 [18].

Филогенетические методы. Все исследуемые последовательности ВКЭ, содержащие полную кодирующую белок область, были загружены из электронной базы данных GenBank. К этому набору были добавлены

последовательности штаммов ВКЭ, расшифрованные в ходе секвенирования.

Подготовка исходных файлов была проведена в текстовом редакторе SublimeText. Затем файлы были переведены в формат "FASTA" и далее работа осуществлялась в программе BioEdit 7.2.5.

Множественное выравнивание нуклеотидных последовательностей было выполнено с помощью программы MAFFT 7 с заданными по умолчанию параметрами [19]. Последовательности с преждевременными стоп-кодонами и идентичные последовательности были исключены из выравнивания. Тестирование модели нуклеотидных замен и построение филогенетического дерева проводили с помощью IQ-TREE [20] с использованием бутстрэп-анализа. Количество бутстрэп реплик было равно 1000. Для расчетов применяли выбранную с помощью алгоритма Model Finder эволюционную модель GTR+F+I+G4, как наиболее надежно описывающую эволюционные изменения в исследуемых геномных последовательностях. Полученное дерево было визуализировано с помощью программы iTOL: Interactive Tree Of Life [21]. Достоверность филогенетического дерева оценивали с помощью показателя апостериорной вероятности. Для определения уровня сходства между штаммами ВКЭ был разработан скрипт на языке программирования R, который позволяет построить матрицу сходства между последовательностями в процентах или в долях. Также был написан скрипт для идентификации и визуализации однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в полипротеине и в отдельных белках для каждого субтипа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С использованием различных подходов нами было генотипировано 39 штаммов ВКЭ из коллекции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, выделенных из разных источников на территории Эхирит-Булагатского района в период с 1963 по 1987 гг. (табл. 2).

Материал для изоляции штаммов был собран на территории четырех ключевых участков, краткая характеристика которых с указанием выявленных в них субтипов ВКЭ приведена в таблице 3.

Ландшафт ключевого участка Олой, расположенного в 24 км от административного центра Эхирит-Булагатского района, характеризуется сочетанием лугов и лесостепей. Высота местности над уровнем моря около 613 метров. В результате агрохозяйственной деятельности человека часть лесных массивов в настоящее время здесь значительно сокращена под сельскохозяйственные угодья и пастбища.

В прилежащих к селу территориях был собран биологический материал, из которого было изолировано 12 штаммов ВКЭ. Их генотипирование показало, что один из них относится к дальневосточному субтипу, шесть – к европейскому субтипу, четыре – к сибирскому субтипу. Штамм 178-79, выделенный от клещей *I. persulcatus*, отловленных в окрестностях с. Олой,

ТАБЛИЦА 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ШТАММОВ
ИЗ ЭХИРИТ-БУЛАГАТСКОГО РАЙОНА ИРКУТСКОЙ
ОБЛАСТИ

TABLE 2

RESULTS OF GENOTYPING OF STRAINS FROM THE
EKHIRIT-BULAGATSKY DISTRICT OF THE IRKUTSK
REGION

№	Название штамма	Метод генотипирования	Изучаемый локус	№ GenBank
Дальневосточный субтип				
1	1М-71	МГНК	-	-
2	Красный Яр-8	NGS	кодирующая часть генома	PX467450
3	Красный Яр-9	-//-	-//-	PX467451
4	Красный Яр-10	-//-	-//-	PX467452
Европейский субтип				
5	118-71	секвенирование по Сэнгеру	кодирующая часть генома	KY069120
6	126-71	-//-	-//-	KY069123
7	134-71	-//-	ген E (1488 п.н.)	KT895093
8	163-74	NGS	кодирующая часть генома	PX467440
9	262-74	секвенирование по Сэнгеру	-//-	KY069122
10	272-75	-//-	ген E (1488 п.н.)	KT895094
11	898-84	NGS	кодирующая часть генома	PX467448
Сибирский субтип (линия Васильченко)				
12	Айна\1448	секвенирование по Сэнгеру	кодирующая часть генома	AF091006
13	103-79	секвенирование по Сэнгеру	ген E (1488 п.н.)	MH681130
14	112-79	NGS	-//-	PX467442
15	468-83	-//-	-//-	PX467444
16	497-83	МГНК	-	-
17	496-86	-//-	-	-
18	520-86	-//-	-	-
19	539-86	NGS	кодирующая часть генома	PX467445
20	616-87	-//-	-//-	PX467446
21	618-87	-//-	-//-	PX467447
Сибирский субтип (линия Заусаев)				
22	114-79	NGS	кодирующая часть генома	PX467441
23	506-86	МГНК	-	-
24	Красный Яр-2	NGS	кодирующая часть генома	PX467449
25	Красный Яр-3	секвенирование по Сэнгеру	ген E (297 п.н.)	JN936365
26	Луковка-3	-//-	кодирующая часть генома	MH645615
27	Хим-Дым-6	-//-	-//-	MH645614
Сибирский субтип (не типированы до генетической линии)				
28	181-79	МГНК	-	-
29	447-83	-//-	-	-
30	498-83	-//-	-	-
31	146-84	-//-	-	-
32	234-84	-//-	-	-
33	257-84	-//-	-	-
34	500-86	-//-	-	-
35	619-87	-//-	-	-
36	Красный Яр-1	-//-	-	-
Байкальский субтип				
37	453-83	NGS	кодирующая часть генома	PX467443
38	886-84	секвенирование по Сэнгеру	-//-	EF469662
39	178-79	секвенирование по Сэнгеру	-//-	EF469661

является уникальным, его генетические особенности были описаны нами ранее [22]. Штаммы сибирского субтипа, выделенные из полевого материала, собранного на территории данного ключевого участка, представлены двумя генетическими линиями «Васильченко» и «Заусаев».

Ключевой участок «Комой» (519 м н.у.м.) относится к очагам пастбищно-агрохозяйственного лесного типа, на его территории был изолирован штамм, отнесенный по результатам генотипирования к сибирскому субтипу ВКЭ.

Участки «Нырки», «Хим-Дым», «Красный Яр» и «Луковка» расположены на разной высоте над уровнем моря в переходной зоне между горными лесами и лесными зонами низменностей. Для этих участков характерен более мягкий климат по сравнению с высокогорными лесами. Лесная растительность представлена смешанными породами деревьев с небольшими участками коренных хвойных пород. Необходимо отметить, что антропогенное воздействие, в частности вырубка лесов и хозяйственная деятельность, оказывает существенное влияние на экологическую обстановку в данном очаге.

Из 22 штаммов, изолированных в этих ключевых участках, по результатам генотипирования, три было отнесено к дальневосточному субтипу, один – к европейскому, шестнадцать – к сибирскому и два – к недавно описанному байкальскому субтипу. Доминирующим на данном участке сбора был сибирский субтип ВКЭ, который был представлен двумя генетическими линиями – «Васильченко» и «Заусаев».

У четырех штаммов информация о конкретной точке сбора материала на территории Эхирит-Булагатского района отсутствовала. Эти штаммы были изолированы из пулов клещей *I. persulcatus* в 1979 и 1987 гг.

и по результатам МГНК были отнесены к сибирскому субтипу ВКЭ.

Несмотря на то, что от с. Олой до с. Красный Яр приблизительно 70 км, генотипический состав ВКЭ в этих местах сбора имел существенные различия. В окрестностях села Олой половина исследованных штаммов была представлена штаммами европейского субтипа, одна треть – штаммами сибирского субтипа, выявлен один штамм дальневосточного субтипа, а также обнаружен уникальный штамм 178-79.

Среди ВКЭ штаммов, собранных в предгорных лесах Онотской возвышенности, доминировали штаммы сибирского субтипа (72,7 %). Было выявлено три штамма дальневосточного субтипа, два – байкальского и только один штамм европейского субтипа.

Для этих двух точек сбора материала характерен один тип рельефа (равнин и плато), который представлен разными видами ландшафта – тайгой и островными степями и лесостепями.

На основе результатов анализа районов нами составлена карта-схема распространения субтипов ВКЭ на территории Эхирит-Булагатского района (рис. 1).

Необходимо отметить, что распределение разных субтипов ВКЭ в группах штаммов от иксодовых клещей и позвоночных животных различалось (табл. 4).

Среди 32 штаммов, изолированных от таежных клещей, доминировали штаммы ВКЭ сибирского субтипа 23 (71,9 %), из них 26,1 % составили штаммы линии «Васильченко», 30,4 % – линии «Заусаев», 43,5 % штаммов не были генотипированы до субгенотипа.

От мелких млекопитающих (полевка, суслик) было изолировано четыре штамма ВКЭ европейского субтипа. Два штамма ВКЭ, принадлежащие к дальневосточному и сибирскому субтипам, были изолированы из молока коровы, что свидетельствует о возможности

ТАБЛИЦА 3

КЛЮЧЕВЫЕ УЧАСТКИ МЕСТ СБОРА МАТЕРИАЛА ДЛЯ ИЗОЛЯЦИИ ШТАММОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА НА ТЕРРИТОРИИ ЭХИРИТ-БУЛАГАТСКОГО РАЙОНА ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ С РЕЗУЛЬТАТАМИ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ШТАММОВ

TABLE 3

KEY LOCATIONS FOR COLLECTING SAMPLES FOR TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS STRAINS ISOLATING IN THE EKHIRIT-BULAGATSKY DISTRICT OF THE IRKUTSK REGION WITH THE RESULTS OF STRAIN GENOTYPING

Ключевой участок	Координаты	Высота над уровнем моря	Тип ландшафта	Выявленные субтипы ВКЭ (абс./%)
с. Олой	52°54'с.ш., 105°2'в.д.	613 м н.у.м.	Островные степи и лесостепи с разнотравно-злаковыми луговыми степями, переходящими в сосновые леса с примесью березы и осины по травяно-брусничному покрову с рододендром даурским	ДВ (1/7,7%) ЕВР (6 /46,2%) СИБ (5/38,5%) (В (2), З (2), н.т.(1)) 178-79 (1/7,7%)
д. Комой	52°42'с.ш., 104°53' в.д.	519 мн.у.м.		
д. Красный Яр, Хим-Дым, Нырки	52°32'с.ш., 105°29' в.д.	690 м н.у.м.	Тайга равнин и плато с долинными лиственными бруснично-зеленомошными и вторичными осиново-березовыми лесами	ДВ (3/13,6%) ЕВР (1/4,5%) СИБ (16/72,7%) (В (6), З (5), н.т. (5)) БАЙК (2/9,1%)
Луковка	52°39'с.ш., 104°47' в.д.	510 м н.у.м.		

Примечания: субтипы: ДВ – дальневосточный; ЕВР – европейский; СИБ – сибирский, БАЙК – байкальский. Генетические линии внутри сибирского субтипа: В – «Васильченко», З – «Заусаев»; н.т. – штаммы не типированы до генетической линии.

заражения КЭ в Эхирит-Булагатском районе алиментарным путем. Один штамм из нашей коллекции – *Айна/1448* – был выделен в 1965 г. из ликвора девочки, больной хронической прогрессирующей формой КЭ. Он относится к сибирскому субтипу ВКЭ (генетическая линия «Васильченко»).

Таким образом, в таежных клещах были представлены все обнаруженные нами геноварианты ВКЭ (дальневосточный, европейский, сибирский, байкальский и штамм 178-79). В то время как от млекопитающих штаммов с «мозаичным» геномом (байкальский субтип, штамм 178-79) обнаружено не было.

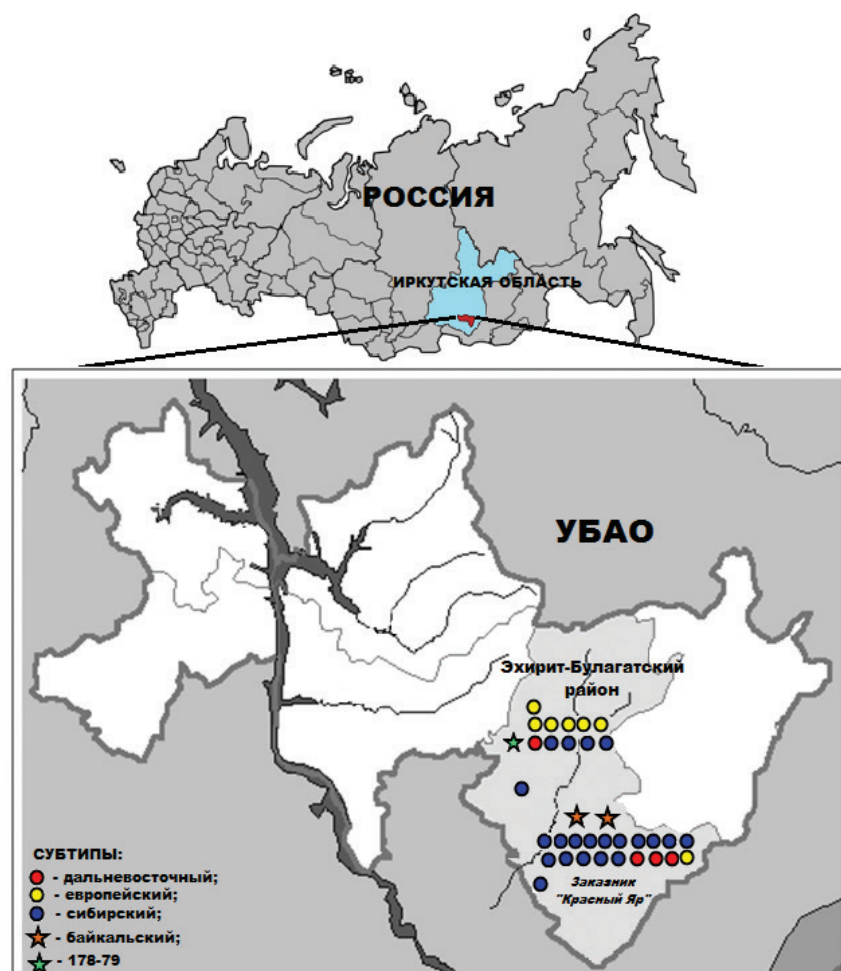


РИС. 1.
Карта-схема распространения различных субтипов ВКЭ на территории Эхирит-Булагатского района Иркутской области

FIG. 1.
Map of the various TBEV subtypes distribution in the Ekhirit-Bulagatsky district of the Irkutsk region

ТАБЛИЦА 4
РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ШТАММОВ ВКЭ, ИЗОЛИРОВАННЫХ ОТ ТАЕЖНЫХ КЛЕЩЕЙ И МЛЕКОПИТАЮЩИХ

TABLE 4
RESULTS OF GENOTYPING OF TBEV STRAINS ISOLATED FROM TAIGA TICKS AND MAMMALS

Источник изоляции	Субтип					Итого
	ДВ	ЕВР	СИБ	БАЙК	178-79	
<i>I. persulcatus</i>	3	3	23 (3– 6; В – 7; н.т. – 10)	2	1	32
мелкие млекопитающие	-	4	-	-	-	4
больной КЭ человек	-	-	1 (В)	-	-	1
молоко коровы	1	-	1 (В)	-	-	2

Примечания: субтипы: ДВ – дальневосточный; ЕВР – европейский; СИБ – сибирский, БАЙК – байкальский. Генетические линии внутри сибирского субтипа: В – «Васильченко», З – «Заусаев»; н.т. – штаммы не типированы до генетической линии.

Несмотря на то, что наша выборка характеризует неравномерным распределением штаммов, изолированных из иксодовых клещей и теплокровных животных, можно предположить, что иксодовые клещи являются амплификаторами сибирского субтипа ВКЭ, а смена переносчиков в процессе циркуляции ВКЭ в природе может влиять на соотношение разных субтипов вируса и приводить к формированию гетерогенной вирусной популяции.

Влияние разнообразия ландшафтов и населяющих их флоры и фауны на формирование генетического разнообразия ВКЭ наглядно можно продемонстрировать на примере государственного природного биологического заказника федерального значения «Красный Яр». Из 39 исследованных нами штаммов ВКЭ 13 были изолированы из материала, собранного на его территории. Заказник расположен в предгорьях Приморского хребта, на западном макросклоне Онотской возвышенности, в районе водораздела бассейна р. Куды и озера Байкал. Его территория входит в зону тайги, подзону южной тайги, пояс темнохвойной тайги, нижняя граница пояса – 500 м над уровнем моря, верхняя граница пояса – 943 м н.у.м. Основная часть площади заказника представлена равнинным типом рельефа, но при этом на его территории встречается 11 типов ландшафтов, которые Клихман Т.П. условно разделяет на три группы: «горно-таежные южносибирские; подтаежные южносибирские; пойменные: долинные ограниченного развития леса, долинные заболоченные луга, долинные осоково-злаковые лугово-болотные солонцеватые степи (даурского типа)» [23].

Фауна заказника отличается большим разнообразием, на 2021 г. здесь был зарегистрирован 41 вид млекопитающих, среди которых доминируют грызуны, насекомоядные и хищные животные. Как отмечает Артемьев С.Ю., «на территории заказника «Красный Яр» обнаружено обитание типичного для Прибайкалья состава видов фауны млекопитающих животных с преобладанием видов сибирского типа, так же отмечено присутствие европейских видов, транспалеарктиков и тундро-лесостепного реликтового типа, единичные представители сибирско-китайского и средиземноморско-китайского типов фауны» [24]. Территорию заказника населяют как минимум три вида иксодовых клещей. Наложение ареалов разных типов ландшафтов и обитающих в них мелких млекопитающих, относящихся к разным географическим типам, создают предпосылки для поддержания циркуляции на данной территории гетерогенной вирусной популяции, которая представлена ВКЭ четырех субтипов (дальневосточного, сибирского (линии «Васильченко» и «Заусаев»), европейского и байкальского).

Еще один фактор, который может оказывать влияние на генетическую вариативность ВКЭ и способствовать распространению различных субтипов ВКЭ – это разнообразие орнитофауны. На территории заказника «Красный Яр» птицы представлены 132 видами, многие из которых являются перелетными [24]. Прибайкалье, в том числе Эхирит-Булагатский район,

является важным перекрестком миграционных маршрутов для птиц, летящих из северных и западных регионов на зимовку в Монголию, Корею, Китай, Индию и Австралию. Поскольку перелетные птицы могут переносить клещей на большие расстояния, существует потенциальная возможность заноса ВКЭ различных генетических вариантов из этих стран.

Для ответа на вопрос, имеют ли штаммы из Эхирит-Булагатского района генотипические отличия от штаммов, изолированных на территории других районов Иркутской области, нами был осуществлен сравнительный анализ их геномов. Для этих целей мы сформировали выборку из 46 штаммов, выделенных на территории Иркутской области за период с 1959 по 2014 гг., и провели сравнительный анализ кодирующей части их геномов с аналогичными последовательностями 21 штамма из Эхирит-Булагатского района. На филогенетическом дереве штаммы из Иркутской области сформировали четыре кластера, соответствующие четырем основным субтипам ВКЭ (сибирскому, дальневосточному, европейскому и байкальскому) (рис. 2).

Изоляты сибирского субтипа ВКЭ составили 53,7 % от общего количества штаммов и разделились на две равные группы: из 36 штаммов половина оказалась в кладе, штаммов линии «Васильченко», остальные 50 % – в кладе штаммов линии «Заусаев». Циркуляция ВКЭ сибирского субтипа, относящегося к генетическим линиям «Васильченко» и «Заусаев», выявлена на территории Эхирит-Булагатского, Иркутского и Усольского районов, а также штаммы данного субтипа были выделены от больных КЭ людей из Иркутской области.

Штаммы, отнесенные к дальневосточному субтипу ВКЭ, были изолированы от клещей *I. persulcatus* из Эхирит-Булагатского района и из мозга красной полевки и полевки-экономки, отловленных на территории Ангарского района. Кроме того, к данному кластеру были отнесены 11 штаммов, выделенных из крови и ликвора больных КЭ людей. Обращает на себя внимание тот факт, что байкальский субтип ВКЭ в рамках нашего исследования был представлен исключительно штаммами, выделенными в Эхирит-Булагатском районе. Два из них классифицируются как штаммы собственно «байкальского субтипа» (886-84 и 453-83), а штамм 178-79 демонстрирует генетическую и географическую специфичность и не обнаруживается за пределами указанного района.

В кластер штаммов европейского субтипа ВКЭ вошли штаммы из Эхирит-Булагатского и Иркутского районов Иркутской области, выделенные от таежных клещей, мелких млекопитающих и больных КЭ людей (1G-98 и 172-68).

Для получения более детальной генетической характеристики и выявления возможных особенностей популяции ВКЭ, циркулирующей на территории Эхирит-Булагатского района, нами был осуществлен сравнительный анализ кодирующих областей генома штаммов из данного района и других районов Иркутской области. Для удобства и улучшения

восприятия информации мы проанализировали полученные данные в отношении каждого из субтипов ВКЭ в отдельности.

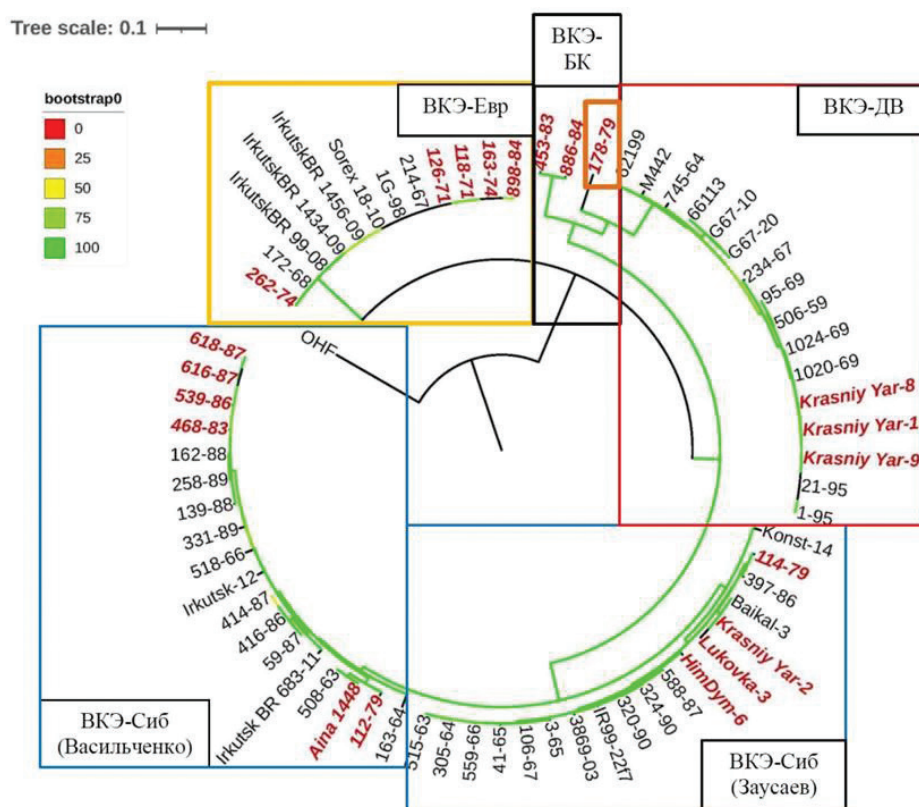
Среди штаммов ВКЭ сибирского субтипа генетической линии «Васильченко» самый высокий уровень сходства (99,1 %) был зафиксирован для штаммов *Айна/1448* из Эхирит-Булагатского района и *508-63* из Иркутской области. Анализ кодирующей части генома показал наличие 12 однонуклеотидных полиморфизмов, приводящих к специфичным аминокислотным заменам, отличающих их от других штаммов этой линии (табл. 5).

Среди штаммов линии «Васильченко» максимальное количество оригинальных аминокислотных замен было выявлено у штамма *112-79* из Эхирит-Булагатского района. Эти замены локализованы в неструктурных белках NS3 (Asp405→Glu, Thr528→Ala, Arg585→Lis), NS4b (Phe119→Leu) и NS5 (Glu291→Asp, Asp812→Glu).

У штаммов ВКЭ сибирского субтипа, относящихся к генетической линии «Заусаев», уникальные замены, не встречающиеся у других штаммов ВКЭ из Иркутской области, были выявлены как в структурных, так и в неструктурных белках (табл. 6). Самое большое

число оригинальных аминокислотных замен среди изолятов данной группы обнаружено у штамма *114-79*. Выявлены замены в белках E (Ala405→Thr), NS1 (Ser24→Ala, Ala270→Val), NS4a (Ala89→Thr), NS4b (Gln21→Arg), NS5 (Glu36→Ala). На втором месте по частоте уникальных замен оказался штамм *Хим-Дым-6*, у которого детектировано пять таких замен (C (Ser29→Pro), E (Ala175→Thr), NS1(Gly276→Arg), NS3 (Ile178→Asn), NS5 (Arg253→Lis)). Кроме того, оба штамма имели общую особенность: в позиции 512 белка NS5 вместо остатка серина у них находится остаток глицина (Ser512→Gly), что является отличием от остальных изученных штаммов. Нами отмечен ряд общих аминокислотных замен, имеющих у штаммов из Эхирит-Булагатского района и некоторых штаммов из Иркутской области. Например, штамм *Луков-ка-3* имеет девять идентичных замен со штаммом *Baikal-3*, а штамм *Красный Яр-2* восемь аналогичных замен. Штамм *114-79* имеет восемь идентичных замен со штаммом *397-86* из Иркутского района.

Штаммы дальневосточного субтипа *Красный Яр-8*, *Красный Яр-9* и *Красный Яр-10* характеризовались высоким уровнем сходства нуклеотидных последовательностей между собой (99,9 %) (табл. 7).



Примечания: красным цветом выделены штаммы из Эхирит-Булагатского района, черным – штаммы из других районов Иркутской области и штаммы, изолированные от больных КЭ людей. Отдельные субтипы вируса заключены в прямоугольники.

РИС. 2.

Дендрограмма, построенная с помощью программы iTOLv.6 на основе 67 кодирующих последовательностей генома штаммов ВКЭ из Эхирит-Булагатского и других районов Иркутской области

FIG. 2.

Dendrogram constructed with iTOLv.6 software based on 67 coding sequences of genomes of TBEV strains from Ekhirit-Bulagatsky district and other districts of the Irkutsk region

ТАБЛИЦА 5

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АМИНОКИСЛОТНЫХ ЗАМЕН У ШТАММОВ
ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА СИБИРСКОГО СУБТИПА
("ВАСИЛЬЧЕНКО")

TABLE 5

COMPARATIVE ANALYSIS OF AMINO ACID SUBSTITUTIONS IN THE
SIBERIAN SUBTYPE OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS STRAINS
("VASILCHENKO")

Штамм	Позиция в белке																									
	C		prM				E				NS1	NS2a								NS2b						
	19	87	154	155	156	161	119	279	349	446	274	40	43	49	96	125	142	171	174	175	199	211	32	94	100	122
Айна/1448	S	V	I	T	V	L	V	A	F	N	K	V	L	G	A	F	L	Y	I	I	T	E	A	V	L	L
112-79	S	V	I	T	V	L	V	A	S	S	K	V	L	G	A	F	F	Y	I	I	T	E	A	V	L	L
618-87	L	L	V	A	I	L	A	T	S	N	K	V	F	R	V	L	F	C	V	V	S	G	A	A	I	F
616-87	L	L	V	A	I	L	A	T	S	N	K	V	F	R	V	L	F	C	V	V	S	G	A	A	I	F
539-86	L	L	V	A	I	F	A	T	S	N	R	V	L	G	A	L	F	C	V	V	S	G	V	V	I	L
468-83	L	L	V	A	I	L	A	T	S	S	K	I	L	G	A	L	F	C	V	V	S	G	A	V	I	L
Irkutsk_BR 683-11	S	V	V	A	I	L	A	T	S	N	K	V	L	G	A	L	F	Y	V	I	S	E	A	A	L	L
414-87	S	V	V	A	I	L	A	T	S	N	K	V	L	G	A	L	F	Y	V	I	S	E	A	V	L	L
416-86	S	V	V	A	I	L	A	T	S	N	K	V	L	G	A	L	F	Y	V	I	S	E	A	V	L	L
59-87	S	V	V	A	I	L	A	T	S	N	K	V	L	G	A	L	F	Y	V	I	S	E	A	V	L	L
162-88	L	L	V	A	I	L	A	A	S	N	K	V	L	G	A	L	F	C	V	V	S	G	A	V	I	L
258-89	L	L	V	A	I	L	A	A	S	S	K	V	L	G	A	L	F	C	V	V	S	G	A	V	I	L
139-88	L	L	V	A	I	L	A	T	S	N	K	V	L	G	A	L	F	C	V	V	S	G	A	V	I	L
331-89	S	V	V	A	I	L	A	T	S	N	K	V	F	G	A	L	F	C	V	V	S	G	A	V	I	L
Irkutsk-12	S	V	V	A	I	L	V	T	S	N	K	V	L	G	A	L	F	Y	V	I	S	G	A	V	L	L
518-66	S	V	V	A	I	L	V	A	S	N	K	V	L	G	A	L	F	C	V	I	S	G	A	V	L	L
508-63	S	V	I	T	V	L	V	A	F	N	K	V	L	G	A	F	L	Y	I	I	T	E	A	V	L	L
163-64	S	I	V	A	V	L	A	A	S	N	K	V	L	G	A	L	F	Y	I	P	S	E	A	V	L	L

Примечания: красным цветом обозначены уникальные замены, желтым – замены, выявленные у двух-трех штаммов, белым – замены, характерные для более трех штаммов, серым – типичные для большинства штаммов. Черной рамкой выделены штаммы из Эхирит-Булагатского района (табл. 5–8).

TABLE 9 (continued)

ТАБЛИЦА 9 (продолжение)

Штамм	Позиция в белке																												
	NS3										NS4a		NS4b		NS5														
	16	106	186	258	405	467	528	563	585	57	81	119	195	3	39	51	202	261	291	390	407	622	778	801	812	830	832	875	881
Айна/1448	K	R	M	M	D	H	T	N	R	V	T	F	T	A	K	T	R	I	E	S	N	I	L	S	D	K	T	V	R
112-79	R	R	T	V	E	H	A	N	K	V	M	L	T	S	K	M	Q	I	D	S	N	I	L	S	E	K	T	V	R
618-87	R	K	T	V	D	Y	T	S	R	M	M	F	T	S	R	M	Q	T	E	S	S	V	F	S	D	R	V	I	K
616-87	R	K	T	V	D	Y	T	S	R	M	M	F	T	S	R	M	Q	T	E	S	S	V	F	S	D	R	V	I	K
539-86	R	K	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	A	S	R	M	Q	T	E	S	S	V	F	G	D	R	A	I	K
468-83	R	K	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	T	S	R	M	Q	T	E	G	S	V	F	S	D	R	A	I	K
Irkutsk_BR 683-11	R	R	T	V	D	H	T	S	R	V	M	F	T	S	K	M	Q	T	E	N	N	I	L	S	D	R	A	I	K
414-87	R	R	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	T	S	K	M	Q	T	E	S	N	I	L	S	D	R	A	I	K
416-86	R	R	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	T	S	K	M	Q	T	E	S	N	I	L	S	D	R	A	I	K
59-87	R	R	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	T	S	K	M	Q	T	E	S	N	I	L	S	D	R	A	I	K
162-88	K	K	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	T	S	R	M	Q	T	E	S	S	V	F	S	D	R	A	I	K
258-89	K	K	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	T	S	R	M	Q	T	E	S	S	V	F	S	D	R	A	I	K
139-88	R	R	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	T	S	R	M	Q	I	E	S	S	V	L	S	D	R	A	I	K
331-89	R	R	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	T	S	K	M	Q	T	E	S	N	I	L	S	D	K	A	I	K
Irkutsk-12	R	R	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	T	S	R	M	Q	T	E	S	N	I	L	S	D	R	A	I	R
518-66	R	R	T	V	D	H	T	G	R	M	M	F	T	S	K	M	Q	T	E	S	N	I	L	S	D	R	T	I	K
508-63	K	R	M	M	D	H	T	N	R	V	M	F	T	A	K	T	R	I	E	S	N	I	L	S	D	K	T	V	R
163-64	R	R	T	V	D	H	T	N	R	M	T	F	T	S	R	M	Q	V	E	S	N	I	L	S	D	R	T	I	K

ТАБЛИЦА 6

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АМИНОКИСЛОТНЫХ ЗАМЕН У ШТАММОВ
ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА СИБИРСКОГО СУБТИПА («ЗАУСАЕВ»)

TABLE 6

COMPARATIVE ANALYSIS OF AMINO ACID SUBSTITUTIONS IN THE SIBERIAN
SUBTYPE OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS STRAINS ("ZAUSAEV")

Штамм	Позиция в белке																													
	C	prM	E		NS1				NS2a				NS3			NS4a		NS4b			NS5									
			175	405	24	73	87	270	276	109	127	130	187	178	254	517	57	89	21	95	205	36	189	253	283	512	522	724	739	855
114-79	S	R	T	T	A	L	K	V	G	T	G	R	K	N	G	K	M	T	R	V	A	A	R	R	K	G	K	A	S	R
Луковка-3	S	K	T	A	S	F	R	A	G	I	R	K	R	N	S	R	L	A	Q	M	A	E	S	R	R	S	G	S	A	K
Красный Яр-2	S	K	T	A	S	F	R	A	G	I	R	K	R	N	S	R	L	A	Q	M	A	E	R	R	R	S	G	S	A	K
Хим-Дым-6	P	K	A	A	S	L	K	A	R	I	G	K	R	I	S	K	M	A	Q	M	V	E	R	K	R	G	R	A	A	R
397-86	S	R	T	A	S	L	K	A	G	T	G	R	K	N	G	K	M	A	Q	V	A	E	R	R	K	S	R	A	S	R
3869-03	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	K	R	N	S	K	M	A	Q	M	A	E	R	R	S	S	K	A	A	R
IR99-22f7	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	K	R	N	S	K	M	A	Q	M	A	E	R	R	S	S	K	A	A	R
320-90	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	K	R	N	S	K	M	A	Q	M	A	E	R	R	S	S	K	A	A	R
324-90	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	K	R	N	S	K	M	A	Q	M	A	E	R	R	S	S	K	A	A	R
Baikal-3	S	K	T	A	S	F	R	A	G	I	R	K	R	N	S	R	L	A	Q	M	A	E	S	R	R	S	G	S	A	K
588-87	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	K	R	N	S	K	M	A	Q	M	A	E	R	R	S	S	K	A	A	R
515-63	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	G	R	N	S	K	M	A	Q	M	V	E	R	R	S	S	R	A	A	R
305-64	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	G	R	N	S	K	M	A	Q	M	V	E	R	R	S	S	R	A	A	R
106-67	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	G	R	N	S	K	M	A	Q	I	V	E	R	R	S	S	K	A	A	R
559-66	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	G	R	N	S	K	M	A	Q	M	V	E	R	R	S	S	R	A	A	R
3-65	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	G	R	N	S	K	M	A	Q	M	A	E	R	R	S	S	K	A	A	R
41-65	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	G	R	N	S	K	M	A	Q	I	V	E	R	R	S	S	K	A	A	R

На аминокислотном уровне наблюдалась их полная идентичность, что, возможно, объясняется вырожденностью генетического кода. Примечательно, что фило-генетический анализ выявил их тесную связь со штаммами 1020-69 и 1024-69, выделенными от больных КЭ людей из Иркутской области семнадцатью годами ранее, а также штаммами 1-95 и 21-95, изолированными из мозга полевок (красной и полевки-экономки) в Ангарском районе спустя девять лет. Уровень различий по нуклеотидным последовательностям между ними составил 0,21 % и 0,08 % соответственно. Анализ кодирующих последовательностей генома выявил, что штаммы 1020-69 и 1-95 имеют 15 идентичных замен со штаммами из Эхирит-Булагатского района, штамм 21-95 – 14, а штамм 1024-69 – 12. Идентичные аминокислотные замены были обнаружены в белках С, Е, NS3, NS4a, NS4b и NS5. При этом уровень различий нуклеотидных последовательностей штаммов из Эхирит-Булагатского района со штаммами ВКЭ дальневосточного субтипа, изолированными от больных КЭ людей, за исключением двух вышеперечисленных (1020-69 и 1024-69), варьировал от 0,6 до 3,4 %. Необходимо отметить, что данные штаммы ВКЭ представляют собой выборку исторических штаммов из коллекции Иркутского противочумного института, изолированных из мозга и крови больных КЭ людей в период с 1959 по 1969 гг.

Сравнение нуклеотидных последовательностей штаммов ВКЭ байкальского субтипа 886-84 и 453-83 выявило высокую степень их сходства (99,3 %). Штамм 453-83 имеет семь аминокислотных замен, отличающих его от прототипного штамма ВКЭ байкальского субтипа 886-84. Поскольку в нашей выборке байкальский субтип представлен только двумя штаммами, некоторые из выявленных мутаций могут оказаться штаммоспецифическими. При этом, у штамма 453-83 присутствовали описанные нами ранее как уникальные для штамма 886-84 аминокислотные замены в белках С (Ala108), NS2A (Ser127) и NS3 (Gly258).

Штамм 178-79 характеризуется высокой степенью генетической уникальности по сравнению со штаммами остальных субтипов ВКЭ. Максимальный уровень различий достигает 17,9 % со штаммами ВКЭ европейского субтипа, а минимальный (11,7 %) наблюдается при сравнении с дальневосточным штаммом М442. Такая степень дивергенции делает штамм 178-79 генетически уникальным в масштабах не только Эхирит-Булагатского района, но и всей Иркутской области. Все три вышеперечисленных штамма объединяет «мозаицизм» их геномной организации, обусловленный наличием фрагментов, содержащих участки геномов всех трех известных субтипов ВКЭ, что демонстрируется при анализе последовательностей полипротеина. На наш взгляд,

ТАБЛИЦА 7

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АМИНОКИСЛОТНЫХ ЗАМЕН У ШТАММОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО СУБТИПА, ИЗОЛИРОВАННЫХ ИЗ ЭХИРИТ-БУЛАГАТСКОГО РАЙОНА И ДРУГИХ РАЙОНОВ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

TABLE 7

COMPARATIVE ANALYSIS OF AMINO ACID SUBSTITUTIONS IN THE FAR EASTERN SUBTYPE OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS STRAINS ISOLATED IN THE EKHIRIT-BULAGATSKY DISTRICT AND OTHER DISTRICTS OF THE IRKUTSK REGION

Штамм	Позиция в белке														
	С			Е			NS3		NS4a		NS4b			NS5	
	35	20	68	153	266	468	34	24	85	115	205	130	261	827	867
Красный Яр-8	S	H	A	V	R	G	Q	S	S	C	V	I	I	N	S
Красный Яр-9	S	H	A	V	R	G	Q	S	S	C	V	I	I	N	S
Красный Яр-10	S	H	A	V	R	G	Q	S	S	C	V	I	I	N	S
234-67	N	R	T	A	K	E	E	L	A	G	A	M	V	S	A
506-59	N	R	T	A	K	E	E	L	A	G	A	I	V	S	A
95-69	N	R	T	A	K	E	E	L	A	G	A	M	V	S	A
1024-69	S	H	A	V	K	G	Q	S	S	C	A	I	I	S	S
1020-69	S	H	A	V	R	G	Q	S	S	C	V	I	I	N	S
1-95	S	H	A	V	R	G	Q	S	S	C	V	I	I	N	S
21-95	S	H	A	V	R	G	Q	S	S	C	A	I	I	N	S
М442	N	R	T	A	K	E	E	L	A	G	A	M	V	S	A
G67-20	N	R	T	A	K	E	E	V	A	G	A	M	V	S	A
G67-10	N	R	T	A	K	E	E	V	A	G	A	M	V	S	A
66113	N	R	T	A	K	E	E	V	A	G	A	M	V	S	A
745-64	N	R	T	A	K	E	E	L	A	G	V	M	V	S	A
62199	N	R	T	A	K	E	E	L	A	G	A	M	V	S	A

Примечания: желтым цветом обозначены замены, выявленные у двух-трех штаммов, белым – замены, характерные для более трех штаммов, серым – типичные для большинства штаммов. Черной рамкой выделены штаммы из Эхирит-Булагатского района.

обнаружение штаммов с «мозаичной» структурой, таких как штаммы байкальского субтипа или штамм 178-79 на территории Эхирит-Булагатского района не является случайным. Длительная совместная циркуляция сразу нескольких субтипов ВКЭ на одной территории создает предпосылки для обмена генетической информацией. Возможность рекомбинационного происхождения штаммов байкальского субтипа ВКЭ была показана в работе Сухорукова Г.А. и соавт. [25]. Ими установлено, что, первое возможное рекомбинационное событие между ВКЭ сибирского и дальневосточного субтипов возникло приблизительно 688–973 года назад, второе – между штаммами ВКЭ байкальской клады и линии Shenjang ВКЭ дальневосточного субтипа произошло 235–688 лет назад [25].

Генетическая структура штаммов ВКЭ европейского субтипа характеризуется высокой стабильностью. Штаммы ВКЭ европейского субтипа из Иркутской области формируют единый кластер, не зависящий от временных, географических и экологических факторов изоляции. Подтверждением этому служит высокий уровень сходства (99,8–99,9 %) по кодирующей области генома штаммов ВКЭ европейского субтипа, изолированных в Иркутской области на протяжении более чем 40 лет (с 1967 по 2010 гг.). Анализ последовательности кодирующей области генома выявил у штаммов ВКЭ европейского субтипа, выделенных из материала, собранного на территории Эхирит-Булагатского района, только две мутации. Одна из них у штамма 118-71, изолированного от суслика длиннохвостого, отловленного в окрестностях села Олой (замена в белке NS3 (Arg247→Lis)). Штамм 262-74, выделенный из пула таежных клещей, собранных в окрестностях с. Олой, содержит замену остатка глицина на серин в позиции 250 белка NS4b (Gly250→Ser). Интересно, что штаммы ВКЭ европейского субтипа из Иркутской области раннего (1967–1998 гг.) и более позднего сроков (2008–2010 гг.) изоляции различаются по двум позициям белка E-E₂₁ и E₃₃₅, в этих позициях валин и треонин заменены на изолейцин (Val→Ile и Thr→Ile). Возможно, это свидетельствует о происходящей дивергенции сибирской популяции ВКЭ европейского субтипа на территории данного региона [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основе анализа кодирующих последовательностей генома на территории Эхирит-Булагатского района нами подтверждена циркуляция четырех субтипов ВКЭ (сибирский, дальневосточный, европейский, байкальский) и выявлен уникальный штамм 178-79 с оригинальной генетической структурой. При этом, как и во всей Восточной Сибири, доминирующим является сибирский субтип ВКЭ, который представлен двумя линиями «Васильченко» и «Заусаев».

Генотипический состав ВКЭ в ключевых точках сбора материала, различающихся типом ландшафта, имеет свои особенности. В таежном ландшафте циркулирует

ВКЭ четырех субтипов при значительном доминировании ВКЭ сибирского субтипа. В лесостепном и степном ландшафтах возрастает доля штаммов ВКЭ европейского субтипа и обнаружен уникальный штамм 178-79. Нами отмечено, что в поддержании гетерогенной вирусной популяции на территории Эхирит-Булагатского района участвуют клещи *I. persulcatus* и мелкие млекопитающие. Доминирование у таежных клещей ВКЭ сибирского субтипа делает возможным высказать предположение об их важной селективной роли в отборе данного варианта вируса. Сравнительный анализ геномов штаммов из Эхирит-Булагатского района и других районов Иркутской области позволил выявить уникальные аминокислотные замены в структурных и неструктурных белках вируса, характерные для штаммов из изучаемого района. Наиболее наглядно это продемонстрировано на примере ВКЭ сибирского субтипа. При этом у штаммов ВКЭ из разных районов Иркутской области обнаружены общие аминокислотные замены, что свидетельствует об отсутствии строгой изоляции циркулирующей в очагах КЭ популяции вируса. Нами доказано, что Эхирит-Булагатский район является уникальным с точки зрения генетической вариативности ВКЭ, которая характеризуется широким спектром циркулирующих субтипов и наличием оригинальных генотипических аминокислотных замен внутри каждого из выявленных субтипов.

Полученные в ходе исследования результаты необходимы для расширения представлений об эпидемиологической значимости отдельных генотипических вариантов ВКЭ на обследуемой территории и, в целом, в Восточной Сибири, а также имеют значение для решения практических вопросов, связанных со специфической диагностикой и профилактикой КЭ.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного задания № 126020216227-3 (молекулярно-генетический и филогеографический анализ данных), проекта повышения качества (Quality Improvement) № 65238411 компании Пфайзер (Pfizer) (разработка и оптимизация метода высокопроизводительного секвенирования ВКЭ) и программы стратегического академического лидерства Казанского федерального университета (Приоритет-2030) (высокопроизводительное секвенирование штаммов ВКЭ).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Taxon details. URL: https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=201853070&taxon_name=Flavivirus. [date of access: October 1, 2025].
2. Postler TS, Beer M, Blitvich BJ, Bukh J, de Lamballerie X, Drexler JF, et al. Renaming of the genus *Flavivirus*

to *Orthoflavivirus* and extension of binomial species names within the family *Flaviviridae*. *Arch Virol.* 2023; 168(9): 224. doi: 1007/s00705-023-05835-1

3. Gritsun TS, Nuttall PA, Gould EA. Tick-Borne Flaviviruses. *Adv. Virus Res.* 2003; 61: 317–71. doi: 10.1016/s0065-3527(03)61008-0

4. Kozlova IV, Demina TV, Tkachev SE, Doroshchenko EK, Lisak OV, Verkhovina MM, et al. Characteristics of the Baikal subtype of tick-borne encephalitis virus circulating in Eastern Siberia. *Acta Biomedica Scientifica.* 2018; 3(4): 53-60. doi: 10.29413/ABS.2018-3.4.9

5. Dai X, Shang G, Lu S, Yang J, Xu J. A new subtype of eastern tick-borne encephalitis virus discovered in Qinghai-Tibet Plateau, China. *Emerg. Microbes Infect.* 2018; 7(1): 74. doi: 10.1038/s41426-018-0081-6

6. Злобин В.И., Верховина М.М., Демина Т.В., Джиоев Ю.П., Адельшин Р.В., Козлова И.В. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. *Вопросы вирусологии.* 2007; 52(6): 4-13. [Zlobin VI, Verkhovina MM, Demina TV, Dzhiyev YuP, Adel'shin RV, Kozlova IV, et al. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis. *Vopr. Virusol.* 2007; 52(6): 4-13 (In Russ.)].

7. Erber W, Broeker M, Dobler G, Chitimia-Dobler L, Schmitt HJ. *Epidemiology of TBE. Chapter 12. The TBE Book. 7th ed.* Singapore: Global Health Press. 2024. doi: 10.33442/26613980_12-7

8. Jääskeläinen AE, Tikkaoski T, Uzcátegui NY, Alekseev AN, Vaheri A, Vapalahti O. Siberian subtype tick-borne encephalitis virus, Finland. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(10): 1568-71. doi: 10.3201/eid1210.060320

9. Laaksonen M, Sajanti E, Sormunen J, Penttinen R, Hänninen J, Ruohomäki K, et al. Crowdsourcing based nationwide tick collection reveals the distribution of *I. ricinus* and *I. persulcatus* and associated pathogens in Finland. *Emerg. Microbes Infect.* 2017; 6(5): e31. doi: 10.1038/emi.2017.17

10. Katargina O, Russakova S, Geller J, Kondrusik M, Zajkowska J, Zygutiene M, et al. Detection and characterization of tick-borne encephalitis virus in Baltic countries and Eastern Poland. *PLoS One.* 2013; 8(5): e61375. doi: 10.1371/journal.pone.0061374

11. Zavadska D, Freimane Z. *TBE in Latvia. Chapter 13. The TBE Book. 7th ed.* Singapore: Global Health Press. 2024. doi: 10.33442/26613980_13-19-7

12. Верховина М.М., Злобин В.И., Козлова И.В., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Демина Т.В. и др. Молекулярная эпидемиология и экология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири: – Монография. – Новосибирск: Изд. АНС «СибАК», 2017. – 298 с. [Verkhovina MM, Zlobin VI, Kozlova IV, Doroshchenko EK, Lisak OV, Demina TV, et al. *Molecular epidemiology and ecology of tick-borne encephalitis virus in Eastern Siberia*: – Monograph. – Novosibirsk: Publishing House ANS "SibAK", 2017. – 298 p. (In Russ.)].

13. Demina TV, Dzhiyev YP, Verkhovina MM, Kozlova IV, Tkachev SE, Plyusnin A, et al. Genotyping and characterization of the geographical distribution of tick-borne encephalitis virus variants with a set of molecular probes. *J. Med. Virol.* 2010; 82(6): 965-76. doi: 10.1002/jmv.21765

14. Tkachev SE, Chicherina GS, Golovljova I, Belokopytova PS, Tikunov AY, Zadora OV, et al. New genetic lineage within the Siberian subtype of tick-borne encephalitis virus found in Western Siberia, Russia. *Infect. Genet. Evol.* 2017; 56: 36–43. doi: 10.1016/j.meegid.2017.10.020

15. Demina TV, Tkachev SE, Kozlova IV, Doroshchenko EK, Lisak OV, Suntsova OV, et al. Comparative analysis of complete genome sequences of European subtype tick-borne encephalitis virus strains isolated from *Ixodes persulcatus* ticks, long-tailed ground squirrel (*Spermophilus undulatus*), and human blood in the Asian part of Russia. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017; 8(4): 547-553. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.03.002

16. Tkachev SE, Babkin IV, Chicherina GS, Kozlova IV, Verkhovina MM, Demina TV, et al. Genetic diversity and geographical distribution of the Siberian subtype of the tick-borne encephalitis virus. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020; 11(2): 101327. doi: 10.1016/j.ttbdis.2019.101327

17. Tamura K, Stecher G, Peterson D, Filipski A, Kumar S. MEGA6: molecular evolutionary genetics analysis version 6.0. *Mol. Biol. Evol.* 2013; 30: 2725–2729. doi: 10.1093/molbev/mst197

18. Шигапова Л.Х., Шайхутдинов Н.М., Шагимарданова Е.И., Козлова И.В., Якименко В.В., Лисак О.В. и др. Использование высокопроизводительного секвенирования для изучения генетического разнообразия вируса клещевого энцефалита в Уральском регионе Российской Федерации. *Национальные приоритеты России.* 2024; 4(55): 84-89. [Shigapova LKh, Shaikhutdinov NM, Shagimardanova EI, Kozlova IV, Yakimenko VV, Lisak OV, et al. Use of high-throughput sequencing to study the genetic diversity of tick-borne encephalitis virus in the Ural region of the Russian Federation. *National Priorities of Russia.* 2024; 4(55): 84-89. (In Russ.)].

19. Katoh K., Standley DM. MAFFT Multiple Sequence Alignment Software Version 7: Improvements in Performance and Usability. *Molecular Biology and Evolution.* 2013; 30(4): 772–780. doi: 10.1093/molbev/mst010

20. Trifinopoulos J, Nguyen L.-T, von Haeseler A, Minh BQ. W-IQ-TREE: a fast online phylogenetic tool for maximum likelihood analysis. *Nucleic Acids Research.* 2016; 44(W1): W232–W235. doi: 10.1093/nar/gkw256

21. iTOL. URL: <https://itol.embl.de/tree/8083235108384741740407149>. [date of access: October 1, 2025].

22. Демина Т.В., Джиоев Ю.П., Козлова И.В., Верховина М.М., Ткачев С.Е., Дорощенко Е.К. и др. Генотипы 4 и 5 вируса клещевого энцефалита: особенности структуры геномов и возможный сценарий их формирования. *Вопросы вирусологии.* 2012; 57(4): 13–19. [Demina TV, Dzhiyev YuP, Kozlova IV, Verkhovina MM, Tkachev SE, Doroshchenko EK, Lisak OV, Paramonov AI, Zlobin VI. Genotypes 4 and 5 of the tick-borne encephalitis virus: features of the genome structure and possible scenario for its formation. *Vopr. Virusol.* 2012; 57(4): 13-9. (In Russ.)].

23. Калихман Т.П. Особо охраняемые природные территории Сибирского федерального округа. Атлас. – Иркутск: Изд-во «Оттиск». 2012. – 384 с. [Kalikhman TP.

Specially protected natural areas of the Siberian Federal District. Atlas. – Irkutsk: Ottisk Publishing House. 2012. – 384 p.].

24. Артемьева С.Ю., Бабина С.Г., Десятова Т.В. Материалы начального этапа инвентаризации млекопитающих и фаунистический обзор на территории заказника «Красный Яр» // Охрана и рациональное использование животных и растительных ресурсов: Материалы национальной конференции с международным участием в рамках XI международной научно-практической конференции, Молодежный, 25–29 мая 2022 года. – Молодежный: Иркутский государственный аграрный университет им. А.А. Ежевского. 2022: 130–134. [Artemyeva SYu, Babina SG, Desyatova TV. Materials of the initial stage of the inventory of mammals and a faunistic review on the territory

of the Krasny Yar Nature Reserve // Protection and rational use of animal and plant resources: Materials of the national conference with international participation within the framework of the XI international scientific and practical conference, Molodezhny, May 25–29, 2022. – Molodezhny: Irkutsk State Agrarian University named after A.A. Ezhevsky. 2022: 130–134. (In Russ.)].

25. Sukhorukov GA, Paramonov AI, Lisak OV, Kozlova IV, Bazykin GA, Neverov AD, et al. The Baikal subtype of tick-borne encephalitis virus is evident of recombination between Siberian and Far-Eastern subtypes. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2023; 17(3): e0011141. doi: 10.1371/journal.pntd.0011141

Сведения об авторах

Белова Кристина Александровна – лаборант-исследователь лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: belochka_jimby@mail.ru

Дорошенко Елена Константиновна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8209-616X>

Ткачев Сергей Евгеньевич – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная вирусология» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета; e-mail: sergey.e.tkachev@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7767-380X>

Шигапова Лейля Хуззатовна – старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Регуляторная геномика» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета; e-mail: shi-leyla@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6292-6560>

Арефьева Надежда Александровна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: arefieva.n4@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2222-4518>

Сунцова Ольга Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: olga_syntsova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4057-2890>

Лисак Оксана Васильевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: lisak.liza@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3909-7551>

Шагимарданова Елена Ильясовна – кандидат биологических наук, биолог Центра персонализированной медицины ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр им. Логанова; e-mail: rjuka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2339-261X>

Козлова Ирина Валерьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: diwerhoz@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6324-8746>

Information about the authors

Kristina A. Belova – laboratory research assistant at the Laboratory of molecular epidemiology and genetic diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: belochka_jimby@mail.ru

Elena K. Doroshchenko – Cand. Sc. (Biol.), research officer at the Laboratory of molecular epidemiology and genetic diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8209-616X>

Sergey E. Tkachev – Cand. Sc. (Biol.), senior research scientist, Head of Research Laboratory «Molecular Virology», associate professor of the Department of Genetics, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; e-mail: sergey.e.tkachev@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7767-380X>

Leilya Kh. Shigapova – senior research assistant of Research Laboratory “Regulatory Genomics”, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; e-mail: shi-leyla@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6292-6560>

Nadezhda A. Arefieva – junior researcher at the Laboratory of molecular epidemiology and genetic diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: arefieva.n4@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2222-4518>

Olga V. Suntsova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of molecular epidemiology and genetic diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: olga_syntsova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4057-2890>

Oksana V. Lisak – junior research officer at the Laboratory of molecular epidemiology and genetic diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: lisak.liza@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3909-7551>

Elena I. Shagimardanova – Cand. Sc. (Biol.), biologist of the Moscow Clinical Scientific Center of Personalized Medicine named after Loginov; e-mail: rjuka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2339-261X>

Irina V. Kozlova – Dr. Sc. (Med.), head of the Laboratory of molecular epidemiology and genetic diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: diwerhoz@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6324-8746>

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ГИПОВИТАМИНОЗ D У НАСЕЛЕНИЯ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ: КТО В ГРУППЕ РИСКА?

**Ахмедзянова М.Р.,
Кудинова А.И.,
Коркина Т.В.,
Беленькая Л.В.,
Шолохов Л.Ф.**

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003 ул. Тимирязева, 16,
г. Иркутск, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Ахмедзянова Маргарита
Рашидовна,**
e-mail:
margarita.axmedzyanova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Недостаточность и дефицит витамина D имеет широкое распространение во всем мире и является особо актуальной проблемой для Восточной Сибири в связи с географическим положением и климатом.

Цель. Оценить обеспеченность витамином D населения Иркутской области с учётом сезонности, пола и возраста для формирования групп повышенного риска развития гиповитаминоза D.

Материалы и методы. Было проведено ретроспективное выборочное не-контролируемое исследование распространенности дефицита витамина D среди 939 пациентов: 148 детей из клиники ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ и 791 взрослого, рекрутированного в Центре Инновационной медицины ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ в период 2023–2024 гг. Определение концентраций витамина D в сыворотке крови проводилось с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем 25-ОН витамин D (Euroimmun AG, Германия).

Результаты. При анализе уровней витамина D у пациентов разных возрастных групп выявлены определенные различия. В группе взрослых уровень 25(OH)D демонстрировал тенденцию к увеличению с возрастом. Среди детей наиболее высокие значения были у дошкольников и младших школьников ($32,8 \pm 17,5$ нг/мл). Снижение уровня 25(OH)D наблюдается в подростковом возрасте: в группе подростков 12–14 лет среднее значение составило $27,3 \pm 13,9$ нг/мл, у старших подростков 15–17 лет — самое низкое: $21,1 \pm 11,7$ нг/мл. Так в группе молодых взрослых (18–44 года) среднее значение составило $31,5 \pm 17,2$ нг/мл, у лиц среднего возраста (45–59 лет) — $33,7 \pm 18,8$ нг/мл, в пожилой группе (60 лет и старше) — наибольшее среднее значение: $41,2 \pm 23,6$ нг/мл.

Заключение. Анализ уровней витамина D в зависимости от сезона показал статистически значимые различия в показателях между двумя сезонными периодами — осень–зима и весна–лето ($p = 0,0005$).

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, дети, подростки, взрослые, Иркутская область

Статья поступила: 19.08.2025
Статья принята: 04.03.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Ахмедзянова М.Р., Кудинова А.И., Коркина Т.В., Беленькая Л.В., Шолохов Л.Ф. Гиповитаминоз D у населения Иркутской области: кто в группе риска? *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 117-126. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.10

HYPOVITAMINOSIS D IN CHILDREN, ADOLESCENTS, AND ADULTS IN THE IRKUTSK REGION: WHO IS AT RISK?

**Akhmedzyanova M.R.,
Kudinova A.I.,
Korkina T.V.,
Belenkaya L.V.,
Sholokhov L.F.**

Scientific Center for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazev Str., 16, 664003 Irkutsk,
Russian Federation)

Corresponding author:
Margarita R. Akhmedzyanova,
e-mail:
margarita.axmedzyanova@mail.ru

RESUME

Background. Vitamin D deficiency and insufficiency are highly prevalent worldwide, affecting a significant proportion of the general population. This issue is of particular concern in Eastern Siberia due to its geographical location and climate.

Objective. To assess vitamin D status among the population of the Irkutsk region with consideration of seasonal, sex-based, and age-related differences, in order to identify high-risk groups for hypovitaminosis D.

Materials and methods. A retrospective, non-controlled, selective study was conducted to assess the prevalence of vitamin D deficiency among 939 patients: 148 children in clinic of the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, and 791 adults recruited at the Center for Innovative Medicine in 2023–2024. Vitamin D concentrations were determined using ELISA 25-OH vitamin D test systems (Euroimmun AG, Germany).

Results. Age-specific differences in serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] concentrations were observed. Among children, the highest levels were observed in pre-schoolers and younger school-age children (32.8 ± 17.5 ng/mL). A decline in vitamin D levels was noted during adolescence: in the 12–14-year age group, the mean was 27.3 ± 13.9 ng/mL; in older adolescents (15–17 years), the lowest levels were detected – 21.1 ± 11.7 ng/mL. Among adults, 25(OH)D levels demonstrated an increasing trend with age. In young adults (18–44 years), the mean concentration was 31.5 ± 17.2 ng/mL; in middle-aged adults (45–59 years) – 33.7 ± 18.8 ng/mL; and in older adults (≥ 60 years), the highest mean value was recorded at 41.2 ± 23.6 ng/mL.

Conclusion. Seasonal analysis revealed statistically significant differences in 25(OH)D levels between the autumn – winter and spring – summer periods ($p = 0.0005$).

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, children, adolescents, adults, Irkutsk region

Received: 19.08.2025
Accepted: 04.03.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Akhmedzyanova M.R., Kudinova A.I., Korkina T.V., Belenkaya L.V., Sholokhov L.F. Hypovitaminosis D in children, adolescents, and adults in the Irkutsk region: who is at risk? *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 117–126. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.10

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время дефицит витамина D признан одной из самых распространенных и значимых форм микронутриентной недостаточности в мире [1]. По оценкам международных экспертов недостаточность и дефицит витамина D отмечаются у 30–50 % населения жителей планеты [2]. Так, метаанализ 2016 года в различных европейских странах показал недостаточное потребление у 13 % населения (< 12 нг/мл в среднем за год) [3]. В Германии исследование DEGS1 выявило значимый дефицит витамина D у 25 % детей в период с ноября по апрель и более чем у 50 % в феврале и марте [4]. На территории России распространённость достигает 70–90 %, особенно в регионах с ограниченной инсоляцией в осенне-зимний период. По данным отдельных отечественных исследований, распространённость дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего на территории РФ, составляет от 70 до 90 % [5].

Вклад в развитие дефицита 25(OH)D в нашей стране вносит в том числе и географическое расположение в северной широте (с.ш.) выше 35 параллели, где за период с ноября по март кожа практически не вырабатывает витамин D. Установлено, что в широтах между 60° и 70° этот период длится до 8 месяцев, в широтах между 51° и 59° этот период длится от 5 до 6 месяцев, в широтах между 35° и 40° этот период длится до 2 месяцев. По результатам ряда исследований в различных регионах РФ: у населения Ростовской области (47°52'00" с.ш.), выявлено снижение уровня витамина D в 82,1 % случаев; в Республике Башкортостан: (54°52" с.ш.) – 62 % случаев; в г. Новосибирск (55°01" с.ш.) – 100 % случаев; в Чувашской Республике (55°27'34" с.ш.) – 93,6 % случаев; в Тюменской области (57°50" с.ш.) – 92,7 % случаев; в Архангельской области (63°30" с.ш.) – 74 % случаев [6].

Территория Иркутской области расположена севернее 51° с.ш. и входит в зону высокого риска по развитию гиповитаминоза D из-за продолжительного периода сниженной солнечной активности и ограниченного поступления витамина D с пищей [7].

Как и в других странах Северной Европы, население России подвержено потенциально высокому риску дефицита витамина D, в том числе из-за дефицитного потребления жирной рыбы, являющейся основным источником витамина D, и ограниченного потребления продуктов, обогащенных витамином D (например, молочных продуктов) [1]. Особую обеспокоенность вызывает снижение уровня витамина D у подростков, что связано с несбалансированным питанием, гиподинамией и нарушением режима пребывания на свежем воздухе. Так, в раннее опубликованных исследованиях, было отмечено снижение поступления витамина D более чем в половину от физиологической нормы, в связи с несоответствием принципам сбалансированного питания по макро- и микронутриентному составу рациона среди школьников и студентов [8, 9, 10, 11].

Витамин D выполняет многофункциональную роль: участвует в регуляции фосфорно-кальциевого обмена,

иммунной функции, модулирует нервно-мышечную проводимость, препятствует развитию аутоиммунных заболеваний и воспаления [12, 13], оказывает онкопротективный эффект, поддерживает ментально-когнитивную функцию и репродуктивное здоровье [14, 15]. Недостаточность ассоциирована с широким спектром клинических состояний, включая развитие остеопороза, аутоиммунных заболеваний и повышенного риска инфекций [16, 17, 18].

Витамин D (25(OH)D) является важным прогормоном, который поступает в организм человека с некоторыми пищевыми продуктами в виде витамина D2 – эргокальциферола, либо синтезируется в глубоких слоях эпидермиса под воздействием ультрафиолетового излучения (витамина D3 – холекальциферола) [19].

Дефицит витамина D оказывает отрицательное влияние на состояние костей у взрослых и пожилых людей, приводя к развитию остеопении и остеопороза, а у детей – к развитию рахита [17, 20]. Тяжелая степень дефицита витамина D (< 10 нг/мл) вызывает гипокальциемию и гипофосфатемию с вторичным гиперпаратиреозом (вызванным гипокальциемией) [7, 21]. Однако согласно мнению ряда исследователей, функции витамина D многочисленны и не ограничены только контролем кальций-фосфорного обмена [13]. При недостаточной регуляции уровня витамина D, структура зубов становится менее прочной и более подверженной повреждению. Гиповитаминоз D может ассоциироваться с повышенным риском кариеса, однако эта связь в настоящее время остаётся предметом дискуссий [3, 15, 22, 23].

По мере изучения влияния витамина D расширяется список клинических проблем, возникновение которых связано с его дефицитом. Например, у женщин с синдромом поликистозных яичников наблюдаются более низкие уровни 25(OH)D, а выраженность метаболических нарушений и уровень 25(OH)D имеют обратную связь [24]. Также доказано изменение уровня витамина D при таких распространенных патологических состояниях как псориаз и псориатический артрит [25]. У 123 обследованных пациентов с псориазом и псориатическим артритом Иркутского региона средний уровень 25(OH)D составил $19,1 \pm 1,3$ нг/мл, а уровни ниже 30 нг/мл были отмечены у 73,2 % пациентов [26].

Вопрос о возрастных, половых и сезонных особенностях обеспеченности витамином D в Иркутской области до сих пор остаётся недостаточно изученным. Отдельные региональные исследования [7] демонстрируют высокую распространённость дефицита в разных возрастных группах, однако данные по детскому населению и подросткам заметно ограничены. В этой связи актуальным представляется проведение исследования, направленного на оценку уровня витамина D в различных возрастных и половых группах населения региона с учётом сезонного фактора, что позволит определить группы риска и сформулировать рекомендации по профилактике гиповитаминоза D.

Целью нашего исследования стала оценка обеспеченности витамином D у населения Иркутской

области с учётом сезонности, пола и возраста для формирования групп повышенного риска развития гиповитаминоза D.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования стали 939 пациентов: 148 детей из клиники ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ и 791 взрослый, рекрутированный в Центре Инновационной медицины ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. Исследование носило ретроспективный характер и базировалось на данных лабораторных обследований. Объём выборки ($n = 939$) был предварительно рассчитан с использованием критерия достоверности для оценки распространённости дефицита витамина D в популяции и обеспечивал достаточную статистическую мощность ($\geq 80\%$) при уровне значимости $\alpha = 0,05$.

Среди обследуемых детей 80 девочек и 68 мальчиков, а среди взрослых 440 женщин и 351 мужчина. Пациенты были разделены на 7 возрастных групп, согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (рис. 1):

Критерии включения в исследования:

- возраст (3–17 лет для детей и 18–74 лет для взрослых);
- проживание на территории г. Иркутска и Иркутской области.

Критерии исключения:

- наличие заболеваний, влияющих на уровень витамина D и зависящих от его уровня;
- тяжёлая соматическая или инфекционная патология;
- беременность и лактация.

Согласно действующим национальным, а также международным клиническим рекомендациям в качестве основного биологического материала для лабораторных исследований использовалась сыворотка крови. Кровь брали из локтевой вены, натощак, с 8 до 10 часов утра. Образцы крови транспортировались в лабораторию в специальных закрытых водонепроницаемых

контейнерах. Пробоподготовка проводилась не позднее, чем через 1 час после взятия крови, хранение сыворотки крови до проведения анализа не превышало 24 ч при температуре 4–8°C.

Определение концентраций витамина D проводилось с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем 25-ОН витамин D (Euroimmun AG, Германия).

Дефицит витамина D определялся как концентрация 25(ОН)D < 20 нг/мл, недостаточность – концентрация 25(ОН)D ≥ 20 нг/мл и < 30 нг/мл, адекватные уровни – от 30 до 60 нг/мл [27].

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывались как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), медиана (Me), 95% доверительный интервал (95% ДИ) и интерквартильный размах (IQR). Нормальность распределения оценивалась с использованием критерия Шапиро – Уилка. При отсутствии нормального распределения и в группах с малым числом наблюдений применялись непараметрические методы, в том числе U-критерий Манна – Уитни для сравнения независимых выборок.

Для оценки факторов, ассоциированных с дефицитом витамина D (< 20 нг/мл), применяли многофакторный анализ с расчётом отношения шансов (OR) и 95% доверительных интервалов. Статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$.

Разрешение Этического комитета ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ на проведение исследования получено 18 февраля 2020 года (протокол № 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возрастные различия в обеспеченности витамином D

Сравнительный анализ уровней 25(ОН)D у представителей различных возрастных групп продемонстрировал выраженную возрастную неоднородность (табл. 1). Наибольшая доля людей с дефицитом

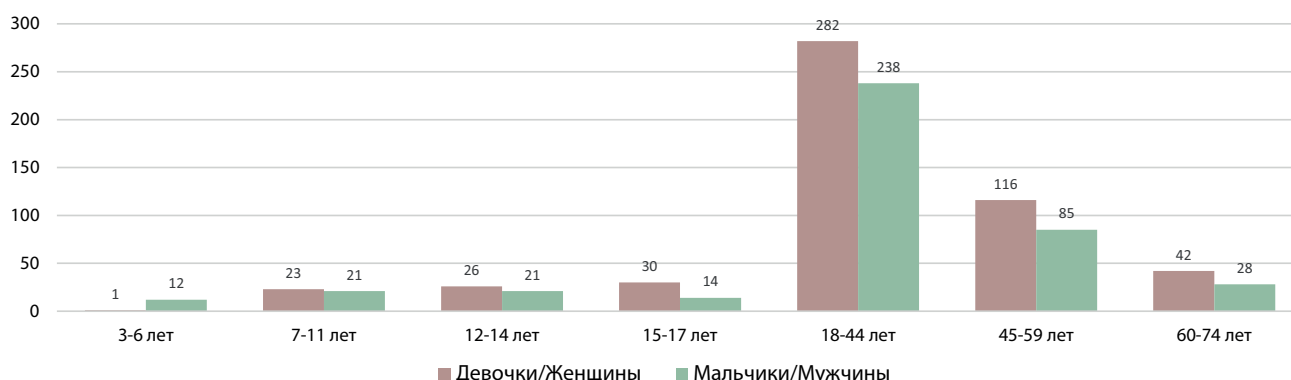


РИС. 1.
Распределение пациентов по полу и возрасту ($n = 939$)

FIG. 1.
Distribution of patients by sex and age ($n = 939$)

витамина D наблюдалась в группах старших подростков. Доля людей с оптимальным уровнем витамина D была больше в группах младших школьников и дошкольников, а также у лиц среднего и пожилого возраста.

У детей младших возрастных категорий (дошкольники и младшие школьники) уровень витамина D оставался на относительно стабильном уровне (среднее значение – 32,8 нг/мл), однако по мере взросления, наблюдалось последовательное снижение показателей: у подростков раннего возраста интерквартильный диапазон смещался в сторону дефицита (18,0–34,5 нг/мл), а у старших подростков регистрировались минимальные уровни витамина D среди всех групп (IQR: 13,8–24,4). Последние значимо уступали взрослым среднего возраста ($p_{4-6} = 0,0004$) и пожилым ($p_{4-7} = 0,0033$), что свидетельствует о высокой распространённости недостаточности и дефицита в данной подгруппе. Также установлены различия между подростками младшей категории и взрослыми среднего возраста ($p_{3-6} = 0,0484$) (табл. 2).

Наивысшие значения показателя наблюдались у лиц пожилого возраста, для которых характерны

как максимальные средние уровни ($41,2 \pm 23,6$ нг/мл), так и наиболее высокие концентрации в центральной части распределения (IQR: 24,4–56,0). Группа взрослых среднего возраста демонстрировала показатели ниже, но с сохранением благоприятного профиля обеспеченности (IQR: 20,4–43,4), тогда как в группе молодых взрослых концентрации витамина D характеризовались ещё более низкими значениями (IQR: 19,8–39,4), с достоверным отличием от средней возрастной группы ($p_{5-6} = 0,0328$).

Полученные данные подчёркивают уязвимость подростковой и старшей подростковой групп к дефициту витамина D, что требует выявления и целевой профилактики. У пожилых лиц наблюдается меньший процент дефицита витамина D, что может отражать компенсаторную терапевтическую тактику (приём витамина D) и повышенное внимание к профилактике гиповитаминоза в данной возрастной группе (рис. 2).

Сезонные колебания уровня витамина D

Анализ содержания 25(OH)D в сыворотке крови в зависимости от времени года выявил достоверные различия между холодным (осень – зима) и тёплым (весна – лето) периодами (табл. 3). В тёплый период

ТАБЛИЦА 1
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D У ПАЦИЕНТОВ
РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

	Дефицит витамина D < 20 нг/мл	Недостаточность витамина D ≥20 нг/мл и <30 нг/мл	Оптимальный уровень витамина D от 30 до 60 нг/мл
Возрастная группа 1–2 (младшие дети)	19,3%	29,8%	50,9%
Возрастная группа 3 (подростки)	31,9%	34,0%	34,1%
Возрастная группа 4 (старшие подростки)	36,4%	40,9%	22,7%
Возрастная группа 5 (молодой возраст)	25,4%	31,2%	43,4%
Возрастная группа 6 (средний возраст)	15,9%	32,8%	51,3%
Возрастная группа 7 (пожилой возраст)	12,9%	34,3%	52,8%

TABLE 1
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF VITAMIN D
LEVELS IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

ТАБЛИЦА 2
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ УРОВНЯ
ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ
ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП (M ± SD, ME, 95% ДИ, IQR)

Показатель	Дошкольники и мл. школьники	Подростки	Старшие подростки	Молодой	Средний	Пожилый	p
	1-2	3	4	5	6	7	
Витамин D (нг/мл)	32,8±17,5 31,5 (13,7–75,3) (19,8–42,4)	27,3±13,9 26,7 (10,0–58,5) (18,0–34,5)	21,1±11,7 18,5 (7,3–52,0) (13,8–24,4)	31,5±17,2 27,1 (10,3–70,0) (19,8–39,4)	33,7±18,8 31,9 (11,7–77,0) (20,4–43,4)	41,2±23,6 36,8 (14,2–94,3) (24,4–56,0)	$p_{5-6} = 0,0328^*$ $p_{3-6} = 0,0484^*$ $p_{4-6} = 0,0004^*$ $p_{4-7} = 0,0033^*$

Примечание: * $p < 0,05$ — статистически значимые различия.

TABLE 2
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS OF VITAMIN D
LEVELS IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS
(M ± SD, ME, 95% CI, IQR)

концентрации витамина D были статистически значимо выше, что подтверждалось результатами непараметрического сравнения ($p = 0,0005$).

Сдвиг как центральных, так и крайних значений распределения в сторону повышения в весенне-летний период отражает усиление эндогенного синтеза витамина D при активном действии инсоляции. Наряду с этим наблюдается расширение интерквартильного диапазона, что может указывать на индивидуальные различия в метаболизме витамина D в условиях повышенного ультрафиолетового облучения.

Полученные данные подчёркивают выраженное влияние сезонного фактора на статус витамина D, что должно учитываться при скрининге, интерпретации

лабораторных значений и разработке профилактических стратегий. В условиях снижения солнечной активности осенью и зимой возникает обоснованная необходимость в дополнительном обеспечении организма витамином D с целью предотвращения гиповитаминоза.

При оценке сезонных колебаний концентрации 25(OH)D в сыворотке крови (табл. 4) выявлены статистически значимые различия как у женщин, так и у мужчин. В группе женщин в весенне-летний период отмечается достоверное повышение уровня витамина D по сравнению с осенне-зимним сезоном ($p = 0,003$). Аналогичная, хотя и менее выраженная тенденция зафиксирована у мужчин: концентрация 25(OH)D также

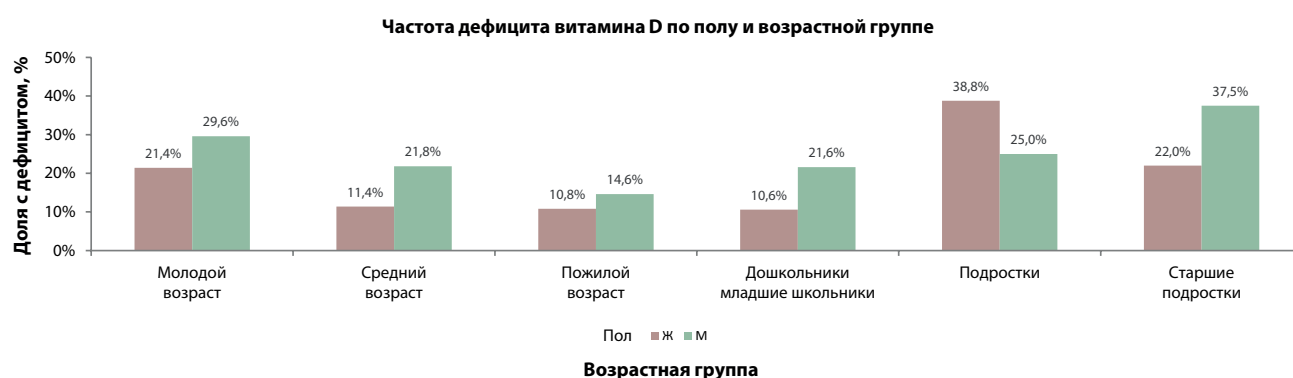


РИС. 2.

Частота дефицита витамина D по полу и возрастной группе

FIG. 2.

Frequency of vitamin D deficiency by gender and age group

ТАБЛИЦА 3

УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЕЗОНА (M ± SD, ME, 95% ДИ, IQR)

Показатель	Осень – Зима	Весна – Лето	p
	1	2	
Витамин D (нг/мл)	30,4±16,7 26,5 (8,8–68,7) (18,9–37,7)	34,1±18,0 28,9 (11,1–77,7) (22,5–44,9)	$p_{1-2} = 0,0005^*$

Примечание: * $p < 0,05$ — статистически значимые различия.

TABLE 3

VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS DEPENDING ON THE SEASON (M ± SD, ME, 95% CI, IQR)

ТАБЛИЦА 4

СЕЗОННЫЕ КОЛЕБАНИЯ УРОВНЯ ВИТАМИНА D У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН (M ± SD, ME, 95% ДИ, IQR)

Показатель	Женщины Осень–Зима	Женщины Весна–Лето	Мужчины Осень–Зима	Мужчины Весна–Лето	p
	1	2	3	4	
Витамин D (нг/мл)	32,3±18,0 27,5 (10,8–71,2) (20,7–40,5)	36,4±17,9 31,6 (12,1–75,5) (23,5–49,4)	28,1±14,8 25,7 (8,4–61,2) (17,6–36,0)	31,3±17,8 26,8 (9,6–79,0) (21,4–38,9)	$p_{1-2} = 0,003^*$ $p_{3-4} = 0,048^*$

Примечание: * $p < 0,05$ — статистически значимые различия.

TABLE 4

SEASONAL FLUCTUATIONS IN VITAMIN D LEVELS IN MEN AND WOMEN (M ± SD, ME, 95% CI, IQR)

увеличивалась в тёплое время года, при этом межсезонное различие достигло уровня статистической значимости ($p = 0,0479$).

Таким образом, полученные данные подтверждают выраженное влияние сезонного фактора на статус витамина D как у женщин, так и у мужчин, с наибольшим приростом показателей в весенне-летний период. Следует отметить, что вне зависимости от пола исходный уровень витамина D в осенне-зимний период характеризовался снижением, что указывает на необходимость профилактических мероприятий в холодное время года. Выявленные различия подчеркивают необходимость учёта сезона при интерпретации показателей витаминного статуса и планировании программ коррекции гиповитаминоза D.

По результатам многофакторного анализа выявлены независимые предикторы риска дефицита 25(OH)D (< 20 нг/мл) с учётом сезонности, пола и возрастных категорий. Установлено, что мужской пол статистически значимо ассоциирован с повышенной вероятностью выявления дефицита витамина D ($OR = 1,50$; 95% ДИ: 1,099–2,05; $p = 0,011$).

Сезонный фактор продемонстрировал выраженное защитное влияние: в весенне-летний период риск дефицита снижен более чем на 35 % ($OR = 0,62$; 95% ДИ: 0,453–0,852; $p = 0,003$), что подтверждает ключевую роль инсоляции в поддержании адекватного витаминного статуса.

Возраст также представляется значимым модификатором риска (табл. 5). У взрослых среднего (группа 2) и пожилого возраста (группа 3) вероятность дефицита была достоверно ниже по сравнению с молодыми взрослыми (группа 1), что отражается в сниженных значениях отношения шансов ($OR = 0,566$ и $OR = 0,420$ соответственно; $p < 0,05$).

У детей младшего возраста (дошкольного и младшего школьного возраста) и подростков (включая старших подростков) наблюдались тенденции к увеличению

риска дефицита по сравнению с молодыми взрослыми, однако эти различия не достигли уровня статистической значимости. Наибольший вклад среди них продемонстрировали старшие подростки ($OR = 1,65$), что согласуется с ранее полученными описательными данными о наиболее низких уровнях витамина D в этой подгруппе, хотя широкие доверительные интервалы (95% ДИ: 0,859–3,172) указывают на возможное влияние ограниченного объёма выборки и вариабельности внутри группы.

Таким образом, установленным независимым фактором риска развития дефицита витамина D является принадлежность к мужскому полу, в то время как тёплый сезон и более старший возраст (средний и пожилой) ассоциируются с пониженным риском данного состояния.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование обеспеченности витамином D населения Иркутской области подтвердило актуальность проблемы. Относительно повышенный риск дефицита витамина D выявлен у подростков 12–17 лет. Это может быть обусловлено несбалансированным питанием, низкой физической активностью, длительным пребыванием в помещениях (в том числе использование гаджетов), а также дефицитом сна. В возрасте 12–14 лет дефицит чаще встречался у девочек, а в 15–17 лет – у юношей. Данная закономерность скорее связана с различиями в темпах полового созревания, гормональными перестройками и поведенческими особенностями подростков [28]. Однако, в связи с ограниченным объемом исследуемых данных, полученные выводы носят предварительный характер и требуют дальнейшего подтверждения в рамках исследований с увеличенной выборкой. Особенно актуально было бы проведение этих исследований в организациях

ТАБЛИЦА 5

ФАКТОРЫ РИСКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D (< 20 НГ/МЛ) ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ (РЕФЕРЕНТНАЯ ГРУППА – МОЛОДЫЕ ВЗРОСЛЫЕ)

Фактор	OR	95% ДИ	p
Возрастная группа 5 (молодой возраст, референтная)	1,0	-	-
Мужской пол	1,501	1,099 – 2,05	$p = 0,011^*$
Сезон: весна – лето	0,621	0,453 – 0,852	$p = 0,003^*$
Возрастная группа 1–2 (младшие дети)	0,658	0,33 – 1,313	$p = 0,235$
Возрастная группа 3 (подростки)	1,415	0,739 – 2,71	$p = 0,295$
Возрастная группа 4 (старшие подростки)	1,65	0,859 – 3,172	$p = 0,133$
Возрастная группа 6 (средний возраст)	0,566	0,368 – 0,87	$p = 0,009^*$
Возрастная группа 7 (пожилой возраст)	0,42	0,202 – 0,873	$p = 0,02^*$

Примечание: OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; * $p < 0,05$ – статистически значимые различия.

TABLE 5

RISK FACTORS FOR VITAMIN D DEFICIENCY (< 20 NG/ML) ACCORDING TO THE RESULTS OF LOGISTIC REGRESSION (CONTROL GROUP – YOUNG PEOPLE)

с постоянным пребыванием детей (школы-интернаты и т.д.), чтобы исключить зависимость от пищевых и поведенческих факторов.

Наши данные о наибольшей уязвимости подростков согласуются с результатами, полученными в других регионах России, включая Тюменскую и Чувашскую области, где также отмечено снижение уровней витамина D у школьников и студентов [6, 8, 9, 10]. Это свидетельствует о системной проблеме, требующей профилактических мер.

Мужской пол также ассоциирован с повышенным риском дефицита, что согласуется с литературными данными, указывающими на различия в метаболизме холекальциферола между полами, а также на меньшую склонность мужчин к профилактическому приёму витамина D, меньшую экспозицию к солнцу и особенности питания [29].

Особый интерес вызывает более высокое среднее содержание витамина D у лиц пожилого возраста. Возможно, это связано с профилактическим приёмом витамина D или повышенным вниманием к остеопорозу в данной возрастной группе. Однако данный результат требует дальнейшего подтверждения с учётом сопутствующей терапии и анамнеза участников.

Сезонный фактор показал значимое влияние на уровень 25(OH)D: весной и летом уровень витамина D был достоверно выше, что подтверждает ведущую роль инсоляции в его синтезе. Это соответствует как отечественным, так и зарубежным данным и подчёркивает необходимость сезонной профилактики дефицита витамина D в регионах с ограниченной инсоляцией [1, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование подтвердило высокую распространённость дефицита и недостаточности витамина D среди населения Иркутской области с выраженными сезонными, половыми и возрастными различиями. Наибольший риск дефицита выявлен у подростков, особенно в старшей возрастной группе, а также у мужчин. Весенне-летний период и принадлежность к среднему и пожилому возрасту ассоциированы с более высоким уровнем витамина D. Считаем, что, несмотря на ограничения нашего исследования, результаты отражают реальную картину обеспеченности витамином D среди пациентов Иркутской области и могут служить основанием для планирования дальнейших, более масштабных исследований, а также стать основой для разработки региональных профилактических подходов.

Ограничения исследования

В ходе проведения исследования выявлены определённые ограничения, которые оказали влияние на полученные результаты:

1. отсутствие данных о приеме витаминных добавок (сапплементации), что затрудняет оценку их влияния на уровень витамина D;

2. недостаточная информация о наличии хронических заболеваний у участников и других клинико-анамнестических характеристик;

3. малая выборка детей (и отсутствие в ней детей первых трех лет жизни), что ограничивает возможность обобщения результатов в этой подгруппе;

4. ретроспективный характер исследования, что может влиять на точность и полноту собранных данных.

Данное исследование стало пилотным, результаты следует рассматривать как предварительные, требующие более глубокого изучения проблемы

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пигарова Е.А. и др. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в различных регионах Российской Федерации: результаты 1-го этапа многоцентрового поперечного рандомизированного исследования. *Остеопороз и остеопатии*. 2020; 23(4): 4-12. [Pigarova EA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in various regions of the Russian Federation: results of the 1st stage of a multicenter cross-sectional randomized study. *Osteoporosis and osteopathies*. 2020; 23(4): 4-12. (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo12701
2. Amrein K, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European journal of clinical nutrition*. 2020; 74(11): 1498-1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y
3. Hujoel PP. Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*. 2013; 71(2): 88-97. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00544.x
4. Gartner LM, Greer F. Section on breastfeeding and committee on nutrition: prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics*. 2003; 111: 908-910. doi: 10.1542/peds.111.4.908
5. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатии*. 2018; 21(3): 15-20. [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporosis and osteopathies*. 2018; 21(3): 15-20. (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo10038
6. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я. Статус витамина D у жителей Тюменского региона. *Ожирение и метаболизм*. 2019; 16(2): 69-74 [Suplotova L. A., Avdeeva V. A., Rozhinskaya L. Ya. Vitamin D status in residents of Tyumen region. *Obesity and Metabolism*. 2019; 16(2): 69-74. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet10162
7. Гузовская Е.В., Гуцол Л.О., Семинский И.Ж. Распространенность недостаточности и дефицита витамина D у жителей Иркутска и Иркутской обла-

сти. Актуальные вопросы общественного здоровья и здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации, материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного медицинского университета (1919–2019). 2019; 1. [Guzovskaya EV, Gutsol LO, Seminsky IZh. *Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among residents of Irkutsk and the Irkutsk region*. Current issues of public health and healthcare at the level of a constituent entity of the Russian Federation, materials of the All-Russian scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of the Irkutsk State Medical University (1919–2019). 2019; 1. (In Russ.)].

8. Даренская М.А. и др. Взаимосвязь показателей фактического питания и параметров системы липопероксидации и антиоксидантной защиты крови у подростков 14-17 лет, проживающих в сельской местности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022; 42(5): 25-36. [Darenskaya MA, et al. Correlation between actual nutrition and lipid peroxidation and antioxidant defense parameters in aged 14-17 years adolescents living in rural areas. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022; 42(5): 25-36. (In Russ.)]. doi: 10.18699/SSMJ20220504

9. Колесникова Л.И. и др. Анализ антиоксидантного статуса и фактического питания студенток. *Вопросы питания*. 2015; 84(4): 66-73. [Kolesnikova LI, et al. Analysis of the antioxidant status and actual diet of students. *Nutrition issues*. 2015; 84(4): 66-73. (In Russ.)]. doi: 10.24411/0042-8833-2015-00035

10. Рычкова Л.В. и др. Оценка фактического питания сельских подростков Иркутской области в связи с пересмотром норм физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023; 8(6): 194-203. [Rychkova LV, et al. Assessment of the actual nutrition of rural adolescents of the Irkutsk region because of revision of the norms of physiological needs for energy and nutrients. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023; 8(6): 194-203. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.19

11. Рычкова Л.В. и др. Питание подростков-жителей сельских районов Республики Бурятия. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 6(4): 160-172. [Rychkova LV, et al. Dietary intake in indigenous adolescents in rural Buryatia, Russia. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 6(4): 160-172. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.14

12. Даренская М.А. и др. Пародонтит и окислительный стресс: современные тенденции в изучении патогенетической взаимосвязи и способы коррекции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(1): 81-91. [Darenskaya MA, et al. Periodontitis and oxidative stress: Current trends in the study of pathogenetic relationships and methods of correction. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2025; 69(1): 81-91. (In Russ.)]. doi: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.01.81-91

13. Просьяник В.И. и др. Классические и неклассические эффекты витамина Д и методы коррекции его дефицита. *Забайкальский медицинский журнал*. 2019; 4: 24-29. [Prosyaniuk VI, et al. Classical and nonclassical effects of vitamin D and methods of correction of its deficiency. *Zabaikalsky medical Journal*. 2019; 4: 24-29. (In Russ.)].

14. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D. *Остеопороз и остеопатии*. 2017; 20(3): 90-101. [Pigarova E. A., Petrushkina A. A. Non-classical effects of vitamin D. *Osteoporosis and osteopathies*. 2017; 20(3): 90-101. (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo2017390-101

15. Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011; 96(7): 1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385

16. Даренская М.А. и др. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020; 75(4): 318-325. [Darenskaya MA, et al. COVID-19: oxidative stress and relevance of antioxidant therapy. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020; 75(4): 318-325. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn1360

17. Джатдоева Д.Т. и др. Биологическая роль витамина D. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2021; 2: 168-171. [Dzhatdоеva DT, et al. The biological role of vitamin D. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2021; 2: 168-171. (In Russ.)]. doi: 10.53065/kaznmu.2021.12.26.030

18. Кривошеев В.В. и др. Сезонные колебания уровня витамина D в сыворотке крови у различных возрастных групп населения Ханты-Мансийского автономного округа-Югры. *Вопросы питания*. 2025; 94(1): 89-99. [Krivoshcheev VV, et al. Seasonal fluctuations in serum vitamin D levels in different age groups of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Ugra. *Nutrition issues*. 2025; 94(1): 89-99. (In Russ.)]. doi: 10.33029/0042-8833-2025-94-1-89-99

19. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An update on vitamin D metabolism. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(18): 6573. doi: 10.3390/ijms21186573

20. Каронова Т.Л. и др. Уровень обеспеченности витамином D у жителей Северо-Западного региона РФ и значение дефицита витамина D для здоровья. *Остеопороз и остеопатии*. 2016; 2: 45-49. [Karono-va TL, et al. The level of vitamin D availability in residents of the North-Western region of the Russian Federation and the importance of vitamin D deficiency for health. *Osteoporosis and osteopathies*. 2016; 2: 45-49. (In Russ.)].

21. Авдеева В.А., Суплотова Л.А., Судницына А.С. Референсный интервал витамина D: взгляд на паратиреоидный гормон. *Медицинская наука и образование Урала*. 2018; 19(2): 158-161. [Avdeeva VA, Suplotova LA, Sudnitsyna AS. Reference interval of vitamin D: a look at parathyroid hormone. *Medical Science and Education of the Urals*. 2018; 19(2): 158-161. (In Russ.)].

22. Дьячкова Е.Ю. и др. Влияние дефицита витамина D на состояние зубочелюстной системы: обзорная статья. *Остеопороз и остеопатии*. 2021; 24(1): 19-25. [Dyachkova E.Yu. et al. Vitamin D imbalance effects on dentoalveolar system: a review. *Osteoporosis and osteopathies*. 2021; 24(1): 19-25. (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo12719

23. Schroth RJ, Levi JA, Sellers EA, et al. Vitamin D status of children with severe early childhood caries:

a case-control study. *BMC Pediatr.* 2013; 13: 174. doi: 10.1186/1471-2431-13-174

24. Miao CY, Fang XJ, Chen Y, Zhang Q. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2020; 19(4): 2641-2649. doi: 10.3892/etm.2020.8525

25. Руснак Ф.И. Роль витамина D и других витаминов в развитии и лечении иммуноопосредованных кожных заболеваний. *Лечащий врач.* 2024; 5: 29-31. [Rusnak FI. The role of vitamin D and other vitamins in the development and treatment of immune-mediated skin diseases. *Lvrach.* 2024; 5: 29-31. (In Russ.).] doi: 10.51793/OS.2024.27.5.005

26. Храмова Н.А., Меньшикова Л.В., Грудина О.В. Уровень 25(OH) витамина D у пациентов с псориазом и псориатическим артритом. *Остеопороз и остеопатии.* 2016; 2: 46-46. [Khramtsova NA, Menshikova LV, Grudinina OV. 25(OH) vitamin D levels in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Osteoporosis and osteopathies.* 2016; 2: 46-46. (In Russ.).] doi: 10.14341/osteo2016246-46

27. Пигарова Е.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина

D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016; 62(4): 60-61. [Pigarova EA, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology.* 2016; 62(4): 60-61. (In Russ.).] doi: 10.14341/probl201662460-84

28. Большакова С.Е. и др. Особенности режима и качества сна девочек-подростков города Иркутска. *Acta biomedica scientifica.* 2023; 8(6): 186-193. [Bolshakova SE, et al. Features of the regime and quality of sleep of adolescent girls in Irkutsk. *Acta Biomedica Scientifica.* 2023; 8(6): 186-193. (In Russ.).] doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.18

29. Wierzbicka A, Oczkowicz M. Sex differences in vitamin D metabolism, serum levels and action. *British Journal of Nutrition.* 2022; 128(11): 2115-2130. doi: 10.1017/S0007114522000149

30. Болдырева Ю.В., Губин Д.Г. Витамин D и солнечный свет. *Современные вопросы биомедицины.* 2024; 8(4): 40-50. [Boldyreva YuV, Gubin DG. Vitamin D and sunlight. *Modern issues of biomedicine.* 2024; 8(4): 40-50. (In Russ.).] doi: 10.24412/2588-0500-2024_08_04_4

Сведения об авторах

Ахмедзянова Маргарита Рашидовна – младший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: margarita.axmedzyanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1677-3054>

Кудинова Алина Игоревна – лаборант-исследователь лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: lina.kudinova.01@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-6381-2637>

Коркина Татьяна Владимировна – лаборант-исследователь лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: tanyukora@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-3706-6296>

Беленькая Лилия Васильевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: drblv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4904-3709>

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Information about the authors

Margarita R. Akhmedzyanova – junior researcher at the Laboratory of physiology and pathology of the endocrine system, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: margarita.axmedzyanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1677-3054>

Alina I. Kudinova – laboratory researcher at the Laboratory of physiology and pathology of the endocrine system, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: lina.kudinova.01@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-6381-2637>

Tatiana V. Korkina – laboratory researcher at the Laboratory of physiology and pathology of the endocrine system, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: tanyukora@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-3706-6296>

Liliia V. Belenkaia – Dr. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: drblv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4904-3709>

Leonid F. Sholokhov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

КЛЕТОЧНОЕ СТАРЕНИЕ И ЕГО БИОМАРКЕРЫ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

**Борукаева И.Х.,
Хараева З.Ф.,
Тхабисимова И.К.,
Хадзугов А.Б.,
Умов Т.А.,
Шогенов Б.М.,
Кунижев А.М.**

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский
государственный университет им.
Х.М. Бербекова», (360004, Кабардино-
Балкарская Республика г. Нальчик,
ул. Чернышевского, 173, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Борукаева Ирина Хасанбиевна,
e-mail: irborukaeva@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Резюме. Старение населения сопровождается ростом частоты возрастных заболеваний, включая онкологические, нейродегенеративные и сердечно-сосудистые патологии. Одним из ключевых механизмов этих процессов является клеточная сенесценция – необратимая остановка деления клеток при сохранении их метаболической активности. С возрастом такие клетки накапливаются, способствуют хроническому воспалению и нарушению тканевого гомеостаза. В связи с этим особую актуальность приобретает разработка надёжных биомаркеров клеточного старения.

Цель обзора. Представить обзор современных данных о клеточном старении: рассмотреть его понятие и значение в патофизиологии, ключевые молекулярные механизмы, различные типы биомаркеров сенесценции и методы их обнаружения, а также клиническое значение этих биомаркеров, трудности и перспективы их применения.

Материалы и методы. Проведён поиск и анализ отечественных и зарубежных научных источников в базах данных Pubmed, eLibrary.Ru, Scopus, Google scholar, находящихся в свободном доступе с 2011 по 2025 гг.

Результаты и их обсуждение. Представлена классификация биомаркеров клеточного старения, включающая генетические маркеры, такие как укорочение теломер; эпигенетические – изменения в метилировании молекул дезоксирибонуклеиновой кислоты и формирование специфических гетерохроматиновых очагов; белковые – повышение экспрессии ингибиторов клеточного цикла и провоспалительных молекул, секретируемых стареющими клетками; эндокринные – уровень дегидроэпиандростерона сульфата, кортизола и инсулиноподобного фактора роста первого типа; а также метаболические – активность бета-галактозидазы, накопление липофусцина и повышение концентрации активных форм кислорода. Клиническая значимость этих биомаркеров заключается в оценке биологического возраста, стратификации риска возраст-ассоциированных заболеваний и мониторинга эффективности геропротекторных и сенолитических препаратов.

Заключение. Обоснована необходимость комплексного подхода к оценке клеточного старения, сочетающего молекулярные и метаболические показатели. Отмечены перспективы создания стандартизированной панели биомаркеров («паспорта старения») для внедрения в клиническую практику и персонализированную медицину.

Ключевые слова: клеточное старение, сенесценция, биомаркеры, теломеры, сенесцент-ассоциированный секреторный фенотип, эпигенетические часы, биологический возраст

Для цитирования: Борукаева И.Х., Хараева З.Ф., Тхабисимова И.К., Хадзугов А.Б., Умов Т.А., Шогенов Б.М., Кунижев А.М. Клеточное старение и его биомаркеры: патофизиологическое значение, молекулярные механизмы и клинические перспективы. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 127-138. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.11

Статья поступила: 01.06.2025
Статья принята: 06.03.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

CELLULAR SENESCENCE AND SENESCENCE BIOMARKERS: PATHOPHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE, MOLECULAR MECHANISMS, AND CLINICAL PERSPECTIVES

**Borukaeva I.Kh.,
Kharaeva Z.F.,
Tkhabisimova I.K.,
Khadzugov A.B.,
Umov T.A.,
Shogenov B.M.,
Kunizhev A.M.**

Kabardino-Balkarian State University
named after H.M. Berbekov
(Chernyshevsky St., 173, Nalchik, 360004,
Kabardino-Balkarian Republic, Russian
Federation)

Corresponding author:
Irina Kh. Borukaeva,
e-mail: irborukaeva@yandex.ru

RESUME

Population aging is accompanied by an increasing incidence of age-related diseases, including oncological, neurodegenerative, and cardiovascular pathologies. One of the key mechanisms underlying these processes is cellular senescence – an irreversible arrest of cell division while maintaining metabolic activity. With age, such cells accumulate, contribute to chronic inflammation, and disrupt tissue homeostasis. In this context, the development of reliable biomarkers of cellular aging is becoming particularly relevant.

The aim. To provide an overview of current data on cellular senescence: consider its concept and significance in pathophysiology, key molecular mechanisms, various types of senescence biomarkers and methods for their detection, as well as the clinical significance of these biomarkers, difficulties and prospects for their application.

Materials and methods. Search and analysis of domestic and international scientific sources were conducted using databases such as PubMed, eLibrary.ru, Scopus, and Google Scholar, as well as open-access resources available covering the period from 2011 to 2025.

Results and discussion. This study presents a comprehensive classification of cellular aging biomarkers, encompassing genetic, epigenetic, protein, endocrine, and metabolic indicators. Genetic markers include telomere shortening, while epigenetic markers involve alterations in DNA methylation and the formation of specific heterochromatin foci. Protein biomarkers are characterized by increased expression of cell cycle inhibitors and pro-inflammatory molecules secreted by senescent cells. Endocrine markers comprise levels of dehydroepiandrosterone sulfate, cortisol, and insulin-like growth factor 1. Metabolic markers include elevated β -galactosidase activity, lipofuscin accumulation, and increased concentrations of reactive oxygen species. The clinical relevance of these biomarkers lies in their utility for assessing biological age, stratifying the risk of age-related diseases, and monitoring the efficacy of geroprotective and senolytic interventions.

Conclusion. The necessity of a comprehensive approach to the assessment of cellular aging is substantiated, integrating molecular, metabolic, and functional parameters. The review highlights the prospects for developing a standardized panel of biomarkers (an "aging passport") for implementation in clinical practice and personalized medicine.

Keywords: cell aging, senescence, biomarkers, telomeres, senescence-associated secretory phenotype, epigenetic clock, biological age

Received: 01.06.2025
Accepted: 06.03.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Borukaeva I.Kh., Kharaeva Z.F., Tkhabisimova I.K., Khadzugov A.B., Umov T.A., Shogenov B.M., Kunizhev A.M. Cellular senescence and senescence biomarkers: pathophysiological significance, molecular mechanisms, and clinical perspectives. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 127-138. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.11

ВВЕДЕНИЕ

Население планеты стремительно стареет, что приводит к росту распространённости возраст-ассоциированных заболеваний – от злокачественных новообразований и саркопении до нейродегенеративных нарушений, артрита и сердечно-сосудистой патологии [1]. Биологическое старение рассматривается как основная причина многих из этих состояний. Одним из ключевых процессов старения является клеточное старение (сенесценция) — состояние необратимой утраты клеткой способности к делению при сохранении метаболической активности. Стареющие клетки накапливаются в тканях с возрастом и характеризуются остановкой клеточного цикла на фоне секреции множества биологически активных факторов, известного как сенесцент-ассоциированный секреторный фенотип (англ. *senescence-associated secretory phenotype*, SASP) [2]. SASP-факторы (цитокины, хемокины, протеазы и др.) вызывают хроническое воспаление и дисфункцию тканей, а также способны индуцировать сенесценцию соседних клеток [3]. Таким образом, накопление сенесцентных клеток с возрастом рассматривается как одна из причин прогрессирования возрастных заболеваний [4]. С другой стороны, сенесценция выполняет и физиологические функции: она участвует в ремоделировании тканей при эмбриогенезе и заживлении ран, а также служит механизмом противоопухолевой защиты, предотвращая бесконтрольную пролиферацию повреждённых клеток. Баланс этих эффектов определяет вклад сенесцентных клеток в патофизиологию возрастных заболеваний: превышение порога накопления таких клеток ведёт к повреждению тканей и развитию патологий старения.

Для исследования и контроля процессов клеточного старения и накопления сенесцентных клеток необходимы надёжные биомаркеры. В последние годы выявлен ряд таких характерных признаков (молекулярных «меток») сенесцентных клеток как активность β-галактозидазы, укорочение теломер, экспрессия ингибиторов клеточного цикла p16INK4a и p21CIP1, специфические эпигенетические изменения и профиль секретируемых цитокинов SASP [5, 6]. Однако в настоящее время не существует единого универсального маркера, однозначно идентифицирующего все сенесцентные клетки. Каждый из предлагаемых биомаркеров имеет ограничения по специфичности и чувствительности, и для надёжного выявления старения клеток рекомендуется использовать их комплекс.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Представить обзор современных данных о клеточном старении: рассмотреть его понятие и значение в патофизиологии, ключевые молекулярные механизмы, различные типы биомаркеров сенесценции

и методы их обнаружения, а также клиническое значение этих биомаркеров, трудности и перспективы их применения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведён поиск и анализ 120 научных источников в базах данных Pubmed, eLibrary.ru, Scopus, Google scholar, находящихся в свободном доступе с 2011 по 2025 гг. с использованием таких поисковых запросов, как «клеточное старение», «сенесценция», «маркеры старения», «SASP», «cellular senescence», «senescence», «senescence markers» из которых 80 отобраны. Критерием отбора публикаций являлся их высокий методологический уровень; тезисы, резюме и дублирующая информация были исключены из анализа.

Научная новизна настоящего обзора заключается в систематизированной интеграции данных о биомаркерах клеточного старения – от генетических и эпигенетических до белковых, метаболических и эндокринных – с акцентом на их взаимосвязь с молекулярными механизмами сенесценции и клинической значимостью. Впервые в отечественной литературе представлены современные данные о сигнальных путях активации SASP, роли cGAS-STING и GATA4/NF-κB путей в регуляции провоспалительного фенотипа, а также возможности использования совокупности биомаркеров для оценки биологического возраста, стратификации риска и оценки эффективности антивозрастной терапии. Обзор подчёркивает необходимость системного подхода в диагностике старения и обосновывает перспективу создания стандартизированного «паспорта старения» как инструмента персонализированной медицины.

ПОНЯТИЕ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Под термином клеточное старение понимают состояние, при котором соматическая клетка утрачивает способность к делению, находясь в состоянии стойкого ареста клеточного цикла (преимущественно на границе G1/S-фазы) [7]. Впервые феномен ограниченной пролиферативной способности клеток был описан Л. Хейфликом в 1961 г. на культуре фибробластов человека; предел числа делений клеток получил название «предел Хейфлика» [8]. Причиной репликативной сенесценции является постепенное укорочение теломер при каждом клеточном делении, что приводит к активации ответа на повреждение ДНК. В этих условиях запускается сигнальный путь cGAS-STING, распознающий цитозольную ДНК и инициирующий продукцию интерферонов и провоспалительных цитокинов [9, 10]. Параллельно стабилизация транскрипционного фактора GATA4 активирует путь NF-κB, усиливая экспрессию компонентов SASP и способствуя развитию хронического воспаления [11]. В норме фермент теломеразы,

способный поддерживать длину теломер, не активен в соматических клетках (кроме стволовых) и это ограничивает их потенциальное число делений. Следует отличать сенесцентные клетки от покоящихся: клеточный покой (G0-фаза) обратим, и после соответствующих сигналов клетки способны возобновить пролиферацию, тогда как сенесцентные клетки необратимо утрачивают пролиферативный потенциал. Исключение составляют некоторые опухолевые клетки, пережившие сенесценцию: в отдельных условиях они могут выйти из этого состояния и возобновить цикл деления [12].

Помимо естественного репликативного старения, обусловленного теломерным механизмом, клетка может перейти в состояние сенесценции преждевременно под воздействием сильных стрессорных факторов. Стресс-индуцированный преждевременный сенесценс инициируется различными сигналами клеточного повреждения, не обусловленными репликативным старением. К таким триггерам относятся онкогенная активация (например, гиперактивация онкогена RAS), окислительный стресс, действие химических токсинов и ионизирующего излучения. Эти факторы способны преждевременно активировать сигнальные каскады, ведущие к устойчивому клеточному старению [13]. По сути, различные пути инициируют общую исходную реакцию – устойчивую остановку клеточного цикла посредством активации рецепторов повреждения ДНК и антипролиферативных сигнальных путей (p53/p21WAF1 и p16INK4a/pRB) [14].

При этом сенесцентные клетки характеризуются рядом типичных изменений: повышена экспрессия генов выживания и ингибиторов апоптоза (например, BCL-2), активно продуцируются ингибиторы циклин-зависимых киназ (p16INK4a, p21CIP1), снижается активность проапоптотических каспаз [15, 16]. В ядрах формируются очаги гетерохроматина, ассоциированные со старением (англ. *senescence-associated heterochromatin foci* – SAHF), а также очаги устойчивого повреждения ДНК (например, γH2AX-фокусы), отражающие неустрашимый поврежденный участок генома. Нарастающая секреция цитокинов и факторов ремоделирования матрикса дополняет портрет сенесцентной клетки, усиливая ауто- и паракринное поддержание состояния старения [17].

В контексте патофизиологии старения организма клеточное старение играет двойственную роль. С одной стороны, сенесценция – важный защитный механизм против опухолевой трансформации клеток; необратимый арест жизненного цикла препятствует размножению повреждённых или онкогенно активированных клеток, предотвращая развитие рака [18]. Кроме того, запрограммированная сенесценция клеток наблюдается при нормальном эмбриональном развитии и в процессах заживления ран, где она способствует правильному формированию тканей и подавлению избыточной пролиферации [19]. В этих случаях сенесцентные клетки своевременно устраняются иммунной системой, не вызывая хронического повреждения. С другой стороны, длительное персистирование

сенесцентных клеток в тканях оказывает негативный эффект: накопление таких клеток ведёт к истощению репаративного и регенераторного потенциала тканей, хронизации воспаления за счёт SASP и, как следствие, к развитию возрастных патологий [20]. Сенесцентные клетки обнаруживаются в повышенном количестве в тех органах, которые больше страдают при старении (сердце, лёгкие, почки, сосуды и др.), и их накопление ассоциировано с болезнями, такими как атеросклероз, нейродегенеративные заболевания, сахарный диабет и др. Таким образом, клеточное старение является не только маркером биологического возраста тканей, но и активным участником патофизиологических процессов при старении организма.

ОСНОВНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ

Арест клеточного цикла, опосредованный путём p53/p21. Одним из главных триггеров запуска сенесценции является необратимое повреждение ДНК. Накапливающееся укорочение теломер воспринимается клеткой как двухцепочечный разрыв ДНК и активирует каскад ответа на повреждение ДНК (англ. *DNA damage response*, DDR) [21]. При этом ключевую роль играют сенсоры повреждений ATM и ATR – протеинкиназы, которые рекрутируются к повреждённым участкам хроматина и фосфорилируют ряд субстратов, включая гистон H2AX (маркер γH2AX) и киназы контрольных точек CHK1/CHK2 (*checkpoint kinase 1, 2*) [22, 23]. В результате активируется транскрипционный фактор p53, который выходит из-под контроля своего ингибитора MDM2 и накапливается в ядре. p53 непосредственно инициирует экспрессию гена *CDKN1A* (*cyclin-dependent kinase inhibitor 1A*), кодирующего белок p21CIP1/WAF1 – ингибитор циклин-зависимой киназы CDK2 (*cyclin-dependent kinase 2*). Повышение уровня p21 приводит к блокаде активности комплекса циклин E/CDK2, вследствие чего ретинобластомный белок RB не подвергается фосфорилированию и остаётся в активной гипофосфорилированной форме [24]. Это приводит к остановке клеточного цикла в G1-фазе: гипофосфорилированный RB образует комплекс с фактором транскрипции E2F и подавляет все гены, необходимые для перехода к синтезу ДНК, дополнительно привлекая хроматин-ремоделирующие ферменты для поддержания репрессивных участков гетерохроматина [25]. Таким образом, активация оси p53/p21 является универсальным ответом на повреждение генома, обеспечивая быстрый арест пролиферации клетки.

Альтернативный путь остановки клеточного цикла через сигнальную ось p16^{INK4a}/RB. Другой важный механизм сенесценции независим от p53 и чаще запускается при онкогенной или стрессовой стимуляции. Онкогенный сигнал (например, мутантный RAS) активирует каскад MAP-киназ (*mitogen-activated protein kinases*, ERK), которые через промежуточные киназы MKK3/6 (*MAP kinase kinases 3,6*)

включают стресс-активируемую киназу p38MAPK (*p38 mitogen-activated protein kinase*) [26]. Последняя индуцирует сенесценцию двумя способами: 1) посредством деградации поликомб-репрессора BMI1 (*polycomb group repressor protein BMI1*), что снимает блок с локуса CDKN2A и приводит к экспрессии гена p16INK4a [27]; 2) через активацию транскрипционного фактора ETS1, который усиливает транскрипцию p16INK4a [28]. В итоге уровень p16INK4a резко повышается. Этот белок связывается с комплексами циклин D/CDK4(6) и ингибирует их, предотвращая фосфорилирование RB на поздней G1-стадии [29]. RB остаётся гипофосфорилированным и блокирует транскрипцию E2F-зависимых генов, аналогично описанному выше, что закрепляет состояние остановки клеточного цикла. Оба пути – p53-зависимый и p16INK4a-зависимый – сходятся на поддержании активного RB, поэтому считаются дублирующими механизмами обеспечения стойкой сенесценции клетки [30]. В разных типах клеток вклад этих путей может различаться: например, в одних случаях сенесценция преимущественно опосредована через p21 (при сильном генотоксическом стрессовом повреждении), а в других доминирует индукция p16 (при митогенном или окислительном стрессе).

Секреторный фенотип, ассоциированный с сенесценцией (SASP). Неотъемлемой чертой сенесцентных клеток является перестройка их секреторной активности – формирование SASP. Стареющая клетка начинает экспрессировать провоспалительные цитокины (например, IL-6, IL-8), хемокины, факторы роста, ферменты внеклеточного матрикса (металлопротеиназы) и др. [31]. Состав медиаторов может варьировать в зависимости от типа клетки и характера индуцировавшего сенесценцию стимула, но в целом они отвечают за паракринные эффекты сенесцентных клеток [32]. Механизмы активации SASP связаны с сигнальными путями врождённого иммунного ответа. Показано, что при долговременном повреждении ДНК часть ядерной ДНК может высвобождаться в цитоплазму сенесцентной клетки (например, в результате деградации ламина B1) и распознаётся системой датчиков ДНК [33]. Цитозольный фермент cGAS связывает обломки ДНК и продуцирует циклический динуклеотид cGAMP – второй мессенджер, активирующий мембранный белок STING на эндоплазматическом ретикулуме [34]. Активированный STING рекрутирует киназу TBK1, которая фосфорилирует ключевые транскрипционные факторы противовирусного ответа IRF3 и NF-κB, вызывая их транслокацию в ядро [35]. NF-κB, в свою очередь, запускает транскрипцию множества провоспалительных генов SASP.

Другим датчиком повреждения, вносящим вклад в SASP, является транскрипционный фактор GATA4 – в норме он подвергается деградации через аутофагию, но при активации DDR и ATM/ATR-киназ GATA4 стабилизируется и индуцирует экспрессию SASP-генов также посредством активации NF-κB [36]. Для ограничения избыточной продукции компонентов SASP в клетках функционирует защитный механизм, опосредованный

микроРНК miR-146a. Экспрессия этой микроРНК приводит к подавлению сигнальных молекул IRAK1 и TRAF6 в каскаде NF-κB, тем самым снижая уровень провоспалительной активности [37]. В результате сеть сигнальных путей (cGAS-STING, GATA4/NF-κB, JAK/STAT и др.) регулирует SASP таким образом, чтобы обеспечить баланс между необходимыми для тканевого ремоделирования эффектами и предотвращением избыточного повреждения окружающих тканей.

ТИПЫ БИОМАРКЕРОВ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ

Генетические маркеры. К этой категории относятся изменения на уровне ДНК, прежде всего укорочение теломер и накопление признаков неустраняемого повреждения генома. Длина теломер давно рассматривается как показатель репликативного старения: укорочение теломер до критического предела служит «отсчетом» числа делений и коррелирует с возрастом клетки. Теломерное укорочение считается одним из наиболее часто используемых биомаркеров клеточного старения.

В качестве другого генетического индикатора выступает персистирующий сигнал повреждения ДНК: в сенесцентных клетках обнаруживаются стойкие очаги повреждения ДНК, например, в виде так называемых *telomere-associated DNA damage foci* (TAF) – фокусов DDR, ассоциированных с критически укороченными теломерами [38]. Эти очаги характеризуются присутствием маркеров ответа на разрывы ДНК: γH2AX (фосфорилированный гистон H2AX), 53BP1, активированные ATM/ATR-киназы и др. [39]. Накопление подобных TAF-очагов и общий уровень повреждений ДНК (например, частота γH2AX-фокусов) положительно коррелируют с хронологическим и биологическим возрастом тканей, отражая степень претерпевшего клетками стрессового воздействия. Помимо теломерных нарушений, признаком старения служит снижение активности теломеразы – фермента, поддерживающего теломеры: в стареющих клетках теломеразная активность подавлена, что ускоряет критическое укорочение концов хромосом [40].

Эпигенетические маркеры. Старение клеток сопровождается характерными эпигенетическими перестройками – изменением метилирования ДНК и структуры хроматина. В последние годы разработаны так называемые «эпигенетические часы» – панели специфических сайтов метилирования ДНК, по которым можно судить о биологическом (эпигенетическом) возрасте клетки или организма [41]. Профиль ДНК-метилирования в стареющих клетках отличается от такового в молодых: в целом наблюдается гипометилирование некоторых участков генома на фоне гиперметилирования промоторов генов, вовлечённых в пролиферацию и развитие [42]. По состоянию метилирования десятков и сотен таких локусов строится модель, позволяющая вычислить так называемый эпигенетический возраст.

Показано, что эпигенетические биомаркеры старения (например, часы Хорвата, GrimAge, A.A. Москалёва и др.) выступают предикторами оставшейся продолжительности жизни и риска возраст-ассоциированных заболеваний у человека [43].

Другим пластом эпигенетических маркеров сенесценции являются модификации гистонов и архитектура хроматина. Сенесцентные клетки приобретают гетерохроматиновые участки (SAHF), которые не дают транскрибироваться генам, связанным с клеточным циклом [44]. Эти очаги можно выявлять с помощью окраски ДНК (DAPI) – в ядрах стареющих клеток видны плотные глыбки хроматина. SAHF обогащены метками репрессии – гистон H3 с триметилированным 9-м лизином (H3K9me3), а также связаны с белками гетерохроматина (HP1) и специфическими вариантами гистонов (например, macroH2A) [45]. Наличие SAHF-фокусов, наряду с вышеупомянутыми TAF-фокусами повреждений ДНК, входит в число характерных морфологических признаков клеточного старения [46].

Белковые маркеры. Данная группа включает в себя как внутриклеточные, так и секретируемые белки, уровень которых меняется при старении клеток. Во-первых, это маркеры остановки клеточного цикла – вышеупомянутые ингибиторы CDK. Повышение экспрессии белков p16INK4a и p21CIP1 является одним из наиболее надёжных индикаторов сенесценции и широко используется для идентификации стареющих клеток [47, 48]. Эти маркеры легко обнаруживаются иммуногистохимически в тканях или методом Вестерн-блоттинга, а также методом ПЦР по матричной РНК. Уровень p16INK4a нарастает с возрастом организма: например, в лимфоцитах периферической крови людей экспрессия гена *CDKN2A* служит показателем «иммунологического старения». Повышение стабилизированного p53 (например, в результате онкогенного стресса) также указывает на активацию программы сенесценции, хотя p53 менее специфичен, так как может также расти при кратковременном стрессовом ответе или апоптозе.

Во-вторых, к белковым биомаркерам сенесценции относятся компоненты SASP – провоспалительные цитокины и факторы роста [49]. Особенно информативны для детекции старения интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8): эти цитокины практически не экспрессируются в пролиферирующих клетках, но секретируются сенесцентными в больших количествах и могут измеряться в культуральной среде или плазме крови [50]. Уровень IL-6 и IL-8, как показали исследования, увеличивается в тканях и сыворотке старых организмов и положительно коррелирует с количеством сенесцентных клеток, находящихся в них [51].

Помимо цитокинов, SASP включает десятки других белков: хемокины MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), фактор роста GDF 15 (*growth differentiation factor 15*), матриксные металлопротеиназы MMP1, MMP3 (*matrix metalloproteinase-1,3*), прокоагулянтный фактор PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) и др. [52]. Их выявление (обычно методами ИФА

или многокомпонентного иммунного анализа) позволяет опосредованно судить о наличии и активности сенесцентных клеток в ткани. В ряде случаев для идентификации стареющих клеток используются также мембранные маркеры, например, молекула адгезии ICAM-1 (CD54) и некоторые рецепторы, которые в норме слабо экспрессированы, но повышаются на поверхности сенесцентных клеток. Такие маркеры позволяют выделять сенесцентные клетки методом проточной цитометрии и изучать их отдельно [53].

Эндокринные маркеры. Важную роль в регуляции процессов старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний играют эндокринные факторы – гормоны и гормоноподобные вещества, отражающие состояние межорганный взаимодействия, метаболической активности и воспалительного фона организма.

Дегидроэпиандростерон и его сульфат (DHEA и DHEA-S) синтезируются преимущественно в коре надпочечников и участвуют в регуляции иммунной, репродуктивной и метаболической функций. Установлено, что с возрастом концентрации данных гормонов в плазме крови снижаются, что ассоциируется с угнетением регенераторного потенциала и прогрессированием хронических воспалительных процессов. Снижение уровня DHEA-S рассматривается как возможный биомаркер эндокринного старения [54].

Хронически повышенный уровень кортизола с увеличением возраста способствует развитию воспалительного ответа, оксидативного стресса и индукции сенесценции клеток. Особенно значимы изменения суточного ритма секреции кортизола, что часто наблюдается в пожилом возрасте и сопровождается нарушениями сна, когнитивной дисфункцией и повышенным риском метаболических нарушений [55, 56].

Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) синтезируется преимущественно в печени под влиянием гормона роста и регулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку и репаративные процессы. При старении наблюдается снижение уровня IGF-1, что может способствовать потере клеточной массы и снижению регенеративной способности тканей. Однако высокая активность IGF-1 в некоторых случаях может повышать онкогенный риск, что требует осторожного подхода к его коррекции [57].

При инсулинорезистентности и гиперинсулинемии усиливаются процессы хронического воспаления, что может индуцировать фенотип сенесцентной клетки. Повышение уровня инсулина рассматривается как один из индикаторов метаболической сенесценции [58].

Снижение уровня мелатонина с возрастом способствует нарушению циркадных ритмов, ухудшению сна и снижению антиоксидантной защиты, что создает условия для ускоренного старения клеток и систем [59].

Фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ) участвуют в регуляции репродуктивной функции. В период менопаузы у женщин наблюдается значительное повышение уровня этих гормонов, что отражает снижение активности гонад и может служить эндокринным маркером полового старения.

У мужчин изменения этих гормонов менее выражены, но также имеют диагностическое значение [60, 61].

Повышение уровня лептина способствует активации провоспалительных путей и может усиливать SASP-компоненты. Напротив, адипонектин обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, но его уровень часто снижается при метаболическом синдроме и старении. Дисбаланс этих гормонов отражает изменения в эндокринной функции адипоцитов при старении [62, 63].

При старении возможно развитие субклинического гипотиреоза, сопровождающегося снижением метаболической активности, утомляемостью и нарушением когнитивных функций. Такие сдвиги могут опосредованно способствовать клеточной сенесценции за счёт подавления энергетического метаболизма и репаративных процессов [64].

Эндокринные биомаркеры, такие как DHEA-S, IGF-1, кортизол, инсулин и мелатонин, обладают потенциалом для использования в клинической практике в целях диагностики и мониторинга процессов старения. Их комплексная оценка может быть полезна для прогнозирования рисков развития возраст-ассоциированных заболеваний и разработки персонализированных терапевтических стратегий.

Метаболические маркеры. Старение клеток затрагивает и их обмен веществ, что отражается в изменении активности ряда ферментов и накоплении продуктов метаболизма. Классическим тестом на сенесценцию является обнаружение активности фермента β -галактозидазы при pH 6,0, так называемой сенесцент-ассоциированной β -галактозидазы (SA- β -gal) [65]. β -галактозидаза — это лизосомальный фермент, кодируемый геном GLB1, катализирующий гидролиз β -D-галактозидов (например, лактозы) с образованием глюкозы и галактозы. Повышенная активность SA- β -gal обусловлена увеличением числа лизосом в стареющих клетках и считается одним из наиболее распространённых маркеров: данный тест прост и наглядно выявляет стареющие клетки как синие под микроскопом при соответствующей окраске. Показано, что активность SA- β -gal присутствует во всех типичных сенесцентных клетках и нарастает с возрастом организма (например, в клетках кожи) [66]. Важно отметить, что иногда ложноположительную β -галактозидазную активность могут давать несенесцентные клетки при некоторых условиях (клеточная конfluэнтность, дефицит сыворотки в культуральной среде и др.) [67], поэтому интерпретацию SA- β -gal рекомендуется проводить в сочетании с другими маркерами. В дополнение к β -галактозидазе перспективным лизосомальным маркером сенесценции является фермент α -фукозидаза, активность которого также повышается в стареющих клетках и, по некоторым данным, более специфична к сенесценции, чем SA- β -gal [68, 69].

Ещё одним признаком старения служит накопление в клетках липофусцина — особого пигментного комплекса, образующегося из остатков переработанных органелл. Липофусцин обладает автофлуоресценцией, благодаря чему его можно обнаруживать

в клетках и тканях (например, в нейронах головного мозга) по нарастающему с возрастом флуоресцентному сигналу либо с помощью специфической окраски Судан-чёрным В [70].

У сенесцентных клеток часто наблюдается «эффект Варбурга» — усиление анаэробного гликолиза даже при наличии кислорода. Это сопровождается накоплением лактата и ацидозом микросреды. Снижение уровня NAD⁺ связано с истощением клеточной энергии и инактивацией NAD-зависимых ферментов (включая сиртуины), что усиливает воспаление и поддерживает SASP [71].

Сенесцентные клетки накапливают липидные капли, а также активируют синтез простагландинов, играющих важную роль в SASP. Повышение β -окисления жирных кислот и изменение фосфолипидного состава мембран также отражают сдвиги в энергетическом балансе.

Наконец, старение обычно сопряжено с нарушением работы митохондрий и увеличением образования реактивных форм кислорода (ROS). В сенесцентных клетках часто повышен уровень митохондриальных ROS, что дополнительно стимулирует DDR и поддерживает развитие SASP [72]. Сами по себе ROS не являются однозначным маркером старения, поскольку их уровень может кратковременно возрасти и при других видах стресса. Тем не менее, персистирующий оксидативный стресс рассматривается как один из механизмов старения, а антиоксиданты способны частично ослаблять фенотип старения клеток. Активные формы кислорода являются важными триггерами клеточной сенесценции, действуя по нескольким путям: ROS индуцируют двухцепочечные разрывы, активацию ATM/ATR, γ H2AX и запуск пути p53/p21, вызывающего остановку клеточного цикла. Также повреждение теломер под действием ROS усиливает репликативное старение. ROS вызывают активацию SASP (сенесцент-ассоциированного секреторного фенотипа), в результате чего усиливается экспрессия провоспалительных цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеиназ.

Следует отметить, что активные формы кислорода играют двойственную роль в биологии старения. С одной стороны, они являются мощными медиаторами повреждений, запускающими сенесценцию и возрастные заболевания. С другой — в малых количествах они необходимы для нормального клеточного функционирования и запуска защитных ответов. Поддержание баланса между продукцией ROS и активностью антиоксидантной системы является ключевым фактором замедления старения и продления здоровья.

Важную роль в развитии сенесцентных клеток играет митохондриальная дисфункция, приводящая к увеличению митохондриальной утечки электронов и снижению эффективности дыхательной цепи [73]. В совокупности, перечисленные метаболические сдвиги (лизосомальные ферменты, пигменты старения, ROS) дополняют панель биомаркеров сенесценции наряду с генетическими, эпигенетическими и белковыми показателями.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ СТАРЕНИЯ

Измерение биомаркеров клеточного старения набирает всё больший интерес в клинической медицине и геронтологии. Один из ключевых вопросов – оценка биологического возраста организма, который может отличаться от календарного. Эпигенетические часы уже продемонстрировали способность предсказывать риск смертности и возникновения возраст-ассоциированных болезней лучше, чем паспортный возраст. Так, большие популяционные исследования показали, что люди с «ускоренным» эпигенетическим старением (эпигенетический возраст выше ожидаемого для данного возраста) имеют повышенный риск общей смертности, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний. Аналогично, укороченная длина теломер лейкоцитов ассоциируется с повышенной смертностью и множеством хронических болезней старения, хотя её прогностическая ценность менее точна. Среди клеточных маркеров старения, привлекающих внимание клиницистов, – экспрессия p16INK4a в иммунных клетках. Этот показатель предлагают использовать для оценки «иммунологического возраста»: показано, что у пожилых людей уровень p16INK4a в Т-лимфоцитах крови коррелирует с ослаблением иммунитета и восприимчивостью к инфекциям (иммунное старение). В перспективе такой тест мог бы помочь в решении вопроса о целесообразности вакцинации или иммуномодуляции в пожилом возрасте.

Другим направлением является использование сенесцент-ассоциированных биомаркеров для прогноза и ранней диагностики заболеваний. Хроническое системное воспаление («воспаление старения») лежит в основе многих болезней пожилого возраста, а основными его источниками являются именно SASP-факторы, секретируемые сенесцентными клетками. Измеряя концентрации таких маркеров в крови, можно оценить «нагрузку старением» на организм. Недавнее крупномасштабное исследование показало, что повышенные уровни сразу нескольких циркулирующих SASP-маркеров (включая GDF15, IL-6, IL-8 и др.) статистически значимо предсказывают более высокую смертность, утрату физической самостоятельности и развитие сердечной недостаточности у людей пожилого возраста [74]. Эти ассоциации сохранялись даже при учёте традиционных факторов риска (возраста, пола, сопутствующих болезней), а добавление «индекса сенесценции» улучшало точность прогноза по сравнению с обычными моделями [75]. Интересно, что уровни ряда сенесцентных маркеров связаны с определёнными патологиями, например, IL-6, IL-8 и MCP-1 в плазме коррелируют с прогрессированием атеросклероза и снижением когнитивных функций, а повышение PAI-1 и GDF15 ассоциировано с саркопенией и остеопорозом [76–78]. Таким образом, панель из нескольких SASP-факторов может служить своеобразным косвенным биомаркером биологического старения, сигнализируя о риске развития возрастных заболеваний.

Наконец, биомаркеры старения находят применение в качестве мишеней и индикаторов эффективности новых терапевтических подходов. Быстрый прогресс в разработке сенотерапевтических средств (препаратов, устраняющих сенесцентные клетки или подавляющих их SASP) требует надёжных критериев для отбора пациентов и оценки успеха терапии [79]. Предполагается, что комбинация системных маркеров (например, уровень нескольких ключевых SASP-факторов в крови, эпигенетический «биологический возраст» и функциональные тесты) позволит выявлять лиц с ускоренным старением, которым особенно показаны геропротекторы [80]. Более того, снижение соответствующих биомаркеров после проведённого лечения будет важнейшим доказательством замедления старения на клеточном уровне. Уже сейчас в пилотных клинических исследованиях сенолитиков оценивают динамику таких показателей. В будущем подобные биомаркеры смогут войти в рутинную клиническую практику врачей для определения индекса старения пациента и на основании которого будет подбираться индивидуальная программа геропротекторного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сенесценция клеток представляет собой ключевой биологический процесс, лежащий в основе как нормального, так и патологического старения организма. Несмотря на первоначально защитную функцию – предотвращение опухолевой трансформации и участие в физиологических процессах, таких как эмбриогенез и заживление ран, – персистенция сенесцентных клеток в тканях с возрастом способствует хронизации воспаления, нарушению тканевого гомеостаза и развитию целого ряда возраст-ассоциированных заболеваний.

Накопление данных клеток связано с активацией SASP, включающего широкий спектр провоспалительных цитокинов, хемокинов, протеаз и факторов ремоделирования внеклеточного матрикса. Паракринное действие этих факторов усугубляет тканевые повреждения и может индуцировать сенесценцию в соседних клетках, формируя «порочный круг» старения.

Идентификация и количественная оценка сенесцентных клеток в организме являются необходимыми как для фундаментального изучения старения, так и для разработки и клинического применения геропротекторных и сенолитических препаратов. Однако универсального маркера сенесценции в настоящее время не существует: каждый биомаркер отражает отдельный аспект фенотипа стареющей клетки и может демонстрировать ограниченную специфичность или чувствительность в различных типах тканей и моделей.

Многообразие доступных биомаркеров – от генетических и эпигенетических до белковых, метаболических и эндокринных – требует комплексного подхода к оценке клеточного старения. Особую перспективу представляют эпигенетические часы, как надёжный интегральный показатель биологического возраста;

маркеры SASP, позволяющие выявлять и мониторировать уровень воспалительной нагрузки, ассоциированной со старением; метаболические индикаторы (включая SA- β -Gal, реактивные формы кислорода, митохондриальные дисфункции), отражающие функциональное состояние клеток; эндокринные параметры, демонстрирующие системные сдвиги в нейроэндокринной регуляции при старении.

Комплексное использование этих биомаркеров открывает возможности для персонализированной медицины в стареющем обществе: оценки индивидуального риска заболеваний, стратификации пациентов для участия в геропротекторных воздействиях, контроля эффективности антивозрастной терапии. Современные подходы к обнаружению старения комбинируют несколько методов, а также используют новые технологии (мультиомный анализ, визуализация *in vivo* и др.), повышающие точность и специфичность диагностики. Применение панелей биомаркеров старения уже сейчас приносит первые плоды, например, даёт возможность спрогнозировать риски для здоровья пожилых людей и оценить эффективность экспериментальных омолаживающих воздействий. В перспективе дальнейшее изучение биомаркеров сенесценции будет способствовать появлению инновационных стратегий продления здоровой жизни, позволяя перейти от концепции лечения отдельных болезней к проактивному управлению процессом старения на клеточном уровне.

Современные достижения молекулярной биологии, геномики и протеомики позволяют надеяться, что в ближайшие годы будет разработан единый стандартизированный «паспорт старения», объединяющий ключевые биомаркеры клеточной сенесценции и биологического возраста. Это, в свою очередь, позволит не только диагностировать старение, но и влиять на него терапевтически с целью увеличения продолжительности и качества жизни.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке внутреннего гранта ФГБОУ ВО КБГУ им. Х.М. Бербекова, договор № 49, и программы развития стратегического академического лидерства «ПРИОРИТЕТ-2030».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Muthamil S, Kim HY, Jang HJ, Lyu JH, Shin UC, Go Y, et al. Biomarkers of Cellular Senescence and Aging: Current State-of-the-Art, Challenges and Future Perspectives. *Adv Biol (Weinh)*. 2024; 8(9): e2400079. doi: 10.1002/adbi.202400079
2. Wagner KD, Wagner N. The Senescence Markers p16INK4A, p14ARF/p19ARF, and p21 in Organ Development and Homeostasis. *Cells*. 2022; 11(12): 1966. doi: 10.3390/cells11121966
3. Ogorodnik M. Cellular aging beyond cellular senescence: Markers of senescence prior to cell cycle arrest *in vitro* and *in vivo*. *Aging Cell*. 2021; 20(4): e13338. doi: 10.1111/ace1.13338
4. Xiang X, Dong C, Zhou L, Liu J, Rabinowitz ZM, Zhang Y, et al. Novel PET Imaging Probe for Quantitative Detection of Senescence In Vivo. *J Med Chem*. 2024; 67(7): 5924-5934. doi: 10.1021/acs.jmedchem.4c00179
5. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023; 186(2): 243-278. doi: 10.1021/10.1016/j.cell.2022.11.001
6. Lu KJ, Sheu JR, Teng RD, Jayakumar T, Chung CL, Hsieh CY. Ability of Local Clearance of Senescent Cells in Ipsilateral Hemisphere to Mitigate Acute Ischemic Brain Injury in Mice. *Int J Biol Sci*. 2023; 19(9): 2835-2847. doi: 10.7150/ijbs.84060
7. Eltokhi A, Catterall WA, Gamal El-Din TM. Cell-cycle arrest at the G1/S boundary enhances transient voltage-gated ion channel expression in human and insect cells. *Cell Rep Methods*. 2023; 3(9): 100559. doi: 10.1016/j.crmeth.2023.100559.
8. Shay JW, Wright WE. Hayflick, his limit, and cellular ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000; 1(1): 72-6. doi: 10.1038/35036093
9. Kwon J, Bakhoum SF. The Cytosolic DNA-Sensing cGAS-STING Pathway in Cancer. *Cancer Discov*. 2020; 10(1): 26-39. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0761
10. Zeng PH, Yin WJ. The cGAS/STING signaling pathway: a cross-talk of infection, senescence and tumors. *Cell Cycle*. 2023; 22(1): 38-56. doi: 10.1080/15384101.2022.2109899
11. Kang C, Xu Q, Martin TD, Li MZ, Demaria M, Aron L, et al. The DNA damage response induces inflammation and senescence by inhibiting autophagy of GATA4. *Science*. 2015; 349(6255): aaa5612. doi: 10.1126/science.aaa5612
12. Huang W, Hickson LJ, Eirin A, Kirkland JL, Lerman LO. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown. *Nat Rev Nephrol*. 2022; 18(10): 611-627. doi: 10.1038/s41581-022-00601-z
13. Wu H, Deng C, Zheng X, Huang Y, Chen C, Gu H. Identification of a novel cellular senescence-related lncRNA signature for prognosis and immune response in osteosarcoma. *Transl Cancer Res*. 2024; 13(7): 3742-3759. doi: 10.21037/tcr-24-163
14. Zhang L, Pitcher LE, Yousefzadeh MJ, Niedernhofer LJ, Robbins PD, Zhu Y. Cellular senescence: a key therapeutic target in aging and diseases. *J Clin Invest*. 2022; 132(15): e158450. doi: 10.1172/JCI158450
15. Engeland K. Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling. *Cell Death Differ*. 2022; 29: 946-960. doi: 10.1038/s41418-022-00988-z
16. Lai L, Shin GY, Qiu H. The Role of Cell Cycle Regulators in Cell Survival-Dual Functions of Cyclin-Dependent Kinase 20 and p21. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 8504. doi: 10.3390/ijms21228504

17. Han X, Lei Q, Xie J, Liu H, Li J, Zhang X, et al. Potential Regulators of the Senescence-Associated Secretory Phenotype During Senescence and Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022; 77(11): 2207-2218. doi: 10.1093/gerona/glac097
18. Schwartz RE, Conboy IM. Non-Intrinsic, Systemic Mechanisms of Cellular Senescence. *Cells*. 2023; 12(24): 2769. doi: 10.3390/cells12242769
19. Loo TM, Miyata K, Tanaka Y, Takahashi A. Cellular senescence and senescence-associated secretory phenotype via the cGAS-STING signaling pathway in cancer. *Cancer Sci*. 2020; 111(2): 304-311. doi: 10.1111/cas.14266
20. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagnaga F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021; 22(2): 75-95. doi: 10.1038/s41580-020-00314-w
21. St Sauver JL, Weston SA, Atkinson EJ, Mc Gree ME, Mielke MM, White TA, et al. Biomarkers of cellular senescence and risk of death in humans. *Aging Cell*. 2023; 22(12): e14006. doi: 10.1111/acel.14006
22. Кириченко Т.В., Маркина Ю.В., Маркин А.М., Еремин И.И., Деев Р.В. Сенесцентные клетки: терапевтическая мишень в борьбе со старением. *Восстановительные биотехнологии, профилактическая, цифровая и предиктивная медицина*. 2024; 1(3): 5363. [Kirichenko TV, Markina YuV, Markin AM, Eremin II, Deev RV. Senescent cells: a therapeutic target in correction of aging. *Regenerative Biotechnologies, Preventive, Digital and Predictive Medicine*. 2024; 1(3): 53-63. (In Russ.)]. doi: 10.17116/rbpdpm2024103153
23. Sienkiewicz M, Sroka K, Binienda A, Jurk D, Fichna J. A new face of old cells: An overview about the role of senescence and telomeres in inflammatory bowel diseases. *Ageing Res Rev*. 2023; 91: 102083. doi: 10.1016/j.arr.2023.102083
24. Yan J, Chen S, Yi Z, Zhao R, Zhu J, Ding S, et al. The role of p21 in cellular senescence and aging-related diseases. *Mol Cells*. 2024; 47(11): 100113. doi: 10.1016/j.mocell.2024.100113
25. Swift ML, Sell C, Azizkhan-Clifford J. DNA damage-induced degradation of Sp1 promotes cellular senescence. *Geroscience*. 2022; 44(2): 683-698. doi: 10.1007/s11357-021-00456-5
26. Billimoria R, Bhatt P. Senescence in cancer: Advances in detection and treatment modalities. *Biochem Pharmacol*. 2023; 215: 115739. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115739
27. Ya J, Bayraktutan U. Senolytics and Senomorphics Targeting p38MAPK/NF-κB Pathway Protect Endothelial Cells from Oxidative Stress-Mediated Premature Senescence. *Cells*. 2024; 13(15): 1292. doi: 10.3390/cells13151292
28. Xiao FH, Yu Q, Deng ZL, Yang K, Ye Y, Ge MX, et al. ETS1 acts as a regulator of human healthy aging via decreasing ribosomal activity. *Sci Adv*. 2022; 8(17): eabf2017. doi: 10.1126/sciadv.abf2017
29. Ni M, Peng W, Wang X, Li J. Role of Aging in Ulcerative Colitis Pathogenesis: A Focus on ETS1 as a Promising Biomarker. *J Inflamm Res*. 2025; 18: 1839-1853. doi: 10.2147/JIR.S504040
30. Reimann M, Lee S, Schmitt CA. Cellular senescence: Neither irreversible nor reversible. *J Exp Med*. 2024; 221(4): e20232136. doi: 10.1084/jem.20232136
31. Wang B, Han J, Elisseeff JH, Demaria M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2024; 25(12): 958-978. doi: 10.1038/s41580-024-00727-x
32. Mohamad Kamal NS, Safuan S, Shamsuddin S, Foroozandeh P. Aging of the cells: Insight into cellular senescence and detection Methods. *Eur J Cell Biol*. 2020; 99(6): 151108. doi: 10.1016/j.ejcb.2020.151108
33. Saul D, Kosinsky RL, Atkinson EJ, Doolittle ML, Zhang X, LeBrasseur NK, et al. A new gene set identifies senescent cells and predicts senescence-associated pathways across tissues. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 4827. doi: 10.1038/s41467-022-32552-1
34. Huo S, Tang X, Chen W, Gan D, Guo H, Yao Q, et al. Epigenetic regulations of cellular senescence in osteoporosis. *Ageing Res Rev*. 2024; 99: 102235. doi: 10.1016/j.arr.2024.102235
35. Ghosh M, Saha S, Li J, Montrose DC, Martinez LA. p53 engages the cGAS/STING cytosolic DNA sensing pathway for tumor suppression. *Mol Cell*. 2023; 83(2): 266-280. e6. doi: 10.1016/j.molcel.2022.12.023
36. Wang XH, Gao JW, Bao JP, Zhu L, Xie ZY, Chen L, et al. GATA4 promotes the senescence of nucleus pulposus cells via NF-κB pathway. *Arch Gerontol Geriatr*. 2022; 101: 104676. doi: 10.1016/j.archger.2022.104676
37. Gong H, Chen H, Xiao P, Huang N, Han X, Zhang J, et al. miR-146a impedes the anti-aging effect of AMPK via NAMPT suppression and NAD⁺/SIRT inactivation. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7(1): 66. doi: 10.1038/s41392-022-00886-3
38. Sławińska N, Krupa R. Molecular Aspects of Senescence and Organismal Ageing-DNA Damage Response, Telomeres, Inflammation and Chromatin. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(2): 590. doi: 10.3390/ijms22020590
39. Miller TE, El Farran CA, Couturier CP, Chen Z, D'Antonio JP, Verga J, et al. Programs, origins and immunomodulatory functions of myeloid cells in glioma. *Nature*. 2025; 640(8060): 1072-1082. doi: 10.1038/s41586-025-08633-8
40. Wang M, Wang H, Wang X, Shen Y, Zhou D, Jiang Y. Identification of cellular senescence-related genes and immune cell infiltration characteristics in intervertebral disc degeneration. *Front Immunol*. 2024; 15: 1439976. doi: 10.3389/fimmu.2024.1439976
41. Pańczyszyn A, Boniewska-Bernacka E, Goc A. The role of telomeres and telomerase in the senescence of postmitotic cells. *DNA Repair (Amst)*. 2020; 95: 102956. doi: 10.1016/j.dnarep.2020.102956
42. Margiotti K, Monaco F, Fabiani M, Mesoraca A, Giorlandino C. Epigenetic Clocks: In Aging-Related and Complex Diseases. *Cytogenet Genome Res*. 2023; 163(5-6): 247-256. doi: 10.1159/000534561
43. Raj K, Horvath S. Current perspectives on the cellular and molecular features of epigenetic ageing. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020; 245(17): 1532-1542. doi: 10.1177/1535370220918329

44. Olan I, Handa T, Narita M. Beyond SAHF: An integrative view of chromatin compartmentalization during senescence. *Curr Opin Cell Biol.* 2023; 83: 102206. doi: 10.1016/j.ceb.2023.102206
45. Nicetto D, Zaret KS. Role of H3K9me3 heterochromatin in cell identity establishment and maintenance. *Curr Opin Genet Dev.* 2019; 55: 1-10. doi: 10.1016/j.gde.2019.04.013.
46. Olan I, Handa T, Narita M. Beyond SAHF: An integrative view of chromatin compartmentalization during senescence. *Curr Opin Cell Biol.* 2023; 83: 102206. doi: 10.1016/j.ceb.2023.102206
47. Marcozzi S, Bigossi G, Giuliani ME, Giacconi R, Picenza F, Cardelli M, et al. Cellular senescence and frailty: a comprehensive insight into the causal links. *Geroscience.* 2023; 45(6): 3267-3305. doi: 10.1007/s11357-023-00960-w
48. Chandra A, Lagnado AB, Farr JN, Doolittle M, Tchkonja T, Kirkland JL, et al. Targeted clearance of p21-but not p16-positive senescent cells prevents radiation-induced osteoporosis and increased marrow adiposity. *Aging Cell.* 2022; 21(5): e13602. doi: 10.1111/ace.13602
49. Cummings SR, Lui LY, Zaira A, Mau T, Fielding RA, Atkinson EJ, et al. Biomarkers of cellular senescence and major health outcomes in older adults. *Geroscience.* 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01474-9. Epub ahead of print. Erratum in: *Geroscience.* 2025. doi: 10.1007/s11357-025-01619-4
50. Fielding RA, Atkinson EJ, Aversa Z, White TA, Heeren AA, Achenbach SJ, et al. Associations between biomarkers of cellular senescence and physical function in humans: observations from the lifestyle interventions for elders (LIFE) study. *Geroscience.* 2022; 44(6): 2757-2770. doi: 10.1007/s11357-022-00685-2
51. Madaeva IM, Kurashova NA, Titova EV, et al. Growth Differentiation Factor GDF 15 ("Protein of Senility") under Conditions of Oxidative Stress and Intermittent Nocturnal Hypoxia in Patients with Sleep Apnea Syndrome. *Adv Gerontol.* 2024; 14: 61-67. doi: 10.1134/S2079057024600447
52. Артеменков А.А. Возраст-зависимая дисрегуляция иммунного ответа у человека. *Медицинская иммунология.* 2021; 23(5): 1005-1016. [Artemenkov AA. Age-dependent dysregulation of the immune response in humans. *Medical Immunology (Russia).* 2021;23(5):1005-1016. (In Russ.).] doi: 10.15789/1563-0625-ADO-2192
53. Liu Y, Gu JJ, Yang L, Tsai PC, Guo Y, Xue K, et al. The adhesion molecule ICAM-1 in diffuse large B-cell lymphoma post-rituximab era: relationship with prognostic importance and rituximab resistance. *Aging (Albany NY).* 2020; 13(1): 181-193. doi: 10.18632/aging.202180
54. Wang Q, Wang X, Liu B, Ma S, Zhang F, Sun S, et al. Aging induces region-specific dysregulation of hormone synthesis in the primate adrenal gland. *Nat Aging.* 2024; 4(3): 396-413. doi: 10.1038/s43587-024-00588-1
55. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells.* 2023; 12(23): 2726. doi: 10.3390/cells12232726
56. Gao X, Li F, Liu B, Wang Y, Wang Y, Zhou H. Cellular Senescence in Adrenocortical Biology and Its Disorders. *Cells.* 2021; 10(12): 3474. doi: 10.3390/cells10123474
57. Dowery R, Benhamou D, Benchetrit E, Harel O, Nevelsky A, Zisman-Rozen S, et al. Peripheral B cells repress B-cell regeneration in aging through a TNF- α /IGFBP-1/IGF-1 immune-endocrine axis. *Blood.* 2021; 138(19): 1817-1829. doi: 10.1182/blood.2021012428
58. Lee H, Lee SV. Recent Progress in Regulation of Aging by Insulin/IGF-1 Signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Mol Cells.* 2022; 45(11): 763-770. doi: 10.14348/molcells.2022.0097
59. Jauhari A, Baranov SV, Suofu Y, Kim J, Singh T, Yablonska S, et al. Melatonin inhibits cytosolic mitochondrial DNA-induced neuroinflammatory signaling in accelerated aging and neurodegeneration. *J Clin Invest.* 2020; 130(6): 3124-3136. doi: 10.1172/JCI135026. Erratum in: *J Clin Invest.* 2021; 131(9): 150328. doi:10.1172/JCI150328
60. Lin LT, Li CJ, Lee YS, Tsui KH. Recombinant Follicle-Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone Enhance Mitochondrial Function and Metabolism in Aging Female Reproductive Cells. *Int J Mol Sci.* 2024; 26(1): 83. doi: 10.3390/ijms26010083
61. Wang Z, Yang T, Liu S, Chen Y. Effects of bone marrow mesenchymal stem cells on ovarian and testicular function in aging Sprague-Dawley rats induced by D-galactose. *Cell Cycle.* 2020; 19(18): 2340-2350. doi: 10.1080/15384101.2020.1806434
62. Lu W, Feng W, Lai J, Yuan D, Xiao W, Li Y. Role of adipokines in sarcopenia. *Chin Med J (Engl).* 2023; 136(15): 1794-1804. doi: 10.1097/CM9.0000000000002255
63. Kawakami F, Imai M, Isaka Y, Cookson MR, Maruyama H, Kubo M, et al. LRRK2 negatively regulates glucose tolerance via regulation of membrane translocation of GLUT4 in adipocytes. *FEBS Open Bio.* 2023; 13(12): 2200-2214. doi: 10.1002/2211-5463.13717
64. Kotollosi R, Mirzakhani K, Ahlburg J, Kraft F, Pungsrinont T, Baniahmad A. Thyroid hormone induces cellular senescence in prostate cancer cells through induction of DEC1. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020; 201: 105689. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105689
65. Rutledge J, Lehallier B, Zarifkar P, Losada PM, Shahid-Besanti M, Western D, et al. Comprehensive proteomics of CSF, plasma, and urine identify DDC and other biomarkers of early Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2024; 147(1): 52. doi: 10.1007/s00401-024-02706-0
66. Valieva Y, Ivanova E, Fayzullin A, Kurkov A, Igrunkova A. Senescence-Associated β -Galactosidase Detection in Pathology. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12(10): 2309. doi: 10.3390/diagnostics12102309
67. Marzullo M, El Maï M, Ferreira MG. Whole-mount Senescence-Associated Beta-Galactosidase (SA- β -GAL) Activity Detection Protocol for Adult Zebrafish. *Bio Protoc.* 2022; 12(13): e4457. doi: 10.21769/BioProtoc.4457
68. Cai Y, Zhou H, Zhu Y, Sun Q, Ji Y, Xue A, et al. Elimination of senescent cells by β -galactosidase-targeted prodrug attenuates inflammation and restores physical function in aged mice. *Cell Res.* 2020; 30(7): 574-589. doi: 10.1038/s41422-020-0314-9

69. Mahmud S, Pitcher LE, Torbenson E, Robbins PD, Zhang L, Dong X. Developing transcriptomic signatures as a biomarker of cellular senescence. *Ageing Res Rev.* 2024; 99: 102403. doi: 10.1016/j.arr.2024.102403
70. Yu S, Chen M, Xu L, Mao E, Sun S. A senescence-based prognostic gene signature for colorectal cancer and identification of the role of SPP1-positive macrophages in tumor senescence. *Front Immunol.* 2023; 14: 1175490. doi: 10.3389/fimmu.2023.1175490
71. Evangelou K, Gorgoulis VG, Sudan Black B. The Specific Histochemical Stain for Lipofuscin: A Novel Method to Detect Senescent Cells. *Methods Mol Biol.* 2017; 1534: 111-119. doi: 10.1007/978-1-4939-6670-7_10
72. Vizioli MG, Liu T, Miller KN, Robertson NA, Gilroy K, Lagnado AB, et al. Mitochondria-to-nucleus retrograde signaling drives formation of cytoplasmic chromatin and inflammation in senescence. *Genes Dev.* 2020; 34(5-6): 428-445. doi: 10.1101/gad.331272.119
73. Lagnado A, Leslie J, Ruchaud-Sparagano MH, Victorelli S, Hirsova P, Ogrodnik M, et al. Neutrophils induce paracrine telomere dysfunction and senescence in ROS-dependent manner. *EMBO J.* 2021; 40(9): e106048. doi: 10.15252/embj.2020106048
74. Salameh Y, Bejaoui Y, El Hajj N. DNA Methylation Biomarkers in Aging and Age-Related Diseases. *Front Genet.* 2020; 11: 171. doi: 10.3389/fgene.2020.00171
75. Kuehnemann C, Wiley CD. Senescent cells at the crossroads of aging, disease, and tissue homeostasis. *Aging Cell.* 2024; 23(1): e13988. doi: 10.1111/ace1.13988
76. Iqbal W, Zhou W. Computational Methods for Single-cell DNA Methylome Analysis. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2023; 21(1): 48-66. doi: 10.1016/j.gpb.2022.05.007
77. Mehdizadeh M, Aguilar M, Thorin E, Ferbeyre G, Nattel S. The role of cellular senescence in cardiac disease: basic biology and clinical relevance. *Nat Rev Cardiol.* 2022; 19(4): 250-264. doi: 10.1038/s41569-021-00624-2
78. Khosla S, Farr JN, Tchkonja T, Kirkland JL. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2020; 16(5): 263-275. doi: 10.1038/s41574-020-0335-y
79. McHugh D, Durán I, Gil J. Senescence as a therapeutic target in cancer and age-related diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2025; 24(1): 57-71. doi: 10.1038/s41573-024-01074-4
80. Chambers CR, Ritchie S, Pereira BA, Timpson P. Overcoming the senescence-associated secretory phenotype (SASP): a complex mechanism of resistance in the treatment of cancer. *Mol Oncol.* 2021; 15(12): 3242-3255. doi: 10.1002/1878-0261.13042

Сведения об авторах

Борукаева Ирина Хасанбиевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии человека ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»; e-mail: irborukaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1180-228X>

Хараева Заира Феликсовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»; e-mail: irafe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2302-2491>

Тхабисимова Ирина Корнеевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»; e-mail: tkhabisim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4065-989X>

Хадзугов Артур Барасбиевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»; e-mail: arturahad1976@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7530-7483>

Умов Тембулат Алимбекович – студент 5 курса специальности Лечебное дело ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»; e-mail: tembulat.umov@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-7152-3576>

Шогенов Батырбек Мусович – студент 5 курса специальности Лечебное дело ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»; e-mail: shogenbratka@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-4967-0589>

Кунижев Ахмед Муаедович – студент 5 курса специальности Лечебное дело ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»; e-mail: sskept@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0008-0714-0053>

Information about the authors

Irina Kh. Borukaeva – Dr. Sc. (Med.), head of the Department of Normal and Pathological Human Physiology Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov; e-mail: irborukaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1180-228X>

Zaira F. Kharaeva – Dr. Sc. (Med.), professor, head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology of the Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; e-mail: irafe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2302-2491>

Irina K. Tkhabisimova – Cand. Sc. (Med.), associate professor, head of the Department of general medical training and medical rehabilitation of the Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; e-mail: tkhabisim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4065-989X>

Artur B. Khadzugov – Cand. Sc. (Med.), associate professor of the Department of General medical training and medical rehabilitation of the Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; e-mail: arturahad1976@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7530-7483>

Tembulat A. Umov – 5th year student of the General Medicine specialty of the Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; e-mail: tembulat.umov@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-7152-3576>

Batyrbek M. Shogenov – 5th year student of the General Medicine specialty of the Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; e-mail: shogenbratka@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0008-4967-0589>

Akhmed M. Kunizhev – 5th year student of the General Medicine specialty of the Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; e-mail: sskept@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0008-0714-0053>

СОПОСТАВИМОСТЬ ОПРОСНИКОВ СНА И ВОЗМОЖНОСТЬ БИНАРНОГО ДЕЛЕНИЯ ПО ИНДЕКСУ ТЯЖЕСТИ ИНСОМНИИ

Гаращенко Н.Е.¹,
Семенова Н.В.¹,
Мадаева И.М.¹,
Abara Kane A.^{1,2},
Колесникова Л.И.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (664003, г. Иркутск, ул. Сухэ-Батора, 5, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Гаращенко Надежда Евгеньевна,
e-mail: nadzelin@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Нарушения сна значительно снижают качество жизни. Для субъективной оценки качества сна применяют различные виды анкет, такие как индекс тяжести инсомнии (ISI), Питтсбургский индекс качества сна (PSQI), шкала сонливости Эворта (ESS). В исследованиях часто используется один или два опросника, что затрудняет сравнение результатов с другими работами. Дополнительные сложности возникают в связи с различием в количестве групп, на которые делится выборка согласно результатам. Для успешного сравнения результатов исследований, в которых применялись различные анкеты, необходимо соотнести результаты опросников и унифицировать группировку.

Цель. Сопоставить опросники сна между собой и определить наиболее подходящую точку отсечения для бинарного распределения по опроснику ISI.

Методы. В исследовании приняли участие 96 женщин с менопаузальным статусом. Из исследования были исключены участники, принимающие мелатонин, страдающие сахарным диабетом, находящиеся в стадии обострения хронических заболеваний и имеющие онкопатологию. Участниками исследования были заполнены анкеты Питтсбургский индекс качества сна (PSQI), индекс тяжести бессонницы (ISI), шкала сонливости Эворта (ESS). Оценка результатов и группировка были проведены согласно стандартным протоколам для данных анкет. Сравнение результатов опросника ISI (по данному опроснику общепринято разделение на 4 группы) с PSQI и ESS в выборке для определения наиболее подходящей точки для бинарного распределения проводилось с расчетом каппы Коэна.

Результаты. ISI коррелирует с PSQI. ESS должен рассматриваться в качестве оценки другого аспекта нарушения сна. Значение точки отсечения для индекса тяжести инсомнии, при которой группы по двум опросникам (ISI и PSQI) были наиболее близки, равнялось 10 баллам.

Заключение. Определение достоверной границы позволит в дальнейшем применять опросник ISI при необходимости бинарного разделения исследуемой выборки.

Ключевые слова: менопауза, индекс тяжести инсомнии, Питтсбургский индекс качества сна

Статья поступила: 21.12.2025
Статья принята: 13.02.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Гаращенко Н.Е., Семенова Н.В., Мадаева И.М., Abara Kane A., Колесникова Л.И. Сопоставимость опросников сна и возможность бинарного деления по индексу тяжести инсомнии. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 139-145. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.12

COMPARABILITY OF SLEEP QUESTIONNAIRES AND THE POSSIBILITY OF BINARY DIVISION BY THE INSOMNIA SEVERITY INDEX

**Garashchenko N.E.¹,
Semenova N.V.¹,
Madaeva I.M.¹,
Abara Kane A.^{1,2},
Kolesnikova L.I.^{1,2}**

¹ Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazev St., 16, Irkutsk, 664003,
Russian Federation)

² Irkutsk State University (Sukhe-Bator St.,
5, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Nadezhda E. Garashchenko,
e-mail: nadzelin@mail.ru

RESUME

Background. Sleep disturbances significantly reduce life quality. Insomnia is one of the most common symptoms of menopause. Various questionnaires, such as the Insomnia Severity Index (ISI), the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and the Epworth Sleepiness Scale (ESS) are considered for subjective quality assessment. Studies often use one or two questionnaires, making it difficult to compare results. Further complications are caused by differences in the number of groups which the sample is divided based on the results. To successfully compare the results of studies using different questionnaires, it is necessary to correlate the questionnaire results and standardize the groupings.

The aim. To compare sleep questionnaires and determine the most appropriate cut-off point for binary distribution for ISI.

Methods. Ninety-six menopausal women participated in the study. Participants taking melatonin, suffering from diabetes or cancer, or chronic diseases on acute stage, were excluded. Participants completed the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), the Insomnia Severity Index (ISI), and the Epworth Sleepiness Scale (ESS). Results were assessed and women were grouped according to standard protocols for these questionnaires. A comparison of the ISI questionnaire results (based on the four-group questionnaire modification) with the PSQI and ESS to determine the most appropriate cut-off point for obtaining a binary distribution was performed using Cohen's kappa.

Results. The ISI correlates with the PSQI. The ESS should be considered as an assessment of another aspect of sleep disturbance. The cut-off point at which the ISI and PSQI groups similarity is higher was 10 points.

Conclusion. Defining a specific cut-off point allows to use the ISI questionnaire when binary division is necessary.

Keywords: menopause, Insomnia Severity Index, Pittsburgh Sleep Quality Index

Received: 21.12.2025
Accepted: 13.02.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Garashchenko N.E., Semenova N.V., Madaeva I.M., Abara Kane A., Kolesnikova L.I. Comparability of sleep questionnaires and the possibility of binary division by the insomnia severity index. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 139-145. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.12

ВВЕДЕНИЕ

С точки зрения современной сомнологии, течение сна, определяемого как функциональный процесс, зависит от регуляторных механизмов, контролирующих циркадные ритмы и фазы медленного и быстрого сна [1, 2]. Нарушения сна приводят к снижению его качества и длительности, необходимого для нормальной дневной деятельности. Это приводит к усталости, дневной сонливости, снижению концентрации и работоспособности [3, 4]. Нарушения сна часто встречаются у женщин в климактерическом периоде [5, 6] и могут приводить к различным когнитивным изменениям [7].

Для изучения качества сна используют объективные и субъективные методы оценки. Субъективные измерения основываются на опросниках и анкетах, таких как Питтсбургский индекс качества сна (PSQI), индекс тяжести бессонницы (ISI), шкала сонливости Эпворта (ESS), шкала тяжести усталости (FSS) и дневники сна [8]. Согласно литературным данным точка PSQI = 5 используется повсеместно, тогда как категоризация результатов ISI варьируется в широких пределах. В группу с расстройствами сна включаются пациенты, первичный балл которых превышает 7 [9], для клинических исследований рекомендуют 8, а для общей оценки 12 или 14 [10]. Наиболее часто встречаются значения 10, 8 и 15 [11]. В связи с тем, что использование бинарной системы позволяет применять дополнительные статистические методы, было решено определить наиболее подходящую точку отсечения (cut-off) для анкеты ISI, что стало целью настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ анкет качества сна и определить наиболее подходящую точку отсечения для бинарного распределения по опроснику ISI.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 96 женщин. Информированное согласие о добровольном участии в исследовании, утвержденное в составе протокола исследования Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (выписка из протокола заседания № 3.1.3 от 28.09.2022), было предварительно подписано всеми участниками исследования. В работе соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2024 ред.). Критериями включения пациентов в исследования были менопаузальный статус, возраст 45–69 лет, аменорея или нарушения менструального цикла, заключающиеся в стабильных колебаниях (от 7 дней и выше) по продолжительности последовательных циклов, уровень антимюллерова гормона не превышает 1,2 нг/мл. Критериями

исключения являлись: обострение хронических заболеваний, сахарный диабет, лечение мелатонином, применение антибиотиков в течение последних трех месяцев, онкологические заболевания, работа по сменам.

Нарушения сна оценивались по трем анкетам: PSQI, ISI и ESS. При разделении на группы использовались следующие контрольные точки: контрольная группа по PSQI ≤ 5 ($n = 35$) и группа с нарушениями сна PSQI > 5 ($n = 61$). Шкала ESS, показатель контрольной группы < 11 ($n = 79$) и группы с избыточной дневной сонливостью ≥ 11 ($n = 17$). Шкала ISI классически предполагает деление на 4 группы. В данной статье было использовано бинарное деление по различным баллам.

Статистическая обработка производилась с использованием программного обеспечения R v. 4.4.2 и в среде R Studio сборка 2024.12.1+563. Для оценки сходимости опросников применялись библиотеки «irr», «coin», «psych». А также тесты корреляции Спирмена и расчеты каппы Коэна. Для оценки межгрупповых различий применялись U-критерий Манна – Уитни и тест Краскела – Уоллиса. Проверка на нормальность проводилась с использованием теста Шапиро – Уилка. Критический уровень значимости был установлен на 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе было произведено распределение участников на две группы: контроль и группа с нарушениями по каждому опроснику отдельно.

Были охарактеризованы группы по анкете PSQI (табл. 1) и ISI в стандартной оценке (табл. 2). Возраст и индекс массы тела значимо не различались в подгруппах при распределении по вышеупомянутым опросникам. Статистически значимые результаты были получены только для баллов всех трех опросников.

Сравнение результатов показало, что анкеты ESS и PSQI оценивают разные аспекты нарушения сна ($p = 0,222$, каппа Коэна = 0,0779, согласованность составила 46 %). Схожие выводы были сделаны при анализе анкет ESS и ISI ($p = 0,236$, каппа Коэна = 0,0972, согласованность 57 %). Однако следует отметить, что первичный балл ESS в группе нарушения сна был статистически достоверно выше, что говорит об общности оцениваемых признаков. Описательные статистики для опросника ESS представлены в таблице (табл. 3). Для данного распределения статистически значимых различий в группах по возрасту и индексу массы тела также не зафиксировано.

При анализе анкет ISI и PSQI были использованы несколько различные варианты точек отсечения для опросника ISI (табл. 4). Для каждого варианта был произведен расчет каппы Коэна.

Как можно увидеть из таблицы, наиболее перспективная точка для бинарного разделения < 10 и ≥ 10 . Согласованность в данном случае преодолела порог в 78 %. Так как каппа не превышает 0,6, то представляется целесообразным в исследовательских

работам использовать для изучения оба опросника в качестве группирующего показателя, не заменяя один другим. Также отмечено, что точка отсечения не совпадает со стандартной точкой перехода от нормы к субклинической инсомнии (7–8) и от субклинической инсомнии к клинической умеренной инсомнии (14–15).

Для подтверждения сходимости опросников ISI и PSQI было проведено дополнительное исследование корреляции первичных баллов. Результат теста Спирмена показал высокий уровень корреляции результатов двух анкет ($\rho = 0,82, p < 2,2e-16$), что соответствует результатам, полученным в ходе валидации данных анкет.

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПО ОПРОСНИКУ PSQI

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF GROUPS ACCORDING TO THE PSQI QUESTIONNAIRE

	Контроль (n = 35)	Нарушения сна (n = 61)	Общая выборка (n = 96)	p-value
Возраст	58,0 (± 6,69) 58,0 [54,0; 63,5]	56,1 (± 6,48) 56,0 [51,0; 62,0]	56,8 (± 6,59) 57,0 [51,0; 62,3]	0,15
ИМТ	26,0 (± 4,06) 25,6 [23,3; 28,4]	27,3 (± 4,46) 26,8 [23,9; 29,1]	26,9 (± 4,34) 26,3 [23,7; 28,8]	0,14
PSQI	3,83 (± 1,12) 4,00 [3,00; 5,00]	9,70 (± 3,53) 9,00 [7,00; 11,0]	7,56 (± 4,05) 7,00 [5,00; 9,25]	<0,001
ESS	5,09 (± 3,86) 4,00 [2,00; 8,50]	7,03 (± 4,76) 6,00 [4,00; 9,00]	6,32 (± 4,53) 5,00 [3,00; 9,00]	0,03
ISI	4,40 (± 3,49) 4,00 [1,50; 7,00]	12,9 (± 5,78) 12,0 [8,00; 17,0]	9,81 (± 6,51) 8,50 [5,00; 14,3]	<0,001

ТАБЛИЦА 2
ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПО ОПРОСНИКУ ISI

TABLE 2
CHARACTERISTICS OF GROUPS ACCORDING TO THE ISI QUESTIONNAIRE

	Контроль (n = 41)	Субклиническая инсомния (n = 31)	Клиническая инсомния (n = 19)	Тяжелая инсомния (n = 5)	p-value
Возраст	58,6 (± 6,23) 58,0 [54,0; 64,0]	56,1 (± 6,96) 56,0 [50,5; 61,5]	55,3 (± 6,20) 56,0 [51,0; 61,0]	53,0 (± 6,25) 50,0 [50,0; 58,0]	0,12
ИМТ	27,5 (± 4,35) 26,6 [24,8; 30,7]	25,2 (± 3,09) 24,7 [23,4; 27,2]	27,4 (± 4,19) 27,7 [23,8; 30,2]	30,0 (± 8,16) 28,1 [27,8; 30,8]	0,08
PSQI	4,66 (± 1,88) 5,00 [3,00; 6,00]	7,35 (± 2,11) 7,00 [6,00; 9,00]	12,1 (± 3,21) 11,0 [10,0; 14,5]	15,4 (± 3,65) 15,0 [13,0; 18,0]	<0,001
ESS	5,10 (± 4,04) 4,00 [2,00; 8,00]	6,03 (± 3,60) 5,00 [3,00; 8,00]	8,89 (± 5,34) 8,00 [4,50; 12,5]	8,40 (± 6,80) 7,00 [4,00; 8,00]	0,02
ISI	3,80 (± 2,35) 4,00 [2,00; 5,00]	10,7 (± 2,05) 11,0 [9,00; 12,0]	17,6 (± 1,71) 17,0 [16,5; 19,0]	23,8 (± 0,447) 24,0 [24,0; 24,0]	<0,001

ТАБЛИЦА 3
ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПО ОПРОСНИКУ ESS

TABLE 3
CHARACTERISTICS OF GROUPS ACCORDING TO THE ESS QUESTIONNAIRE

	Контроль (n = 79)	Избыточная дневная сонливость (n = 17)	p-value
Возраст	57,2 (± 6,61) 57,0 [51,5; 63,0]	54,9 (± 6,34) 56,0 [51,0; 59,0]	0,22
ИМТ	26,5 (± 4,18) 26,0 [23,5; 28,1]	28,7 (± 4,84) 28,4 [26,0; 31,8]	0,07
PSQI	7,15 (± 3,80) 6,00 [4,00; 9,00]	9,47 (± 4,73) 8,00 [6,00; 11,0]	0,05
ESS	4,66 (± 2,69) 4,00 [3,00; 6,50]	14,1 (± 3,09) 13,0 [12,0; 16,0]	<0,001
ISI	9,13 (± 6,44) 8,00 [4,00; 13,0]	13,0 (± 6,04) 14,0 [7,00; 18,0]	0,02

ТАБЛИЦА 4

СХОДИМОСТЬ АНКЕТ ISI И PSQI ПРИ РАЗНЫХ ТОЧКАХ ОТСЕЧЕНИЯ ISI

TABLE 4

CONVERGENCE OF ISI AND PSQI QUESTIONNAIRES AT DIFFERENT ISI CUT-OFF POINTS

Точка отсечения (cut-off)	Каппа Коэна	p-value	Комментарий
<10, ≥10	0,572	2,29e-09	Лучшая сходимость. Умеренное согласие.
<8, ≥8	0,566	2,2e-08	Точка отсечения контрольной группы для 4-х группового разделения
<9, ≥9	0,562	1,03e-08	
<11, ≥11	0,554	5,47e-09	Точка отсечения, рекомендованная для клинических исследований [12]
<12, ≥12	0,473	1,09e-07	Точка отсечения, рекомендуемая для использования в приложениях [10]
<15, ≥15	0,321	1,83e-05	Точка отсечения клинической инсомнии

ОБСУЖДЕНИЕ

Опросники – один из эффективных методов оценки нарушений сна. Наряду с классическими способами оценки результатов анкетирования возможно применение и других способов разделения пациентов. Согласно данным для выборки населения наиболее эффективным будет использование точки 10 при дихотомическом разделении по ISI. Данный результат дал наиболее высокие показатели чувствительности и специфичности [12]. Другие исследования также рекомендуют использовать именно эту границу [13]. Помимо этого в статье упоминалась возможность объединения групп клинической и тяжелой клинической инсомнии при результате, превышающем 14 по первичной шкале [12]. Это в полной мере согласуется с результатами, полученными в нашей выборке. В связи с достаточно низким количеством результатов, соответствующих тяжелой клинической инсомнии в популяции, наиболее эффективным подходом представляется объединение двух групп. Использование бинарного разделения на основании результатов этого опросника также представляет интерес. Отмечается возможность использования первичных результатов для научных исследований [14].

В качестве дополнения к ISI представляется целесообразным использовать опросник Эпворта, оценивающий степень дневной сонливости [15], признанный достаточно надежным инструментом для своих целей [16]. В нашем исследовании было отмечено, что, несмотря на сходимость, не превышающую 60 % между опросниками ESS с PSQI и ISI, значения первичного балла в инсомнических группах по Эпворту были достоверно выше. В других исследованиях отмечалось полное отсутствие корреляции результатов по данным опросникам [17]. Таким образом данный параметр не подходит для оценки точности точки разделения для ISI. Тем не менее, ESS можно использовать в качестве группирующего показателя по оценке дневной сонливости. Наиболее часто используется разделение на две группы [18–20]. Используются также первичные баллы и другие предельные значения [21]. Также одним из наиболее популярных считается PSQI [8, 22]. Так как альтераций

контрольной точки для данного опросника не встречается, он был использован в качестве эталона для подбора точки деления на группы для ISI.

ВЫВОДЫ

Анкеты ISI и PSQI оценивают качество сна по сходным параметрам, их результаты коррелируют с высокой достоверностью, однако умеренное согласие в результатах группирования выборки позволяет считать целесообразным использование обоих опросников для группировки данных в исследованиях. ISI при необходимости допускает бинарное разделение по группам, рекомендованная точка отсечения составляет 10. Анкета ESS оценивает другой показатель качества сна и представляет особый интерес в качестве уникального источника данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ковальзон В.М. *Основы Сомнологии: Физиология и Нейрохимия Цикла «бодрствование – Сон»*. Лаборатория знаний; 2017. [Kovalzon VM. *Fundamentals of Somnology: Physiology and Neurochemistry of the Sleep-Wake Cycle*. Knowledge Laboratory; 2017. (In Russ.).]
2. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Мадаева И.М., Семенова Н.В. *Этногенетические и Молекулярно-Метаболические Аспекты Нарушений Сна в Климактерическом Периоде*. Российская академия наук. 2019. [Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Madaeva IM, Semenova NV. *Ethnogenetic and Molecular-Metabolic Aspects of Sleep Disorders in Menopause*. Russian Academy of Sciences; 2019.]
3. Edinger JD, Bonnet MH, Bootzin RR, et al. Derivation of Research Diagnostic Criteria for Insomnia: Report of an American Academy of Sleep Medicine Work Group. *Sleep*. 2004; 27(8): 1567-1596. doi: 10.1093/sleep/27.8.1567

4. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Волель Б.А., и др. *Клиническая Сомнология*. Медконгресс; 2020. [Poluektov MG, Buzunov RV, Volel BA, et al. *Clinical Somnology*. MedCongress; 2020. (In Russ.).]
5. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Солодова Е.И., Семенова Н.В. Климактерический синдром и нарушения сна. *Бюллетень ВЧЦ СО РАМН*. 2012; 84(2-2): 173-177. [Madaeva IM, Kolesnikova LI, Solodova EI, Semenova NV. Menopause and sleep disturbances. *Bulletin of the VSRC SB RAMS*. 2012; 84(2-2): 173-177. (In Russ.).]
6. Мадаева И.М., Семенова Н.В., Астафьев В.А., Друзжинина Е.Б., Лабигина А.Б. Особенности сна у женщин в климактерическом периоде (обзор литературы). *Acta Biomed Sci*. 2018; 3(3): 75-81. [Madaeva IM, Semenova NV, Astafyev VA, Druzhinina EB, Labigina AB. Sleep features in menopausal women (literature review). *Acta Biomed Sci*. 2018; 3(3): 75-81. (In Russ.).] doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.11
7. Мадаева ИМ, Семенова НВ, Колесникова ЛИ, Колесников СИ. Старение и когнитивные нарушения с точки зрения сомнологии. *Успехи геронтологии*. 2021; 34(2): 195-201. [Madaeva IM, Semenova NV, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Aging and cognitive disorders from the somnology's viewpoint. *Advances in Gerontology*. 2021; 34(2): 195-201. (In Russ.).] doi: 10.34922/AE.2021.34.2.002
8. McPhillips MV, Petrovsky DV, Lorenz R, et al. Treatment Modalities for Insomnia in Adults Aged 55 and Older: A Systematic Review of Literature from 2018 to 2023. *Curr Sleep Medicine Rep*. 2024; 10(2): 232-256. doi: 10.1007/s40675-024-00285-w
9. Redeker NS, Yaggi HK, Jacoby D, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia has sustained effects on insomnia, fatigue, and function among people with chronic heart failure and insomnia: the HeartSleep Study. *Sleep*. 2022; 45(1): zsab252. doi: 10.1093/sleep/zsab252
10. Michaud AL, Zhou ES, Chang G, Recklitis CJ. Validation of the Insomnia Severity Index (ISI) for identifying insomnia in young adult cancer survivors: comparison with a structured clinical diagnostic interview of the DSM-5 (SCID-5). *Sleep Medicine*. 2021; 81: 80-85. doi: 10.1016/j.sleep.2021.01.045
11. Van Straten A, Weinreich KJ, Fábíán B, et al. The Prevalence of Insomnia Disorder in the General Population: A Meta-Analysis. *Journal of Sleep Research*. 2025; 34(5): e70089. doi: 10.1111/jsr.70089
12. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: Psychometric Indicators to Detect Insomnia Cases and Evaluate Treatment Response. *Sleep*. 2011; 34(5): 601-608. doi: 10.1093/sleep/34.5.601
13. Bastien C. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*. 2001; 2(4): 297-307. doi: 10.1016/S1389-9457(00)00065-4
14. Ellis JG, Perlis ML, Espie CA, et al. The natural history of insomnia: predisposing, precipitating, coping, and perpetuating factors over the early developmental course of insomnia. *SLEEP*. 2021; 44(9): zsab095. doi: 10.1093/sleep/zsab095
15. Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Солодова Е.И., Мадаева И.М. Окислительный стресс у женщин с инсомнией в разных фазах климактерического периода. *Терапевтический архив*. 2017; 89(8): 50-56. [Kolesnikova LI, Semenova NV, Solodova EI, Madaeva IM. Oxidative stress in women with insomnia in different stages of menopause. *Therapeutic archive*. 2017; 89(8): 50-56. (In Russ.).] doi: 10.17116/terarkh201789850-56
16. Gonçalves MT, Malafaia S, Moutinho Dos Santos J, Roth T, Marques DR. Epworth sleepiness scale: A meta-analytic study on the internal consistency. *Sleep Medicine*. 2023; 109: 261-269. doi: 10.1016/j.sleep.2023.07.008
17. Sadeghniai-Haghighi K, Montazeri A, Khajeh-Mehrzi A, Nedjat S, Aminian O. The Insomnia Severity Index: cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of a Persian version. *Qual Life Res*. 2014; 23(2): 533-537. doi: 10.1007/s11136-013-0489-3
18. Scharf MT. Reliability and Efficacy of the Epworth Sleepiness Scale: Is There Still a Place for It? *NSS*. 2022; 14: 2151-2156. doi: 10.2147/NSS.S340950
19. Sunwoo BY, Kaufmann CN, Murex A, et al. The language of sleepiness in obstructive sleep apnea beyond the Epworth. *Sleep Breath*. 2023; 27(3): 1057-1065. doi: 10.1007/s11325-022-02703-1
20. Wang L, Fang X, Xu C, et al. Epworth sleepiness scale is associated with hypothyroidism in male patients with obstructive sleep apnea. *Front Endocrinol*. 2022; 13: 1010646. doi: 10.3389/fendo.2022.1010646
21. Ozen F, Yegin Z, Saglam ZA, Yavul F, Koc H, Ulasoglu C. Association analysis of Epworth Sleepiness Scale (ESS) scores with serotonin transporter (5-HTT- LPR, 5-HTT-VNTR) and circadian (PER3-VNTR) genes. *Sleep Sci*. 2022; 15(Spec 1): 110-115. doi: 10.5935/1984-0063.20220003
22. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*. 2017; 26(6): 675-700. doi: 10.1111/jsr.12594

Сведения об авторах

Гарашенко Надежда Евгеньевна – аспирант ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: nadzelin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4396-2096>

Семёнова Наталья Викторовна – доктор биологических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Мадаева Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории сомнологии и нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: nightchild@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Abdourahamane Abara Kane – аспирант ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», лаборант ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: abarakane@yahoo.fr, <https://orcid.org/0009-0000-4261-4834>

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, научный руководитель ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет»; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Nadezhda E. Garashchenko – postgraduate student of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: nadzelin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4396-2096>

Natalia V. Semenova – Dr. Sc. (Biol.), professor of the RAS, Leading Researcher of the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Irina M. Madaeva – Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Somnology and Neurophysiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction problems; e-mail: nightchild@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Abdourahamane Abara Kane – postgraduate student of the Irkutsk State University; laboratory assistant, the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: abarakane@yahoo.fr, <https://orcid.org/0009-0000-4261-4834>

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), professor, member of the RAS, academic adviser of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Irkutsk State University; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

ИССЛЕДОВАНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ МЕТОДОМ ПОТЕНЦИАЛОВ, СВЯЗАННЫХ С СОБЫТИЕМ P300 У ЖЕНЩИН 60–74 ЛЕТ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**Кривоногова О.В.,
Кривоногова Е.В.,
Поскотинова Л.В.**

ФГБУН Федеральный
исследовательский центр комплексного
изучения Арктики имени академика
Н.П. Лаверова УрО РАН (163020,
г. Архангельск, пр. Никольский, 20,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Кривоногова Ольга
Вячеславовна,**
e-mail: ja.olga1@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Снижение когнитивных способностей снижает качество жизни и трудно поддается лечению у пожилых людей. Артериальная гипертензия (АГ) является независимым фактором риска развития когнитивных нарушений. До сих пор не определен целевой уровень артериального давления (АД) у пациентов пожилого возраста для сохранения когнитивных функций.

Цель. Оценка когнитивных функций с помощью потенциалов, связанных с событием P300 у женщин 60–74 лет, проживающих на Европейском Севере России, в зависимости от степени контроля артериальной гипертензии.

Материал и методы. В исследовании приняли участие пожилые женщины с контролируемой АГ ($n = 63$), с неконтролируемой АГ ($n = 57$) и без АГ ($n = 28$), проживающие в г. Архангельске. Регистрацию компонентов P300 и N2 проводили на электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-4/ВПМ» («Нейрософт», Россия), использовали парадигму oddball. АД измеряли автоматическим тонометром A&D Medical UA-668 (Япония).

Результаты. У женщин без АГ и у женщин с контролируемой АГ различий в латентном времени (ЛВ) N2 и P300 и величине амплитуды P300 между группами не выявлено. У пожилых женщин с неконтролируемой артериальной гипертензией было установлено удлинение латентного времени N2 в левой передневисочной области. Также выявлено удлинение латентного времени P300 в передневисочном и лобном слева и центральных отделах головного мозга, что свидетельствует об увеличении времени первичного опознания и дифференцировки сигнала, снижении скорости обработки информации, принятия решения.

Заключение. У пожилых женщин с неконтролируемой АГ с САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. отмечалось снижение скорости опознания и дифференцировки звукового стимула и снижение скорости принятия решения. У пожилых женщин с контролируемой АГ с САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст. скорость дифференцировки звукового сигнала и принятия решения были сопоставимы с группой пожилых женщин без АГ.

Ключевые слова: слуховые потенциалы, связанные с событием P300, артериальная гипертензия, пожилые женщины

Статья поступила: 06.07.2025
Статья принята: 03.02.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Кривоногова О.В., Кривоногова Е.В., Поскотинова Л.В. Исследование когнитивных функций методом потенциалов, связанных с событием P300 у женщин 60–74 лет европейского севера России в зависимости от степени контроля артериальной гипертензии. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 146–154. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.13

THE STUDY OF COGNITIVE FUNCTIONS USING THE P300 EVENT-RELATED POTENTIAL IN WOMEN AGED 60-74 YEARS LIVING IN THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA, DEPENDING ON THE DEGREE OF HYPERTENSION CONTROL

**Krивonogova O.V.,
Krивonogova E.V.,
Poskotinova L.V.**

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Nikolsky Ave. 20, Arkhangelsk 163020, Russian Federation)

Corresponding author:
Olga V. Krивonogova,
e-mail: ja.olga1@gmail.com

RESUME

Background. Cognitive decline reduces the quality of life and difficult responds to treatment in the elderly patients. Arterial hypertension (AH) is an independent risk factor for cognitive impairment. The target level of blood pressure (BP) in elderly patients for maintaining cognitive function has not yet been determined.

The aim. Assessment of the state of cognitive functions using the P300 event-related potential in women aged 60–74 years living in the European North of Russia, depending on the degree of hypertension control.

Methods. The study involved elderly women with controlled hypertension ($n = 63$), with uncontrolled hypertension ($n = 57$), and without hypertension ($n = 28$) living in Arkhangelsk. The registration of the P300 and N2 components was carried out on the Neuron-Spektr-4/VPM electroencephalograph (Neurosoft, Russia), using the oddball paradigm. Blood pressure was measured with an automatic blood pressure monitor A&D Medical UA-668 (Japan).

Results. In women without arterial hypertension and in women with controlled arterial hypertension, there were no differences in the latent time (LT) of N2 and P300 and the magnitude of the amplitude of P300 between the groups. In women with uncontrolled hypertension, there was an elongation of LT N2 in the anterior temporal region on the left and LT P300 in the anterior temporal on the left, central and frontal on the left brain regions, which indicates an increase in the time of primary recognition and signal differentiation, a decrease in the speed of information processing and decision-making.

Conclusion. In elderly women with uncontrolled hypertension with $SBP \geq 140$ mmHg and $DBP \geq 90$ mmHg, there is a decrease in the rate of recognition and differentiation of the sound stimulus and a decrease in the speed of decision-making. In elderly women with controlled hypertension with $SBP < 140$ mmHg and $DBP < 90$ mmHg, the rate of differentiation of the sound stimulus and decision-making were comparable to the group of elderly women without hypertension.

Keywords: auditory event-related potentials P300; arterial hypertension, older women, cognitive functions

Received: 06.07.2025
Accepted: 03.02.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Krивonogova O.V., Krивonogova E.V., Poskotinova L.V. The study of cognitive functions using the P300 event-related potential in women aged 60-74 years living in the european north of Russia, depending on the degree of hypertension control. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 146-154. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.13

ВВЕДЕНИЕ

Снижение когнитивных способностей ухудшает качество жизни и трудно поддается лечению у пожилых людей [1]. АГ является независимым фактором риска развития когнитивных нарушений и деменции [2]. В условиях Севера АГ чаще проявляется гипертоническими кризами, нередко приводящими к инсультам. В высоких широтах распространенность артериальной гипертензии значительно выше, чем в средних, и её частота нарастает с увеличением стажа проживания на Севере [3]. В настоящее время опубликованы результаты достаточно большого числа исследований, подтверждающих влияние антигипертензивных препаратов на снижение риска развития и прогрессирования когнитивных нарушений [4]. Однако связь между артериальной гипертензией и когнитивными функциями в пожилом возрасте менее ясна [1, 5]. В ряде исследований показано, что высокое АД в среднем возрасте может быть связано с когнитивным снижением в пожилом возрасте, в то время как артериальная гипертензия в пожилом возрасте может быть в меньшей степени связана с когнитивным снижением [1]. До сих пор обсуждается проблема целевого АД у пациентов пожилого возраста для сохранения когнитивных функций [6]. Если для снижения сердечно-сосудистых осложнений у пожилых людей рекомендуют снижать систолическое артериальное давление (САД) ниже 140 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) ниже 90 мм рт. ст., при хорошей переносимости – 120–129/70–79 мм рт. ст. [7], то для сохранения когнитивных функций, такая связь противоречива [8]. В нескольких исследованиях показано, что низкое АД у пожилых людей было связано с высокой распространенностью деменции [5]. В шведском исследовании, проведенном с участием 500 мужчин в возрасте 68 лет, умеренно высокое АД (140–159 мм рт. ст.) было связано с лучшей производительностью тестов на зрительно-пространственные и вербальные навыки [5]. Полагают, что умеренно повышенное АД в пожилом возрасте может быть защитой от снижения когнитивных функций [9]. Другие исследования показывают, что высокое АД связано с худшими когнитивными показателями в пожилом возрасте [10].

Одним из основных методов диагностики когнитивных нарушений является нейропсихологическое тестирование, однако не всегда оно признается достаточно надежным [11, 12]. Для оценки когнитивных функций использовали метод потенциалов, связанных с событием Р300 [12]. Преимущество этого метода – независимость от уровня образования пациента [13]. Считается, что потенциалы, связанные с событиями, являются индикаторами биоэлектрической активности головного мозга, связанные с механизмами восприятия и обработки информации, а именно с механизмами внимания, процессами опознания и принятия решения, и считывания информации из памяти, выбора и подготовки поведенческого ответа [14].

ЦЕЛЬ

Оценка когнитивных функций с помощью слуховых потенциалов, связанных с событием Р300 у женщин 60–74 лет, проживающих на Европейском Севере России, в зависимости от степени контроля артериальной гипертензии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы женщины г. Архангельска в возрасте 60–74 лет с АГ ($n = 120$) и женщины без АГ ($n = 28$) 60–74 лет (контрольная группа). В 2022 и 2023 гг. проведено поперечное (одномоментное) исследование с использованием случайной выборки городского населения пожилого возраста. В исследование вошли участники, ранее вошедшие в случайную популяционную выборку исследования «Узнай своё сердце» (2015–2017 гг.). Исследование одобрено этическим комитетом Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лавёрова Уральского отделения РАН (протокол № 4 от 10.02.2022 г.) и проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Обследование проведено после получения у участников информированного согласия. Критерии исключения: сахарный диабет, фибрилляция предсердий, снижение клубочковой фильтрации почек < 60 мл/мин, эпилепсия, болезнь Паркинсона, черепно-мозговые травмы, острое нарушение мозгового кровообращения, более 14 баллов по шкале депрессии Бека, психические заболевания, снижение слуха. Были сформированы 3 группы: I — пожилые женщины ($n = 28$), не имеющие АГ (контрольная группа); II — пожилые женщины с контролируемой АГ ($n = 63$), получающие антигипертензивную терапию, контролирующие АД, которые имели САД ниже 140 мм рт. ст. и ДАД ниже 90 мм рт. ст.; III — пожилые женщины с неконтролируемой АГ ($n = 57$), не получающие антигипертензивную терапию, а также получающие её, не контролирующие АД и имеющие САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. [15].

Измерения САД и ДАД проводили трижды с двухминутными интервалами с помощью автоматического тонометра (A&D Medical UA-668 (Япония)). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали, как вес в килограммах, делённый на рост в квадрате в метрах. Для скрининга депрессии применялась шкала Бека. Диагноз «артериальная гипертензия» был установлен специалистами в медицинских учреждениях. Информация о наличии установленного диагноза артериальной гипертензии, длительности артериальной гипертензии, приеме антигипертензивных препаратов, контроле артериального давления проводилось путем опроса участников исследования.

Потенциалы, связанные с событием Р300 записывали на электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-4/ВПМ» («Нейрософт», Россия) с закрытыми глазами после информирования участников о характере процедуры.

Частота дискретизации ЭЭГ составляла 500 Гц, полоса пропускания — 0,5–35,0 Гц, сопротивление электродов не превышало 10 кОм. Предъявлялись стимулы двух типов в парадигме oddball, вероятность редкого (целевого) стимула — 20–30 % общего количества стимулов [16]. Через колонки подавались звуковые стимулы, и участнику предлагалось реагировать нажатием кнопки на редкие стимулы, игнорируя частые. Стимуляция проводилась бинаурально. Длительность стимулов составляла 50 мс, интенсивность – 80 дБ, частота тона – 2000 Гц (редкий стимул) и 1000 Гц (частый стимул), период между стимулами – 1 с. Артефакты удаляли визуально, а также исключали из усреднения вызванных потенциалов сигналы с амплитудой более 100 мкВ. Для удаления глазодвигательных артефактов регистрировали электроокулограмму. Оценивались амплитудно-временные параметры ответа на редкие стимулы: амплитуда от пика до пика N2-P300 и латентность N2 и P300. Запись вызванного потенциала P300 проводилась по 16 каналам ЭЭГ (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6). Для анализа компонента P300, учитывая его выраженность в лобно-центрально-теменной и височной областях мозга [12], были выбраны следующие отведения: лобные (F3, F4), центральные (C3, C4), теменные (P3, P4) и височные (F7, F8, T3, T4). Нормативные значения показателей P300 были взяты из работы В.В. Гнездицкого [12]: латентное время P300 — до 400 мс.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Нормальность распределения данных проверялась тестом Шапиро – Уилка. В случаях выявления отклонений от нормального распределения, данные подвергались логарифмической трансформации (натуральный логарифм) для приближения к гауссовой модели распределения. Количественные показатели описаны медианой (Me), 25-м и 75-м перцентилями (25; 75). Данные были проанализированы с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с повторными измерениями. Для коррекции отклонений от сферичности была использована

поправка Гринхауса – Гейссера (в результатах указаны скорректированный уровень значимости и исходное число степеней свободы). В ходе анализа оценивалось влияние факторов «группа» ($n = 2$ при попарном сопоставлении), «расположение электродов» ($n = 10$, отведения F3, F4, C3, C4, P3, P4, F7, F8, T3, T4) и взаимодействие факторов. Индекс массы тела и возраст рассматривались как ковариаты. Апостериорные сравнения проводились с использованием теста Дункана для определения статистической значимости различий между группами (I и II, I и III) в месте расположения каждого электрода. При анализе межгрупповых различий показателей САД, ДАД, возраст, индекс массы тела применяли критерий Краскела – Уоллиса. Для попарного сравнения групп II и III с контрольной группой I применяли U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони при уровне значимости $p < 0,025$ [17]. Корреляционный анализ выполняли с использованием критерия Спирмена (rSpearman). Уровни статистической значимости принимали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У женщин пожилого возраста группы II САД и ДАД не различались по сравнению с контрольной группой (табл. 1). У женщин группы III наблюдался статистически значимо повышенный уровень САД и ДАД по сравнению с контрольной группой, и медианные значения превышали норму. Продолжительность артериальной гипертензии была схожей в группах II и III.

Был проведен дисперсионный анализ, в котором ИМТ и возраст использовался в качестве ковариат. Латентное время N2 для редких (целевых) стимулов у участников обследования представлено в таблице 2.

Анализ латентного времени N2 с помощью ANOVA не выявил различий между женщинами группы II и контрольной группой ($F = 0,03$, $df = 1$, $p = 0,843$). Также не было обнаружено значимого взаимодействия факторов «группа» и «расположение электродов» ($F = 1,76$,

ТАБЛИЦА 1

ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА, ВОЗРАСТА У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ME (25;75)

TABLE 1

BLOOD PRESSURE, BODY MASS INDEX, AGE IN ELDERLY WOMEN OF THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA, ME (25;75)

Показатели	Группа I (контрольная) ($n = 28$)	Группа II ($n = 63$)	Группа III ($n = 57$)	p , тест Краскела– Уоллиса	p , критерий Манна–Уитни
САД, мм рт. ст.	121 (109;127)	125 (114;131)	150 (140;158)	0,001	$p_{I-II} = 0,051$, $p_{I-III} = 0,001$
ДАД, мм рт. ст.	78 (68;82)	80 (73;84)	94 (87;98)	0,001	$p_{I-II} = 0,273$, $p_{I-III} = 0,001$
ИМТ, кг/м ²	26 (23;29)	29 (26;32)	30 (27;31)	0,021	$p_{I-II} = 0,008$, $p_{I-III} = 0,011$
Возраст, лет	63 (62;66)	66 (62;70)	66 (63;71)	0,085	$p_{I-II} = 0,142$, $p_{I-III} = 0,023$
Длительность АГ, лет		10 (5;20)	10 (6;24)		$p_{II-III} = 0,093$

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИМТ — индекс массы тела.

$df = 9, p = 0,110$). При сопоставлении групп I и III выявлено значимое взаимодействие между группами и расположением электродов ($F = 2,13, df = 9, p = 0,046$). Дальнейший анализ показал, что латентное время N2 удлинено в передневисочном ($F7, p = 0,048$) отделе сле- ва в группе III по сравнению с контрольной группой.

Результаты ANOVA, проведенного для анализа латентного времени P300, не показали статистически значимого влияния группы (группа I, II) ($F = 0,28, df = 1, p = 0,599$) и значимого взаимодействия между группой и расположением электродов ($F = 1,19, df = 9, p = 0,311$). Обнаружено статистически значимое взаимодействие

между группами (I и III) и расположением электродов в латентном времени P300 ($F = 2,27, df = 9, p = 0,047$). Дальнейший анализ показал, что латентное время P300 в III группе удлинено в передневисочном отделе слева ($F7, p = 0,001$), в центральных (C4, $p = 0,045$; C3, $p = 0,009$) и лобном (F3, $p = 0,024$) слева по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Амплитуда P300 для целевых стимулов у участников обследования представлена в таблице 4. В ходе анализа амплитуды P300 с использованием ANOVA не было выявлено статистически значимых различий между группами I и II ($F = 0,45, df = 1, p = 0,505$), между

ТАБЛИЦА 2

ЛАТЕНТНОЕ ВРЕМЯ N2 (МС) У ПОЖИЛЫХ ЖЕНЩИН ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ, МЕ (25;75)

TABLE 2

N2 LATENCY TIME (MS) OF THE EVENT-RELATED POTENTIAL P300 IN ELDERLY WOMEN OF THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA, ME (25;75)

EEG channels	I группа (контрольная группа)	II группа	III группа
P4	227 (216; 250)	228 (212; 250)	234 (216; 258)
P3	235 (224; 253)	230 (220; 255)	242 (226; 266)
C4	238 (218; 250)	232 (218; 250)	250 (227; 271)
C3	242 (222; 271)	239 (228; 260)	250 (228; 266)
F4	244 (225; 255)	238 (218; 260)	255 (234; 276)
F3	238 (224; 262)	250 (234; 271)	250 (236; 276)
T4	223 (213; 244)	223 (210; 244)	234 (218; 250)
T3	228 (219; 241)	234 (218; 255)	244 (228; 264)
F8	228 (213; 242)	228 (210; 239)	239 (218; 255)
F7	225 (213; 239)	234 (220; 255)	244 (220; 269)*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой I (тест Дункана).

ТАБЛИЦА 3

ЛАТЕНТНОЕ ВРЕМЯ P300 (МС) У ПОЖИЛЫХ ЖЕНЩИН ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ, МЕ (25;75)

TABLE 3

P300 LATENCY TIME (MS) OF THE EVENT-RELATED POTENTIAL P300 IN ELDERLY WOMEN OF THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA, ME (25;75)

EEG channels	I группа (контрольная группа)	II группа	III группа
P4	363 (338; 391)	361 (338; 393)	372 (354; 393)
P3	359 (330; 378)	361 (340; 384)	372 (354; 404)
C4	365 (340; 399)	366 (340; 398)	383 (362; 410)*
C3	361 (338; 400)	374 (351; 404)	393 (367; 418)**
F4	361 (339; 395)	363 (340; 393)	377 (361; 401)
F3	362 (335; 393)	367 (348; 393)	388 (356; 408)*
T4	360 (332; 390)	352 (335; 372)	364 (340; 393)
T3	345 (320; 373)	351 (335; 367)	362 (348; 383)
F8	351 (324; 388)	361 (334; 393)	361 (340; 393)
F7	351 (312; 362)	351 (332; 383)	374 (340; 407)***

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ в сравнении с группой I (тест Дункана).

группами I и III ($F = 0,08$, $df = 1$, $p = 0,779$). Не было обнаружено значимого взаимодействия между группами и расположением электродов в амплитуде P300.

Провели корреляционный анализ взаимосвязи АД с компонентами P300 в исследуемой выборке женщин 60–74 лет. САД коррелирует с латентным временем N2 в передневисочных отделах ($F7$, $r = 0,21$, $p = 0,013$; $F8$, $r = 0,23$, $p = 0,006$), в средневисочных ($T3$, $r = 0,20$, $p = 0,017$; $T4$, $r = 0,24$, $p = 0,003$), в лобном ($F4$, $r = 0,22$, $p = 0,007$) и центральном ($C4$, $r = 0,24$, $p = 0,003$) справа, ДАД с латентным временем N2 в передневисочном отделе слева ($F7$, $r = 0,16$, $p = 0,047$). САД коррелирует с латентным временем P300 во всех исследуемых отделах головного мозга, $r = 0,24–0,33$, $p < 0,01$. ДАД коррелирует с латентным временем P300 в передневисочном отделе слева ($F7$, $r = 0,25$, $p = 0,002$), в средневисочных отделах ($T3$, $r = 0,25$, $p = 0,002$; $T4$, $r = 0,19$, $p = 0,016$), центральном слева ($C3$, $r = 0,16$, $p = 0,047$), теменном слева ($P3$, $r = 0,17$, $p = 0,037$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании оценивали связь артериальной гипертензии с когнитивными функциями у женщин пожилого возраста, используя метод потенциалов, связанных с событием P300. Анализ проводился у лиц с контролируемой и неконтролируемой АГ. Снижение амплитуды и увеличение латентности P300 ассоциируются с когнитивными нарушениями [12]. Исследования с применением данного метода у пожилых людей немногочисленны. Cicconetti P. с соавт. проводили исследование у пожилых людей с недавно возникшей изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) с длительностью АГ менее 2 лет, где наблюдалось увеличение латентности N2, но не было существенных различий в показателях краткой шкалы

оценки психического статуса (MMSE), и авторами исследования это было расценено как ранние изменения когнитивных функций у пожилых людей с недавно возникшей ИСАГ, когда тест MMSE еще не позволял выявить когнитивные нарушения [18]. В нашем исследовании медианная длительность АГ составила 10 лет в группах пожилых женщин с контролируемой и неконтролируемой АГ. В контрольной группе и у женщин с контролируемой АГ различий в латентном времени N2 и ЛВ P300, и величине амплитуды P300 не выявлено. Исследование показало, что у пожилых женщин с неконтролируемой АГ по сравнению с контрольной группой отмечалось увеличение латентного времени N2 в передневисочной области слева и латентного времени P300 в центральных, передневисочном и лобном отделах головного мозга слева. Эти изменения могут указывать на замедление первичного распознавания и дифференцировки стимула, а также принятия решения у пожилых женщин в данной группе [14]. В других исследованиях показано, что более высокое артериальное давление связано с более низкой производительностью в тестах на скорость обработки информации [8], что согласуется с нашими результатами. Патогенетические механизмы АГ характеризуются развитием церебральной микроангиопатии [6]. Взаимосвязь артериальной гипертензии и когнитивных нарушений обусловлена комплексом патогенетических факторов. К ним относятся гиперактивация нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой), что приводит к дисфункции эндотелия, снижению перфузии головного мозга [19]. Высокое артериальное давление, как показали исследования, связано с морфологическими изменениями головного мозга, такими как поражения белого вещества и лакунарные инфаркты. Это структурные изменения, в свою очередь, могут стать причиной расстройств высших мозговых функций [20, 21].

ТАБЛИЦА 4

АМПЛИТУДА P300 (МКВ) У ПОЖИЛЫХ ЖЕНЩИН
ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ, ME (25; 75)

TABLE 4

AMPLITUDE OF P300 (MCV) IN ELDERLY WOMEN
OF THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA, ME (25; 75)

EEG channels	I группа (контрольная группа)	II группа	III группа
P4	8,3 (4,1; 11,2)	7,8 (5,5; 13,1)	8,9 (6,0; 11,7)
P3	8,2 (5,3; 11,3)	9,2 (6,4; 15,6)	9,6 (6,8; 13,5)
C4	9,1 (5,6; 11,4)	10,2 (6,6; 14,1)	9,3 (4,6; 13,1)
C3	8,5 (6,3; 10,1)	11,6 (6,6; 14,5)	9,9 (7,1; 14,4)
F4	6,2 (3,2; 8,4)	9,2 (5,9; 14,1)	7,9 (4,8; 12,8)
F3	6,4 (4,1; 8,3)	8,9 (5,3; 11,9)	7,9 (4,9; 11,8)
T4	5,6 (3,8; 7,7)	6,3 (4,2; 8,7)	6,9 (3,6; 8,9)
T3	5,4 (3,7; 7,7)	6,4 (4,9; 9,5)	6,5 (3,7; 9,7)
F8	4,2 (2,2; 8,0)	5,9 (3,8; 8,3)	5,8 (2,6; 8,8)
F7	4,0 (2,0; 6,5)	5,2 (3,4; 7,8)	4,5 (2,2; 7,8)

Топографическое распределение изменений ЛВ N2 наблюдалось в передневисочной области левого полушария, ЛВ P300 в центральных, височной и лобной областях слева. В дифференциации слуховых раздражителей решающая роль принадлежит височной коре [22]. Передние и задние области медиальной височной коры также вовлечены в механизмы эпизодической и семантической памяти [23]. К ключевым структурам принятия решений относят орбитофронтальную кору и височный полюс. Орбитофронтальная кора имеет кортико-кортикальные связи с другими фронтальными структурами, участвующими в принятии решений, включая переднюю поясную кору и дорсолатеральную префронтальную кору. Функция префронтальных областей связана с подкорковыми структурами, включая таламус, базальные ганглии и мозжечок. Поражение, затрагивающее любую часть сети, может привести к клинически значимому дефициту в принятии решений [24].

Получены положительные корреляционные связи САД и ДАД с ЛВ N2 и ЛВ P300, т.е. повышение САД и ДАД связаны с замедлением скорости первичного распознавания и классификации звукового стимула и принятия решения у пожилых женщин. В литературе большинство исследований показывают, что систолическое артериальное давление связано с более низкими когнитивными способностями [8]. Некоторые долгосрочные исследования показывали, что более высокое САД у пожилых людей коррелировало с более быстрым снижением когнитивных способностей и повышенным риском развития деменции [25]. В другом исследовании повышенное САД в среднем возрасте были связаны с деменцией через 25–30 лет [25, 26]. В нашем исследовании влияние оказывало и ДАД, возможно это связано с условиями Севера. В исследованиях показано, что у людей, живущих в условиях Севера, выявлено повышение вариабельности ДАД, повышение АД в дневные и ночные часы, более выраженное для ДАД [27].

Таким образом, у пожилых женщин 60–74 лет, проживающих на Европейском Севере, с контролируемой АГ не было различий с контрольной группой. У пожилых женщин с неконтролируемой АГ наблюдалось увеличение латентного времени N2 и P300, что свидетельствует об увеличении времени первичного опознания и дифференцировки сигнала, снижении скорости обработки информации, принятия решения. Увеличение как САД, так и ДАД отрицательно влияет на когнитивные функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты показали, что пожилые женщины в возрасте 60–74 лет с неконтролируемой АГ, где САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. имели снижение скорости опознания и дифференцировки звукового стимула и снижение скорости принятия решения. У пожилых женщин с контролируемой АГ с САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст. скорость

дифференцировки звукового стимула и принятия решения были сопоставимы с группой пожилых женщин без АГ. Как снижение сердечно-сосудистых осложнений, так и сохранение когнитивных функций у пожилых женщин наблюдалось при поддержании уровня АД: САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.

У исследования есть некоторые ограничения: поперечное исследование, небольшая выборка, пол. Мы постарались минимизировать потенциальные искажающие факторы, скорректировав показатели ИМТ и возраста. Однако, необходимо признать, что это является ограничением нашего исследования. Несмотря на то, что мы исключили лиц с неврологическими, эндокринными, психическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями, мы не можем исключить, что другие неучтенные факторы повлияли на наши результаты. Данное обстоятельство является ограничением.

Финансирование

Исследование выполнено по программе фундаментальных научно-исследовательских разработок Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лавёрова Уральского отделения РАН (№ 125022002730-2).

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Выражение признательности

Авторы выражают благодарность Кудрявцеву А.В. за помощь в организации сбора первичного материала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cheon EJ. Hypertension and cognitive dysfunction: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci.* 2023; 40(3): 225-232. doi: 10.12701/jyms.2022.00605
2. Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16(1): 208. doi: 10.1186/s12872-016-0386-0
3. Хаснулин В.И., Воевода М.И., Хаснулин П.В., Артамонова О.Г. Современный взгляд на проблему артериальной гипертензии в приполярных и арктических регионах. Обзор литературы. *Экология человека.* 2016; 3: 43–51. [Hasnulin VI, Voevoda MI, Hasnulin PV, Aramonova OG. Modern Approach to Arterial Hypertension in the Circumpolar and Arctic Regions. *Ekologiya cheloveka.* 2016; 3: 43-51. (In Russ.).]
4. Остроумова О.Д., Телкова С.С., Дзамихов К.К., Кочетков А.И., Баронов С.А. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения у пациентов пожилого и старческого возраста: основные подходы к ведению больных. *Фарматека.* 2024; 31(1): 52-61. [Ostroumova OD, Telkova SS, Dzamihov KK, Kochetkov AI, Baronov SA. Arterial hypertension and cognitive impairment in elderly and senile patients: basic

approaches to patient management. *Pharmateca*. 2024; 31(1): 52-61. (In Russ.)). doi: 10.18565/pharmateca

5. Sierra C. Hypertension and the Risk of Dementia. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 31: 7: 5. doi: 10.3389/fcvm.2020.00005

6. Федин А.И. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения. Взгляд невролога. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023; 123(11): 7–13. [Fedin AI. Arterial hypertension and cognitive impairment. Neurologist's view. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2023; 123(11): 713. (In Russ.)). doi: 10.17116/jnevro20231231117

7. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29(9): 6117. [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, et al. Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2024; 29(9): 6117. (In Russ.)). doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117

8. Sánchez-Nieto JM, Rivera-Sánchez UD, Mendoza-Núñez VM. Relationship between Arterial Hypertension with Cognitive Performance in Elderly. Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci*. 2021; 11(11): 1445. doi: 10.3390/brainsci11111445

9. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep*. 2017; 19(3): 24. doi: 10.1007/s11906-017-0724-3

10. Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, Alamgir L, Bond V, et al. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56(3): 501-509. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01592.x

11. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения. *Consilium Medicum*. 2011; 13(2): 98–106. [Zakharov VV. Neuropsychological tests. Necessity and possibility of application. *Consilium Medicum*. 2011; 13(2): 98–106. (In Russ.)).

12. Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Чацкая А.В., Ключкова О.И. Память, когнитивность и эндогенные вызванные потенциалы мозга: оценка нарушения когнитивных функций и объема оперативной памяти без психологического тестирования. *Успехи физиологических наук*. 2017; 48(1): 3-23. [Gnezditskiy VV, Korepina OS, Chatskaya AV, Klochkova OI. Memory, cognition and the endogenous evoked potentials of the brain: The estimation of the disturbance of cognitive functions and capacity of working memory without the psychological testing. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2017; 48(1): 3-23. (In Russ.)).

13. Gogiseti Y, Pathania M, Mittal S, Yadav P, Kharibam P, Kant R. Assessment of Cognition in Hypertensives and Normotensives: A Comparative P300 Study. *Cureus*. 2022; 14(8): e28397. doi: 10.7759/cureus.28397

14. Джос Ю.С., Калинина Л.П. Когнитивные вызванные потенциалы в нейрофизиологических исследованиях (обзор). *Журнал медико-биологических ис-*

следований. 2018; 6(3): 223-235. [Dzhos YuS, Kalinina LP. Cognitive event-related potentials in neurophysiology research (review) *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2018; 6(3): 223-235. (In Russ.)). doi: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.3.223

15. Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Горбунова Е.В., Макаров С.А., Аксенов Н.Н., Мусаева Н.З. и др. Контролируемая и неконтролируемая артериальная гипертензия: особенности моно- и комбинированной антигипертензивной терапии (по данным национального регистра артериальной гипертензии, 2019-2022 гг.). *Системные гипертензии*. 2024; 21(2): 17-24. [Aksenova AV, Oshchepkova EV, Gorbunova EV, Makarov SA, Aksenov NN, Musaeva NZ, et al. Controlled and uncontrolled arterial hypertension: features of mono- and combined antihypertensive therapy (according to the national registry of arterial hypertension, 2019-2022). *Sistemnyye gipertenzii*. 2024; 21(2): 17-24. (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-17-24>

16. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений). Иваново: ПресСто, 2011. [Gnezditskiy VV, Korepina OS. Atlas of Evoked Brain Potentials (a practical guide based on the analysis of specific clinical observations). Ivanovo: PresSto; 2011. (In Russ.)).

17. Гржибовский А.М. Анализ трёх и более независимых групп количественных данных. *Экология человека*. 2008; (3): 50–58. [Grjibovski AM. Analysis of three and more independent groups of quantitative data. *Ekologiya cheloveka*. 2008; (3): 50–58. (In Russ.)).

18. Cicconetti P, Ciotti V, Tafaro L, et al. Event related brain potentials in elderly patients with recently diagnosed isolated systolic hypertension. *Clin Neurophysiol*. 2007; 118(4): 824-832. doi: 10.1016/j.clinph.2006.11.001

19. Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией: взаимосвязь с уровнем и суточным профилем артериального давления и патогенетические механизмы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019; 15(2): 258-264. [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD. Cognitive impairment in patients with arterial hypertension: a relationship with the level and daily blood pressure profile and pathogenetic mechanisms. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2019; 15(2): 258-264. (In Russ.)). doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-258-264

20. Forte G, Casagrande M. Effects of Blood Pressure on Cognitive Performance in Aging: A Systematic Review. *Brain Sci*. 2020; 10(12): 919. doi: 10.3390/brainsci10120919

21. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. *Нервные болезни*. 2013; (3): 16-21. [Zakharov VV, Vahnina NV. Cognitive disorders in arterial hypertension. *Nervnye bolezni*. 2013; 3: 16-21. (In Russ.)).

22. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. СПб.: Питер. 624 с. [Luria AR. Higher cortical functions of man. 2008. St. Petersburg: Piter. 624 p. (In Russ.)).

23. Дерябина И.Н., Джос Ю.С. Характеристика когнитивных вызванных потенциалов у лиц пожилого возраста с нарушением когнитивных функций. *Успехи геронтологии*. 2017; 30(1): 103-108. [Deryabina IN, Jos YuS. Characteristics of cognitive evoked potentials in elderly people with impaired cognitive functions. *Uspekhi gerontologii*. 2017; 30(1): 103-108. (In Russ.)].
24. Rosenbloom MH, Schmahmann JD, Price BH. The functional neuroanatomy of decision-making. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012; 24(3): 266-277. doi: 10.1176/appi.neuropsych.11060139
25. Zúñiga Salazar G, Zúñiga D, Balasubramanian S, Mehmood KT, Al-Baldawi S. The Relation Between Arterial Hypertension and Cognitive Impairment: A Literature Review. *Cureus*. 2024; 16(1): e52782. doi: 10.7759/cureus.52782
26. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and mid-life risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51(3): 410-414. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51117.x
27. Запесочная И.Л., Автандилов А.Г., Верткина Н.В. Суточный профиль артериального давления у здоровых северян. *Клиническая медицина*. 2014; 3: 35-38. [Zapsochnaya IL, Avtandilov AG, Vertkina NV. Daily blood pressure profile in healthy Northerners. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 3: 35-38. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Кривоногова Ольга Вячеславовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник, ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН; e-mail: ja.olga1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7267-8836>

Кривоногова Елена Вячеславовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН; e-mail: elena200280@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2323-5246>

Поскотинова Лилия Владимировна – доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник, ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН; e-mail: liliya200572@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7537-0837>

Information about the authors

Olga V. Krivonogova – Cand. Sc. (Biol.), Researcher, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: ja.olga1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7267-8836>

Elena V. Krivonogova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Researcher, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: elena200280@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2323-5246>

Liliya V. Poskotinova – Dr. Sc. (Biol.), Cand. Sc. (Med.), Docent, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: liliya200572@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7537-0837>

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

**Маточкин В.В.^{1, 2, 3},
Белобородов В.А.²,
Белоногов А.В.^{1, 2, 3}**

¹ ГБУЗ Областной онкологический диспансер (664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664003, Иркутск, ул. Красного Восстания 1, Россия)

³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Маточкин Виталий Владимирович,
e-mail: mavital@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Нейроэндокринные опухоли являются редко встречающимися злокачественными новообразованиями. В последнее время наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта в целом и двенадцатиперстной кишки в частности.

Цель исследования. Проанализировать методы оперативного лечения у пациентов с нейроэндокринными опухолями двенадцатиперстной кишки в зависимости от стадии болезни.

Методы. Объектом исследования стали 35 больных с нейроэндокринными опухолями двенадцатиперстной кишки, которым было проведено обследование и лечение в Иркутском областном онкологическом диспансере за период с 2010 по 2022 гг. Из них было 17 (48,6 %) мужчин и 18 (51,4 %) женщин в возрасте от 33 до 81 лет, средний возраст составил 61,9 лет. Материалами для исследования были медицинские карты больных. Исследование включало изучение клинических, лабораторных показателей и инструментальных методов диагностики, протоколов оперативных вмешательств, результатов иммуногистохимического анализа.

Результаты. В результате исследования определено, что в 80 % случаев опухоли были расположены в луковице двенадцатиперстной кишки, а размеры образований не превышали 10 мм – 89,2 % случаев. По результатам обследования I стадия заболевания была установлена у 31 (88,6 %) пациента, II стадия – у 2 (5,7 %), III стадия – у 1 (2,8 %), IV стадия – у 1 (2,8 %). Наиболее часто проводились эндоскопические внутрипросветные операции, которые выполнены у 25 (71,4 %) больных при I стадии заболевания. Традиционные хирургические операции выполнены у 5 (14,3 %) пациентов с I, II и III стадией болезни. При IV стадии проводилось симптоматическое лечение.

Заключение. Установлено, что наиболее часто нейроэндокринные опухоли двенадцатиперстной кишки диагностировали на I стадии. В результате анализа исследования определено, что эндоскопические внутрипросветные вмешательства при ранней стадии заболевания позволяют успешно проводить малоинвазивное органосохраняющее лечение.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, двенадцатиперстная кишка, хирургия, эндоскопия

Статья поступила: 27.07.2025
Статья принята: 21.01.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Маточкин В. В., Белобородов В. А., Белоногов А. В. Оперативное лечение нейроэндокринных опухолей двенадцатиперстной кишки. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 155-162. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.14

SURGICAL TREATMENT OF NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE DUODENUM

**Matochkin V.V.^{1, 2, 3},
Beloborodov V.A.²,
Belonogov A.V.^{1, 2, 3}**

¹ Regional Oncology Dispensary (Frunze St. 32, Irkutsk 664035, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Krasnogo Vosstaniya St. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

³ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Yubileiny microdistrict, 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author:
Vitaliy V. Matochkin,
e-mail: mavital@bk.ru

RESUME

Background. Neuroendocrine tumors are rare malignant neoplasms. Recently, there has been a tendency towards an increase in the incidence of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract in general and the duodenum in particular.

The aim. To analyze the methods of surgical treatment in patients with neuroendocrine tumors of the duodenum depending on the stage of the disease.

Methods. The object of the study were 35 patients with neuroendocrine tumors of the duodenum who were examined and treated at the Irkutsk Regional Oncology Dispensary from 2010 to 2022. Of these, 17 (48.6 %) were men and 18 (51.4 %) were women aged 33 to 81 years, with an average age of 61.9 years. The materials for the study were the medical records of patients. The study included a study of clinical, laboratory parameters and instrumental diagnostic methods, protocols of surgical interventions, and the results of immunohistochemical analysis.

Results. The study determined that in 80 % of cases the tumors were located in the duodenal bulb, and the size of the formations did not exceed 10 mm – 89.2 % of cases. According to the examination results, stage I of the disease was established in 31 (88.6 %) patients, stage II – in 2 (5.7 %), stage III – in 1 (2.8 %), stage IV – in 1 (2.8 %). Endoscopic intraluminal operations were most often performed, which were performed in 25 (71.4 %) patients at stage I of the disease. Traditional surgeries were performed in 5 (14.3 %) patients with stages I, II and III of the disease. Symptomatic treatment was performed at stage IV.

Conclusion. It was established that neuroendocrine tumors of the duodenum were most often diagnosed at stage I. As a result of the study analysis, it was determined that endoscopic intraluminal interventions at an early stage of the disease allow for successful minimally invasive organ-preserving treatment.

Key words: neuroendocrine tumor, duodenum, surgery, endoscopy

Received: 27.07.2025
Accepted: 21.01.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Matochkin V.V., Beloborodov V.A., Belonogov A.V. Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the duodenum. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 155-162. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.14

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) двенадцатиперстной кишки (ДПК) являются редкими новообразованиями. Эти опухоли составляют 1–3 % всех первичных новообразований ДПК и 5–8 % всех НЭО желудочно-кишечного тракта [1, 2].

Ежегодный показатель заболеваемости в США для НЭО ДПК составляет 0,19 случая на 100 000 человек [3]. В России нет статистических данных по заболеваемости НЭО ДПК, что затрудняет анализ результатов лечения и выработку диагностического алгоритма [4]. В последнее время определяется тенденция к увеличению заболеваемости НЭО ДПК [5, 6]. Данный факт может быть связан с улучшением инструментальной и лабораторной диагностики, совершенствованием методов гистологического исследования. Это, в свою очередь, объясняет возрастающий интерес клиницистов к вопросам лечения данной патологии.

Большинство НЭО локализуются в луковице и нисходящей части ДПК. Как правило, эти опухоли характеризуются медленным ростом и клинически бессимптомным течением. Отсутствие симптомов на начальном этапе и поздняя диагностика несут риски регионарного и отдаленного метастазирования, что в конечном итоге может привести к ухудшению прогноза выживаемости. Дуоденальные НЭО могут быть функционирующими, т.е. секретировать биологические активные вещества, и ассоциироваться с наследственными синдромами.

Выбор метода лечения НЭО ДПК зависит от различных факторов, таких как размер образования, локализация, гистологический тип, стадия заболевания. Хирургическое вмешательство является основным методом лечения при распространенном опухолевом процессе [7, 8, 9]. Наряду с этим, при ранней стадии болезни возможно применение малоинвазивных эндоскопических технологий. При строгом соблюдении критериев отбора внутрипросветные вмешательства могут стать альтернативой традиционным хирургическим операциям.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать методы оперативного лечения у пациентов с нейроэндокринными опухолями двенадцатиперстной кишки в зависимости от стадии болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были проанализированы истории болезни 35 больных с НЭО ДПК, которым проведено обследование и лечение в Иркутском областном онкологическом диспансере за период с 2010 по 2022 гг. Из них было 17 (48,6 %) мужчин и 18 (51,4 %) женщин в возрасте от 33 до 81 лет, средний возраст составил 61,9 лет (табл. 1).

Обследование больных включало лабораторные и инструментальные методы. По данным эндоскопического исследования у 35 больных выявлены 37 образований (у 2 больных обнаружено по 2 образования). В 33 (89,2 %) случаях размеры образований не превышали 10 мм. Наиболее часто образования были расположены в луковице ДПК – в 28 (80 %) случаях. При эндоскопическом исследовании у всех больных выполняли мультифокальную биопсию. По данным патоморфологического исследования биопсийного и операционного материала нейроэндокринный тип опухоли установлен у 32 (91,4 %) из 35 больных. С уточняющей целью проводили иммуногистохимический анализ, который позволил во всех случаях подтвердить нейроэндокринную природу опухолей.

Определение стадии заболевания осуществляли в соответствии с классификацией TNM (8-е издание), которая учитывает распространённость первичной опухоли, а также наличие регионарного и отдалённого метастазирования [10]. После проведенного обследования I стадия заболевания была установлена у 31 (88,6 %) пациента, II стадия – у 2 (5,7 %), III стадия – у 1 (2,8 %), IV стадия – у 1 (2,8 %). Степень злокачественности опухоли устанавливали в соответствии с предложенной Всемирной организации здравоохранения классификации для НЭО ЖКТ, которая базируется на определении индекса митотической активности и индекса пролиферации Ki-67. Нейроэндокринная опухоль с низкой степенью злокачественности выявлена в 33 (94,3 %) случаях, нейроэндокринная карцинома

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

TABLE 1
PATIENTS' CHARACTERISTICS

Общее количество больных	35
Пол (мужчин / женщин)	17 (48,6%) / 18 (51,4%)
Возрастной диапазон	33–81
Средний возраст, лет	61,9
Локализация	
луковица	28 (80%)
нисходящий отдел	6 (17,1%)
нижняя горизонтальная часть	1 (2,9%)
Размер образований, (n=37)	
≤ 10 мм	30 (81,1%)
> 10 мм	7 (18,9%)
Стадия TNM	
I стадия	31 (88,6%)
II стадия	2 (5,7%)
III стадия	1 (2,8%)
IV стадия	1 (2,8%)
Гистологический тип опухоли	
НЭО G1	33 (94,3%)
Нейроэндокринная карцинома мелкоклеточная	2 (5,7%)

с высокой степенью злокачественности – в 2 (5,7 %) случаях.

Для создания базы данных использована программа MS Excel. Расчеты проводились с помощью программы статистической обработки "Statistica 10 for Windows".

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами были изучены характеристики оперативных вмешательств в группах больных по стадиям. В группе пациентов с I стадией болезни по данным эндоскопического исследования установлено, что одиночные образования обнаружены у 29 (93,5 %) больных, по два образования – у 2 (6,5 %) больных. Опухоли были расположены чаще в луковице ДПК – у 26 (83,9 %) пациентов, в верхней горизонтальной части образования выявлены у 2 (6,4 %) больных, в нисходящей части – у 3 (9,7 %). В 9 (29 %) случаях преобладал подслизистый характер роста опухоли. Гистологическое исследование биопсийного материала проведено у всех больных, морфологическая верификация опухоли подтвердилась во всех случаях. В группе больных с I стадией болезни наиболее часто проводили малоинвазивные эндоскопические вмешательства, выполнено 23 операции, из них эндоскопическая аргонплазменная коагуляция – у 10 больных, петлевая электрорезекция – у 11, резекция слизистой с подслизистой диссекцией – 3, электрокоагуляция – 1. Осложнения в виде перфорации стенки кишки после эндоскопических вмешательств возникли у 2 больных после петлевой резекции. В обоих случаях проводилось консервативное лечение, было выполнено клипирование места перфорации эндоклипсами. В кишку на 3–4 дня для энтерального питания заводили назоинтестинальный зонд, который извлекали после проведения контрольной компьютерной томографии брюшной полости и отсутствии осложнений. В 2 случаях после аргонплазменной коагуляции диагностирован местный рецидив. У первого больного рецидив выявлен через 12 месяцев после оперативного вмешательства, у второго – через 19 месяцев. В обоих случаях повторно проведена аргонплазменная коагуляция, в дальнейшем признаков местного рецидива не выявили. В 3 случаях проведены традиционные хирургические операции – дистальная резекция желудка с анастомозом по Бильрот-2. Осложнений хирургических операций не было. У 3 больных опухоли были удалены при проведении биопсии для гистологического исследования. Выполненные в последующем контрольные эндоскопические исследования показали отсутствие опухолевого роста. В результате проведения иммуногистохимического исследования во всех случаях установлена высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль с низкой степенью злокачественности (Grade 1).

Приводим клинический случай применения метода эндоскопической резекции слизистой для удаления НЭО ДПК.

Пациентка Б. 65 лет, проходила обследование в Иркутском областном онкологическом диспансере по поводу миомы матки. Жалоб со стороны органов желудочно-кишечного тракта не предъявляла. При выполнении гастродуоденоскопии на передней стенке луковицы ДПК обнаружено полушаровидное образование розовой окраски размерами до 1 см, взята биопсия (рис. 1).

По данным гистологического исследования биоптатов (протокол № 100758-9/13) в представленном материале фрагменты слизистой оболочки ДПК с наличием в строме тяжей из мономорфных опухолевых клеток с гиперхромными ядрами, развитой сетью сосудов. Заключение: морфологическая картина характерна для нейроэндокринной опухоли, grade 1. Проведено иммуногистохимическое исследование (протокол № 2447/13) с использованием панели антител к CK AE1/AE3, CK7, chromogranin A, synaptophysin, CD56 и Ki-67. Опухолевые клетки характеризуются следующим иммунофенотипом: CK AE1/AE3 + (слабо), CK7-, chromogranin A+, synaptophysin+, CD56- и Ki-67+ (около 1–2 %). Заключение: с учетом гистологической картины и клеточного иммунофенотипа опухоль ДПК классифицирована как нейроэндокринная опухоль, grade 1. Выполнена рентгеноскопия желудка и ДПК с барием, по данным исследования в верхней горизонтали ДПК определяется дефект наполнения до 1,0 см по передней стенке с бугристым, четким контуром. Проведена эндосонография: при сканировании в верхней горизонтали ДПК лоцируется полушаровидное образование размерами 8 x 4 мм, умеренно сниженной эхогенности, слабо неоднородной структуры, с четкими, ровными контурами, исходящее из подслизистого слоя. Мышечный слой под образованием не утолщен, обычной эхогенности и структуры, граница прослеживается. Заключение: образование стенки



РИС. 1.

Эндоскопия. Опухоль луковицы двенадцатиперстной кишки

FIG. 1.

Endophoto. Tumor of the duodenal bulb

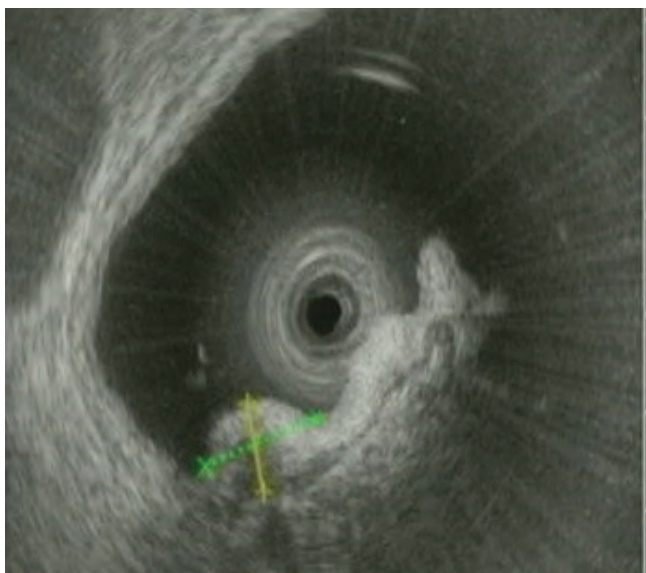


РИС. 2.

Эндосонографическое исследование кишечной стенки. Опухоль двенадцатиперстной кишки

FIG. 2.

Endosonographic examination of the intestinal wall. Tumor of the duodenum

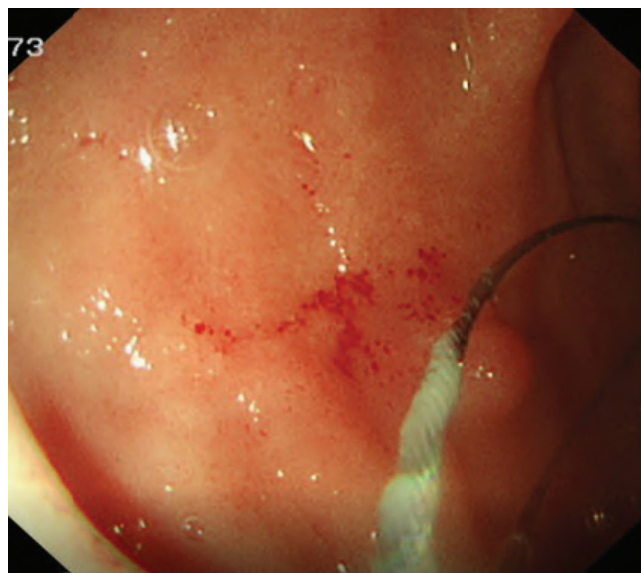


РИС. 3.

Эндофото. Этап удаления опухоли с помощью диатермической петли

FIG. 3.

Endophoto. Tumor removal using a diathermy loop

ДПК, исходящее из подслизистого слоя, без признаков инвазии в мышечный слой (рис. 2).

Проведён консилиум, на котором принято решение выполнить удаление опухоли ДПК эндоскопическим методом. 16.01.2014 г. проведена операция – эндоскопическая резекция слизистой ДПК: в верхней горизонтали ДПК на передней стенке визуализировано полушаровидное образование до 1 см. В подслизистый слой введен раствор для создания гидролифтинга. На образование накинута диатермическая петля (рис. 3). В режиме коагуляции и резания при мощности 40 Вт образование резецировано с образованием дефекта слизистой до 1 см в диаметре. Гемостаз устойчивый. После операции выполнена контрольная обзорная рентгенография органов брюшной полости, данных за перфорацию ДПК не выявлено.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана на 5 сутки после операции. По результатам патогистологического исследования операционного материала (протокол № 2 2226-7/14): образование ДПК размерами 0,8 x 0,8 x 0,8 см, покрытое слизистой оболочкой. На микропрепарате структуры нейроэндокринной опухоли, grade 1, рост в подслизистой основе. Удалено в пределах здоровых тканей (рис. 4).

Через три месяца после операции проведена контрольная гастродуоденоскопия: на передней стенке луковицы ДПК визуализирован белёсый рубец слизистой до 8 мм в диаметре (рис. 5).

Пациентка в настоящее время находится на диспансерном наблюдении, периодически проходит обследование, рецидива заболевания нет.

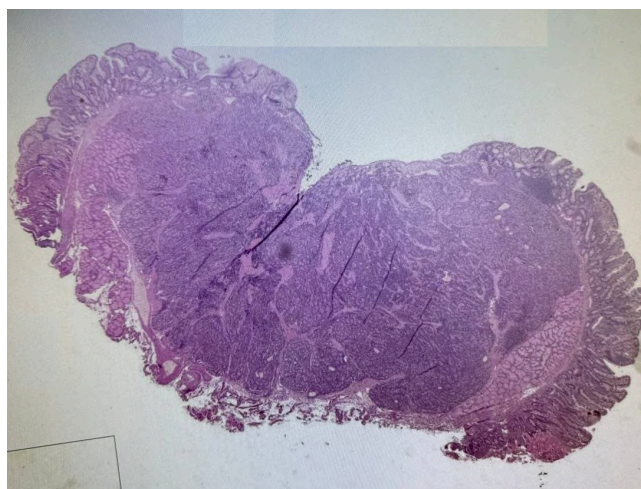


РИС. 4.

Гистологический препарат. Удалённая НЭО ДПК. Окраска гематоксилин-эозин.

FIG. 4.

Histological specimen. Resected duodenal NET. Hematoxylin and eosin staining.

В группе со II стадией было 2 больных. У женщины 74 лет была диагностирована в луковице ДПК опухоль размерами 1,5 см, которая по данным эндоскопической ультрасонографии локализовалась в подслизистом слое кишечной стенки, не исключался опухолевый рост в мышечный слой. Пациентке выполнена резекция двенадцатиперстной кишки, гастроэнтеростомия по Гаккеру, послеоперационный период протекал

без осложнений. По данным исследования операционного материала, опухоль была высокодифференцированной с низкой степенью злокачественности (G1). У второго пациента, мужчины 81 года, диагностирована в луковице ДПК опухоль размерами 1,5 см. Однако пациент отказался от оперативного вмешательства и получал симптоматическое лечение.

У пациентки 33 лет с III стадией новообразование размером 5 см находилось в области большого дуоденального сосочка. По данным гистологического исследования потенциал злокачественности был не ясен. Пациентке была выполнена операция гастропанкреатодуоденальная резекция с лимфаденэктомией. Послеоперационный период протекал без осложнений. Иммуногистохимическое исследование идентифицировало опухоль как нейроэндокринную карциному. Пациентке назначена химиотерапия аналогами соматостатина.

С IV стадией болезни была одна пациентка 49 лет, у которой при обследовании по данным компьютерной томографии брюшной полости выявлено локальное утолщение стенки ДПК и метастатическое поражение печени. Пациентке выполнена биопсия печени под ультразвуковым контролем. По результатам гистологического исследования биоптатов печени и иммунофенотипирования установлена нейроэндокринная карцинома. Пациентка получала паллиативную химиотерапию и симптоматическое лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

На выбор метода оперативного лечения НЭО ДПК влияют размеры, локализация опухоли, гистологический тип, степень злокачественности, стадия опухолевого процесса. Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям, а также рекомендациям Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society) основным методом радикального лечения следует рассматривать хирургическое вмешательство [4, 8]. Однако в случаях, когда размеры образования не превышают 10 мм, а опухоль, не функционирующая с низкой степенью злокачественности, возможно применение внутрипросветных эндоскопических вмешательств.

При анализе данных исследования установлено, что всего оперативные вмешательства выполнены у 30 (85,7 %) из 35 пациентов (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ЛЕЧЕНИЯ

Эндоскопические внутрипросветные операции	25 (71,4%)
Хирургические операции	5 (14,3%)
Удаление при биопсии	3 (8,6%)
Паллиативная химиотерапия и симптоматическое лечение	2 (5,7%)

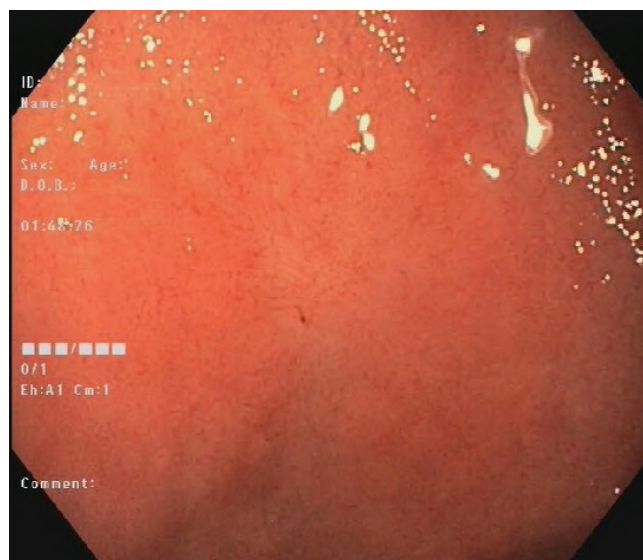


РИС. 5.

Эндофото, рубец слизистой двенадцатиперстной кишки через 3 месяца после операции

FIG. 5.

Endophoto, duodenal mucosal scar 3 months after surgery.

Наиболее часто проводились эндоскопические внутрипросветные операции, которые выполнены 25 (71,4 %) больным. Во всех случаях данные вмешательства проведены при I стадии заболевания. Традиционные хирургические операции выполнялись у 5 (14,3 %) пациентов с I, II и III стадиями болезни. Если применение хирургических операций при II и III стадиях считается стандартным, то в случае с I стадией заболевания использование таких вмешательств в настоящее время может быть спорным и менее оправданным при наличии возможности выполнения внутрипросветных эндоскопических методов лечения. Осложнения произошли у 2 (8 %) больных после выполнения эндоскопических вмешательств. В обоих случаях осложнения устранены консервативно эндоскопическим способом. Интересен факт удаления опухолей в 8,6 % случаях при выполнении биопсии. Это может объясняться небольшими размерами образования (до 3 мм) и ростом опухоли в пределах слизистой оболочки. Радикальность такого удаления носит сомнительный характер, тем не менее, последующие обследования не выявили продолженного роста опухоли. В таких случаях, возможно,

TABLE 2

DISTRIBUTION OF PATIENTS DEPENDING ON TREATMENT OPTION

выполнение биопсии в сочетании с коагуляцией может иметь больший эффект, однако необходимы дальнейшие исследования. Рецидив опухоли отмечен у 2 больных после эндоскопических операций. Пациентам повторно проведено лечение эндоскопическим методом, при последующем наблюдении признаков местного рецидива не было. Всем пациентам после эндоскопических методов лечения выполняли эзофагогастродуоденоскопию каждые 3 месяца в течение первого года, далее – каждые 6 месяцев в течение второго года, в последующем – ежегодно при отсутствии рецидива.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изучении данных исследования установлено, что наиболее часто НЭО ДПК диагностировали на I стадии. У всех пациентов этой группы были высокодифференцированные опухоли с низкой степенью злокачественности. Наиболее часто в этой группе выполняли эндоскопические методы лечения. Пациенты со II и III стадиями подверглись традиционным хирургическим вмешательствам. Пациентка с IV стадией была неоперабельна и проходила паллиативное лечение. В результате анализа исследования определено, что на ранней стадии заболевания эндоскопические вмешательства позволяют успешно выполнять малоинвазивное органосохраняющее лечение.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK, Kidd M. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 1464-1473. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01185.x
2. WHO. *Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and Neuroendocrine tumours.* Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. 2022, 5th ed. (8).
3. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in pa-

tients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 1335-1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589

4. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Нейроэндокринные опухоли». – 2025. – Текст: электронный. Рубрикатор клинических рекомендаций. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Neuroendocrine tumors”. – 2025. – Text: electronic. Rubricator of clinical recommendations. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/610_2. [date of access: June 06, 2025].

5. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018; 31(12): 1770-1786. doi: 10.1038/s41379-018-0110-y

6. Shah MH, Goldner WS, Benson AB, et al. Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021; 19(7): 839-868. doi: 10.6004/jnccn.2021.0032

7. Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В. и др. Нейроэндокринные неоплазии желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. *Злокачественные опухоли.* 2024; 14(3s2): 427–444. [Artamonova EV, Gorbunova VA, Delektorskaya VV, et al. Neuroendocrine neoplasia of the gastrointestinal tract and pancreas. RUSSCO Practical Recommendations, Part 1.1. *Malignant Tumors.* 2024; 14(3s2): 427-444. (In Russ.)].

8. Panzuto F, Ramage J, Pritchard DM, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1-G3. *J Neuroendocrinol.* 2023; 35: e13306. doi: 10.1111/jne.13306

9. Raphael MJ, Chan DL, Law C, Singh S. Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *CMAJ.* 2017; 189(10): E398-E404. doi: 10.1503/cmaj.160771

10. *TNM: Классификация злокачественных опухолей* / Под ред. Дж.Д. Брайерли и др.; пер. с англ. и научн. ред. Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. 2-е изд. на русском языке. – М.: Логосфера, 2018: 344 с. [TNM: *Classification of malignant tumors* / ed. by J.D. Brierly, et al.; translated from English and scientific ed. by EA Dubova, KA Pavlov. 2nd ed. – М.: Logosphere, 2018. – 344 p. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Маточкин Виталий Владимирович – кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист, хирург, ГБУЗ Иркутский областной онкологический диспансер; ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ассистент кафедры хирургии, сердечно-сосудистой хирургии и клинической ангиологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; e-mail: mavital@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0005-5473-7352>

Белобородов Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: bva555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

Белоногов Александр Викторович – доктор медицинских наук, врач-эндоскопист, онколог, ГБУЗ Иркутский областной онкологический диспансер заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; доцент кафедры хирургии, сердечно-сосудистой хирургии и клинической ангиологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; e-mail: belonogov1962@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5163-8408>

Information about the authors

Vitaliy V. Matochkin – Cand. Sc (Med), endoscopist, surgeon, Irkutsk Regional Oncological Dispensary; Assistant Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Teaching Assistant of the Department of Surgery, Cardiovascular Surgery and Clinical Angiology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: mavital@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0005-5473-7352>

Vladimir A. Beloborodov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: bva555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

Alexander V. Belonogov – Dr. Sc. (Med.), endoscopist, oncologist, Irkutsk Regional Oncological Dispensary; Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Associate Professor at the Department of Surgery, Cardiovascular Surgery and Clinical Angiology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: belonogov1962@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5163-8408>

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ИДЕНТИЧНОСТИ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНО ОДАРЕННОГО И АКАДЕМИЧЕСКИ УСПЕШНОГО РЕБЕНКА В СОВРЕМЕННОЙ ШКОЛЕ

Кузьмин М.Ю.,
Тюменцева Д.П.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Кузьмин Михаил Юрьевич,
e-mail: mirroy@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение развития идентичности у младших школьников и подростков с различным уровнем интеллектуальной одаренности и академической успешности, а также социальных факторов, определяющих особенности этой динамики.

Материалы и методы. Анализировались результаты 293 испытуемых – учащихся школ в период с 2018 по 2023 гг. Уровень интеллектуальной одаренности определялся при помощи методик Цветные и Прогрессивные матрицы Равена, теста креативности Торренса, среднего балла успеваемости. Уровень развития идентичности – при помощи методик «Двадцать утверждений», Семантический дифференциал, СЭИ-тест, «ОКИ». Использовались критерии корреляции Спирмена, U-критерий Манна – Уитни, критерий Вилкоксона, критерий χ^2 и ϕ – критерий.

Результаты. У младших школьников при выраженном интеллекте самооценка возрастает, при более умеренной его выраженности – снижается. У подростков же нет такой же связи. У младших школьников с выраженной интеллектуальной одаренностью больше доля Учебного компонента и меньше – Личностного, а у школьников с другим уровнем одаренности – наоборот; различия так же связаны с Деятельностным, Групповым и Поло-ролевым компонентами. Установлено, что у интеллектуально одаренных детей идентичность более лабильна. Так же кризис идентичности у интеллектуально одаренных подростков не является менее выраженным, чем у их сверстников, однако затрагивает другие стороны.

Заключение. Подтверждено, что одаренные младшие школьники делают свою успешность в школе частью своей идентичности, что выражается в росте Учебного и Группового компонентов. Менее одаренные учащиеся находят другие референтные группы для идентификации. Кризис идентичности у интеллектуально одаренных подростков достаточно выражен. Однако выраженность кризисных явлений, наоборот, можно рассматривать и как позитивный аспект, который приводит к более продуктивной, согласованной идентичности.

Ключевые слова: идентичность, интеллектуальная одаренность, развитие идентичности, младшие школьники, подростки

Статья поступила: 10.06.2025
Статья принята: 09.02.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Кузьмин М.Ю., Тюменцева Д.П. Особенности развития идентичности интеллектуально одаренного и академически успешного ребенка в современной школе. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 163-174. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.15

FEATURES OF IDENTITY DEVELOPMENT OF INTELLECTUALLY GIFTED AND ACADEMIC SUCCESSFUL CHILD IN MODERN SCHOOL

**Kuzmin M.Yu.,
Tyumentseva D.P.**

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazev, str., 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Mikhail Yu. Kuzmin,
e-mail: mirroy@mail.ru

RESUME

The aim. To examine how identity develops in primary school students and adolescents with different levels of intellectual giftedness and academic success, and what social factors determine the features of this dynamics.

Materials and methods. The results of examining of 293 subjects – school students from 2018 to 2023 were analyzed. The level of intellectual giftedness was determined using the Raven's Colored and Progressive Matrices methods, the Torrance Creativity Test, and the average score. The level of identity development was determined using the Twenty Statements, Semantic Differential, SEI test, and OKI methods. The Spearman correlation criterion, the Mann–Whitney U-test, the Wilcoxon criterion, the χ^2 criterion, and the ϕ criterion were used.

Results. In younger schoolchildren with pronounced intelligence, self-esteem increases, while in those with a more moderate level of intelligence, it decreases. There is no such connection in adolescents. In junior schoolchildren with pronounced intellectual giftedness, the share of the Educational component is higher and the share of the Personal component is lower, while in schoolchildren with another level of giftedness, the opposite is true; the differences are also associated with the Activity, Group, and Gender-Role components. It has been established that the identity of intellectually gifted children is more labile. Also, the identity crisis in intellectually gifted adolescents is no less pronounced than in their peers, but affects other aspects.

Conclusion. It has been confirmed that gifted primary school students make their success at school a part of their identity, which is expressed in the growth of the Academic and Group components of their identity. Less gifted students find other reference groups for identification. The identity crisis in intellectually gifted adolescents is quite pronounced. However, the severity of crisis phenomena, on the contrary, can be considered as a positive aspect that leads to a more productive, coordinated identity.

Key words: identity, intellectual giftedness, identity development, junior schoolchildren, teenagers

Received: 10.06.2025
Accepted: 09.02.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Kuzmin M.Yu., Tyumentseva D.P. Features of identity development of intellectually gifted and academic successful child in modern school. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 163-174. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.15

ВВЕДЕНИЕ

Интеллектуальная одаренность школьников – сложная междисциплинарная проблема. До конца не изучены как содержание интеллектуальной одаренности [1, 2], так и проблема предпосылок [3-6] и условий [7, 8], ее развития, мер поддержки одаренных школьников [9]. Выделяются различные факторы, ассоциированные с интеллектуальной одаренностью: психологические склонности [10], соматические заболевания [4] семейная ситуация [9], этническое, гендерное [11] происхождение, социально-демографические факторы [12], пищевые привычки [13].

Одним из феноменов, связанных с интеллектуальной одаренностью, является идентичность школьника. Однако характер этой связи в современной психологии и педагогики до конца не установлен. С одной стороны, по данным J. Jaramillo [14], F.C. Worrell [12], идентичность, в сочетании с другими факторами, может опосредовать развитие интеллектуальной одаренности. Это происходит за счет того, что школьники со сформированной идентичностью предпринимают больше усилий для освоения новых знаний.

С другой стороны, интеллектуальная одаренность так же определяет идентичность. Как справедливо отмечается (например, Е.С. Романовой [15], Д.Э. Синюк [16]), само по себе сознание своей интеллектуальной одаренности школьником определяет его идентичность. Однако и интеллектуально одаренные школьники имеют больше возможностей – прежде всего, когнитивных – для освоения новых идентичностей [17, 18], и, наоборот, учащиеся с интеллектуальной недостаточностью не способны к этому [19].

В этой связи можно предположить, что интеллектуально одаренные школьники будут обладать более продуктивными статусами идентичности и, в целом, выше оценивать себя. Действительно, на преимущества в развитии идентичности у интеллектуально одаренных подростков указывал, например, Д.Э. Синюк [16], а про «бедность» идентичности при интеллектуальной недостаточности писали С. Maïano et. al. [19].

Однако как отмечает, Романова Е.С. [15], одаренность может быть и препятствием в развитии идентичности. Зачастую одаренный подросток живет и чувствует не так, как остальные люди, часто видит мир по-другому, что приводит к непониманию со стороны окружающих и искажает идентичность. По М.М. Solobutina [20], одаренные дети оказываются более чувствительны и ранимы. И, осознавая свою «инаковость», они даже могут пытаться «маскировать» свою одаренность, чтобы быть более социально приемлемыми. Как указывают Trần Н.Т., Hoàng Н.Т., чрезмерное внимание к экзаменам снижает сложность опыта обучения таких детей и ограничивает развитие их личности. Обратной стороной одаренности оказывается то, что такие дети затмевают сверстников на академической лестнице, испытывают стресс из-за того, что они находятся «на вершине» [21].

Причины такой противоречивой связи интеллектуальной одаренности и идентичности видят

во влиянии других видов одаренности (например, спортивной идентичности и академической успешности [22], а в работах K. Litster и соавт. [23] – в социальных факторах. Так, в работах K.H. Collins и J.J. Roberson [11] показано, что одаренность в некоторых областях (например, в STEM – Science, technology, engineering, and mathematics – науке, технологии, инженерии и математике) во многом обусловлена тем, насколько данный человек убежден в своих способностях, насколько у него развита соответствующая идентичность – «я – талантливый ученый». Однако зачастую это бывает затруднительно сделать из-за гендерных, расовых предрассудков и особенностей происхождения. В своих межэтнических исследованиях F.C. Worrell, J. Jaramillo так же обнаружили, что этническая идентичность в ряде случаев может быть отрицательным предиктором академической успеваемости [12, 14]. По данным Amy K Graefe [24], идентичность и одаренность ассоциированы через социальные связи с учителями, сверстниками и учебной деятельностью, которые поддерживаются учащимися. Для одаренных учеников в этом исследовании казалось, что «связи» были зонтиком, под которым происходили мотивация и расширение прав и возможностей. И наоборот, если эти связи дисфункциональны, характер связи идентичности и одаренности оказывается иным.

Fabio Andres A. Parra Martinez так же показывает, что медиатором связи одаренности и идентичности может быть учитель [25].

Получается, что характер связи интеллектуальной одаренности и идентичности оказывается противоречивым и, очевидно, зависит от каких-то внешних факторов. В данном исследовании мы решили изучить, как развивается идентичность у младших школьников и подростков с различным уровнем интеллектуальной одаренности и какие социальные факторы определяют особенности этой динамики. Такой подход, в частности, предлагается Zuo W.G. и Cramond B. [26].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

База и выборка исследования. Исследование проводилось в период с 2018 по 2023 на базах МАОУ Центр образования № 47 г. Иркутска и Максимовская СОШ Иркутского р-на Иркутской области. Социально-демографические особенности выборки и выраженность показателей одаренности представлены в таблице 1.

Методы исследования. При изучении особенностей идентичности интеллектуально одаренного школьника одной из основных проблем оказываются критерии, позволяющие установить уровень одаренности [27-29]. Предлагается изучать ее при помощи коэффициента интеллекта IQ, как сочетание интеллекта, креативности и мотивационно-личностных особенностей, участие в профильных конкурсах или сочетание данных критериев [10]. В других исследованиях, наоборот, показывают, что интеллектуальная

одаренность не всегда сопровождается высоким уровнем академической успеваемости [28].

В данном исследовании мы использовали модель интеллектуальной одаренности Дж. Рензулли, где последняя описывается как взаимосвязь двух когнитивных качеств (высокий интеллект и креативность) и внутренней мотивации (task commitment) [30]. Для изучения интеллекта в младшем школьном возрасте использовалась методика Цветные прогрессивные матрицы, в подростковом возрасте – Прогрессивные матрицы Равена [29]. Для изучения креативности у младших школьников и подростков использовался краткий тест креативности Торренса [31]. Для оценки мотивации использовался показатель академической

успешности: в начале исследования при оценке среднего балла была выделена группа учащихся, обучавшихся только на «отлично» («отличники»), преимущественно на «хорошо» («хорошисты» и преимущественно на «удовлетворительно» («троечники»). Академическая успеваемость, наряду с уровнем интеллектуальной одаренности, так же служила критерием разделения учащихся на различные группы для изучения идентичности. На основании ряда рекомендаций (например, [32]), мы считали интеллектуально одаренным ребенка, демонстрирующим высокие результаты, по крайней мере, по двум из трех показателей – интеллектуальная одаренность, академическая успешность и креативность. Схожий подход реализовывали Fernández E et al.

ТАБЛИЦА 1

СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРКИ

TABLE 1

SOCIO-DEMOGRAPHIC AND INTELLECTUAL CHARACTERISTICS OF THE SAMPLE

Показатели	Младшие школьники			Подростки		
	Первый год (n=173)	Второй год (n=164)	Третий год (n=150)	Первый год (n=120)	Второй год (n=120)	Третий год (n=116)
Возраст (mean±SD)	9,4±0,8	10,6±0,82	11,4±0,8	13,6±1,1	14,7±1,05	15,6±1,1
Академическая успеваемость						
Отлично	16 (9,25%)	14 (8,54%)	13 (8,67%)	7 (5,83%)	7 (5,83%)	7 (6,03%)
Хорошо	108 (62,43%)	103 (62,8%)	97 (64,67%)	42 (35%)	41 (34,17%)	39 (33,62%)
Удовлетворительно	49 (28,32%)	47 (28,66%)	40 (26,67%)	71 (59,17%)	72 (60%)	70 (60,34%)
Уровень интеллекта						
Высокий	79 (45,66%)	75 (45,73%)	73 (48,66%)	19 (15,83%)	19 (15,83%)	18 (15,52%)
Выше среднего	73 (42,2%)	70 (42,68%)	67 (44,66%)	38 (31,67%)	38 (31,67%)	36 (31,03%)
Средний	21 (12,14%)	19 (11,59%)	10 (6,66%)	63 (52,5%)	63 (52,5%)	62 (53,45%)
Уровень креативности						
Норма (40-60 стандартных баллов)	163 (94,21%)	154 (93,9%)	142 (94,66%)	109 (90,83%)	109 (90,83%)	105 (90,51%)
Несколько выше нормы (61-61 стандартных баллов)	10 (5,78%)	10 (6,09%)	8 (5,33%)	11 (9,16%)	11 (9,16%)	11 (9,48%)
Качественный анализ семьи						
Благополучная	160 (92,49%)	155 (94,51%)	145 (96,66%)	107 (89,17%)	107 (89,17%)	103 (88,79%)
Неблагополучная	13 (7,51%)	9 (5,49%)	5 (3,34%)	13 (10,83%)	13 (10,83%)	13 (11,2%)
Социальная характеристика учащихся						
Воспитываются родителями	164 (94,8%)	155 (94,51%)	145 (96,66%)	113 (94,17%)	113 (94,17%)	110 (94,82%)
Опекаемые	9 (5,20%)	9 (5,49%)	5 (3,34%)	7 (5,83%)	7 (5,83%)	6 (5,17%)
Уровень образования родителей						
Высший	121 (69,94%)	118 (71,95%)	115 (76,67%)	90 (75%)	90 (75%)	90 (77,58%)
Средне-специальный / неоконченный высший	34 (19,65%)	30 (18,29%)	25 (16,67%)	15 (12,5%)	15 (12,5%)	13 (11,2%)
Средний	18 (10,4%)	16 (9,76%)	10 (6,67%)	15 (12,5%)	15 (12,5%)	13 (11,2%)
Социально-бытовые условия						
Отдельная квартира/ собственный дом	156 (90,17%)	150 (91,46%)	143 (95,33%)	110 (91,67%)	110 (91,67%)	108 (93,1%)
Снимают квартиру	10 (5,78%)	7 (4,27%)	4 (2,67%)	4 (3,33%)	4 (3,33%)	3 (2,58%)
Живут в общежитии	7 (4,05%)	7 (4,27%)	3 (2%)	6 (5%)	6 (5%)	5 (4,31%)
Участие в жизни школы						
Участвуют в школьной жизни	62 (35,84%)	60 (36,59%)	70 (46,66%)	48 (40%)	48 (40%)	47 (40,52%)
Не участвуют в школьной жизни	111 (64,16%)	104 (63,41%)	80 (53,34%)	72 (60%)	72 (60%)	69 (59,48%)

[33]. Таким образом, мы выделили группу интеллектуально одаренных детей и подростков. Среди младших школьников таковых оказалось 17 человек, среди подростков – 9. Для сравнения с ней использовалась группа детей с не столь выраженной интеллектуальной одаренностью.

Для изучения идентичности мы использовали методику «Двадцать утверждений» М. Куна и Т. МакПартленда [34], для изучения самооценки – «Семантический дифференциал» Ч. Осгуда (версия из 25 шкал) [35]. Для изучения кризиса идентичности у подростков использовались методики СЭИ-тест Е.Л. Солдатовой [36], и «Опросник кризисной идентичности» [37].

Отдельно отметим, что данный набор методик в том или ином виде используется для изучения как идентичности в целом, так и идентичности одаренных детей и подростков. Так, модификацию методик «Двадцать утверждений» и «Семантический дифференциал» используют М.М. Solobutina [20]. Для изучения личностной идентичности семантический дифференциал используют Осин Р.В. [35], а профессиональной – Карымова О.С. [38]. В рамках данной работы мы опирались на периодизацию возрастного развития Элькони-на Д.Б. [39].

Обработка полученных данных проводилась в программе IBM SPSS 21.0 с использованием критериев корреляции Спирмена, U-критерия Манна – Уитни, критерия Вилкоксона, критерия χ^2 и ϕ – критерия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности идентичности интеллектуально одаренных младших школьников и подростков

На первом этапе мы проанализировали, как различаются компоненты идентичности, а так же их динамика у младших школьников и подростков в зависимости от выраженности одаренности. При помощи методики Семантический дифференциал мы установили следующее (табл. 2).

Оказалось, что у интеллектуально одаренных младших школьников на протяжении всех лет фактор Оценки не меняется, однако повышается у учащихся с невыраженной интеллектуальной одаренностью, прежде всего, к 11–12-ти годам. Таким образом, можно сказать, что фактор Оценка у интеллектуально одаренных школьников более устойчив, нежели у учащихся с другими типами одаренности.

ТАБЛИЦА 2

ОСОБЕННОСТИ ИДЕНТИЧНОСТИ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ И ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ОДАРЕННОСТИ (МЕТОДИКА СЕМАНТИЧЕСКИЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛ)

TABLE 2

PECULIARITIES OF IDENTITY OF PRIMARY SCHOOL STUDENTS AND ADOLESCENTS DEPENDING ON THE SEVERITY OF INTELLECTUAL GIFTEDNESS (SEMANTIC DIFFERENTIAL METHOD)

Шкалы	Уровни одаренности	Младшие школьники				Подростки			
		Первый срез	Второй срез	Третий срез	$\chi^2\phi p$	Первый срез	Второй срез	Третий срез	$\chi^2\phi p$
		Me (R)	Me (R)	Me (R)		Me (R)	Me (R)	Me (R)	
Оценка	Выражена	53 (2)	52 (2)	53 (3)	2,24 (0,25)	48 (4)	49 (2)	45,5 (5)	9,16 (0,01)
	Не выражена	44,5 (8,5)	43,5 (8,5)	47 (8,5)	6,22 (0,05)	45 (8,5)	44,5 (7)	41,5 (7,5)	6,91 (0,04)
U (p-уровень)		422 (0,04)	405 (0,03)	398 (0,04)		181 (0,03)	176 (0,02)	218 (0,06)	
Активность	Выражена	21,25 (4)	22 (3)	25 (3,5)	5,12 (0,1)	19 (2)	22 (6)	27,5 (7)	9,44 (0,01)
	Не выражена	21 (5,5)	22,5 (5)	24,5 (6)	2,44 (0,24)	21,5 (5)	21,75 (4)	25 (5)	6,89 (0,04)
U (p-уровень)		821 (0,58)	1023 (0,89)	999 (0,83)		331 (0,45)	339 (0,47)	325 (0,46)	
Упорядоченность	Выражена	9,5 (0,5)	10 (2)	9,5 (2)	1,45 (0,5)	11 (1,5)	10 (3)	10 (3)	1,24 (0,6)
	Не выражена	9,5 (3,5)	10,5 (4,5)	7,5 (4,5)	2,31 (0,3)	10,5 (3)	10,5 (3,5)	8 (4)	2,99 (0,2)
U (p-уровень)		1047 (0,93)	792 (0,55)	594 (0,22)		257 (0,24)	489 (0,62)	248 (0,24)	
Сложность	Выражена	3 (1)	2 (1)	3 (2)	1,21 (0,55)	4 (1)	3,5 (1)	5 (3)	2,41 (0,3)
	Не выражена	3,5 (3)	3 (2)	3,5 (3)	0,95 (0,65)	4,5 (3)	3,5 (2)	5 (2,5)	1,21 (0,55)
U (p-уровень)		867 (0,69)	1050 (0,89)	961 (0,84)		285 (0,30)	299 (0,35)	550 (0,89)	
Сила	Выражена	14,5 (2)	14 (1,5)	13 (2)	1,45 (0,5)	14 (5)	14 (4)	12 (5)	1,56 (0,5)
	Не выражена	13 (3)	12 (3,5)	13 (3)	1,19 (0,55)	12,5 (2,5)	12,5 (2)	13 (3,5)	1,24 (0,55)
U (p-уровень)		907 (0,72)	795 (0,55)	887 (0,79)		333 (0,47)	305 (0,37)	384 (0,69)	

Кроме того, именно по показателю Оценка интеллектуально одаренные школьники год за годом превосходят школьников с другим типом одаренности.

У подростков 13–14 лет различия в зависимости от уровня интеллектуальной одаренности также приходятся на фактор Оценка ($U = 181, p = 0,03$): более одаренные обучающиеся выше оценивают себя по этому показателю. Однако динамика отлична, нежели у младших школьников. Фактор Оценка снижается, а фактор Активность возрастает у подростков к 15–16 годам. Эта тенденция присуща всем подросткам вне зависимости от уровня интеллектуальной одаренности, однако более характерна для фактора Оценка: к 15–16 годам уже нет значимого различия по этому фактору между подростками с различной выраженностью интеллектуальной одаренности.

В целом, можно сделать вывод, что в случае высокой выраженности интеллектуальной одаренности младшие школьники склонны оценивать себя выше, чем их сверстники с более низкими показателями. При этом и динамика самооценки у младших школьников зависит от интеллектуальной одаренности: при выраженном уровне самооценка возрастает, при более умеренной его выраженности – снижается. У подростков же нет такой четкой связи между показателями интеллектуальной одаренности и самооценки. Равно и динамика самооценки при высоком уровне интеллекта и успеваемости оказывается более стабильной.

Однако, и в случае с младшими школьниками, и в случае с подростками можно выделить период, во многом меняющий направление факторов. У младших школьников это переход в 5-й класс и, фактически, на новый для себя возрастной этап – младший подростковый возраст. У подростков это обучение в 9-м классе.

В этот период мы фиксируем значимое снижение одних факторов и рост других, хотя, в целом, соотношение показателей в зависимости от уровня интеллекта и среднего балла не меняется.

На втором этапе мы анализировали структуру идентичности младших школьников в зависимости от уровня интеллектуальной одаренности (табл. 3).

Можно проследить определенную дифференциацию в распределении компонентов идентичности у младших школьников с разным уровнем интеллектуальной одаренности. Закономерно, что у школьников с высоким уровнем выраженности последней больше выражен Учебный компонент, а у школьников с другой степенью ее выраженности – Личностный. Однако в дальнейшем изменчивость идентичности возрастает: при высоком уровне одаренности Учебный компонент, стабильный в начальной школе, при переходе в среднюю снижается ($\varphi = 5,183, p < 0,01$), равно как и падает выраженность Поло-ролевого компонента ($\varphi = 3,34, p < 0,01$); возрастает доля Коммуникативной ($\varphi = 2,326, p < 0,05$) и Личностной ($\varphi = 1,654, p < 0,05$) идентичности. Наоборот, у ребят с менее выраженной интеллектуальной одаренностью динамика структуры идентичности менее выражена: возрастает доля Деятельностного компонента ($\varphi = 2,415, p < 0,05$). Для нас важно, что в случае с высоким уровнем интеллектуальной одаренности, изменчивость идентичности оказывается более высокой, чем в случае менее выраженной.

Структура и динамика идентичности подростков с различным уровнем интеллектуальной одаренности

На третьем этапе мы анализировали структуру идентичности подростков в зависимости от их интеллектуальной одаренности (табл. 4).

ТАБЛИЦА 3

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ИДЕНТИЧНОСТИ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ОДАРЕННОСТИ

TABLE 3

FEATURES OF THE DYNAMICS OF IDENTITY OF PRIMARY SCHOOL STUDENTS DEPENDING ON THE LEVEL OF INTELLECTUALLY GIFTED

Уровень одаренности/ Компоненты идентичности	Первый срез			Второй срез			Третий срез		
	Выражена	Не выражена	χ^2	Выражена	Не выражена	χ^2	Выражена	Не выражена	χ^2
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Полоролевой	41 (23,7%)	198 (12,21%)	15,4**	15 (9,74%)	149 (9,03%)	0,17	24 (9,76%)	229 (10,37%)	0,146
Учебный	30 (16,85%)	239 (14,73%)	2,412	32 (20,78%)	268 (16,24%)	5,44*	42 (17,07%)	315 (14,26%)	5,236*
Семейный	7 (4,05%)	75 (4,62%)	0,053	4 (2,31%)	79 (4,79%)	1,39	12 (4,88%)	90 (4,07%)	1,563
Этнический	1 (0,58%)	5 (0,31%)	0,498	1 (0,58%)	5 (0,3%)	0,782	1 (0,41)	5 (0,23%)	0,871
Личностный	52 (30,06%)	918 (56,6%)	47,3**	44 (25,43%)	893 (54,12%)	32,79**	90 (36,59%)	1130 (51,15%)	56,91**
Коммуникативный	3 (1,73%)	61 (3,76%)	1,45	3 (1,73%)	70 (4,24%)	5,630*	16 (6,5%)	138 (6,25%)	3,929
Деятельностный	19 (10,98%)	40 (2,47%)	31,54**	27 (15,61%)	94 (5,7%)	9,043**	28 (11,38%)	133 (6,02%)	11,603**
Перспективный	2 (1,16%)	1 (0,06%)	5,42*	2 (1,16%)	1 (0,06%)	5,39*	0 (0%)	4 (0,18%)	0,446
Групповой	19 (10,98%)	66 (4,07%)	14,12**	22 (12,72%)	72 (4,36%)	18,51*	30 (12,2%)	143 (6,47%)	10,577**
Экзистенциальный	4 (2,31%)	19 (1,17%)	0,74	4 (2,31%)	19 (1,15%)	0,74	3 (1,22%)	22 (1%)	0,152

Примечания: * – значимость на уровне 0,05; ** – значимость на уровне 0,01.

Определенная эволюция происходит и в различиях в структуре идентичности у подростков с разным уровнем интеллектуальной одаренности. Если в 13–14 лет основные различия у обучающихся с выраженной и менее выраженной одаренностью приходятся на Учебный, Семейный, Этнический, Личностный и Групповой компоненты, то к 15–16 годам – на Деятельностный, Семейный и Экзистенциальный компоненты. К 14–15 годам происходит постепенный рост идентичности с малыми группами у подростков с меньшей выраженностью интеллектуальной одаренности ($\varphi = 4,14$, $p = 0,01$), а вот доля Личностного компонента у них снижается ($\varphi = 3,14$, $p = 0,01$). Наоборот, к 15–16 годам у подростков с высоким уровнем интеллектуальной одаренности уменьшается доля Семейного компонента, возрастает доля Личностного ($\varphi = 2,712$, $p = 0,05$). Таким образом, можно говорить о «перераспределении» в структуре идентичности в зависимости от уровня интеллектуальной одаренности и возраста: при менее выраженном ее уровне учащиеся от вопроса поиска себя в начале подросткового возраста переходят к определению себя в учебном и профессиональном плане к его концу, то при выраженной одаренности учащиеся, наоборот, начинают больше интересоваться вопросами отношений с миром, нежели учебой.

Промежуточные результаты и обсуждение

В целом, можно заключить следующее:

- и у младших школьников, и у подростков с высоким уровнем интеллектуальной одаренности по сравнению со сверстниками устойчиво выше уровень оценки себя (измеренный при помощи методики Семантический дифференциал).

- существует специфика структуры идентичности и ее динамики у младших школьников и подростков с различным уровнем интеллектуальной одаренности. С одной стороны, у младших школьников 9–10 лет с выраженной интеллектуальной одаренностью больше доля Учебного компонента и меньше – Личностного, а у школьников с другим уровнем одаренности – наоборот; различия так же связаны с Деятельностным, Групповым и Поло-ролевым компонентами. С другой стороны, оказалось, что идентичность младших школьников с высоким уровнем интеллектуальной одаренности более лабильная и изменяется вслед за изменениями их социального статуса (перехода в среднюю школу); у младших школьников с меньшим уровнем одаренности идентичность сравнительно ригидная. У подростков с различным уровнем одаренности различия приходятся так же на Учебный, Личностный и Групповой компоненты. Однако в будущем это соотношение меняется.

Обнаруженные факты частично пересекаются с выводами F.C. Worrell [12] и J. Jaramillo [14]: одаренные школьники не только являются более академически успешными, но и делают свою успешность в школе частью своей идентичности, что выражается в росте Учебного и Группового компонентов их идентичности. Менее одаренные учащиеся находят другие референтные группы для идентификации [12, 14]. Однако связь

между одаренностью и социально-демографическими факторами касается в большей степени бытовых условий. Наконец, мы не обнаружили выраженного негативного отношения к Учебному компоненту идентичности даже в случае низкой одаренности.

Как и в исследовании М.М. Солобутиной [20], оказалось, что интеллектуально одаренные дети имеют более позитивную идентичность. Впрочем, отметим, что в данном исследовании речь шла про более старших учащихся – 16–18 лет. Об удовлетворенности своей идентичностью заявляли более одаренные дети и в исследовании А.А. Гудзовской [17].

Вместе с тем, ряд выявленных особенностей идентичности не объясняется в приведенных выше исследованиях. Так, заслуживает внимания то обстоятельство, что у младших школьников, у которых интеллектуальная одаренность не выражена, идентичность более ригидна, а ее компоненты, предположительно, в меньшей степени обеспечивают приспособительную функцию.

Можем ли мы предполагать таким образом, что у младших школьников особенности идентичности и реализуемые ей функции теснее связаны с интеллектуальной одаренностью? Связано ли то, что учеба оказывается в этом возрасте ведущей деятельностью, а соответствующий компонент идентичности – основным? И в случаях, если интеллектуальная одаренность менее выражена – структура идентичности таких школьников не оптимальна? В таком случае, какие социальные механизмы способствуют или препятствуют становлению идентичности младших школьников с различным уровнем интеллектуальной одаренности? По каким причинам в подростковом возрасте не наблюдается схожей тенденции? За счет каких факторов это происходит?

Динамика кризиса идентичности у подростков с различным уровнем интеллектуальной одаренности

В поисках факторов, определяющих характер структуры идентичности и ее динамику у подростков с различным уровнем интеллектуальной одаренности мы проанализировали показатели кризиса идентичности (табл. 5).

Прежде всего, оказалось, что в зависимости от уровня интеллектуальной одаренности различается динамика кризиса идентичности. У подростков с высоким уровнем интеллектуальной одаренности меньше выражены кризисные проявления в сфере детско-родительских отношений и Ценностно-смысловом аспекте (хотя к возрасту 15–16 лет и происходит некоторое возрастание в последнем, $Z = -2,81$, $p = 0,01$). В отдельных случаях проявляется кризис в Эмоциональном аспекте.

Наоборот, у подростков без выраженной интеллектуальной одаренности наиболее «динамична» сфера Межличностных и профессиональных отношений: кризисные проявления в ней то снижаются к 14–15 годам ($Z = -2,251$, $p = 0,02$), то вновь растут к 15–16 годам ($Z = -2,34$, $p = 0,01$). Кроме того, к 15–16 годам увеличивается выраженность Стрессовых факторов ($Z = -2,254$, $p = 0,02$).

Отдельно отметим и динамику статусов идентичности. У подростков с высокой интеллектуальной

одаренностью наиболее динамичным оказывается статус Спутанной идентичности, который возрастает к 15–16 годам ($Z = -2,812$, $Z = -2,689$, соответственно, $p < 0,01$). Кроме того, к 14–15 годам у таких подростков увеличивается выраженность статуса Предрешенной идентичности ($Z = -2,25$, $p = 0,02$), а затем она снова снижается. Наоборот, у подростков без выраженной одаренности статусы идентичности достаточно стабильны, исключая рост Спутанной идентичности к 15–16 годам.

Таким образом, нельзя сказать, что у интеллектуально одаренных подростков ниже риск развития кризисных явлений идентичности. Наоборот, кризис может проявляться достаточно ярко, прежде всего, в Эмоциональном аспекте. Возможно, тут как раз и проявляется тенденция, отмечаемая Романовой Е.С. [15] и Solobutina M.M. [20]: одаренные дети оказываются более чувствительны и ранимы. То обстоятельство, что это не связано со сферой Детско-родительских отношений у интеллектуально одаренных школьников, возможно, объясняется тем, что основные конфликты в подростковом возрасте между родителями и детьми касаются, прежде всего, учебы.

Не менее интересна динамика статусов идентичности. На первый взгляд, парадоксально, но более интеллектуально одаренные подростки раньше демонстрируют рост Спутанной и Предрешенной идентичности – статусов, которые свидетельствуют о кризисных явлениях в идентичности. Однако если соотносить эти данные с работами Meeus W. et. al. [40], это, наоборот, представляется логичным. В подростковом возрасте статусы идентичности сменяют друг друга в определенной последовательности; рост кризисных проявлений в определенном возрасте скорее говорит о том, что идентичность активно развивается. Таким образом, как мы предполагали ранее, у подростков

с большей интеллектуальной одаренностью происходящие в идентичности процессы более динамичны, а у подростков с меньшей одаренностью развитие идентичности, наоборот, запаздывает. Это, предположительно, может вызвать более выраженный кризис впоследствии.

Мы также попытались проследить, опосредуют ли характер связи уровня академической одаренности и идентичности, равно как и ее динамику, социо-демографические факторы. Однако полученные результаты оказались противоречивыми. С одной стороны, закономерно оказалось, что дети из благополучных семей, семей с высшим образованием и семей, участвующих в жизни школы, имеют более высокие показатели интеллектуальной одаренности ($\chi^2 = 8,99$, $\chi^2 = 8,55$, $\chi^2 = 14,2$, соответственно, $p < 0,01$). Однако при этом мы не обнаружили существенных особенностей в идентичности у таких детей по сравнению со сверстниками. В некоторых случаях дети из семей с высшим образованием демонстрируют сниженный показатель Активность ($U = 1645$, $p = 0,01$) и более высокий уровень Спутанной идентичности по одной из субшкал методики СЭИ-тест ($U = 625$, $p = 0,01$).

Было обнаружено, что дети, активно участвующие в школьных мероприятиях, имеют более высокий уровень интеллектуальной одаренности ($\chi^2 = 6,057$, $\chi^2 = 6,16$, соответственно, $p < 0,04$). Однако при этом такие дети демонстрируют значимо более низкую оценку себя ($U = 2754$, $p = 0,02$). Хотя дети-сироты имеют более низкий уровень интеллектуальной одаренности, ($\chi^2 = 6,64$, $p < 0,03$), они же демонстрируют более высокий уровень оценки себя ($U = 1153$, $p = 0,01$). Наконец, при прочих равных, более высокие показатели одаренности имеют дети из семей с материальным благополучием ($\chi^2 = 8,41$, $p < 0,02$), никакой разницы в идентичности у них мы при этом не нашли.

ТАБЛИЦА 4

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ИДЕНТИЧНОСТИ ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ОДАРЕННОСТИ

TABLE 4

FEATURES OF THE DYNAMICS OF ADOLESCENT IDENTITY DEPENDING ON THE LEVEL OF INTELLECTUALLY GIFTED

Уровень одаренности/Компоненты идентичности	Первый срез			Второй срез			Третий срез		
	Не выражена	Выражена	χ^2	Не выражена	Выражена	χ^2	Не выражена	Выражена	χ^2
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Поло-ролевой	65 (4,11%)	4 (2,8%)	1,24	90 (5,18%)	6 (4,23%)	0,49	114 (5,56%)	8 (5,71%)	0,07
Учебный	99 (6,26%)	17 (11,89%)	5,878*	126 (7,25%)	17 (11,97%)	4,271*	197 (9,61%)	10 (7,14%)	2,721
Семейный	215 (13,59%)	28 (19,58%)	5,888*	204 (11,74%)	23 (16,2%)	2,288	197 (9,61%)	9 (6,43%)	4,329*
Этнический	45 (2,84%)	0 (0%)	4,279*	79 (4,55%)	0 (0%)	3,895*	81 (3,95%)	4 (2,86%)	2,115
Личностный	772 (48,8%)	48 (33,57%)	7,237**	759 (43,67%)	58 (40,85%)	0,884	926 (45,15%)	60 (42,86%)	0,681
Коммуникативный	72 (4,55%)	10 (6,99%)	0,379	73 (4,2%)	4 (2,82%)	1,283	104 (5,07%)	9 (6,43%)	1,805
Деятельностный	69 (4,36%)	10 (6,99%)	0,152	74 (4,26%)	12 (8,45%)	3,322	126 (6,14%)	6 (4,29%)	5,224*
Перспективный	9 (0,57%)	2 (1,4%)	0,454	3 (0,17%)	0 (0%)	1,154	2 (0,1%)	2 (1,43%)	2,18
Групповой	82 (5,18%)	14 (9,79%)	5,131*	171 (9,84%)	12 (8,45%)	1,216	203 (9,9%)	16 (11,43%)	1,126
Экзистенциальный	154 (9,73%)	10 (6,99%)	2,070	159 (9,15%)	10 (7,04%)	0,909	101 (4,92%)	16 (11,43%)	10,608**

Примечания: * – значимость на уровне 0,05; ** – значимость на уровне 0,01.

ТАБЛИЦА 5

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ КРИЗИСА
ИДЕНТИЧНОСТИ У ПОДРОСТКОВ

TABLE 5

CHARACTERISTICS OF THE DYNAMICS OF IDENTITY
CRISIS IN ADOLESCENTS

Шкалы	Одарен- ность выражена	Не выра- жена	U	Одарен- ность выражена	Не выра- жена	U	Одарен- ность вы- ражена	Не выра- жена	U
	Me (R)	Me (R)		Me (R)	Me (R)		Me (R)	Me (R)	
Детско-родительские, семейные отношения	5 (3,75; 6,25)	6 (3,5; 8)	389 (0,214)	3,5 (2,75; 4,25)	6,5 (3,5; 9)	221 (0,032)	5,5 (3; 7)	6 (4,5; 9)	582 (0,814)
Ценностно-смысло- вой аспект	6 (5,25; 7,25)	8,5 (6; 9)	204 (0,007)	8 (6; 10)	7,5 (6; 10,5)	407 (0,341)	8 (6; 11)	10 (8,5; 11,5)	399 (0,3)
Эмоциональный аспект	6 (5,5; 7,5)	7,5 (5; 8,5)	267 (0,054)	10 (7; 12,75)	7,5 (5; 10,5)	212 (0,002)	7 (5; 8)	10,5 (8,5; 12,25)	228 (0,04)
Поведенческий аспект	7 (4,5; 9)	6 (4; 8,5)	344 (0,162)	5 (4,75; 6,5)	5,5 (4,5; 8,5)	398 (0,254)	7 (5; 8)	6 (5; 9)	425 (0,33)
Межличностные и профессиональные отношения	7 (5,5; 9,25)	7,5 (4; 9)	505 (0,592)	8 (7; 9,5)	6 (3,5; 9,5)	268 (0,054)	7 (5; 8)	8 (6,5; 10,5)	463 (0,45)
Стрессовые факторы	4 (4; 4,25)	5 (3,5; 6,5)	407 (0,374)	4,5 (3,5; 5,25)	4,5 (3; 5,5)	602 (0,982)	4 (3; 5)	7,5 (5; 8,5)	231 (0,045)
Социальная жела- тельность	5 (3,75; 6,25)	6 (4,5; 7)	489 (0,505)	5 (3,5; 6)	5,5 (4; 6)	472 (0,516)	6 (5; 9)	7 (5; 8)	503 (0,651)
Достигнутый	22 (20,5; 22,75)	23 (19; 25,5)	535 (0,731)	20,5 (19; 22,5)	23 (19,5; 25)	517 (0,720)	22 (20; 24)	22 (20,75; 23,5)	394 (0,24)
Спутанный	13,5 (11,5; 15,5)	13,5 (10,5; 17)	478 (0,528)	12,5 (11; 15)	12,5 (11; 17,5)	424 (0,309)	14 (12; 17)	16 (14; 17,5)	393 (0,236)
Предрешенный	12,5 (11,25; 13,75)	13 (11; 15,5)	501 (0,699)	15 (12,75; 17,25)	14 (11,5; 16,5)	435 (0,369)	12,5 (11; 14)	12 (11; 14)	600 (0,91)

Таким образом, можно сделать вывод, что связь интеллектуальной одаренности и идентичности опосредуется социо-демографическими особенностями не прямым образом и нуждается в дополнительном анализе.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было установлено, что идентичность и ее динамика как у младших школьников, так и у подростков имеет ряд особенностей в зависимости от их интеллектуальной одаренности. В большей мере она касается младших школьников и выражается в более высокой оценке самих себя интеллектуально одаренными детьми, а так же структуры идентичности, где преобладают Учебный и Деятельностный компоненты. Подростки с высоким уровнем интеллектуальной одаренности обычно демонстрируют выраженность таких компонентов идентичности, как Учебный, Деятельностный и Групповой.

Вместе с тем, высокий уровень интеллектуальной одаренности не означает, что развитие идентичности будет сопровождаться менее выраженным кризисом последней. Наоборот, в некоторых случаях при высокой ее выраженности кризисные проявления идентичности появляются раньше. Согласно нашему предположению, это может быть связано с тем, что у школьников с большей интеллектуальной одаренностью идентичность

более динамична, а у школьников с меньшей одаренностью развитие идентичности, наоборот, запаздывает. Особенно это характерно для подросткового возраста, где можно проследить особенности динамики кризиса идентичности.

Таким образом, полученные нами результаты согласуются как с данными авторов, отмечавших положительную роль интеллектуальной одаренности при развитии идентичности, так и тех, кто указывал на некоторые сложности формирования последней. Проблема, вероятно, кроется в том, что на различных возрастных этапах интеллектуальная одаренность по-разному связана с идентичностью. С одной стороны, как и по данным F.C. Worrell [12] и J. Jaramillo [14], одаренные младшие школьники и, частично, подростки не только являются более академически успешными, но и делают свою успешность в школе – как урочную, так и внеурочную – частью своей идентичности, что выражается в росте Учебного и Группового компонентов их идентичности. Менее одаренные учащиеся находят другие референтные группы для идентификации. Однако связь между одаренностью и социально-демографическими факторами касается в большей степени бытовых условий. Наконец, мы не обнаружили выраженного негативного отношения к Учебному компоненту идентичности даже в случае академической неуспешности. Равно как и в исследовании M.M. Solobutina [20] оказалось, что интеллектуально одаренные дети имеют более позитивную идентичность.

С другой стороны, судя по более высокому уровню кризисных проявлений в идентичности, справедливы оказываются и данные Е.С. Романовой [15]. Однако, по нашему мнению, выраженность кризисных явлений, наоборот, можно рассматривать и как позитивный аспект. Ведь, в конечном счете, он может приводить к более продуктивной, согласованной идентичности.

Однако мы не обнаружили связей между одаренностью и идентичностью, описанных К.Н. Collins, J.J. Roberson [11]. Во многом это связано с тем, что группа младших школьников и подростков, на которой мы проводили исследование, была довольно гомогенной по своему этническому и социо-демографическому составу. Однако и на ней мы обнаружили, что школьники из благополучных как в социальном, так и в бытовом плане, имеют большие показатели одаренности.

Ограничения данного исследования

Данное исследование имеет ряд ограничений. Прежде всего, мы не рассматривали гендерный аспект как один из факторов, который может детерминировать связь одаренности и идентичности. Согласно данным К.Н. Collins, J.J. Roberson [11], гендерная принадлежность серьезным образом детерминирует связь идентичности и одаренности.

Кроме того, наша выборка для исследования набиралась в одной общеобразовательной организации, что, возможно, сказывается на ее репрезентативности. Во-первых, в выборку не вошли дети с низким уровнем развития интеллекта. Во-вторых, согласно полученным результатам, все учащиеся отличались уровнем креативности на уровне нормы и несколько выше нее, но не высоким уровнем. Последнее обстоятельство, возможно, связано с тем, что мы использовали только тест креативности Торренса, не привлекая методики, основанные на других принципах (например, Брунера, Гилфорда) или с особенностью выборки. Но, в любом случае, это позволяло использовать креативность как критерий включения в группу интеллектуальной одаренности с большой осторожностью. И, в целом, полученные нами данные не могут вполне быть распространены на всю популяцию.

Наконец, в данном исследовании мы не акцентировали внимания на связях компонентов интеллектуальной одаренности – уровне интеллекта, креативности и академической успеваемости – друг с другом. Так, при подготовке статьи мы обнаружили, что связь между интеллектуальной одаренностью и академической успешностью неодинакова у детей различного возраста. Если у младших школьников между интеллектуальной одаренностью и академической успешностью существует тесная связь, то уже в подростковом возрасте она отсутствует. Это может объяснять несовпадение подходов авторов, включающих и не включающих академическую успешность в число критериев интеллектуальной одаренности. По-видимому, существуют дополнительные факторы (один из которых возраст), опосредующие эту связь. Возможно, таковой оказывается креативность: она является неким компенсаторным механизмом

в случаях, когда другие компоненты академической одаренности (например, те из них, что выражаются в отметках) оказываются понижены. Полагаем, это может быть темой дополнительного исследования.

Тем не менее, мы обнаружили особенности – идентичность и ее динамика как у младших школьников, так и у подростков в зависимости от их интеллектуальной одаренности.

Мы планируем учесть как результаты данного исследования, так и отмеченные ограничения в нашей дальнейшей работе.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бушковская ЕФ. Феномен академической одаренности в психолого-педагогических исследованиях. *Образование и саморазвитие*. 2015; 4(46): 32–5. [Bushkovskaya EF. The phenomenon of academic giftedness in psychological and pedagogical research. *Obrazovanie i Samorazvitie*. 2015; 4(46): 32–5. (In Russ.)].
2. Pabandi ST, et al. The identification of primary school students who are gifted in science. *Gifted Talent Int*. 2024; 39(1): 4–16. doi:10.1080/15332276.2024.2358027
3. Elias MJ, et al. The social-emotional competencies of gifted children must be intentionally developed, ideally in inclusive education contexts. *Gifted Educ Int*. 2025; 41(1): 57–75. doi: 10.1177/02614294241300393
4. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Рычкова Л.В., Поляков В.М. Распространенность психосоматических расстройств среди детей дошкольного и младшего школьного возраста. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2003; (6): 17-21. [Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Rychkova LV, Polyakov VM. Prevalence of psychosomatic disorders among preschool and primary school children. *Byulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2003; (6): 17-21. (In Russ.)].
5. Поляков В.М., Рычкова Л.В., Белогорова Т.А., Михнович В.И., Бугун О.В., Бердина О.Н., и др. Влияние применения L-триптофана на динамику когнитивных функций в комплексной терапии задержек психоречевого развития у детей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17(2): 71-9. [Polyakov VM, Rychkova LV, Belogorova TA, Mikhnovich VI, Bugun OV, Berdina ON, et al. Influence of L-tryptophan use on the dynamics of cognitive functions in the complex therapy of delayed psycho-speech development in children. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17(2): 71-79. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2018-2-71-79
6. Черевикова И.А., Прохорова Ж.В., Поляков В.М., и др. Профиль межполушарной асимметрии и когнитивные функции у подростков со средним и высоким

уровнем интеллекта. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022; 7(6): 212-20. [Cherevikova IA, Prokhorova ZHV, Polyakov VM, et al. Interhemispheric asymmetry profile and cognitive functions in adolescents with average and high intelligence. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022; 7(6): 212-20 (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.21

7. Колесникова Л.И., Дзятковская Е.Н., Долгих В.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В. *Адаптивно-развивающая стратегия сохранения здоровья школьников*. Иркутск: Литтерра; 2015. [Kolesnikova LI, Dzyatkovskaya EN, Dolgikh VV, Polyakov VM, Rychkova LV. *Adaptive-developing strategy of schoolchildren's health preservation*. Irkutsk: Litterra; 2015. (In Russ.)].

8. Поляков В.М., Черевикова И.А., Мясищев Н.А. Когнитивные и эмоциональные нарушения, ассоциированные с COVID-19 (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2022; 7(6): 71-81. [Polyakov VM, Cherevikova IA, Myasishchev NA. Cognitive and emotional impairments associated with COVID-19 (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2022; 7(6): 71-81. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.7

9. Родионова А.Н., Долгих В.В., Колесникова Л.И., Рычкова Л.В. Факторы риска и структура психосоматических расстройств у высокоинтеллектуальных школьников. *Международ журн эксп образования*. 2014; (1-2): 90-5. [Rodionova AN, Dolgikh VV, Kolesnikova LI, Rychkova LV. Risk factors and structure of psychosomatic disorders in intellectually gifted schoolchildren. *Mezhdunarodnyy Zhurnal Eksperimentalnogo Obrazovaniya*. 2014; (1-2): 90-5. (In Russ.)].

10. Кузьмина Р.И. Одаренность младшего школьника. *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. 2015; 8-2: 146-54. [Kuzmina RI. Giftedness of a primary school student. *Aktualnye Problemy Gumanitarnykh i Estestvennykh Nauk*. 2015; 8-2: 146-54. (In Russ.)].

11. Collins KH, Roberson JJ. Developing STEM identity and talent in underrepresented students. *Gifted Child Today*. 2009; (4): 218-31. doi: 10.1177/1076217520940767

12. Worrell FC. Ethnic identity, academic achievement, and global self-concept in four groups of academically talented adolescents. *Gifted Child Q*. 2007; 51(1): 23-38. doi: 10.1177/0016986206296655

13. Погодина А.В., Астахова Т.А., Кузьмин М.Ю., и др. Факторы, ассоциированные с риском нарушений пищевого поведения у подростков. *Профилактическая медицина*. 2024; 27(6): 60-7. [Pogodina AV, Astakhova TA, Kuzmin MYu, et al. Factors associated with eating disorders risk in adolescents. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2024; 27(6): 60-67. (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20242706160

14. Jaramillo J, Mello ZR, Worrell FC. Ethnic identity, stereotype threat, and perceived discrimination among Native American adolescents. *J Res Adolesc*. 2015; 26(4): 769-75. doi: 10.1111/jora.12228

15. Романова Е.С. Психологический анализ проблемы успешности профессиональной карьеры одаренных учащихся. *Системная психология и социология*. 2015; 4(16): 5-12. [Romanova ES. Psychological Analysis of Professional Career Success Problems in Gifted Stu-

dents. *Systems Psychology and Sociology*. 2015; 4(16): 5-12. (In Russ.)].

16. Синюк Д.Э. Проблема профессионального самоопределения одаренных старшеклассников. *Инновации в развитии одаренности: от книги до IT-решений*. 2019: 195-200. [Sinyuk DE. The problem of professional self-determination of gifted high school students. *Innovatsii v Razvitii Odarennosti: ot Knigi do IT-resheniy*. 2019: 195-200. (In Russ.)].

17. Гудзовская А.А. Социальная и персональная идентичность одаренных учащихся начальной школы. *Вестник Костромского государственного университета. Серия: Педагогика. Психология. Социокинетика*. 2020; (4): 92-7. [Gudzovskaya AA. Social and personal identity of gifted primary schoolchildren. *Vestnik Kostromskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Pedagogika. Psikhologiya. Sotsiokinetika*. 2020; (4): 92-7. (In Russ.)]. doi: 10.34216/2073-1426-2020-26-4-92-97

18. Мышкина М.С. Влияние актуализации ингрупповой идентификации на идентичность одаренных. *Живая психология*. 2022; 3(35): 111-7. [Myshkina MS. The influence of the actualization of ingroup identification on the identity of the gifted. *Zhivaya Psikhologiya*. 2022; 3(35): 111-7. (In Russ.)]. doi: 10.58551/24136522_2022_9_3_111

19. Maïano C, Coutu S, Morin AJS, Tracey D, Lepage G, Moullec G. Self-concept research with school-aged youth with intellectual disabilities: a systematic review. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2019; 32(2): 238-55. doi: 10.1111/jar.12543

20. Solobutina MM. Ego identity of intellectually gifted and sport talented individuals in puberty and adolescence. *Educ Self Dev*. 2020; 15(1): 12-20. doi: 10.26907/esd15.1.02

21. Trần HT, Hoàng HT. The development of exceptional EFL learner identity: A narrative inquiry of former gifted learners. *J Lang Ident Educ*. 2024; 1-15. doi: 10.1080/15348458.2024.2317719

22. Van Rens FECA, Ashley RA, Steele AR. Wellbeing and performance in dual careers: The role of academic and athletic identities. *Sport Psychol*. 2018; 1-36. doi: 10.1123/tsp.2018-0026

23. Litster K, Roberts J. The self-concepts and perceived competencies of gifted and non-gifted students: A meta-analysis. *J Res Spec Educ Needs*. 2011; 11: 130-140. doi: 10.1111/j.1471-3802.2010.01166.x

24. Graefe AK. Gifted high school students' perceptions of the impact of classroom power dynamics on motivation and empowerment. *J Adv Acad*. 2024; 35(1): 6-55.

25. Martinez FAA Parra. *Becoming the teacher I never had: An investigation of identity, motivation, and belief systems in preservice and inservice teachers' with a desire to teach students with gifts and talents* [dissertation]. West Lafayette (IN): Purdue Univ.; 2021.

26. Zuo WG, Cramond B. An Examination of Terman's Gifted Children from the Theory of Identity. *Gifted Child Quarterly*. 2001; 45(4): 251-59. doi: 10.1177/001698620104500403

27. Мешкова Н.В. Зарубежные исследования одаренности: социально-психологический аспект. *Современная зарубежная психология*. 2015; (1): 26-44. [Meshko-

va NV. Foreign research on giftedness: socio-psychological aspect. *Sovremennaya Zarubezhnaya Psikhologiya*. 2015; (1): 26-44. (In Russ.). URL: <http://psyjournals.ru/jmfp/2015/n1/76175.shtml> [date of access: May 01, 2025].

28. Моросанова В.И., Щебланова Е.И., Бондаренко И.Н., Сидиков В.А. Взаимосвязь психометрического интеллекта, осознанной саморегуляции учебной деятельности и академической успеваемости одаренных подростков. *Вестн Моск ун-та*. 2013; (3): 18-32. [Morosanova VI, Shcheblanova EI, Bondarenko IN, Sidikov VA. Relationship between psychometric intelligence, conscious self-regulation of learning, and academic performance of gifted teenagers. *Vestnik Moskovskogo Universiteta*. 2013; (3): 18-32. (In Russ.).]

29. Давыдов Д.Г., Чмыхова Е.В. Применение теста Стандартные прогрессивные матрицы Равена в режиме ограничения времени. *Вопросы психологии*. 2016; (4): 129-139. [Davydov DG, Chmykhova EV. Use of the Raven's Standard Progressive Matrices test under time constraint. *Voprosy Psikhologii*. 2016; (4): 129-139. (In Russ.).]

30. Nakano TC, Ribeiro WJ, Virgolim AM. Relationship between creativity and intelligence in regular students and giftedness students. *Psico-USF*. 2021; 26(1): 103-116. doi: 10.1590/1413-82712021260109

31. Миронова Е.Е. *Сборник психологических тестов*. Минск: Женский институт ЭНВИЛА; 2006. [Mironova EE. *Collection of psychological tests*. Minsk: Zhenskiy Institut ENVILA; 2006. (In Russ.).]

32. Georgia Department of Education. Educational Program for Gifted Students: SBOE Rule 160-4-2-38. Atlanta (GA): Georgia DOE; 2023. URL: <https://www.gadoe.org> [date of access: May 03, 2025].

33. Fernández E, García T, Arias-Gundín O, González-Castro P, Rodríguez C. Relationship between intellectual capacities and levels of creativity in a sample of Spanish students from grades 3 and 6: examining also academic achievement. *Front Psychol*. 2017; 8: 1239. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01239

34. Кузьмин М.Ю. Особенности динамики идентичности младших школьников, подростков и лиц юношеского возраста. *Сибирский психологический журнал*. 2016; (6): 54-66. [Kuzmin MY. Peculiarities of identity dynamics of schoolchildren, teenagers and young people. *Sibirskiy psikhologicheskij zhurnal*. 2016; (6): 54-66. (In Russ.).]

birskiy psikhologicheskij zhurnal. 2016; (6): 54-66. (In Russ.). doi: 10.17223/17267080/62/5

35. Осин Р.В. Модификация семантического дифференциала для изучения личностной идентичности трудовых мигрантов. *Пензенский психологический вестник*. 2021; 2(17): 84-96. [Osin RV. Modification of the semantic differential for studying the personal identity of labor migrants. *Penzenskiy Psikhologicheskij Vestnik*. 2021; 2(17): 84-96. (In Russ.).] doi: 10.17689/psy-2021.2.8

36. Солдатова Е.Л., Шевченко А.А. Динамика профессиональных деструкций в соотношении с динамикой эго-идентичности у представителей социальной и производственной сфер деятельности. *Вестн ЮУрГУ. Серия «Психология»*. 2012; 19(45): 32-37. [Soldatova EL, Shevchenko AA. Dynamics of professional destruction in relation to the dynamics of ego-identity among representatives of social and industrial spheres of activity. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Psikhologiya*. 2012; 19(45): 32-37. (In Russ.).]

37. Дмитриева Н.В., Перевозкин С.Б., Перевозкина Ю.М., Самойлик Н.А. *Диагностика кризиса идентичности*. Новосибирск: РИО КузГПА; 2012. [Dmitrieva NV, Perevozkin SB, Perevozkina YuM, Samoylik NA. *Diagnosis of identity crisis*. Novosibirsk: RIO KuzGPA; 2012. (In Russ.).]

38. Карымова О.С. Особенности профессиональной идентичности будущих психологов. *Азимут научных исследований: педагогика и психология*. 2017; 6-2(19): 248-251. [Karymova OS. Peculiarities of professional identity of future psychologists. *Azimut Nauchnykh Issledovaniy: Pedagogika i Psikhologiya*. 2017; 6-2(19): 248-251. (In Russ.).]

39. Осинина Т.Н. Представления Д.Б. Эльконина о развитии умений ребёнка: позиция концепции произвольного воспроизведения деятельности. *Культурно-историческая психология*. 2024; 20(1): 48-55. [Osini TN. D.B. Elkonin on the Development of a Child's Skills: The Position of the Concept of Arbitrary Activity Reproduction. *Cultural-Historical Psychology*. 2024; 20(1): 48-55. (In Russ.).] doi: 10.17759/chp.2024200107

40. Meeus W. The study of adolescent identity formation 2000-2010: A review of longitudinal research. *J Res Adolesc*. 2022; 21: 75-94. doi: 10.1111/j.1532-7795.2010.00716.x

Сведения об авторах

Кузьмин Михаил Юрьевич – кандидат психологических наук, и.о. научного сотрудника лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: mirroy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7538-8375>

Тюменцева Дарья Павловна – лаборант-исследователь лаборатории социально значимых проблем репродуктологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: markova-darya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7926-5241>

Information about the author

Mikhail Yu. Kuzmin – Cand. Sc. (Psychol.), Researcher at the Laboratory of psychoneirosomatic pathology in childhood of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: mirroy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7538-8375>

Daria P. Tyumentseva – researcher of the Laboratory of socially significant problems of reproduction, the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: markova-darya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7926-5241>

ФОРМИРОВАНИЕ КИНЕТИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ДВИЖЕНИЙ В ОНТОГЕНЕЗЕ У ГОРОДСКИХ И СЕЛЬСКИХ ДЕТЕЙ

**Поляков В.М.,
Рычкова Л.В.,
Прохорова Ж.В.,
Вотинева А.С.,
Черевикова И.А.**

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Черевикова Ирина
Александровна,**
e-mail: gothic.craze@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Движения влияют на развитие ребенка на протяжении всей его жизни. С их помощью реализуются потребности в игре, общении, обучении. Индивидуальные различия в формировании движений связаны со многими факторами, в том числе и с влиянием среды. Однако до конца не изучено, как среда и популяционное окружение ребенка влияют на разнообразные характеристики двигательной функции.

Цель. Выявить различия в развитии кинетического компонента произвольных движений у детей в зависимости от среды обитания и популяционного окружения.

Материалы и методы. В рамках комплексного скринингового нейropsychологического исследования обследовано 2253 ребенка 4–10 лет, из них 1362 проживало в городах и 891 в сельской местности Восточной Сибири. Для изучения кинетического аспекта движений применялись хорошо адаптированные методики: пробы на реципрокную координацию движений и динамический праксис. Результаты выполнения проб оценивались по пятибалльной шкале.

Результаты. В работе впервые были проанализированы особенности развития кинетической организации движения в популяции городских и сельских детей в процессе онтогенеза. В 4 года, когда кинетическая организация произвольных движений еще полностью не сформирована, заметных различий между городскими и сельскими детьми не отмечалось. Но после 5 лет городская популяция приобретает постоянное преимущество в развитии кинетических составляющих произвольных движений. Начало школьного обучения не оказывало существенного влияния на характер динамики этого процесса, то есть существует гетерохрония в развитии произвольной кинетической составляющей двигательной функции на уровне популяции.

Заключение. Можно предположить разную степень созревания префронтальных двигательных систем мозга и интенсивность развития передних отделов мозолистого тела в процессе онтогенеза в разных популяциях детей. При этом городская среда стимулирует преимущественное развитие кинетического фактора в структуре произвольного движения по сравнению с другими аспектами двигательной функции.

Ключевые слова: праксис, кинетический фактор, городские и сельские дети, среда, популяции

Статья поступила: 22.05.2025
Статья принята: 20.02.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Поляков В.М., Рычкова Л.В., Прохорова Ж.В., Вотинева А.С., Черевикова И.А. Формирование кинетической организации движений в онтогенезе у городских и сельских детей. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 175-187. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.16

FORMATION OF KINETIC ORGANIZATION OF MOVEMENTS IN ONTOGENESIS IN URBAN AND RURAL CHILDREN

**Polyakov V.M.,
Rychkova L.V.,
Prokhorova Zh.V.,
Votinaeva A.S.,
Cherevikova I.A.**

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazev str., 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Irina A. Cherevikova,
e-mail: gothic.craze@mail.ru

RESUME

Introduction. Movements influence child development throughout of life. Through movement, needs for play, communication, and learning are realized. Individual differences in movement formation are associated with many factors, including environmental influence. However, how the environment and population setting of a child affect various characteristics of motor function has not been fully studied.

The aim. To identify differences in the development of the kinetic component of voluntary movements in children depending on their habitat and population environment.

Materials and methods. As part of a comprehensive screening neuropsychological study, 2253 children aged 4–10 years were examined, of whom 1362 lived in cities and 891 in rural areas of Eastern Siberia. Well-adapted methods were used to study the kinetic aspect of movements: tests for reciprocal coordination of movements and dynamic praxis. Test performance results were evaluated using a five-point scale.

Results. This study was the first to analyze the developmental features of kinetic organization of movement in populations of urban and rural children during ontogenesis. At age 4, when kinetic organization of voluntary movements is not yet fully formed, no notable differences between urban and rural children were observed. However, after age 5, the urban population acquired a consistent advantage in developing kinetic components of voluntary movements. The onset of school education did not significantly influence the dynamics of this process, indicating heterochrony in the development of the voluntary kinetic component of motor function at the population level.

Conclusion. Different degrees of maturation of prefrontal motor brain systems and varying intensity of development of anterior corpus callosum regions during ontogenesis in different child populations can be assumed. Urban environments stimulate preferential development of the kinetic factor in the structure of voluntary movement compared to other aspects of motor function.

Key words: praxis, kinetic factor, urban and rural children, environment, populations

Received: 22.05.2025
Accepted: 20.02.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Polyakov V.M., Rychkova L.V., Prokhorova Zh.V., Votinaeva A.S., Cherevikova I.A. Formation of kinetic organization of movements in ontogenesis in urban and rural children. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 175–187. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.16

ВВЕДЕНИЕ

Способность к движению сопровождает человека на протяжении всей жизни, начиная с внутриутробного периода. С помощью движений удовлетворяются основные потребности человека. Эти движения лежат в основе становления когнитивной деятельности [1, 2]. Двигательная система, согласно современным представлениям, может рассматриваться в виде иерархии контрольных уровней. Высший уровень представлен ассоциацией зон неокортекса и базальных ганглиев. Он связан с установкой цели движения и поиском способов оптимального ее достижения. Средний уровень состоит из двигательной коры и мозжечка и реализует последовательность мышечных сокращений в пространстве и времени, необходимых для достижения цели. Третий уровень представлен стволом и спинным мозгом, которые активируют мотонейронные и интернейронные пулы, генерирующие движения, направленные на достижения цели [3]. Нейропсихологический подход, основанный на этих моделях у детей, различает «стратегические процессы» (планирование и регуляция), связанные с дорсолатеральной лобной областью; процессы зрительно-моторной интеграции, обеспечиваемые заднетеменной областью; процессы сукцессивной организации, связанные с дополнительной моторной областью и базальными ганглиями; поструральный контроль и тонус, обеспечиваемые мозжечком [4]. В премоторных зонах сигналы о действиях превращаются в сигналы, уточняющие последовательность выполнения этих действий, посредством мозолистого тела они координируют движения двух рук [5].

Индивидуальное развитие детей формируется под влиянием разноуровневых факторов, одним из которых является фактор социальной среды, в том числе популяционное окружение [6-8]. Реализация и развитие моторной активности у ребенка зависит как от наследственного фактора, так и от особенностей организации мозга и влияния среды [9]. Окружающая среда и двигательное развитие особенно тесно взаимосвязаны в детстве, однако работ, посвященных сравнительному анализу развития движений в городе и сельской местности, относительно немного [10, 11]. Так, изучение связи факторов окружающей среды с двигательной компетенцией у детей-дошкольников в возрасте 3–7 лет, проживающих в городских и сельских условиях Финляндии, показало, что у детей из сельской местности уровень развития крупной моторики, измеряемой с помощью методики TGMD-3 (Test of Gross Motor Development), выше, чем у городских детей [12]. Более того, именно крупная моторика рассматривается некоторыми авторами как важный фактор в прогнозировании когнитивного и эмоционального развития сельских детей [2, 13]. В исследованиях также отмечается, что высокая плотность населения в условиях городской застройки связана с меньшей двигательной активностью и более низкой моторной координацией в городской популяции детей по сравнению с сельскими сверстниками [12, 14]. Исследования

в области нейровизуализации выявили связь между воздействием городской или сельской среды в детском и подростковом возрасте, а также изменениями в функциях и структуре мозга. Было обнаружено, что городская среда в раннем возрасте положительно влияет как на общий объем серого вещества, так и на объем серого вещества дорсолатеральной префронтальной коры, височного полюса; и отрицательно коррелирует с объемом серого вещества медиальной префронтальной коры (поля Бродмана 8 и 11). Кроме того, процесс онтогенеза в городской среде ассоциировался с повышенной активностью передней поясной коры (рАСС) у городских жителей, которая, по-видимому, меняет свою активность и объем серого вещества в зависимости от стресса, вызванного городской средой [15, 16]. Выявлялась также положительная связь между объемом серого вещества в различных префронтальных кластерах и площадью открытых зеленых пространств [17-19]. Необходимо отметить, что большинство указанных структур мозга имеет непосредственное отношение к регуляции и контролю двигательных актов.

Произвольные движения рассматриваются как сложная система, в состав которой входят кинетический, кинестетический, пространственный и регуляторный факторы [20]. Кинетическая (динамическая) организация движений или кинетический (эфферентный) праксис входит в состав функций 3-го блока мозга, связанного с программированием, регуляцией и контролем деятельности [21].

Очевидно, что способность к реализации произвольных движений формируется по мере взросления и зависит от окружающей среды. Согласно имеющимся в литературе данным, в 4-летнем возрасте выполнение проб на кинетический (динамический) праксис вызывало большие затруднения и было недоступно для большинства детей. В 5–6 лет происходит дальнейшее формирование кинетического праксиса: практически всем детям становятся доступными реципрокные и серийные движения, но их выполнение еще сопровождалось значительными трудностями и требовало дополнительного внимания. С началом школьного обучения, в 7–8 лет, продолжали расширяться возможности кинетической составляющей движений, улучшилась автоматизация действий. Уверенное выполнение проб на кинетический праксис, по данным разных авторов, становится доступным примерно половине обследуемых школьников [22]. По мнению Н.Н. Полонской, качественные изменения в кинетической организации движений связаны с переходом от 2-го к 3-му классу, и к окончанию начальной школы подавляющее большинство детей – около 75 % – начинают выполнять пробы на кинетический праксис безошибочно [23]. Приведенные выше данные о динамике формирования кинетического фактора, являющегося одним из звеньев двигательной системы, относятся исключительно к городской популяции детей. Работ, посвященных анализу его развития в процессе онтогенеза в сельской популяции, нам не встречалось. Однако можно предположить, что, согласно современным представлениям, сельская

среда может вносить свои коррективы в становление этого компонента движений в сельской популяции детей, что согласуется с концепцией о неравномерности развития высших психических функций в норме [24].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить различия в развитии кинетического компонента произвольных движений у детей в зависимости от среды обитания и популяционного окружения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В выборку вошло 2253 ребенка в возрасте от 4 до 10 лет (при расчете репрезентативной статистической выборки в 1599 человек). В городах и сельской местности было обследовано 1198 дошкольников и 1055 учащихся начальных классов. В городскую выборку вошло 1362 человека, а в сельскую – 891 (табл.1).

Критерии соответствия

Критериями включения ребенка в каждую из групп наблюдения стали возраст от 4 до 10 лет и получение информированного согласия родителей или законного представителя ребенка на участие в проводимом исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись: возраст младше 4 и старше 10 лет, отказ родителей или законного представителя от участия в исследовании, острые заболевания и/или прием лекарственных препаратов на момент обследования.

Для изучения сравнительной динамики развития кинетической организации произвольных двигательных актов в городской и сельской популяции детей использовались пробы на реципрокную координацию движений (Test of Reciprocal Coordination) и динамический праксис (3 positions test), которые были направлены на исследование механизмов серийной организации движений, возможности усвоения двигательной программы по наглядному образцу, способности к автоматизации двигательных актов и межполушарного взаимодействия [21].

Применялась стандартная процедура исследования. На выполнение каждой пробы давалось не более

трех попыток. Результаты оценивались по пятибалльной системе, где 4 балла означало невозможность выполнения задания; 3 – грубые ошибки (стойкие персеверации, расширение структуры, дезавтоматизация движений, трудность усвоения программы) с частичной коррекцией; 2 – постоянные ошибки (единичные персеверации, трудность автоматизации двигательного навыка, сбой программы) с полной коррекцией; 1 – единичные ошибки с самокоррекцией и хорошим усвоением программы; 0 – безошибочное выполнение [25]. При этом учитывались следующие основные ошибки: персеверации (единичные или стойкие), трудности автоматизации двигательных актов и усвоения программы, изменение структуры заданных движений, нарушение принципа реципрокности. Рассмотрение результатов выполнения пробы городскими и сельскими детьми включало в себя описание уровня успешности выполнения задания, характер ошибок, типичных для той или иной популяции, а также особенности выполнения пробы в разных популяциях в зависимости от пола.

Статистический анализ данных исследования проводили с использованием программ пакета SPSS 23.0 (IBM). Использовались методы параметрической и непараметрической статистики: критерий λ Колмогорова – Смирнова и критерий χ^2 Пирсона для двух эмпирических распределений, различия в процентных или относительных величинах оценивали с помощью ϕ^* критерия Фишера с угловым преобразованием. Исследование одобрено локальным комитетом по биоэтической этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 2 от 18.02.2020 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кинетическая организация движений у дошкольников

Проба на реципрокную координацию движений становится принципиально доступной детям, начиная с 4-летнего возраста [22]. Межполушарное взаимодействие в это время еще только начинает формироваться, и выполнение пробы требует от ребенка значительных усилий и в большинстве случаев сопровождается постоянной помощью взрослого. Поэтому

ТАБЛИЦА 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБОРКИ

Показатель	Городские дети (n = 1362)		Сельские дети (n = 891)		Вся выборка (n = 2253)	
	n	%	n	%	n	%
Пол						
Мальчики	653	48	392	44	1045	46
Девочки	709	52	499	56	1208	54
Возрастные группы						
Дошкольный возраст (4–6 лет)	750	55,1	448	50,3	1198	53,2
Школьный возраст (7–10 лет)	612	44,9	443	49,7	1055	46,8

TABLE 1

GENERAL CHARACTERISTICS OF THE SAMPLE

не случайно около половины (43,6 %) всех детей в возрасте четырех лет не смогли справиться с заданием, то есть принцип реципрокной координации рук оказался для них недоступным. Это проявлялось в том, что после нескольких неудачных попыток дети либо отказывались от дальнейшей работы, либо не могли, несмотря на все старания, воспроизвести реципрокные движения, заменяя их симметричными или поочередными разделенными во времени движениями. В городской выборке, не справившихся с заданием детей, было 41,8 %, а в сельской выборке – 44,3 %. Еще 19,6 % городским и 20,7 % сельским детям реципрокная координация рук была в принципе доступна, но выполнение пробы происходило на фоне грубых ошибок, которые могли лишь частично корректироваться с внешней помощью. Тем более удивительно, что в каждой из исследуемых популяций находились дети, которые выполняли реципрокные перекрестные движения достаточно уверенно, без ошибок или с единичными самостоятельно исправляемыми ошибками. В городской выборке их оказалось 15,2 %, а в сельской – 11,5 %. Полностью без ошибок выполнить все задания удалось лишь единицам обследованных: 6,8 % в городе и 3 % – в селе. Сравнительный анализ выполнения пробы на реципрокную координацию движений городскими и сельскими детьми показал отсутствие значимых различий между ними в этом возрасте. Не было заметных отличий и в выполнении реципрокной пробы в этом возрасте между мальчиками и девочками (табл. 2).

Проба на динамический праксис выполнялась в целом несколько лучше, чем на реципрокную организацию движений. Во всяком случае, число детей, которым проба на динамический праксис была недоступна, составили 13,6 % и 11,8 % в городе и селе. Вместе с детьми, которые допускали при выполнении задания постоянные грубые и только частично компенсируемые ошибки, они составили меньше половины из каждой

выборки – 30,2 % (город) и 44,3 % (село). В сельской выборке отмечалось больше всего детей в группе, допускавшей грубые, частично компенсируемые ошибки при выполнении программы серийных движений (32,5 %), а в городской выборке большинство детей выполняли пробу на фоне постоянных, но самостоятельно компенсируемых ошибок (30,5 %). Реализация пробы на динамический праксис требовала от большинства и городских, и сельских четырехлетних детей заметных усилий и внешнего сопровождения в процессе реализации заданной программы движений. Трудности распространялись на все параметры выполнения пробы, характеризующие состояние серийной организации движений. И тем не менее, как и в случае с реципрокной координацией, выделялись группы, безошибочно справлявшиеся с заданием – 11,3 % городских и 10,6 % сельских детей.

Таким образом, процессы кинетической организации двигательных актов и межполушарного взаимодействия в популяциях четырехлетних детей еще только начинают формироваться, причем чуть медленнее это происходит, вероятно, в сельской популяции. Имеющиеся расхождения по результатам выполнения проб на сформированность кинетической организации движений между популяциями не находят статистического подтверждения (табл. 2, 3).

Выполнение пробы на реципрокную координацию движений заметно улучшалось у всех пятилетних детей, а намечающиеся различия между выборками становились заметнее, достигая уровня статистической достоверности (табл. 2, 4). Различие в выполнении задания отражалось не только на количественных показателях, но и на характере выполнения пробы. Кроме того, появляются и более заметные различия в выполнении пробы между мальчиками и девочками.

По сравнению с четырехлетними детьми произошло заметное сокращение числа детей, которым была

ТАБЛИЦА 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОБЫ НА РЕЦИПРОКНУЮ КООРДИНАЦИЮ ДВИЖЕНИЙ ГОРОДСКИМИ И СЕЛЬСКИМИ ДЕТЬМИ В РАЗНОМ ВОЗРАСТЕ (ЧЕЛ.)

TABLE 2

RESULTS OF THE TEST FOR RECIPROCAL COORDINATION OF MOVEMENTS PERFORMED BY URBAN AND RURAL CHILDREN AT DIFFERENT AGES (NUMBER OF INDIVIDUALS)

Возрастная группа	Популяции	4 б.*	3 б.	2 б.	1 б.	0 б.	Достоверность различий
4 года	Город (n = 132)	55	26	31	11	9	$\chi^2 = 1,66$ $p > 0,05$
	Село (n = 93)	42	20	20	8	3	
5 лет	Город (n = 219)	28	30	70	43	48	$\chi^2 = 4,29$ $p > 0,05$
	Село (n = 139)	24	27	40	23	25	
6 лет	Город (n = 399)	23	35	76	116	149	$\chi^2 = 13,89$ $p \leq 0,01$
	Село (n = 216)	27	28	43	47	71	
1–2 класс	Город (n = 378)	7	17	47	119	188	$\chi^2 = 10,79$ $p \leq 0,05$
	Село (n = 231)	10	17	42	62	100	
3–4 класс	Город (n = 234)	0	0	21	50	163	$\chi^2 = 13,28$ $p \leq 0,01$
	Село (n = 212)	0	5	21	67	119	

Примечания: «*» – 4 б. (балла) – недоступность выполнения; 3 б. (балла) – грубые ошибки с частичной коррекцией; 2 б. (балла) – постоянные ошибки с полной коррекцией; 1 б. (балл) – единичные ошибки с самокоррекцией; 0 б. (баллов) – безошибочное выполнение с плавными реципрокными движениями; p – уровень значимости различий между группами исследования по критерию χ^2 Пирсона; здесь и далее в таблицах 3–8 жирным выделены статистически значимые показатели.

недоступна проба на реципрокную координацию движений. Наиболее впечатляющим этот эффект был в городской популяции, где число таких детей снизилось в 3,2 раза. В сельской популяции такое снижение оказалось не столь выраженным, хотя и достаточно отчетливым (табл. 5).

Несмотря на это, оставались дети, которым реципрокная проба была недоступна: 17,2 % в сельской и 12,9 % – в городской выборках. Чаще всего реципрокная координация была недоступна сельским мальчикам – 21,7 %, против 15 % у их городских сверстников. У девочек результаты заметно не различались: не смогли выполнить задание 10,9 % городских и 12,7 % сельских девочек. Безошибочное выполнение реципрокной координации чаще отмечалось у городских детей

(21,8 %). При этом принцип реципрокности в пятилетнем возрасте был лучше сформирован у девочек. Безошибочно выполнили задание 29,4 % городских и 27,8 % сельских девочек, тогда как мальчиков, безошибочно справившихся с реципрокной координацией движений, оказалось заметно меньше – 14 % городских и только 8,2 % сельских. В пятилетнем возрасте начинают формироваться и качественные различия в реализации реципрокной пробы городскими и сельскими детьми. Они проявлялись в более неуверенном выполнении задания, неустойчивости реципрокной координации и относительно низком уровне развития произвольной регуляции движений сельскими детьми по сравнению с городскими. Так, начиная спонтанно правильно воспроизводить реципрокные движения

ТАБЛИЦА 3
РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОБЫ
НА ДИНАМИЧЕСКИЙ ПРАКСИС ГОРОДСКИМИ
И СЕЛЬСКИМИ ДЕТЬМИ В РАЗНОМ ВОЗРАСТЕ
(ЧЕЛ.)

TABLE 3
RESULTS OF THE DYNAMIC PRAXIS TEST PERFORMED
BY URBAN AND RURAL CHILDREN AT DIFFERENT
AGES (NUMBER OF INDIVIDUALS)

Возрастная группа	Популяции	4 б.*	3 б.	2 б.	1 б.	0 б.	Достоверность различий
4 года	Город (n = 132)	18	35	40	24	15	$\chi^2 = 0,94$ $p > 0,05$
	Село (n = 93)	11	30	27	15	10	
5 лет	Город (n = 219)	4	16	42	94	63	$\chi^2 = 12,17$ $p \leq 0,05$
	Село (n = 139)	5	19	40	46	29	
6 лет	Город (n = 399)	0	24	61	136	178	$\chi^2 = 2,65$ $p > 0,05$
	Село (n = 216)	0	17	41	72	86	
1–2 класс	Город (n = 378)	0	7	28	142	201	$\chi^2 = 13,35$ $p \leq 0,01$
	Село (n = 231)	0	12	32	84	103	
3–4 класс	Город (n = 234)	0	0	16	59	159	$\chi^2 = 14,38$ $p \leq 0,01$
	Село (n = 212)	0	3	24	75	110	

Примечания: «4 б.» – 4 б. (балла) – невозможность выполнения; 3 б. (балла) – грубые ошибки (стойкие персеверации, расширение структуры, дезавтоматизация движений, трудность усвоения программы) с частичной коррекцией; 2 б. (балла) – постоянные ошибки (единичные персеверации, трудность автоматизации двигательного навыка, сбой программы) с полной коррекцией; 1 б. (балл) – единичные ошибки с самокоррекцией и хорошим усвоением программы; 0 б. (баллов) – безошибочное выполнение; p – уровень значимости различий между группами исследования по критерию χ^2 Пирсона.

ТАБЛИЦА 4
ДИНАМИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОБЫ
НА РЕЦИПРОКНУЮ КООРДИНАЦИЮ
ДВИЖЕНИЙ ГОРОДСКИМИ И СЕЛЬСКИМИ
ДЕТЬМИ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ (КРИТЕРИЙ
КОЛМОГОРОВА – СМИРНОВА (λ))

TABLE 4
DYNAMICS OF THE PERFORMANCE OF THE TEST
FOR RECIPROCAL COORDINATION OF MOVEMENTS
BY URBAN AND RURAL CHILDREN IN THE AGE
ASPECT (KOLMOGOROV – SMIRNOV CRITERION (λ))

Возрастные группы	Городские дети			Сельские дети		
	Мальчики	Девочки	Все	Мальчики	Девочки	Все
4/5 лет	2,01 $p = 0,00062$	1,95 $p = 0,0010$	1,99 $p = 0,00073$	1,90 $p = 0,0014$	1,88 $p = 0,0017$	1,91 $p = 0,0013$
5/6 лет	1,73 $p = 0,0053$	1,69 $p = 0,0066$	1,70 $p = 0,0061$	1,35 $p = 0,052$	1,40 $p = 0,039$	1,37 $p = 0,046$
6/1–2 кл.	1,76 $p = 0,0040$	1,30 $p = 0,68$	1,68 $p = 0,0070$	1,41 $p = 0,037$	1,34 $p = 0,55$	1,35 $p = 0,052$
1–2/3–4 кл.	1,43 $p = 0,035$	1,93 $p = 0,0011$	1,88 $p = 0,0017$	1,37 $p = 0,046$	1,27 $p = 0,079$	1,31 $p = 0,064$

Примечание: p – уровень значимости различий между возрастными группами детей по критерию Колмогорова – Смирнова (λ).

рук, сельские дети часто не могли удержать принцип реципрокности, быстро сбивались и либо отказывались от дальнейшего выполнения задания, либо выполняли его с грубыми ошибками, только с внешней помощью. К такому же результату могла приводить и инструкция ускорить или замедлить выполнение пробы. То есть, на произвольном уровне реципрокная координация движений могла быть вполне доступна сельским детям, но дальнейшие попытки произвольного удержания двигательной программы сразу же нарушали или заметно ухудшали ее реализацию. Этим во многом объяснялись более плохие результаты выполнения пробы сельскими детьми. В городской популяции такой характер ошибок встречался реже и лучше компенсировался в процессе выполнения задания.

Заметные изменения произошли и в успешности выполнения пробы на динамический праксис (табл. 6).

Задание становилось доступным практически для всех детей в этом возрасте. Отмечались лишь единичные случаи невозможности выполнения пробы: 1,9 % в городской выборке и 3,8 % – в сельской. Число детей, которым серийная организация движений в пробе оказалась недоступной, снизилось в городской выборке в 7 раз, а в сельской – в 3 раза. Однако

большинство детей в процессе выполнения программы серийных движений еще допускали массу ошибок. В городской выборке самую большую группу составили дети, выполнявшие задание с единичными, самостоятельно компенсируемыми ошибками – 42,9 %, а у сельских детей преобладало выполнение серийных движений с грубыми и постоянными ошибками (28,8 %), при этом сельские мальчики в данной группе детей составили 38,6 %. Безошибочное выполнение задания было доступно 28,8 % обследованных городских детей и 21 % сельских. Достижения у девочек различались незначительно: 33,7 % городских и 28,9 % сельских девочек безошибочно выполнили пробу на динамический праксис, но у мальчиков они были более заметными: в городе 24 % мальчиков уверенно справились с заданием, а в сельской местности только 13,1 %.

Таким образом, дети из городской выборки уже в пятилетнем возрасте увереннее справлялись с заданием на серийную организацию движений, чем сельские дети. Особенно сильно расходились данные мальчиков из разных популяций. У сельских мальчиков при этом оказались самые худшие показатели выполнения этой двигательной пробы. В то же время девочки показали, несмотря на некоторое различие, достаточно

ТАБЛИЦА 5

НЕДОСТУПНОСТЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОБЫ НА РЕЦИПРОКНУЮ КООРДИНАЦИЮ ДВИЖЕНИЙ В ГОРОДСКОЙ И СЕЛЬСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ДОШКОЛЬНИКОВ

TABLE 5

INACCESSIBILITY OF PERFORMING THE TEST FOR RECIPROCAL COORDINATION OF MOVEMENTS IN URBAN AND RURAL POPULATIONS OF PRESCHOOL CHILDREN

Выборка	Возрастные группы		Критерий ϕ^* Фишера	p
	4 года	5 лет		
Городская ($n = 351$)	41,8%, $n = 132$	12,9%, $n = 219$	$\phi = 6,09$	$p \leq 0,001$
Сельская ($n = 232$)	44,3%, $n = 93$	17,2%, $n = 139$	$\phi = 4,49$	$p \leq 0,001$
Общая ($n = 583$)	43,1%, $n = 225$	15,1%, $n = 358$	$\phi = 9,36$	$p \leq 0,001$

Примечание: p – уровень значимости различий между возрастными группами детей по критерию ϕ^* Фишера.

ТАБЛИЦА 6

ДИНАМИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОБЫ НА ДИНАМИЧЕСКИЙ ПРАКСИС ГОРОДСКИМИ И СЕЛЬСКИМИ ДЕТЬМИ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ (КРИТЕРИЙ КОЛМОГОРОВА – СМИРНОВА (λ))

TABLE 6

DYNAMICS OF THE PERFORMANCE OF THE DYNAMIC PRAXIS TEST BY URBAN AND RURAL CHILDREN IN THE AGE ASPECT (KOLMOGOROV – SMIRNOV CRITERION (λ))

Возрастные группы	Городские дети			Сельские дети		
	Мальчики	Девочки	Все	Мальчики	Девочки	Все
4/5 лет	2,01 $p = 0,00062$	1,99 $p = 0,0073$	2,02 $p = 0,00057$	1,85 $p = 0,0021$	1,97 $p = 0,00085$	1,95 $p = 0,0010$
5/6 лет	1,97 $p = 0,00085$	1,70 $p = 0,0061$	1,81 $p = 0,0028$	1,54 $p = 0,0017$	1,38 $p = 0,044$	1,46 $p = 0,028$
6/1–2 кл.	1,81 $p = 0,0028$	1,34 $p = 0,055$	1,66 $p = 0,0080$	1,47 $p = 0,026$	1,29 $p = 0,071$	1,32 $p = 0,061$
1–2/3–4 кл.	1,77 $p = 0,01$	1,39 $p = 0,041$	1,73 $p = 0,0050$	1,40 $p = 0,039$	1,23 $p = 0,097$	1,25 $p = 0,087$

Примечание: p – уровень значимости различий между возрастными группами детей по критерию Колмогорова – Смирнова (λ).

ТАБЛИЦА 7

УВЕРЕННОЕ ВЫПОЛНЕНИЕ ПРОБЫ
НА РЕЦИПРОКНУЮ КООРДИНАЦИЮ ДВИЖЕНИЙ
МАЛЬЧИКАМИ И ДЕВОЧКАМИ В 6 ЛЕТ ВНУТРИ
КАЖДОЙ ПОПУЛЯЦИИ (БАЛЛЫ – 1 И 0 *)

TABLE 7

CONFIDENT PERFORMANCE OF THE RECIPROCAL
COORDINATION TEST BY BOYS AND GIRLS
AT 6 YEARS OF AGE WITHIN EACH POPULATION
(SCORES – 1 AND 0 *)

Выборка	Мальчики	Девочки	Критерий ф Фишера	p
Городские дети	62,7	70,4	1,33	$p > 0,1$
Сельские дети	42,4	66,7	2,58	$p < 0,01$

Примечания: «*» – 1 балл – единичные ошибки с самокоррекцией; 0 баллов – безошибочное выполнение с плавными реципрокными движениями.

близкие результаты, не достигавшие, как и при выполнении реципрокной координации движений, уровня статистической значимости. Серийные движения, по-видимому, лучше формируются в этом возрасте у девочек, независимо от популяционной принадлежности: у них больше безошибочных выполнений и идет смещение к незначительным ошибкам. Неслучайно, статистически значимое отличие результатов выполнения пробы на динамический праксис городскими и сельскими детьми достигалось в основном за счет результатов, полученных у мальчиков (табл. 2).

Выполнение пробы на динамический праксис в городе и сельской местности имело также ряд качественных особенностей. Во-первых, городские дети проявляли больше самостоятельности в работе и меньше зависели от внешнего сопровождения. Сельские же дети чаще ориентировались на совместное проведение пробы и резко ухудшали показатели при самостоятельной реализации заданной серии движений. Их отличали также длительный период вработки, трудности переключения с одного движения на другое, постоянные ошибки, медленное выполнение программы. Во-вторых, если у сельских детей ошибки одинаково часто встречались в левой и правой руке, то в городской выборке они начинают преобладать в левой руке. Необходимо уточнить, что такая тенденция больше проявлялась у мальчиков.

В шестилетнем возрасте продолжилось улучшение выполнения пробы на реципрокную координацию движений в обеих выборках; безошибочно стали выполнять пробу 37,4 % городских и 30,7 % сельских детей, но различие между городскими и сельскими детьми стало еще заметнее. В городе число детей, не справившихся с заданием, уменьшилось до 5,8 %, то есть более чем в 2 раза, тогда как в сельской популяции это снижение было менее заметным: с 17,2 % до 12,6 %. Интересно, что по сравнению с другими группами обследуемых, у сельских мальчиков темп формирования реципрокной организации движений в этом возрасте замедлился (табл. 4).

Межпопуляционные различия по-прежнему были связаны больше с мальчиками, расхождения между результатами которых являлись максимальными, а худшие результаты среди всех обследованных детей показывали сельские мальчики (табл. 2).

Так, в группе детей, выполнявших реципрокную координацию с грубыми, некомпенсируемыми или

частично компенсируемыми с внешней помощью, ошибками оказалось 16,6 % городских и 36,4 % сельских мальчиков. Городские и сельские девочки демонстрировали более умеренные различия в выполнении пробы, которые не достигали степени статистической достоверности. Несмотря на то, что различия между мальчиками и девочками по успешности выполнения пробы и в 6 лет остаются, в городской популяции они стали заметно «сглаживаться», в то время как в сельской оставались на прежнем уровне, отражая разный темп формирования реципрокных движений у сельских мальчиков и девочек (табл. 7).

В городской и сельской выборке детей, наряду с количественными различиями, в старшем дошкольном возрасте более отчетливо стали проявляться и качественные особенности в выполнении пробы на реципрокную координацию движений. Сельские дети по-прежнему больше, чем городские испытывали затруднения в реципрокном движении рук. Допускаемые ими многочисленные ошибки, связанные с трудностью включения, удержанием темпа, повторным воспроизведением, плохой самостоятельной коррекцией возникающих нарушений, указывали в основном на слабое развитие произвольной регуляции движений. Поэтому в сельской популяции и в этом возрасте выполнение пробы носило еще во многом непроизвольный характер. Более уверенное выполнение задания городскими детьми и характер допускаемых ими ошибок отражали более высокий уровень произвольной регуляции движений рук в реципрокной пробе. Другой особенностью городской популяции в этом возрасте стало распространение среди детей феномена асимметрии рук в процессе выполнения задания. Он заключался в легком отставании и единичных сбоях преимущественно в левой руке. Такая асимметрия при выполнении пробы была типична для городских детей (36,3 %) и довольно редко встречалась в сельской выборке. Вообще, ошибки в левой руке чаще отмечались у всех мальчиков, но наиболее типичны в этом возрасте были только в городской выборке. Возможно, это связано с более активным процессом формирования межполушарной асимметрии (МПА) у городских детей, особенно у мальчиков. В сельской популяции, где межполушарная асимметрия была менее выражена, распределение ошибок в левой и правой руке при выполнении реципрокной пробы оказалось примерно одинаковым.

Устойчивый темп развития двигательной функции по результатам выполнения проб на динамический праксис сохранялся в городской выборке детей и при переходе к шестилетнему возрасту (табл. 6). В этом возрасте уже практически не встречалось детей, которым проба была бы недоступна. Городские дети по-прежнему более уверенно реализовывали задание на серийные движения. Безошибочным выполнением отличились 44,5 % городских детей (30,7 % мальчиков и 58,3 % девочек) и 39,9 % сельских (23,2 % мальчиков и 56,6 % девочек) от общей выборки. Полностью не смогли выполнить пробу (грубые ошибки с частичной коррекцией) 7,6 % сельских детей и 6 % городских. В среднем больше сельских дошкольников допускали разные типы ошибок при серийных движениях (60,3 %), чем городских детей (53,5 %). Это могло свидетельствовать о достаточно хорошем развитии кинетического фактора в этом возрасте в городской популяции, в отличие от сельской, где проявлялась тенденция к задержке развития серийной организации движений. Особенно сильно различались результаты мальчиков, которые и определили уровень достоверности различий в выборках. Все это свидетельствовало о продолжающемся относительном отставании в формировании кинетических механизмов серийной организации движений в этом возрасте в сельской популяции детей.

В городской выборке по-прежнему преобладали латеральные (левосторонние), а в сельской выборке – в основном двусторонние ошибки. Но у сельских мальчиков ошибки начинали преобладать в левой руке, то есть у них наметился сдвиг влево в ошибках в 6 лет, а не в 5 – как у городских мальчиков.

В целом девочки и в этом возрасте более успешно выполняли пробу на динамический праксис, чем мальчики, особенно значительный разрыв в результатах отмечался в сельской популяции (табл. 8). Кроме того, у городских и сельских девочек меньше проявлялся латеральный аспект ошибок по сравнению с мальчиками.

Кинетическая организация движений у школьников

При переходе к школьному обучению темп развития кинетической составляющей движений в возрастном аспекте в городской выборке продолжал оставаться достаточно высоким, а в сельской снизился, и различия данных между возрастными срезами

перестали быть статистически значимыми (табл. 4, 6). В то же время отличия в успешности выполнения проб между городскими и сельскими детьми оставались стабильными на уровне статистической значимости, при этом максимальные расхождения в данных, как и у дошкольников, имели место только у мальчиков; результаты выполнения задания городскими и сельскими девочками практически уравнились (табл. 2, 3).

У школьников 1–2-го классов положительные тенденции в выполнении реципрокных движений продолжали нарастать, и недоступность пробы теперь сохранялась только в единичных случаях (1,9 % – город и 4,2 % – село), являясь скорее случайным признаком в городской популяции. Однако еще часть школьников выполняла реципрокную координацию на фоне грубых или постоянных, самостоятельно корректируемых ошибок. В городской выборке таких лиц было 16,9 %, а в сельской заметно больше – 25,3 %, то есть четверть всех обследованных. Половина городских школьников 1–2-го классов реализовывала реципрокные движения без ошибок (49,7 %), в сельской местности таких было 43 %. Уверенное выполнение пробы (без ошибок или с единичными ошибками) демонстрировало подавляющее большинство городских детей – 81,2 % и 70,5 % сельских.

Относительно худшие результаты среди всех обследованных школьников демонстрировали по-прежнему сельские мальчики, хотя динамика успешности выполнения пробы в этом возрасте у них была лучше, чем у городских детей. В школьном возрасте продолжали существовать внутривнутрипопуляционные различия между мальчиками и девочками: девочки, независимо от популяционной принадлежности, впервые преодолели 50 % барьер безошибочного выполнения пробы на реципрокную координацию движений (54,2 % и 55,2 %).

Качественные особенности в реализации реципрокных движений у городских и сельских школьников 1–2-го классов продолжали оставаться, но стали в целом менее заметными. Так, сельские школьники еще уступали в уровне развития произвольного компонента движений, но это явление уже не носило столь отчетливый характер.

Типичная для городской выборки детей асимметрия рук при выполнении пробы, заключающаяся в легком отставании и ошибках в левой руке, встречалась

ТАБЛИЦА 8

УВЕРЕННОЕ ВЫПОЛНЕНИЕ ПРОБЫ ДИНАМИЧЕСКИЙ ПРАКСИС МАЛЬЧИКАМИ И ДЕВОЧКАМИ В 6 ЛЕТ ВНУТРИ КАЖДОЙ ПОПУЛЯЦИИ (БАЛЛЫ – 1 И 0*)

Выборка	Мальчики	Девочки	Критерий ф Фишера	p
Городские дети	75,7	81,6	1,28	$p > 0,1$
Сельские дети	56,6	79,5	2,95	$p < 0,001$

Примечания: «*» – 1 балл – единичные ошибки с самокоррекцией; 0 баллов – безошибочное выполнение с плавными реципрокными движениями.

TABLE 8

CONFIDENT PERFORMANCE OF THE DYNAMIC PRAXIS TEST BY BOYS AND GIRLS AT 6 YEARS OF AGE WITHIN EACH POPULATION (SCORES – 1 AND 0*)

в 1–2-м классах в 2,5 раза чаще, чем в сельской выборке, и примерно с той же частотой, что и в старшем дошкольном возрасте.

Положительная динамика у школьников 1–2-го классов в пробе на динамический праксис была связана, в первую очередь, со снижением числа детей, допуская грубые и постоянные ошибки при выполнении задания. В городской выборке количество таких школьников уменьшилось в 2 раза. В сельской выборке динамика оказалась не столь впечатляющей, но, тем не менее, была достаточно отчетливой. В условиях школьного обучения заметно увеличилось число детей, демонстрировавших безошибочное выполнение задания. В городе число таких школьников превысило половину из всех обследованных детей, и они оказались ведущей группой, которая и стала определять особенности развития в данной популяции. В сельской выборке сохранилась достаточно большая группа школьников, выполнявших серийные движения с грубыми и постоянными ошибками (19,1 %), что в очередной раз указывало на недостаточную сформированность кинетических механизмов произвольных движений. Различия данных городских и сельских детей продолжали оставаться на уровне статистической достоверности (табл. 6).

Худшие результаты по всем выборкам демонстрируют сельские мальчики несмотря на то, что их отставание в развитии серийных движений продолжало сокращаться. Тем не менее, разрыв в успешности выполнения пробы между городскими и сельскими мальчиками, в отличие от девочек, по-прежнему остается значительным. Интересно, что если в городе данные выполнения пробы у мальчиков и девочек в школе начинают сближаться, то в сельской местности мальчики продолжают заметно отставать от девочек. В сельской выборке и у мальчиков, и у девочек в школе впервые появляется отчетливая тенденция к асимметрии ошибок за счет увеличения их числа в левой руке. Так, у девочек при выполнении пробы ошибки в левой руке встречались примерно в 50 % случаев, а в правой – только у 16,7 % обследованных. У 40 % сельских мальчиков больше ошибок отмечалось в левой и только у 8,4 % из них – в правой руке. Вероятно, такое изменение характера выполнения задания было связано с усилением процессов межполушарной асимметрии в связи со школьным обучением у сельских детей.

Продолжающееся школьное обучение больше стимулировало успешность выполнения пробы на динамический праксис у городских детей. Сельские школьники по-прежнему отставали в развитии этого компонента двигательной функции, и положительная динамика здесь оставалась невысокой.

В 3–4-м классах показатели городских и сельских детей при выполнении рецiproкной пробы продолжали оставаться на уровне статистически значимых различий (табл. 2). В городской выборке темп развития кинетической составляющей движений продолжал оставаться высоким, а в сельской он в целом упал (табл. 4). При выполнении пробы чаще ошибки допускали сельские дети – 44,1 %, против 30 % у городских

детей, то есть безошибочное выполнение пробы отмечалось в 70 % случаев в городской выборке и 55,9 % случаев в сельской. Грубые ошибки отсутствовали в обеих выборках. Чаще всего постоянные и единичные самостоятельно корректируемые ошибки допускали сельские мальчики – 59,4 %, в городе только 30 % мальчиков выполняли рецiproкную координацию с ошибками, то есть практически в 2 раза меньше. У девочек результаты заметно не различались – 25 % в городе и 28,8 % в сельской местности. Тем не менее, это, вероятно, свидетельствовало о недостаточной сформированности кинетической функции в этом возрасте у сельских детей, что указывало на отставание в созревании соответствующих мозговых систем.

На фоне достаточно уверенного выполнения пробы на динамический праксис всеми школьниками 3–4-го классов количественные показатели городских и сельских детей продолжали различаться на уровне статистической значимости, больше за счет результатов мальчиков (табл. 3). Более высокий темп развития кинетической составляющей движений отмечался в городской популяции школьников (табл. 6). В 3–4-м классах с пробой на динамический праксис уверенно справлялись практически все дети. Грубые ошибки с неполной их коррекцией имели место лишь в единичных наблюдениях у сельских мальчиков (3 %). Практически половина сельских школьников в 3-м и 4-м классах выполняла серийные движения с постоянными или единичными ошибками (46,6 %), в городской выборке таких детей было менее трети (32,1 %). Чаще всего при выполнении пробы ошибались сельские мальчики – 54,5 % (в городе – 34,2 %). У девочек результаты оставались более близкими: 29,9 % в городе и 38,7 % в сельской местности.

Оставались и качественные особенности выполнения двигательных заданий в городской и сельской выборке детей: сельские школьники отличались повышенной импульсивностью и частыми сбоями в программе. В 3–4-м классах показатели выполнения пробы между городскими мальчиками и девочками уже заметно не отличались (34,2 % и 29,9 %), но тенденция к заметному расхождению по числу допускаемых ошибок сохранилась у сельских мальчиков и девочек: 54,5 % и 38,7 %, соответственно.

Характер выполнения пробы городскими школьниками 3–4-го классов позволяет говорить о достаточно высоком уровне сформированности механизмов кинетической организации движений. Особенности выполнения задания сельскими школьниками 3–4-го классов свидетельствуют о продолжающемся у них отставании в формировании произвольных серийных движений, оцениваемых по пробе на динамический праксис.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Возрастной период, когда начинают появляться заметные различия между популяциями в когнитивной сфере, до сих пор не изучен. Вероятно, это может

зависеть от особенностей онтогенеза различных психических функций и скорости созревания тех или иных мозговых систем, стимулируемых окружающей средой [10]. В основательном исследовании Б.Т. Болдуина с соавт., проведенном в Айове (США), была показана важность возрастного фактора в появлении различий в «умственных способностях» между городскими и сельскими детьми: в дошкольной группе такие различия появлялись только в 5–6 лет [26]. Наше исследование подтвердило это наблюдение. Так, в 4 года, когда реципрокная координация и серийная организация движений становится доступной для большинства детей, различия между городскими и сельскими детьми при выполнении проб на реципрокную организацию движений и динамический праксис практически отсутствовали. В этом возрасте не было также различий между результатами мальчиков и девочек, как на внутрисубпопуляционном, так и на межпопуляционном уровне.

Интересно, что в 4 года выделяется группа детей (11–15 %), заметно опережающая своих сверстников в развитии кинетической организации движений, причем независимо от популяционной принадлежности. Подобные группы детей наблюдались и при исследовании других компонентов двигательной функции [27]. Это явление, возможно, связано с влиянием преимущественно генетического фактора и требует отдельного исследования.

В возрасте 5 лет в городской популяции намечался отчетливый положительный сдвиг в формировании реципрокной координации и произвольных серийных движений. Он затрагивал всю городскую популяцию, демонстрируя преимущество в формировании кинетических основ произвольных движений, связанных с созреванием префронтальных двигательных систем и передних отделов мозолистого тела. Особенностью онтогенеза сельских детей было слабое развитие кинетического фактора. На основании проведенного анализа развития двигательной функции можно говорить об опережающем развитии кинетических механизмов двигательных актов и межполушарных взаимодействий у городских детей по сравнению с сельскими сверстниками на протяжении всего периода изучаемого онтогенеза, что отмечалось и в других работах [28]. При этом межпопуляционные различия на протяжении рассматриваемого возрастного периода формировались преимущественно за счет мальчиков, то есть средовое влияние на детей имело половые особенности. Это хорошо просматривается на примере сельской популяции, где разница между результатами мальчиков и девочек достигала максимума и была статистически достоверной.

Создается впечатление, что развитие кинетической произвольной организации движений является приоритетом в городской популяции как отражение адаптационных процессов в городе, в то время как в сельской местности кинетическая составляющая движений не имеет такого значения в процессе адаптации сельских детей. Это подтверждается и данными

нейровизуализации: онтогенез в городской среде ассоциировался с положительным влиянием на общий объем серого вещества, объем серого вещества дорсолатеральной префронтальной коры и с повышенной активностью передней поясной коры, которые принимают непосредственное участие в реализации произвольных движений [16, 18]. В городской популяции раньше и интенсивнее начинает развиваться фактор произвольности, частью которого являются произвольные кинетические составляющие двигательной функции. По-видимому, в сельской популяции имеются другие приоритеты в развитии движений, в частности, возможно, кинестетический и пространственный аспекты моторной функции. Следует также добавить, что сенсомоторная система ребенка – динамическая самоорганизующаяся система, которая формируется под воздействием как внешних, так и внутренних факторов. Среда активирует в большей степени определенный тип движений, увеличивая тем самым пул кодирующих его нейронов и улучшая реализацию соответствующего компонента двигательной системы [3]. Тонко настроенные карты движений у городских и сельских детей могут иметь свои особенности, которые зависят от влияния среды [29]. В этом аспекте интересен взгляд исследователей на то, что нет единой мозговой организации серийного движения, а есть динамическая функциональная система, меняющаяся в зависимости от сложности и контекста серийного движения. Поэтому в каждой изучаемой популяции становление двигательной (моторной) функции будет иметь свои особенности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе впервые были проанализированы особенности развития кинетической организации движения в популяции городских и сельских детей в процессе онтогенеза. Так, установлено, что городские дети, начиная с 5 лет, получают постоянное преимущество в развитии кинетических составляющих произвольных движений, что указывает на разную динамику созревания префронтальных двигательных систем мозга и интенсивность развития передних отделов мозолистого тела и поясной коры в процессе онтогенеза в городской и сельской популяциях детей. Начальное школьное обучение не оказывает заметного влияния на особенности развития кинетических произвольных движений в городской и сельской выборках детей: по уровню развития кинетических составляющих двигательного акта сельские дети примерно на год постоянно отстают от своих городских сверстников. Различия между девочками из разных популяций всегда были менее выражены, чем у мальчиков, что позволяет сделать предположение о большей «чувствительности» детей мужского пола к действию средовых факторов. В четырехлетнем возрасте выделяется небольшая группа детей с опережающим развитием кинетического фактора, независимо

от популяционной принадлежности, что может быть объяснено действием наследственного фактора.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственной темы № 121022500178-3 «Ключевые закономерности и механизмы формирования нарушений здоровья детей и подростков как основа персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике в современной педиатрии».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gonzalez CLR, Van Rootselaar NA, Gibb RL. *Chapter 15 – Sensorimotor lateralization scaffolds cognitive specialization*. In: Forrester GS, Hopkins WD, Hudry K, Lindell A. (eds.) *Progress in Brain Research*. Elsevier. 2018; 238: 405-433. doi: 10.1016/bs.pbr.2018.06.011
- Fathirezaie Z, Matos S, Khodadadeh E, Clemente FM, Badicu G, Silva AF, et al. The Relationship between Executive Functions and Gross Motor Skills in Rural Children Aged 8-10 Years. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10(4): 616. doi: 10.3390/healthcare10040616
- Беар М.Ф., Коннорс Б.У., Парадизо М.А. *Нейронаука. Исследование мозга. Т. 2. Сенсорные и двигательные системы*. 4-е изд., в трех томах. СПб: «Диалектика»; 2021. [Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience. Brain Research*. Vol. 2. Sensory and Motor Systems. 4th ed., in three volumes. St. Petersburg: "Dialectics"; 2021. (In Russ.)].
- Ahonen TA, Kooistra L, Viholainen H, Cantell M. *Developmental Motor Learning Disability: A Neuropsychological Approach*. In: Dewey D, Tupper DE. (eds) *Developmental motor disorders. A neuropsychological Perspective*. New York: The Guilford Press; 2004.
- Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*. 2000; 4(6): 215-22. doi: 10.1016/S1364-6613(00)01483-2
- Рычкова Л.В., Астахова Т.А., Климкина Ю.Н., Долгих О.А., Погодина А.В. Динамика антропометрических характеристик подростков бурятской национальности в сельской местности Восточной Сибири в период с 2003 по 2018 год. *Экология человека*. 2021; 4: 47-54. [Rychkova LV, Astakhova TA, Klimkina YuN, Dolgikh OA, Pogodina AV. Secular Trends in Anthropometric Characteristics in Eastern Siberian Rural Buryat Adolescents from 2003 to 2018. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2021; 4: 47-54. (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2021-4-47-54
- Rychkova L, Pogodina A, Ayurova Z, Berdina O. Risk Factors for Obesity in Adolescents Living in Rural Areas of Buryatia: A Case-Control Study. *International journal of biomedicine*. 2019; 9(2): 190-195. doi: 10.21103/Article9(2)_OA20
- Tkachuk EA, Rychkova LV. The Influence of Innovative Forms of Education on the Physical Development of Schoolchildren. *International Journal of Biomedicine*. 2022; 12(3): 401-403. doi: 10.21103/Article12(3)_OA9
- Freitas LL, Cardoso TSG, Argollo N, Mello CB. Socio-economic Status, Urbanization and Executive Functions Development: Differences Between Urban and Rural Children. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*. 2022; 38: e38220. doi: 10.1590/0102.3772e38220.en
- Поляков В.М. Развитие высших психических процессов в городской и сельской популяциях детей. *Культурно-историческая психология*. 2008; 4(1): 9-16. [Polyakov VM. Development of Higher Mental Processes in Urban and Rural Children. *Cultural-Historical Psychology*. 2008; 4(1): 9-16. (In Russ.)].
- Фотекова Т.А., Захаренко Н.В., Масалович Ю.М. Особенности высших психических функций сельских и городских детей. В: Берлов А.В., Чупров Л.Ф. (ред.) *Международная научная школа «Парадигма»*. Лято – 2015; 4: 377-382. [Fotekova TA, Zakharenko NV, Masalovich YuM. Features of the highest mental functions of rural and urban children. In: Berlov AV, Chuprov LF. (ed.) *International scientific school "Paradigm"*. Lyato – 2015; 4: 377-382. (In Russ.)].
- Niemistö D, Finni T, Haapala EA, Cantell M, Korhonen E, Sääkslahti A. Environmental Correlates of Motor Competence in Children – The Skilled Kids Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019; 16(11): 1989. doi: 10.3390/ijerph16111989
- Ge P, Wang X, Li L, Song G, Li Q. Motor development and emotion recognition among young rural children: The mediating role of working memory. *J Psychol Afr*. 2024; 34(1): 7-12. doi: 10.1080/14330237.2023.2291232
- Carr V, Brown RD, Schlembach S, Kochanowski L. Nature by Design: Playscape Affordances Support the Use of Executive Function in Preschoolers. *Child Youth Environ*. 2017; 27(2): 25-46. doi: 10.7721/chilyoutenvi.27.2.0025
- Krabbendam L, van Vugt M, Conus P, Söderström O, Abrahamyan Empson L, van Os J, et al. Understanding urbanicity: how interdisciplinary methods help to unravel the effects of the city on mental health. *Psychol Med*. 2021; 51(7): 1099-1110. doi: 10.1017/S0033291720000355
- Zhang X, Yan H, Yu H, Zhang Y, Tan HY, Zhang D, et al. The effects of environmental factors associated with childhood urbanicity on brain structure and cognition. *BMC Psychiatry*. 2023; 23: 598. doi: 10.1186/s12888-023-05066-3
- Kühn S, Schmalen K, Beijers R, Tyborowska A, Roelofs K, et al. Green Is Not the Same as Green: Differentiating Between the Association of Trees and Open Green Spaces with Children's Brain Structure in the Netherlands. *Environ Behav*. 2023; 55(5): 311-334. doi: 10.1177/00139165231183095
- Yapl ZA, Yu R. Functional and Structural Brain Correlates of Socioeconomic Status. *Cereb Cortex*. 2020; 30(1): 181-196. doi:10.1093/cercor/bhz080
- Deco G, Sanz Perl Y, Ponce-Alvarez A, Tagliazuchi E, Whybrow PC, Fuster JM, et al. One ring to rule them all: The unifying role of prefrontal cortex in steering task-related brain dynamics. *Prog Neurobiol*. 2023; 227: 102468. doi: 10.1016/j.pneurobio.2023.102468

20. Лурия А.Р. *Высшие корковые функции человека*. СПб.: Питер; 2019. [Luria AR. *The highest cortical functions of a person*. St. Petersburg: Peter; 2019. (In Russ.)].
21. Ахутина Т.В. *Методы нейропсихологического обследования детей 6-9 лет*. М.: Изд. В. Секачев; 2022. [Akhutina TV. *Methods of neuropsychological examination of children 6-9 years old*. M.: Publ V Sekachev; 2022. (In Russ.)].
22. Корсакова Н.К., Микадзе Ю.В., Балашова Е.Ю. *Неуспевающие дети: нейропсихологическая диагностика трудностей в обучении младших школьников*. М.: Юрайт; 2025. [Korsakova NK, Mikadze YuV, Balashova EYu. *Underachieving children: neuropsychological diagnostics of learning difficulties in primary school students*. Moscow: Yurait; 2025. (In Russ.)].
23. Полонская Н.Н. *Нейропсихологическая диагностика детей младшего школьного возраста*. М.: Академия; 2007. [Polonskaya NN. *Neuropsychological diagnosis of primary school children*. M.: Academy; 2007. (In Russ.)].
24. Ахутина Т.В., Пылаева Н.М. *Методология нейропсихологического сопровождения детей с неравномерностью развития психических функций*. В: Ахутина Т.В., Глозман Ж.М. (ред.) *Лурия и психология XXI века: труды II Международной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения А.Р. Лурия*. Москва; 2003: 181-189. [Akhutina TV, Pulaeva NM. *The methodology of neuropsychological support of children with uneven development of mental functions*. In: Akhutina TV, Glozman ZhM. (ed.) *Luria and psychology of the XXI century: the works of the II International Conference dedicated to the 100th anniversary of the birth of A.R. Luria*. Moscow; 2003: 181-189. (In Russ.)].
25. Polyakov VM, Dolgikh VV, Kolesnikova LI, Rychkova LV. Peculiarities of ontogenesis of brain functional systems in urban and village children. *International journal of psychophysiology*. 2008; 69(3): 297-298. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2008.05.288
26. Baldwin BT, Fillmore EA, Hadley L. *Farm Children: An Investigation of Rural Child Life in Selected Areas of Iowa*. N.J.: Appleton-Century-Crofts; 1930.
27. Поляков В.М., Рычкова Л.В., Прохорова Ж.В., Вотинева А.С., Черевикова И.А. Развитие кинестетической и пространственной основы движений в городской и сельской популяции детей. *Acta Biomedica Scientifica*. 2025; 10(2): 44-51. [Polyakov VM, Rychkova LV, Prokhorova ZhV, Votinaeva AS, Cherevikova IA. Development of kinesthetic and spatial basis of movement in urban and rural populations. *Acta Biomedica Scientifica*. 2025; 10(2): 180-190. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.19
28. Фотекова Т.А. *Роль факторов среды в формировании высших психических функций в дошкольном и младшем школьном возрасте*. Абакан: ООО «Книжное издательство «Бригантина»; 2015. [Fotekova TA. *The role of environmental factors in the formation of higher mental functions in preschool and primary school age*. Abakan: ООО «Book Publishing House «Brigantina»; 2015. (In Russ.)].
29. Schwarzklose R. *Brainscapes: The Warped, Wondrous Maps Written in Your Brain and How They Guide You*. London: Profile Books Ltd; 2022.

Сведения об авторах

Поляков Владимир Матвеевич – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: vmpolyakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6243-9391>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Прохорова Жанна Владимировна – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией психонейросоматической патологии детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: proxorowa.janna2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8236-1747>

Вотинева Анастасия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: votinevaas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0361-2868>

Черевикова Ирина Александровна – младший научный сотрудник лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: gothic.craze@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5328-8525>

Information about the authors

Vladimir M. Polyakov – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Psychoneurosomatic Children's Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: vmpolyakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6243-9391>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), professor, Corresponding Member of the RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Zhanna V. Prokhorova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Psychoneurosomatic Children's Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: proxorowa.janna2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8236-1747>

Anastasiya S. Votinaeva – junior Research Officer at the Laboratory of Psychoneurosomatic Children's Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: votinevaas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0361-2868>

Irina A. Cherevikova – junior Research Officer at the Laboratory of Psychoneurosomatic Children's Pathology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: gothic.craze@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5328-8525>

СТОМАТОЛОГИЯ DENTISTRY

ПАРОДОНТИТ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ КАК МАРКЕР НАЧАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Даренская М.А.¹,
Гончаров И.С.^{1,2},
Колесников С.И.¹,
Юзвак Н.А.¹,
Колесникова Л.И.^{1,3}

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 3, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (664003, г. Иркутск, ул. Сухэ-Батора, 5, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Даренская Марина Александровна,
e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Воспаление тканей пародонта представляет собой актуальную проблему здравоохранения в связи с высоким уровнем распространенности в молодом возрасте, прогрессирующим течением. Одним из повреждающих факторов могут являться биологически активные вещества – среднемолекулярные пептиды (СМП), являющиеся эндогенными токсинами.

Цель. Проанализировать уровень эндогенной интоксикации (содержание СМП в периферической крови) у мужчин молодого возраста с легкой степенью хронического пародонтита и установить взаимосвязь данных показателей с клиническими проявлениями заболевания.

Методы. Обследовано 80 мужчин молодого возраста (18–23 лет). С использованием критериев диагностики хронического пародонтита, были сформированы группы мужчин с легкой степенью заболевания ($n = 60$) и практически здоровых мужчин (контрольная группа) ($n = 20$). Уровень СМП определяли в плазме крови спектрофотометрически при длинах волн $\lambda = 238, 254, 260$ и 280 нм, а также рассчитывали коэффициенты распределения ($238/260, 238/280, 280/254$).

Результаты. В ходе анализа данных у мужчин с пародонтитом отмечались увеличенные значения показателей эндогенной интоксикации – СМП 260 ($p = 0,048$) и СМП 280 ($p = 0,005$), а также пептидно-нуклеотидного коэффициента (СМП 238/СМП 260) ($p = 0,039$) относительно контроля ($r = 0,39; p = 0,035$). Корреляционный анализ показал наличие статистически значимой связи значений пародонтального индекса (ПИ) с уровнем коэффициента СМП 238/СМП 260 ($r = 0,39; p = 0,035$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о росте отдельных фракций среднемолекулярных токсинов у молодых мужчин с хроническим пародонтитом на начальной стадии заболевания. Наиболее значимым показателем поражения тканей пародонта являлся пептидно-нуклеотидный коэффициент распределения (СМП 238/СМП 260), что подтверждалось значимой корреляционной взаимосвязью с пародонтальным индексом. Полученные результаты указывают на необходимость оценки и контроля содержания исследуемых показателей у мужчин молодого возраста с пародонтитом для облегчения дифференциальной диагностики и обоснования целесообразности проведения коррекционных мероприятий на начальных стадиях заболевания.

Ключевые слова: хронический пародонтит, среднемолекулярные пептиды, эндогенная интоксикация, мужчины молодого возраста

Статья поступила: 09.09.2025
Статья принята: 03.03.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Даренская М.А., Гончаров И.С., Колесников С.И., Юзвак Н.А., Колесникова Л.И. Пародонтит у лиц молодого возраста: эндогенная интоксикация как маркер начальных проявлений. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 188-196. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.17

PERIODONTITIS IN YOUNG PEOPLE: ENDOGENOUS INTOXICATION AS A MARKER OF INITIAL MANIFESTATIONS

Darenskaya M.A.¹,
Goncharov I.S.^{1,2},
Kolesnikov S.I.¹,
Yuzvak N.A.¹,
Kolesnikova L.I.^{1,3}

¹ Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazev Str., 16, 664003 Irkutsk,
Russian Federation)

² Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya St., 3, 664003
Irkutsk, Russian Federation)

³ Irkutsk State University (Sukhbaatar str., 5,
Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Corresponding author:

Marina A. Darenskaya,

e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

RESUME

Background. Periodontal inflammation is a pressing health problem due high prevalence in young people and progressive course. Biologically active substances – medium molecular peptides (MMP) are damaging factors and endogenous toxins.

The aim. To analyze the endogenous intoxication level (the content of MMP in the peripheral blood) in young men with mild chronic periodontitis, and to establish the relationship between these indicators and the clinical manifestations of the disease.

Methods. A total of 80 young men (18–23 years old) were examined. Using the diagnostic criteria for chronic periodontitis, groups of men with mild disease (n = 60) and practically healthy men (control group) (n = 20) were formed. The MMP level in blood plasma was determined, spectrophotometrically, at wavelengths $\lambda = 238, 254, 260$ and 280 nm, and the distribution coefficients were calculated (238/260, 238/280, 280/254).

Results. The men with periodontitis have increased values of endogenous intoxication indicators – MMP 260 ($p = 0.048$) and MMP 280 ($p = 0.005$), as well as the peptide-nucleotide coefficient (MMP 238/MMP 260) ($p = 0.039$) relative to the control ($r = 0.39$; $p = 0.035$). Correlation analysis showed the presence a statistically significant relationship between the periodontal index (PI) and the level of the MMP 238/MMP 260 coefficient ($r = 0.39$; $p = 0.035$).

Conclusion. The data indicate an increase in individual fractions of medium-molecular toxins in young men with chronic periodontitis at the initial stage of the disease. The most sensitive indicator of periodontal tissue damage was the peptide-nucleotide distribution coefficient (MMP 238/MMP 260), which was confirmed by a significant correlation with the periodontal index. The obtained results indicate the need to evaluate and control of these parameters content in young men with periodontitis to facilitate differential diagnosis and justify the feasibility of corrective measures in the early stages of the disease.

Key words: chronic periodontitis, medium-molecular peptides, endogenous intoxication, young men

Received: 09.09.2025

Accepted: 03.03.2026

Published: 25.03.2026

For citation: Darenskaya M.A., Goncharov I.S., Kolesnikov S.I., Yuzvak N.A., Kolesnikova L.I. Periodontitis in young people: endogenous intoxication as a marker of initial manifestations. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 188-196. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.17

ОБОСНОВАНИЕ

Воспаление тканей пародонта представляет собой актуальную проблему современного здравоохранения в связи с высоким уровнем распространенности, частой манифестацией в молодом трудоспособном возрасте, прогрессирующим течением заболевания [1, 2]. Установлено, что этот процесс инициирует различные патологические процессы, существенно повышающие риск развития сердечно-сосудистых расстройств, неблагоприятного течения сахарного диабета и т.д. [3-5]. Самой тяжелой и распространенной патологией пародонта является хронический пародонтит (ХП) [6]. В патогенезе ХП значимую роль играют системные процессы, которые приводят к серьезным нарушениям внутренней среды организма и, как следствие, усугубляют поражение тканей пародонта [7]. Эндогенная интоксикация, дисбаланс в системе «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» (ПОЛ-АОЗ), местное и системное воспаление, нарушения в работе иммунитета, а также изменения микробиоценоза различных эпителиальных участков рассматриваются как единый комплекс составляющих патологического процесса в тканях пародонта [2, 8, 9].

Одним из ключевых механизмов развития ХП является нарушение трофики тканей за счет ухудшения микроциркуляции, которое приводит к активации ПОЛ и перекисного окисления других биосубстратов, что способствует высокой активности реакций окислительного стресса (ОС) в тканях пародонта [10, 11]. ОС, участвуя в поддержании хронического воспаления, инициирует угнетение клеток остеобластов и резорбцию костной ткани челюсти при ХП [12]. Процессы окислительной фрагментации субстратов сопровождаются генерацией среднемолекулярных токсических соединений, увеличение которых стимулирует развитие эндогенной интоксикации, нарастающей при хронических воспалительных процессах, включая ХП [13-16].

Повреждающими факторами становятся биологически активные вещества (среднемолекулярные пептиды, (СМП)), свободно циркулирующие в крови [17]. Данные метаболиты представляют собой разное сочетание регуляторных пептидов, пептидных гормонов, их фрагментов и т.д. [18]. При разного рода заболеваниях определение уровня СМП с молекулярной массой 300–5000 Д является высокоинформативным и характеризует тяжесть интоксикации [14]. Тем не менее, исследования уровня эндогенной интоксикации при ХП единичны и касаются изучения лишь отдельных показателей у лиц старшего возраста [3-5]. Но молодой возраст, когда выявляются первые признаки заболевания и имеются возможности проведения более эффективных лечебных мероприятий, чем при прогрессировании ХП, остается без должного внимания исследователей.

Цель настоящего исследования — проанализировать уровень эндогенной интоксикации (содержание СМП в периферической крови) у мужчин молодого возраста с легкой степенью пародонтита

и установить взаимосвязь данных показателей с клиническими проявлениями заболевания.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обследовано 80 мужчин молодого возраста (18–23 лет) (студенты 2–5 курсов), проходивших обучение на стоматологическом факультете Иркутского государственного медицинского университета (ежегодный профилактический осмотр). Согласно критериям диагностики ХП, были сформированы группы мужчин с ХП ($n = 60$) и практически здоровых мужчин (контрольная группа) ($n = 20$).

Состояние тканей пародонта оценивали с помощью стандартного набора индексов: пародонтальный индекс (ПИ) Рассела (1956); индекс кровоточивости десны Kotzschke (1975); индекс Мюллеманна (в модификации Коуэлла, 1975); индекс гингивита РМА (в модификации Parma C., 1960); степень гигиены полости рта (OHI-S, Green, Vermillion, 1964); индекс Федорова–Володкиной. Так как индекс кровоточивости Kotzschke (1975) основан на анамнестических данных и может быть неточным, то для определения истинной кровоточивости в работе дополнительно определяли индекс Мюллеманна (в модификации Коуэлла, 1975). При определении гигиенического статуса пациента также использовали два индекса. Это обусловлено тем, что при определении индекса гигиены по Федорову–Володкиной уровень гигиены оценивается только по шести нижним фронтальным зубам. И для информативности качества гигиены дополнительно необходимо использовать индекс гигиены (Green, Vermillion, 1964) в области жевательных зубов (16 зуб, 26 зуб), а также 11 зуб и 31 зуб.

Для оценки резорбции костной ткани межальвеолярных перегородок челюстей у пациентов с ХП выборочно использовались следующие рентгенологические методы: ортопантомография и конусно-лучевая компьютерная томография.

Диагностика ХП легкой степени тяжести осуществлялась в соответствии с классификацией МКБ-10 (K 05.3). Характеристиками ХП легкой степени тяжести являлись: признаки воспаления десны (отечность, кровоточивость), наличие микробного налета, твердых зубных отложений (поддесневых), наличие истинного пародонтального кармана (с нарушением зубодесневого прикрепления) глубиной до 4 мм, наличие деструкции костной ткани (неравномерной до 1/3 высоты межальвеолярной перегородки).

Критерии соответствия

Критерии включения в общую выборку: мужской пол; возраст от 18 до 23 лет; отсутствие приема антибиотиков и антисептиков в течение 3 месяцев до проведения этапов исследования; отсутствие вредных привычек (алкоголь, табакокурение, наркозависимость); наличие клинически верифицированного диагноза ХП; информированное согласие; готовность

участника полностью выполнять все требования исследования, доступность в течение всего срока.

Критерии исключения: наличие острой или хронической соматической патологии, в том числе артериальной гипертензии, заболеваний ЛОР-органов; наличие факторов, мешающих полному выполнению участником требований исследования; отсутствие желания принять участие в исследовании; трудности в понимании информированного согласия.

Критерии включения в группу контроля: мужской пол; возраст от 18 до 23 лет; наличие интактного пародонта у обследуемых; отсутствие приема антибиотиков и антисептиков в течение 3 месяцев до проведения этапов исследования; отсутствие вредных привычек (алкоголь, табакокурение, наркозависимость); подписание информированного согласия.

Условия проведения

Основные организации-участники: ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (г. Иркутск); ФГБОУ ВО «ИГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в течение 2023–2025 гг.

Методы регистрации исходов

Для лабораторных исследований использовали плазму крови. Забор биоматериала производили из локтевой вены натощак (с 8 до 9 часов утра), посредством одноразовых вакуумных систем согласно общепринятым требованиям. Оценку показателей среднемолекулярных пептидов (СМП) осуществляли спектрофотометрическим методом (длины волн: 238, 254, 260 и 280 нм) на спектрофотометре СФ-2000 (Россия) [18]. СМП регистрировали в условных единицах (у.е.) оптической плотности. Также рассчитывали коэффициенты распределения, представляющие собой расчет соотношений при длинах волн: 238/260, 238/280, 280/254.

В работе использовали оборудование Центра коллективного пользования «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, Иркутск.

Соблюдались этические принципы согласно Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2024 ред.). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Выписка из протокола заседания № 3.1 от 22.03.2023).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: Обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета статистического анализа STATISTICA 10.0 StatSoft Inc., США. В работе применялись визуально-графический метод, критерии согласия Колмогорова – Смирнова с поправками Лиллиефорса и Шапиро – Уилка (определение нормальности распределения). Межгрупповые различия оценивались с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для проведения корреляционного анализа использовали метод Спирмена. За критический уровень значимости принимали 5 % (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа данных в группе с ХП показали наличие повышенных значений показателей эндогенной интоксикации – СМП 260 ($p = 0,048$) и СМП 280 ($p = 0,005$) относительно контроля (табл.).

Кроме того, в группе мужчин с ХП отмечался рост значений коэффициента СМП 238/СМП 260 ($p = 0,039$) (табл.).

Корреляционный анализ показал наличие статистически значимой зависимости пародонтального индекса (ПИ) с уровнем данного коэффициента (СМП 238/СМП 260 ($r = 0,39$; $p = 0,035$)) (рис.).

Нежелательные явления

В исследовании отсутствовали случаи нежелательных явлений.

ТАБЛИЦА

ПОКАЗАТЕЛИ СМП И ИХ СООТНОШЕНИЙ У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ХП (МЕ (Q25;Q75%))

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Группа с ХП (n=60)
СМП 238, усл.ед.	0,15 (0,11; 0,23)	0,21 (0,11; 0,27)
СМП 254, усл.ед.	0,15 (0,12; 0,16)	0,14 (0,13; 0,17)
СМП 260, усл.ед.	0,16 (0,13; 0,19)	0,37 (0,15; 0,42) *
СМП 280, усл.ед.	0,24 (0,14; 0,30)	0,35 (0,24; 0,38)*
СМП 280/СМП 254	1,73 (1,43; 2,18)	2,07 (1,70; 2,33)
СМП 238/СМП 280	0,66 (0,37; 1,20)	0,73 (0,32; 1,20)
СМП 238/СМП 260	0,84 (0,69; 1,82)	1,10 (0,60; 1,96)*

Примечания: * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$); СМП – среднемолекулярные пептиды.

TABLE

INDICATORS OF THE MMP AND THEIR RATIOS IN YOUNG MEN WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS (ME (Q25; Q75%))

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствовали о росте значений показателей эндогенной интоксикации (среднемолекулярных пептидов при спектрофотометрии с длиной волн $\lambda = 260$ нм и $\lambda = 280$ нм) у мужчин с начальной стадией ХП. Помимо этого, в группе больных ХП отмечали повышенные значения соотношения СМП 238/СМП 260.

Глобальное распространение воспалительных заболеваний пародонта и неэффективность общепринятой терапии обуславливают острую потребность в идентификации новых диагностических биомаркеров заболевания [19]. В связи с чем, особую актуальность приобретают показатели эндогенной интоксикации – СМП и их патогенетическая роль в развитии различных патологических процессов, в особенности воспалительного характера [20]. По сути, эндогенная интоксикация отражает величину метаболического ответа организма на воздействие неблагоприятных факторов различного генеза [21]. На ее интенсивность влияет, в том числе, состояние биологических барьеров организма, то есть механизмов биodeградации и выведения токсинов [22].

Неферментативный протеолиз — процесс гидролиза белков, который происходит без участия ферментов-протеаз в лизосомах. Именно данный процесс является главным источником образования СМП, в результате чего образуются продукты с высокой функциональной активностью [14]. Эти метаболиты включают компоненты катаболизма гликопротеинов, гормоны и их фрагменты, олигосахариды, глобулины, нуклеотиды [17]. СМП включают также нейротоксины, ингибиторы фагоцитоза, кроветворения, факторы, препятствующие дыханию и фосфорилированию [18]. Как правило, в соответствии с длиной волны, определяют несколько фракций СМП.

СМП с длиной волны 260 нм характеризуют спектр максимального поглощения аденозинди- и монофосфата, L-валина, L-фенилаланина, аденина; имеют связь с окислительным модифицированием иммуноглобулинов [23]. Повышенные концентрации СМП с длиной волны 260 нм отражают высокую интенсивность катаболических реакций и процессов свободнорадикального окисления клеточных субстратов [15].

СМП с длиной волны 280 нм характеризует присутствие ароматических хромофоров, а накопление тирозин- и триптофансодержащих пептидов способствует росту данной фракции [17].

Коэффициент распределения (238/260 нм) или пептидно-нуклеотидный коэффициент, как правило, выявляет сдвиги в содержании пептидов и нуклеотидов в пуле молекул СМП [15].

Установлено, что одним из триггеров воспаления при ХП выступает избыточное количество свободных радикалов. Отмечается рост недоокисленных молекул, снижение рН эндотелия, формирование метаболического ацидоза [8, 24]. Патогенетически это проявляется низкой резистентностью тканей к воздействию

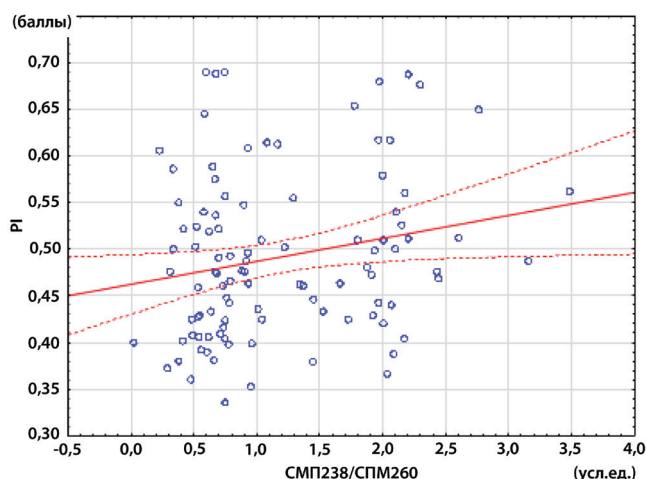


РИС.

Корреляционная взаимосвязь значений пародонтального индекса (ПИ) с коэффициентом СМП 238/СМП 260

FIG.

Корреляционная взаимосвязь значений пародонтального индекса (ПИ) с коэффициентом СМП 238/СМП 260

ключевого фактора – микробной биопленки на ткани пародонта, активацией воспалительных процессов с деструкцией коллагена, резорбцией костной ткани [25].

Высокая активность протеиназ, повреждающих белковые молекулы и некоторые сегменты гликопротеинов, также оказывает существенное влияние на структуры и функции пародонта [3]. При ХП регистрируют значительную выраженность явлений ОС как на местном, так и на системном уровне [26, 27]. ОС, как правило, отражает дисбаланс участников редокс-процесса с высокой активностью проокислительных факторов [28, 29]. ХП отличает повышенный уровень маркеров ОС в слюнной жидкости, тканях десны, слюне, плазме, сыворотке и клетках крови [2]. Также обнаружено изменение общего антиоксидантного статуса, активности основных ферментов системы АОЗ, глутатион-зависимых ферментов, уровня витаминов С и D, каротиноидов, мочевой кислоты, восстановленного глутатиона, мелатонина [7, 8].

Что касается изучения активности эндогенной интоксикации при ХП, то данного рода исследований крайне мало и они носят экспериментальный характер [30-32]. Так, при моделировании экспериментального пародонтита бактериально-иммунного генеза было показано, что наиболее высокие показатели эндогенной интоксикации отмечаются на поздних стадиях динамики воспалительного процесса в пародонте, а именно к 30-м суткам эксперимента, что может свидетельствовать о хроническом воспалении [31]. При этом местные патологические процессы в полости рта сопровождаются развитием эндогенной интоксикации в организме на системном уровне [32].

В ряде клинических исследований эндогенную интоксикацию относят к первичным причинам

изменения пародонта [32, 33]. Установлена зависимость исследуемых показателей от степени выраженности патологического процесса и возраста пациента [33, 34]. Выявлено, что уровень СМП, в комплексе с окислительной модификацией белков растет с возрастом и зависит от длительности заболевания и наличия хронических заболеваний внутренних органов [34]. Исследования последних лет в отношении СМП в основном рассматриваются при коморбидных с ХП состояниях и указывают на высокий уровень эндогенной интоксикации в данной когорте пациентов [4, 5].

Повышенные значения СМП могут отражать степень деструкции белковых молекул и активность воспалительного процесса в организме, уровень метаболических нарушений при патологии, поскольку действуют на мембранные белки, липидные компоненты [17, 18]. СМП способствуют нарушениям микроциркуляции, разобщению процессов окислительного фосфорилирования, снижению активности ключевых ферментов углеводного и энергетического обмена [17, 33]. Обладают иммуносупрессивными, цитотоксическими, нейротоксическими свойствами [35].

Вследствие негативных эффектов СМП на различных уровнях у молодых пациентов с ХП можно ожидать развития различного рода патологических явлений, что, безусловно, необходимо корректировать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные указывали на рост отдельных фракций средномолекулярных токсинов в группе молодых мужчин с ХП на начальной стадии заболевания. Наиболее чувствительным показателем поражения тканей пародонта являлся пептидно-нуклеотидный коэффициент распределения (СМП 238/СМП 260), что подтверждалось значимой корреляционной взаимосвязью с пародонтальным индексом. Данный маркер может выступать в качестве критерия уровня эндогенной интоксикации, кроме того, косвенно характеризовать процесс избыточной генерации свободных радикалов и перекисной альтерации клеточных биосубстратов в данной группе. Полученные результаты указывают на необходимость оценки и контроля содержания исследуемых показателей у мужчин молодого возраста с пародонтитом для облегчения дифференциальной диагностики и обоснования целесообразности проведения коррекционных мероприятий на начальных стадиях заболевания.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» в рамках государственной темы «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Periodontal inflammation and systemic diseases: an overview. *Frontiers in physiology*. 2021; 12: 709438. doi: 10.3389/fphys.2021.709438
2. Даренская М.А., Гончаров И.С., Колесников С.И., Семенова Н.В., Колесникова Л.И. Пародонтит и окислительный стресс: современные тенденции в изучении патогенетической взаимосвязи и способы коррекции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(1): 81-91. [Darenskaya MA, Goncharov IS, Kolesnikov SI, Semenova NV, Kolesnikova LI. Periodontitis and oxidative stress: Current trends in the study of pathogenetic relationships and methods of correction. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2025; 69(1): 81-91. (In Russ.)]. doi: 10.48612/pfi-et/0031-2991.2025.01.81-91
3. Успенская О.А., Кондюрова Е.В., Спиридонова С.А. Динамика маркеров перекисного окисления липидов ротовой жидкости при хроническом пародонтите. *Институт стоматологии*. 2021; 2(91): 74-75. [Uspenskaya OA, Kondyurova EV, Spiridonova SA. Dynamics of markers of lipid peroxidation of the oral fluid in chronic periodontitis. *Institut stomatologii*. 2021; 2(91): 74-75. (In Russ.)].
4. Кайсина Т.Н., Громова С.Н., Колеватых Е.П., Еликов А.В., Леушина Е.А., Кушкова Н.Е., и др. Особенности стоматологического статуса пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Уральский медицинский журнал*. 2025; 24(2): 7-20. [Kaisina TN, Gromova SN, Kolevatykh EP, Elikov AV, Leushina EA, Kushkova NE, et al. Dentistry Status Features of Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Ural Medical Journal*. 2025; 24(2): 7-20. (In Russ.)]. doi: 10.52420/umj.24.2.7
5. Гимранова И.А., Хакимова Л.Р., Акмалова Г.М., Газизуллина Г.Р. Современные методы диагностики заболеваний пародонта: возможности и перспективы (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68(9): 570-577. [Gimranova IA, Khakimova LR, Akmalova GM, Gazizullina GR. Modern methods of diagnosis of periodontal diseases: opportunities and prospects (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68(9): 570-577. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-9-570-57>
6. Lipsky MS, Su S, Crespo CJ, Hung M. Men and oral health: a review of sex and gender differences. *American journal of men's health*. 2021; 15(3): 15579883211016361. doi: 10.1177/15579883211016361
7. Hung M, Kelly R, Mohajeri A, Reese L, Badaoui S, Frost C, et al. Factors associated with periodontitis in younger individuals: A scoping review. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(20): 6442. doi: 10.3390/jcm12206442

8. Patil RT, Dhadse PV, Salian SS, Punse SD, Dhadse P. Role of Oxidative Stress in Periodontal Diseases. *Cureus*. 2024; 16(5): e60779. doi: 10.7759/cureus.60779
9. Viglianisi G, Tartaglia GM, Santonocito S, Amato M, Polizzi A, Mascitti M, et al. The emerging role of salivary oxidative stress biomarkers as prognostic markers of periodontitis: new insights for a personalized approach in dentistry. *Journal of personalized medicine*. 2023; 13(2): 166. doi: 10.3390/jpm13020166
10. Mohideen K, Chandrasekaran K, Veeraraghavan H, Faizee SH, Dhungel S, Ghosh S. Meta-Analysis of Assessment of Total Oxidative Stress and Total Antioxidant Capacity in Patients with Periodontitis. *Disease Markers*. 2023; 2023(1): 9949047. doi: 10.1155/2023/9949047
11. Liu W, Guo D. Oxidative stress in periodontitis and the application of antioxidants in treatment: a narrative review. *Frontiers in Physiology*. 2025; 16: 1485367. doi: 10.3389/fphys.2025.1485367
12. Хайдар Д.А., Захватов А.Н., Тарасова Т.В., Мосина Л.М., Бойнова И.В., Тюрина Е.П., и др. Активность системы антиоксидантной защиты при пародонтите. *МНИЖ*. 2022. 3-1(117): 154-157. [Khaydar DA, Zakhvatov AN, Tarasova TV, Mosina LM, Boynova IV, Tyurina EP, et al. On the activity of the antioxidant defense system in periodontitis. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2022. 3-1(117): 154-157. (In Russ.)]. doi: 10.23670/IRJ.2022.117.3.028
13. Семёнова Н.В., Рычкова Л.В., Даренская М.А., Колесников С.И., Никитина О.А., Петрова А.Г., др. Активность супероксиддисмутазы у пациентов разного пола и разных возрастных групп при среднетяжёлом течении COVID-19. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022; 173(1): 62-65. [Semenova NV, Rychkova LV, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Nikitina OA, Petrova AG, et al. Superoxide dismutase activity in male and female patients of different age with moderate COVID-19. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022; 173(1): 51-53. (In Russ.)]. doi: 10.47056/0365-9615-2022-173-1-62-65
14. Бельская Л.В., Косенок В.К., Массард Ж., Завьялов А.А. Состояние показателей липопероксидации и эндогенной интоксикации у больных раком легкого. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016; 71(4): 313-22. [Belskaya LV, Kosenok VK, Massard J, Zavyalov AA. Status indicators of lipid peroxidation and endogenous intoxication in lung cancer patients. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016; 71(4): 313-322. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn712
15. Семёнова Н.В., Новикова Е.А., Никитина О.А., Колесников С.И., Марьянян А.Ю., Карачева А.Н., и др. Показатели эндогенной интоксикации в динамике беременности у женщин с ВИЧ-инфекцией. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(2): 54-62. [Semenova NV, Novikova EA, Nikitina OA, Kolesnikov SI, Maryanyan AYU, Karacheva AN, et al. The indicators of endogenous intoxication in the dynamic of pregnancy in women with HIV-infection. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2025; 69(2): 54-62. (In Russ.)]. doi: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.54-62
16. Darenskaya M, Kolesnikova L, Kolesnikov S. The association of respiratory viruses with oxidative stress and antioxidants. implications for the COVID-19 pandemic. *Current Pharmaceutical Design*. 2021; 27(13): 1618-1627. doi: 10.2174/1381612827666210222113351
17. Виткина Т.И. Средние молекулы в оценке уровня эндогенной интоксикации при хроническом неструктивном бронхите. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2014; 56(2): 70-2. [Vitkina TI. Medium molecules in assessing the level of endogenous intoxication in chronic non-obstructive bronchitis. *Health. Medical ecology. The science*. 2014; 56(2): 70-2. (In Russ.)].
18. Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А., Конев С.В., Алейникова О.В. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010; 2: 13-7. [Gavrilov VB, Bidula MM, Furmanchuk DA, Konev SV, Aleynikova OV. Assessment of body intoxication by imbalance between accumulation and binding of toxins in plasma. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2010; (2): 13-27. (In Russ.)].
19. Хайдар Д.А., Захватов А.Н., Мосина Л.М., Саушев И.В., Тарасова Т.В., Захаркин И.А., и др. *МНИЖ*. 2024; 9(147): 51-56. [Khaidar DA, Zakhvatov AN, Mosina LM, Saushev IV, Tarasova TV, Zakharkin IA, et al. Pathogenetic correction of oxidative stress by a new 3-hydroxypyridine derivative in experimental periodontitis. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2024; 9(147): 51-56. (In Russ.)]. doi: 10.60797/IRJ.2024.147.113
20. Sadikov RA, Khakimov DM, Kasimov NA. Modern Views and Approaches to Pathophysiological Bases of Endogenous Intoxication. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. 2021; 2(2): 140-148.
21. Palis S, Perebyinis P, Roshchuk O, Mytchenok M, Vitkovskiy O. Relationship between quantitative characteristics of the regenerative process of bone tissue in mandibular fractures and the level of endogenous intoxication. *International journal of medical dentistry*. 2023; 27(3).
22. Basic A, Dahlén G. Microbial metabolites in the pathogenesis of periodontal diseases: a narrative review. *Frontiers in Oral Health*. 2023; 4: 1210200. doi: 10.3389/froh.2023.1210200
23. Обухова Л.М., Андриянова Н.А. Определение веществ низкой и средней молекулярной массы в сыворотке крови как дополнительный диагностический критерий при смертельных отравлениях наркотическими веществами. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2014; 57(6): 37-9. [Obukhova LM, Andriianova NA. The determination of the low and medium molecular weight substances in the blood serum as the additional diagnostic criterion in the cases of lethal poisoning with narcotic drugs. *Forensic Medical Expertise*. 2014; 57(6): 37-39. (In Russ.)].
24. Qu H. The association between oxidative balance score and periodontitis in adults: a population-based study. *Frontiers in nutrition*. 2023; 10: 138488. doi: 10.3389/fnut.2023.1138488

25. Bullon P, Giampieri F, Bullon B, Battino M. The Role of Oxidative Stress in Periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 2025. doi: 10.1111/jre.70016
26. Колесникова Л.Р., Даренская М.А., Погодина А.В., Гребенкина Л.А., Натяганова Л.В., Колесникова Л.И., и др. Взаимосвязь показателей гемодинамики микрососудистого русла пародонта и продуктов липопероксидации у подростков с артериальной гипертензией. *Стоматология*. 2020; 99(4): 9-14. [Kolesnikova LR, Darenskaya MA, Pogodina AV, Grebenkina LA, Natiyaganova LV, Kolesnikova LI, et al. The relationship of hemodynamic parameters of periodontal microvascular bed and lipid peroxidation products in adolescents with arterial hypertension. *Dentistry = Stomatologiya*. 2020; 99(4): 9-14. (In Russ.)]. doi: 10.17116/stomat2020990419
27. Mohideen K, Chandrasekar K, Ramsridhar S, Rajkumar C, Ghosh S, Dhungel S. Assessment of Oxidative Stress by the Estimation of Lipid Peroxidation Marker Malondialdehyde (MDA) in Patients with Chronic Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Dentistry*. 2023; 2023: 6014706. <https://doi.org/10.1155/2023/6014706>
28. Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Свободнорадикальное окисление при нарушениях сна в андро- и менопаузе (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5(1): 31-41. [Semenova NV, Madaeva IM, Kolesnikova LI. Free Radical Oxidation and Sleep Disorders in Andro- and Menopause (Literature Review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5(1): 31-41. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.4
29. Даренская М.А., Беленькая Л.В., Колесников С.И., Шолохов Л.Ф., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., и др. Метаболический синдром, ассоциированный с гиперандрогенией в репродуктивном возрасте. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(5): 150-158. [Darenskaya MA, Belenkaia LV, Kolesnikov SI, Sholokhov LF, Danusevich IN, Lazareva LM, et al. Metabolic syndrome associated with hyperandrogenism in the reproductive age. Hormonal profile in different ethnicities women. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(5): 150-158. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.5.16
30. Olekshij P, Regeda M. Peculiarities of changes in endogenous intoxication indicators in the dynamics of the experimental periodontitis development. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13(2): 309-314. doi: 10.12775/JEHS.2023.13.02.044
31. Demkovych A. Endogenous intoxication in development of experimental periodontitis of bacterial-immune genesis. *Folia Med (Plovdiv)*. 2023; 65(1): 149-154. doi: 10.3897/folmed.65.e71970
32. Григ Н.И. Эндогенная интоксикация как фактор риска в комплексном лечении генерализованного пародонтита. *Современная стоматология*. 2015; (1): 28-28. [Gryg N. Endogenous intoxication as a risk factor in the complex treatment of generalized periodontitis. *Sovremennaya stomatologiya* 2015; (1): 28-28. (In Russ.)].
33. Степанов Е.А., Курашвили Л.В., Микуляк Н.И., Моисеев Я.П., Кинзирский А.С. Особенности микроциркуляции в пародонте при различных системных заболеваниях. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2021; 2: 137-150. [Stepanov EA, Kurashvili LV, Mikulyak NI, Moiseev YaP, Kinzirskiy AS. The features of parodontium's microcirculation in various systemic diseases (a literature review). *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2021; 2: 137-150. (In Russ.)]. doi: 10.21685/2072-3032-2021-2-13
34. Чайковская И.В., Яворская Л.В. Влияние маркеров эндогенной интоксикации на патогенез генерализованного пародонтита. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2012; 12(4(40)): 63-67. [Chaykovskaya IV, Yavorskaya LV. The influence of endogenous intoxication markers on the pathogenesis of generalized periodontitis. *Aktual'nyye problemy sovremennoy meditsiny: Vestnik Ukrainy meditsinskoj stomatologicheskoy akademii*. 2012; 12(4(40)): 63-67. (In Russ.)].
35. Зуб А.А., Гайворонская Т.В. Клиническая и биохимическая оценка эффективности применения препарата на основе листьев эвкалипта при лечении хронического пародонтита: рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2022; (4): 29-36. [Zub AA, Gayvoronskaya TV. Clinical and biochemical evaluation of the efficacy of eucalyptus leaf preparation in the treatment of chronic periodontitis: a randomized controlled experimental study. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2022; (4): 29-36. (In Russ.)]. doi: 10.29039/2224-6444-2022-12-4-29-36

Сведения об авторах

Даренская Марина Александровна – доктор биологических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Гончаров Иван Сергеевич – соискатель ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; ассистент кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»; e-mail: ivanstom@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9675-9385>

Колесников Сергей Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Юзвак Наталья Александровна – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: iuzvak.n@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9812-8836>

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, Академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет»; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Marina A. Darenskaya – Dr. Sc. (Biol.), Professor of the RAS, Leading researcher, Head of the Laboratory of Pathophysiology Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Ivan S. Goncharov – applicant of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; assistant of the Department of Orthopedic Dentistry, Irkutsk State Medical University; e-mail: ivanstom@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9675-9385>

Sergey I. Kolesnikov – Dr. Sc. (Med.), professor, member of RAS, Senior Research Associate Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Natalia A. Yuzvak – junior researcher at the Laboratory of Pathophysiology, Research Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: iuzvak.n@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9812-8836>

Lubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, member of the RAS, Scientific Advisor at the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Irkutsk State University; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

ТРАВМАТОЛОГИЯ TRAUMATOLOGY

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ РЕВЕРСИВНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДЕЛЬТОПЕКТОРАЛЬНОГО ДОСТУПА С ПОЛНЫМ ИЛИ ЧАСТИЧНЫМ ОТСЕЧЕНИЕМ ПОДЛОПАТОЧНОЙ МЫШЦЫ

Айрапетов Г.А.^{1,2},
Суюнов Р.А.³,
Загородний Н.В.¹,
Самкович Д.А.²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №31 им. академика Г.М. Савельевой департамента здравоохранения Москвы» (119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42 с. 1, Россия)

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница» (357502, г. Пятигорск, ул. Пирогова д. 22, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Самкович Дмитрий Александрович,
e-mail: dmitry.samkovitch@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Введение. С момента создания реверсивного эндопротеза плечевого сустава P. Grammont в 1985 году, показания к его применению значительно расширились. Конструкция эндопротеза была улучшена, что существенно снизило количество послеоперационных осложнений. При этом вопрос о тактике работы с подлопаточной мышцей при реверсивном эндопротезировании до сих пор остается открытым.

Цель. Сравнить функциональные и клинические результаты у больных после реверсивного эндопротезирования плечевого сустава, выполненного с использованием дельтопекторального доступа с полным или частичным отсечением подлопаточной мышцы.

Материалы и методы. Проведено рандомизированное клиническое исследование результатов реверсивного эндопротезирования плечевого сустава у 49 пациентов. Пациенты были разделены на две группы. В первой группе имплантация реверсивного эндопротеза была выполнена через стандартный дельтопекторальный доступ, во второй группе пациентов был использован разработанный доступ с частичным отсечением подлопаточной мышцы. В послеоперационном периоде, а также через 3 и 12 месяцев после операции, у пациентов двух групп были проанализированы клинические и функциональные результаты с использованием шкалы ASES и ВАШ боли.

Результаты. Пациенты, которым был выполнен доступ с частичным отсечением подлопаточной мышцы, в послеоперационном периоде демонстрировали лучшие показатели по шкале ASES, больший объем переднего сгибания в плечевом суставе и меньшую интенсивность болевого синдрома по сравнению с группой пациентов, которым был выполнен стандартный дельтопекторальный доступ.

Заключение. Доступ с частичным отсечением подлопаточной мышцы позволяет улучшить клинические и функциональные результаты лечения пациентов после реверсивного эндопротезирования плечевого сустава, а также способствует снижению вероятности вывиха реверсивного эндопротеза.

Ключевые слова: реверсивное эндопротезирование плечевого сустава, подлопаточная мышца, малоинвазивный доступ, дельтопекторальный доступ, частичное отсечение подлопаточной мышцы

Статья поступила: 27.07.2025
Статья принята: 04.02.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Айрапетов Г.А., Суюнов Р.А., Загородний Н.В., Самкович Д.А. Сравнительный анализ результатов реверсивного эндопротезирования плечевого сустава с использованием дельтопекторального доступа с полным или частичным отсечением подлопаточной мышцы. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 197-204. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.18

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF REVERSE SHOULDER ARTHROPLASTY USING THE DELTOPECTORAL APPROACH WITH COMPLETE OR PARTIAL SUBSCAPULARIS MUSCLE DISSECTION

**Airapetov G.A.^{1,2},
Suyunov R.A.³,
Zagorodnii N.V.¹,
Samkovich D.A.²**

¹ Peoples' Friendship University of Russia
named after Patrice Lumumba (Miklukho-
Maklay St., 6, Moscow 117198,
Russian Federation)

² City Clinical Hospital № 31
of the Moscow Health Department
(Lobachevsky St., 42, Moscow 119415,
Russian Federation)

³ State Budgetary Institution of public
health "City Clinical Hospital" (Pirogova st.,
22, Pyatigorsk 357502, Russian Federation)

Corresponding author:
Dmitry A. Samkovich,
e-mail: dmitry.samkovitch@gmail.com

RESUME

Introduction. Indications for reverse shoulder arthroplasties (RSA) have increased since their development by Paul Grammont in 1985. The design of the endoprosthesis has been improved, significantly reducing the incidence of postoperative complications. However, the question of how to treat the subscapularis muscle (SSC muscle) during reverse shoulder arthroplasty remains open.

The aim. To compare the functional and clinical outcomes in patients undergoing reverse shoulder arthroplasty performed via the deltopectoral approach with either complete or partial subscapularis muscle dissection.

Materials and methods. A randomized clinical trial was conducted for evaluating the outcomes of reverse shoulder arthroplasty in 49 patients. The cohort was divided into two groups. In the first group, implantation of the reverse endoprosthesis was performed using the standard deltopectoral approach, whereas in the second group a novel surgical approach with partial subscapularis muscle dissection was employed. Clinical and functional outcomes were assessed postoperatively, and at 3 and 12 months of follow-up, using the American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) score and the Visual Analog Scale (VAS) for pain.

Results. Patients who underwent a surgical approach with partial subscapularis muscle dissection, in the postoperative period, demonstrated better scores on the ASES scale, a greater degree of anterior flexion and less intensity of pain compared to the group of patients after standard deltopectoral approach.

Conclusion. The surgical approach with partial subscapularis muscle dissection improves functional and clinical outcomes after reverse shoulder arthroplasty also it reduces the probability of joint dislocation.

Keywords: reverse shoulder arthroplasty, subscapularis muscle, minimally invasive approach, deltopectoral approach, partial subscapularis dissection

Received: 27.07.2025
Accepted: 04.02.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Airapetov G.A., Suyunov R.A., Zagorodnii N.V., Samkovich D.A. Comparative analysis of the results of reverse shoulder arthroplasty using the deltopectoral approach with complete or partial subscapularis muscle dissection. *Acta biomechanica scientifica*. 2026; 11(1): 197-204. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.18

ВВЕДЕНИЕ

Реверсивный эндопротез плечевого сустава (РЭПС) был разработан Paul Grammont в 1985 году, с тех пор его роль в хирургии плечевого сустава значительно возросла [1]. Компоненты реверсивного эндопротеза имеют форму, противоположную нормальной анатомии плечевого сустава. Головка плечевого компонента вогнутая, она артикулирует с гленоидным компонентом, имеющим форму полусферы. Подобное строение позволило медиализировать и дистализировать центр ротации сустава. Смещение центра ротации вовлекло большее количество волокон дельтовидной мышцы в осуществление движений и увеличило ее момент силы. Модифицированная функция дельтовидной мышцы после РЭПС позволила осуществлять отведение и сгибание в плечевом суставе у пациентов с тотальным поражением вращательной манжеты. До момента разработки реверсивного эндопротеза, пациенты с артрозом на фоне повреждения вращательной манжеты и/или псевдопараличом плечевого сустава, не имели возможности восстановить функцию конечности путем анатомического эндопротезирования [2].

В настоящее время показания к применению РЭПС значительно расширились. Реверсивный эндопротез применяют не только у пациентов с артрозом на фоне повреждения вращательной манжеты, но и при первичном артрозе плечевого сустава, переломах, ревматоидном артрите, онкологических и ревизионных вмешательствах. В клинических исследованиях продемонстрирована высокая эффективность РЭПС в восстановлении объема движений и снижении интенсивности боли в плечевом суставе [3-6].

РЭПС имеет срок службы, сопоставимый с таковым для тотального анатомического эндопротеза плечевого сустава [3, 7]. Дизайн РЭПС совершенствовался с течением времени, были разработаны латерализованные варианты эндопротеза. Латерализация центра ротации сустава достигалась за счет латерального смещения плечевого и/или гленоидного компонента. В литературе представлены данные о том, что латерализованный дизайн РЭПС обеспечивает большее натяжение вращательной манжеты, что способствует увеличению объема движений и снижает риск таких осложнений как вывих и импинджмент нижнего края гленоида [4, 7, 8].

С момента создания реверсивного эндопротеза, наиболее распространенным осложнением после его установки стал вывих. Количество вывихов реверсивного эндопротеза росло по мере распространения его применения [9]. До сих пор проблема нестабильности РЭПС не решена полностью. Многочисленные исследования направлены на усовершенствование дизайна реверсивного эндопротеза и модификацию техник работы с мягкими тканями, которые могут позволить снизить риск вывиха реверсивного эндопротеза [9-12]. Роль подлопаточной мышцы в формировании этого осложнения остается одной из наиболее обсуждаемых тем в медицинской литературе.

Подлопаточная мышца — это важная структура плечевого сустава, которая участвует во внутренней ротации, а также обеспечивает стабилизацию его передних отделов. Общепринятой тактики работы с подлопаточной мышцей при РЭПС в настоящее время не существует.

Некоторые авторы рекомендуют рефиксировать сухожилие подлопаточной мышцы для профилактики вывихов и увеличения объема внутренней ротации [13]. В других исследованиях восстанавливать крепление подлопаточного сухожилия не рекомендуют, поскольку возможно снижение объема наружной ротации в суставе, а достоверной разницы в клинических результатах при выполнении рефиксации и без нее не получено [1, 14, 15, 16].

Тем не менее, биомеханические исследования РЭПС показали, что при выполнении рефиксации подлопаточного сухожилия, сила, необходимая для вывиха эндопротеза, существенно увеличивается [17]. Совокупный анализ данных последних клинических работ свидетельствует о том, что рефиксация подлопаточной мышцы снижает риск вывихов при применении медиализированных конструкций типа Grammont, однако не оказывает значимого влияния на стабильность плечевого сустава при использовании реверсивных эндопротезов с латерализованным центром ротации [8, 11, 18-20].

С учетом того, что в Российской Федерации, в подавляющем большинстве случаев, реверсивное эндопротезирование плечевого сустава выполняют с использованием эндопротезов дизайна Grammont с медиализированным центром ротации, мы считаем, что сохранение целостности сухожилия подлопаточной мышцы является важной клинической задачей при РЭПС [6, 21].

При выполнении стандартного дельтопекторального доступа к плечевому суставу, сухожилие подлопаточной мышцы полностью отсекают от малого бугорка и затем рефиксируют с использованием различных техник. Несмотря на совершенствование способов фиксации, повреждения и повторные разрывы подлопаточного сухожилия встречаются достаточно часто [22]. При этом реальная частота повторных повреждений рефиксированной подлопаточной мышцы после РЭПС достоверно не известна, что позволяет считать это осложнение недооцененной проблемой.

Несостоятельность фиксации сухожилия подлопаточной мышцы после выполнения тотального либо реверсивного эндопротезирования плечевого сустава рассматривается как один из факторов, способных спровоцировать нестабильность эндопротеза, развитие дегенеративно-дистрофических изменений в подлопаточной мышце, снижение её сократительной функции, ухудшение биомеханических характеристик плечевого сустава и возникновение болевого синдрома при двигательной активности [23, 24].

Мы провели ряд кадаверных исследований, в результате чего нами был модифицирован дельтопекторальный доступ. Усовершенствованный доступ

позволил нам выполнять реверсивное эндопротезирование плечевого сустава без тотального отсечения сухожилия подлопаточной мышцы. По результатам наших клинических исследований, модифицированный доступ с частичным отсечением сухожилия подлопаточной мышцы позволяет достичь отличных функциональных результатов за счет возможности ранней реабилитации [25].

Предполагается, что применение модифицированного доступа, предусматривающего частичное рас-сечение подлопаточного сухожилия, может быть более предпочтительным по сравнению с классическим дельтопекторальным, так как не требует последующей длительной фиксации плечевого сустава в ортезе и способствует более ранней активизации движений в оперированном плече.

ЦЕЛЬ

Настоящее клиническое исследование было направлено на сравнительный анализ функциональных и клинических результатов у больных после реверсивного эндопротезирования плечевого сустава, выполненного с использованием дельтопекторального доступа с полным и с частичным отсечением подлопаточной мышцы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В исследование были включены 47 пациентов, которым в период с 2019 по 2022 год было выполнено реверсивное эндопротезирование плечевого сустава (РЭПС) с использованием имплантатов Mathys® Affinis Inverse и Evolutis® UNIC Reverse. В ходе работы применялись два варианта хирургического доступа — стандартный дельтопекторальный и модифицированный с частичным пересечением подлопаточной мышцы. Для обеспечения равномерного распределения пациентов чередование применяемых доступов проводилось ежемесячно, что позволило сформировать две сопоставимые группы наблюдения. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ СК «Городская клиническая больница» (протокол № 3 от 15.03.2019). В выборку были включены 47 пациентов с диагнозом артроз или артропатия плечевого сустава, развившихся вследствие повреждения вращательной манжеты 4А, 4В и 5-й степени по классификации Hamada.

Критерии включения: выраженный болевой синдром, не купирующийся консервативными методами лечения, возраст от 50 до 80 лет и наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: пациенты с предшествующей травмой плечевого сустава, оперативными вмешательствами в анамнезе, частичным либо полным разрывом подлопаточной мышцы, жировой дегенерацией подлопаточной мышцы 3–4 степени по Goutallier,

выраженной атрофией дельтовидной мышцы, инфекционными осложнениями в зоне плечевого сустава или отсутствием возможности наблюдения в течение года.

Первая исследуемая группа включала 28 человек, прооперированных стандартным дельтопекторальным доступом (17 женщин – 61,5 % и 11 мужчин – 38,5 %), средний возраст – $66,9 \pm 6,1$ года.

Вторая группа состояла из 19 пациентов, которым применялся дельтопекторальный доступ с частичным отсечением подлопаточной мышцы (15 женщин – 78,9 %, 4 мужчины – 21,1 %), средний возраст – $66,1 \pm 7,0$ года.

До оперативного вмешательства всем участникам проводили оценку объёма движений в суставе, интенсивности болевого синдрома по ВАШ, функции плечевого сустава по шкале ASES и активности подлопаточной мышцы с помощью теста lift-off. Показатель внутренней ротации оценивали количественно: от 0 баллов (отсутствие ротации) до 10 баллов (достижение уровня ипсилатеральной лопатки большим пальцем).

Хирургическая техника

Все оперативные вмешательства выполнялись в положении пациента «пляжное кресло».

Хирургический доступ осуществляли через стандартный дельтопекторальный разрез с медиальным отведением *v. cephalica*. На первом этапе идентифицировали сухожилие длинной головки *m. biceps brachii*, которое выделяли вдоль межротаторного интервала, отсекали от зоны прикрепления к верхнему краю суставной губы и прошивали двумя нерассасывающимися лигатурами. Окончательный тенодез сухожилия осуществляли в межбугорковой борозде на заключительном этапе вмешательства. Дополнительно производили визуализацию и оценку сухожилия *m. subscapularis*.

В первой группе пациентов выполняли полное отсечение сухожилия *m. subscapularis* от области малого бугорка с использованием электрокоагулятора. Для предотвращения ретракции сухожилие предварительно прошивалось двумя нерассасывающимися швами с последующей рефиксацией. После вывиха головки плечевой кости в операционную рану проводили релиз околосуставных мягких тканей и удаление краевых остеофитов. Имплантация эндопротеза осуществлялась в соответствии с методическими рекомендациями производителя. До установки эндопротеза в проекции малого бугорка формировали два костных канала с помощью сверла, предназначенных для трансоссальной фиксации сухожилия *m. subscapularis*. Окончательную рефиксацию сухожилия выполняли после вправления реверсивного эндопротеза при положении плечевого сустава в нейтральной ротации.

Во второй группе пациентов после идентификации сухожилия *m. subscapularis* выполняли его частичное продольное расщепление на уровне мышечно-сухожильного перехода, отступая от верхнего края примерно на половину ширины. Разрез продолжали с использованием электрокоагулятора в направлении

медиального края межбугорковой борозды и далее проксимально — до верхней границы зоны прикрепления сухожилия. Верхняя порция сухожилия мобилизовалась и отсекалась от плечевой кости, при этом нижняя порция сохраняла анатомическое прикрепление к малому бугорку. После релиза мягкотканых структур и удаления остеофитов выполняли установку реверсивного эндопротеза в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем. Рефиксация отсечённой части *m. subscapularis* в данной группе не осуществлялась.

Послеоперационный период

У пациентов первой группы после стандартного дельтопекторального доступа конечность фиксировалась в положении отведения при помощи ортеза на протяжении двух недель, что обеспечивало защиту зоны рефиксации сухожилия *m. subscapularis*. По завершении данного срока переходили к этапу пассивной реабилитации, сохраняя поддержку косыночной повязкой. Активные движения начинались на шестой неделе после вмешательства и выполнялись до восстановления максимальной функции плечевого сустава.

Во второй группе, где применялся модифицированный доступ с частичным рассечением подлопаточной мышцы, иммобилизацию в отводящем ортезе не проводили. Плечевой сустав фиксировался только косыночной повязкой, а пассивная разработка начиналась уже в первые сутки. В течение первой недели объём вращательных движений (внутренняя и наружная ротация) ограничивался 30° , после чего допускалось постепенное увеличение амплитуды. Активная разработка движений начиналась на 7–10-е сутки с последующим расширением диапазона до функционального максимума.

Рентгенологический контроль выполнялся сразу после операции и в установленные сроки динамического наблюдения — через 3 недели, 3 и 12 месяцев. В рамках каждого визита регистрировались показатели амплитуды движений, выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и функциональные характеристики по шкале ASES.

Статистический анализ

Расчеты статистического анализа проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics.

Количественные данные проверяли на наличие связей между группами. Перед проведением анализа, данные были проверены на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка.

В случае нормального распределения использовали параметрические методы анализа: *t*-критерий Стьюдента для сравнения двух групп пациентов и дисперсионный анализ с повторными измерениями для сравнения результатов между временными сроками. В случае, когда данные не подчинялись нормальному закону распределения, использовали непараметрические методы анализа: непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни — для сравнения двух групп пациентов, непараметрический критерий Уилкоксона — для сравнения

двух временных сроков, а также непараметрический критерий Фридмана, который предназначен для сравнения нескольких связанных выборок (сравнение временных сроков). Для проверки гипотезы о наличии связи между группами для частотных данных использовали критерий хи-квадрат Пирсона. В случаях, когда присутствовали малые частоты, для проверки статистической гипотезы о наличии связи, опирались на точный критерий Фишера.

Статистически значимыми считались результаты при значении $p \leq 0,05$. Все приведенные данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В предоперационном периоде, между группами не было выявлено статистически достоверной разницы по таким параметрам как распределение по полу, возраст, ИМТ. В обеих группах преобладали пациенты женского пола в возрасте от 60 до 70 лет.

При анализе функциональных показателей пациентов до операции, между группами была выявлена разница в оценке по шкале ASES. Значение этого показателя у пациентов первой группы составило $31,5 \pm 7,3$ балла и было ниже, чем у второй группы – $36,0 \pm 9,8$ баллов, ($p = 0,15$).

Для остальных параметров, между первой и второй группой достоверных различий получено не было. Объем внутренней ротации составил $2,1 \pm 0,9$ и $1,3 \pm 1,1$ балла ($p = 0,62$), объем переднего сгибания $71,5^\circ \pm 9,8^\circ$ и $74,0^\circ \pm 13,3^\circ$ ($p = 0,12$), интенсивность боли $7,0 \pm 2,4$ и $7,2 \pm 1,1$ см по ВАШ ($p = 0,45$) для первой и второй групп, соответственно. Показатели до операции представлены в таблице № 1.

У пациентов первой группы на контрольных осмотрах через 3 недели и 3 месяца после РЭПС показатели по шкале ASES составили $35,5 \pm 6,3$ и $76,3 \pm 7,1$ баллов, и были достоверно ниже, чем у пациентов второй группы: $72,3 \pm 8,4$ и $83,2 \pm 7,9$ баллов, соответственно ($p < 0,01$). Через 12 месяцев после операции оценка по шкале ASES не различалась между первой и второй группами и составила $84,4 \pm 5,9$ и $89,2 \pm 8,1$ баллов, соответственно ($p = 0,37$).

Величина переднего сгибания в суставе у пациентов второй группы, была достоверно выше, чем у пациентов первой группы через 3 месяца и 1 год после операции: $120,5^\circ \pm 9,6^\circ$ и $113,4^\circ \pm 10,1^\circ$ ($p = 0,031$); $133,4^\circ \pm 9,9^\circ$ и $125,2^\circ \pm 7,4^\circ$ ($p = 0,037$).

Через 3 недели, 3 месяца и 1 год после оперативного лечения, в первой группе пациентов, величина внутренней ротации была достоверно ниже, чем во второй группе исследования. Через 1 год после операции, среднее значение параметра в первой группе составило $5,4 \pm 0,9$ баллов, во второй группе $6,4 \pm 0,8$ баллов ($p = 0,49$). Достоверной разницы в объеме внутренней ротации между группами через 12 месяцев после операции выявлено не было.

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДО ОПЕРАЦИИ

TABLE 1
CLINICAL PARAMETERS BEFORE SURGERY

Предоперационные данные			
Параметр	Группа 1 Me [Q1; Q3]	Группа 2 Me [Q1; Q3]	Статистическая значимость (p)
ASES (баллы)	31 [27; 36]	35 [30; 40]	p=0,15
Объем внутренней ротации (баллы)	2 [1; 3]	2 [1; 3]	p=0,62
Объем переднего сгибания (°)	71 [65; 79]	74 [66; 84]	p=0,12
Интенсивность боли по ВАШ	7 [5; 9]	7 [6; 8]	p=0,45

Примечание: критерий Манна – Уитни; p – статистическая значимость различий.

ТАБЛИЦА 2
КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

TABLE 2
CLINICAL PARAMETERS AFTER SURGERY

Контрольные показатели после операции			
Параметр	Группа 1 Me [Q1; Q3]	Группа 2 Me [Q1; Q3]	Статистическая значимость (p)
ASES (через 3 недели)	36 [31; 40]	72 [67; 78]	p<0,01
ASES (через 3 месяца)	76 [71; 82]	83 [78; 89]	p<0,01
ASES (через 12 месяцев)	84 [79; 90]	89 [83; 95]	p=0,37
Объем переднего сгибания (через 3 месяца)	113 [106; 121]	120 [113; 128]	p=0,031
Объем переднего сгибания (через 12 месяцев)	125 [118; 132]	133 [126; 142]	p=0,037
Среднее значение внутренней ротации (через 12 месяцев)	5 [4; 6]	6 [5; 7]	p=0,49

Примечание: критерий Манна – Уитни; p – статистическая значимость различий.

Достоверной разницы в интенсивности болевого синдрома между группами выявлено не было на протяжении всего периода наблюдения. Через 1 год после операции интенсивность боли у пациентов первой группы составила $1,2 \pm 0,3$ см, у пациентов второй группы $0,9 \pm 0,4$ см ($p = 0,58$). Результаты после операции представлены в таблице № 2.

В первой группе у двух (7,2 %) пациентов был диагностирован вывих эндопротеза, в первом случае было выполнено ревизионное хирургическое вмешательство для устранения вывиха и замены вкладыша, во втором случае выполнено закрытое устранение вывиха. У одного пациента (3,5 %) отмечено поверхностное инфицирование послеоперационной раны, было проведено консервативное лечение. Во второй группе осложнение было получено у 1 (5,2 %) пациента через 1 год после операции. На контрольной рентгенографии были выявлены признаки нотчинга в области нижнего края лопатки, рентгенологическая картина не влияла на функциональный результат.

ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов через 12 месяцев после операции были получены отличные функциональные

результаты, восстановление объема движений и низкая интенсивность боли.

Низкие значения функциональных показателей пациентов первой группы через 3 недели и 3 месяца после операции обусловлены иммобилизацией плечевого сустава после стандартного дельтопекторального доступа, реабилитация пациентов первой группы началась позже.

У пациентов второй группы дельтопекторальный доступ с частичным отсечением подлопаточной мышцы обеспечивал быстрое восстановление функции сустава. Сохранность анатомического крепления нижней порции подлопаточной мышцы не требовала иммобилизации плечевого сустава в ортезе, обеспечивала возможность ранней реабилитации и быстрого восстановления функции. Функциональные показатели сопоставимы с результатами, полученными в других исследованиях [26].

Основным негативным результатом в первой группе пациентов явились 2 случая вывиха реверсивного эндопротеза. Поскольку на рентгенографии и КТ плечевого сустава в обоих случаях не было выявлено нарушений при позиционировании компонентов эндопротеза, вероятно, что вывихи были обусловлены повреждением мягких тканей переднего отдела плечевого сустава (в том числе зоны рефиксации

подлопаточной мышцы) на фоне ранней активной реабилитации (1 случай) и на фоне длительной физической работы с поднятыми вверх руками (2 случай).

Среди пациентов, оперированных с использованием доступа, предусматривающего частичное рассечение подлопаточной мышцы, случаев вывиха эндопротеза выявлено не было. Сохранившийся фрагмент подлопаточной мышцы выполняет роль динамического стабилизатора передней части плечевого сустава, что способствует предотвращению смещения и вывиха компонентов эндопротеза [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая высокие функциональные результаты в группе пациентов после доступа с частичным отсечением подлопаточной мышцы в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, отсутствие в группе такого осложнения, как вывих эндопротеза, можно сделать заключение, что предложенный доступ продемонстрировал высокую эффективность при реверсивном эндопротезировании у пациентов с артрозом плечевого сустава на фоне массивного повреждения вращательной манжеты. Ограничениями данного исследования являются небольшая группа пациентов и отсутствие результатов долгосрочного наблюдения, что требует проведения дополнительных исследований в будущем.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baulot E, Sirveaux F, Boileau P. Grammont's idea: The story of Paul Grammont's functional surgery concept and the development of the reverse principle. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469(9): 2425-2431. doi: 10.1007/s11999-010-1757-y
2. Thon SG, Seidl AJ, Bravman JT, McCarty EC, Savoie FH 3rd, Frank RM. Advances and Update on Reverse Total Shoulder Arthroplasty. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2020; 13(1): 11-19. doi: 10.1007/s12178-019-09582-2
3. Flurin PH, Roche CP, Wright TW, Marczuk Y, Zuckerman JD. A Comparison and Correlation of Clinical Outcome Metrics in Anatomic and Reverse Total Shoulder Arthroplasty. *Bull Hosp Jt Dis (2013)*. 2015; 73 Suppl 1: S118-S123.
4. Rugg CM, Coughlan MJ, Lansdown DA. Reverse Total Shoulder Arthroplasty: Biomechanics and Indications. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2019; 12(4): 542-553. doi: 10.1007/s12178-019-09586-y
5. Wall B, Nové-Josserand L, O'Connor DP, Edwards TB, Walch G. Reverse total shoulder arthroplasty: a review of results according to etiology. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89(7): 1476-1485. doi: 10.2106/JBJS.F.00666

6. Череповский А.В., Одинцов А.А. Эндопротезирование плечевого сустава при проксимальных переломах плеча: возможности и трудности. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022; (2): 15-18. [Cherepovsky AV, Odintsov AA. Shoulder replacement for proximal shoulder fractures: opportunities and difficulties. *Pacific Medical Journal*. 2022; (2): 15-18. (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2022-2-15-18

7. Ferle M, Pastor MF, Hagenah J, Hurschler C, Smith T. Effect of the humeral neck-shaft angle and glenosphere lateralization on stability of reverse shoulder arthroplasty: a cadaveric study. *J Shoulder Elbow Surg*. 2019; 28(5): 966-973. doi: 10.1016/j.jse.2018.10.025

8. Werner BC, Wong AC, Mahony GT, et al. Clinical Outcomes after Reverse Shoulder Arthroplasty with and without Subscapularis Repair: The Importance of Considering Glenosphere Lateralization. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018; 26(5): e114-e119. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00781

9. Chalmers PN, Rahman Z, Romeo AA, Nicholson GP. Early dislocation after reverse total shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg*. 2014; 23(5): 737-744. doi: 10.1016/j.jse.2013.08.015

10. Clark JC, Ritchie J, Song FS, et al. Complication rates, dislocation, pain, and postoperative range of motion after reverse shoulder arthroplasty in patients with and without repair of the subscapularis. *J Shoulder Elbow Surg*. 2012; 21(1): 36-41. doi: 10.1016/j.jse.2011.04.009

11. Edwards TB, Williams MD, Labriola JE, Elkousy HA, Gartsman GM, O'Connor DP. Subscapularis insufficiency and the risk of shoulder dislocation after reverse shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg*. 2009; 18(6): 892-896. doi: 10.1016/j.jse.2008.12.013

12. Кесян Г.А., Карапетян Г.С., Шуйский А.А., Панов А.А., Разваляев А.С. Дифференцированный подход к выбору хирургического доступа при реверсивной артропластике плечевого сустава. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023; 18(1): 42-45. [Kesyan GA, Karapetyan GS, Shuyskiy AA, Panov AA, Razvalyaev AS. The differentiated approach to the choice of surgical access for reverse shoulder arthroplasty. *Medical News of North Caucasus*. 2023; 18(1): 42-45. (In Russ.)]. doi: 10.14300/mnnc.2023.18010

13. Friedman RJ, Flurin PH, Wright TW, Zuckerman JD, Roche CP. Comparison of reverse total shoulder arthroplasty outcomes with and without subscapularis repair. *J Shoulder Elbow Surg*. 2017; 26(4): 662-668. doi: 10.1016/j.jse.2016.09.027

14. de Boer FA, van Kampen PM, Huijsmans PE. The influence of subscapularis tendon reattachment on range of motion in reversed shoulder arthroplasty: a clinical study. *Musculoskelet Surg*. 2016; 100(2): 121-126. doi: 10.1007/s12306-016-0401-8

15. Franceschetti E, de Sanctis EG, Ranieri R, Palumbo A, Paciotti M, Franceschi F. The role of the subscapularis tendon in a lateralized reverse total shoulder arthroplasty: repair versus nonrepair. *Int Orthop*. 2019; 43(11): 2579-2586. doi: 10.1007/s00264-018-4275-2

16. Vourazeris JD, Wright TW, Struk AM, King JJ, Farmer KW. Primary reverse total shoulder arthroplasty

outcomes in patients with subscapularis repair versus tenotomy. *J Shoulder Elbow Surg.* 2017; 26(3): 450-457. doi: 10.1016/j.jse.2016.09.017

17. Oh JH, Shin SJ, McGarry MH, Scott JH, Heckmann N, Lee TQ. Biomechanical effects of humeral neck-shaft angle and subscapularis integrity in reverse total shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2014; 23(8): 1091-1098. doi: 10.1016/j.jse.2013.11.003

18. Lädermann A, Denard PJ, Tirefort J, Collin P, Nowak A, Schwitzgubel AJ. Subscapularis- and deltoid-sparing vs traditional deltopectoral approach in reverse shoulder arthroplasty: a prospective case-control study. *J Orthop Surg Res.* 2017; 12(1): 112. doi: 10.1186/s13018-017-0617-9

19. Matthewson G, Kooner S, Kwapisz A, Leiter J, Old J, MacDonald P. The effect of subscapularis repair on dislocation rates in reverse shoulder arthroplasty: a meta-analysis and systematic review. *J Shoulder Elbow Surg.* 2019; 28(5): 989-997. doi: 10.1016/j.jse.2018.11.069

20. Pastor MF, Kraemer M, Wellmann M, Hurschler C, Smith T. Anterior stability of the reverse shoulder arthroplasty depending on implant configuration and rotator cuff condition. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016; 136(11): 1513-1519. doi: 10.1007/s00402-016-2560-3

21. Петросян А.С., Егиазарян К.А., Панин М.А., Ратьев А.П., Аль Баварид О.А. Эволюция эндопротезирования плечевого сустава. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2022; 26(2): 117-128. [Petrosyan AS, Egiazaryan KA, Panin MA, Ratyev AA, Al-bawareed OA. Evolution of shoulder arthroplasty. *RUDN Journal of Medicine.* 2022; 26(2): 117-

128. (In Russ.)). doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-2-117-128

22. Simovitch R, Fullick R, Zuckerman JD. Use of the subscapularis preserving technique in anatomic total shoulder arthroplasty. *Bull Hosp Jt Dis (2013).* 2013; 71 (Suppl 2): 94-100.

23. Erickson BJ, Shishani Y, Bishop ME, et al. Subscapularis Repair during Reverse Total Shoulder Arthroplasty Using a Stem-Based Double-Row Repair: Sonographic and Clinical Outcomes. *Orthop J Sports Med.* 2020; 8(3): 2325967120906806. doi: 10.1177/2325967120906806

24. King JJ, Greene AT, Hamilton MA, et al. The over-the-top subscapularis repair in reverse shoulder arthroplasty: biomechanical evaluation of a novel technique. *JSES Open Access.* 2019; 3(4): 304-310. doi: 10.1016/j.jses.2019.09.005

25. Суюнов Р.А., Айрапетов Г.А., Самкович Д.А. Дельтопекторальный доступ с частичным отсечением подлопаточной мышцы в реверсивном эндопротезировании плечевого сустава. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025; 15(1): 46-51. [Suyunov RA, Airapetov GA, Samkovich DA. Deltopectoral approach with partial release of the subscapularis muscle in reverse shoulder arthroplasty. *Bulletin of the Medical Institute "reaviz" (rehabilitation, doctor and health).* 2025; 15(1): 46-51. (In Russ.)). doi: 10.20340/vmi-rvz.2025.1.CLIN.3

26. Zmistowski B, Cahill SV, Hill JR, et al. The rate and predictors of healing of repaired lesser tuberosity osteotomy in reverse total shoulder arthroplasty. *JSES Int.* 2022; 7(1): 10-15. doi: 10.1016/j.jseint.2022.09.007

Сведения об авторах

Айрапетов Георгий Александрович - доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; заместитель главного врача по травматологии и ортопедии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой департамента здравоохранения Москвы»; e-mail: airapetovga@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7507-7772>

Суюнов Ренат Акашаевич - заведующий отделением травматологии и ортопедии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница»; e-mail: renat.suyunov@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-2667-6444>

Загородный Николай Васильевич - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; e-mail: zagorodny-nv@rudn.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>

Самкович Дмитрий Александрович - врач-травматолог-ортопед отделения ортопедии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой департамента здравоохранения Москвы»; e-mail: dmitry.samkovitch@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5770-7304>

Information about authors

Georgii A. Airapetov – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, State Budgetary Institution of public health "City Clinical Hospital № 31 of the Moscow Health Department"; e-mail: airapetovga@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7507-7772>

Renat A. Suyunov – Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, State Budgetary Institution of public health "City Clinical Hospital"; e-mail: renat.suyunov@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-2667-6444>

Nikolai V. Zagorodny - member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; e-mail: zagorodny-nv@rudn.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>

Dmitry A. Samkovich - traumatologist-orthopedist of the Department of Orthopedics, State Budgetary Institution of public health "City Clinical Hospital № 31 of the Moscow Health Department"; e-mail: dmitry.samkovitch@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5770-7304>

ФТИЗИАТРИЯ PHTHISIOLOGY

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В РАЗРЕЗЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ЗОН РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) ПО ПЕРИОДАМ ВНЕДРЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

**Зорина С.П.¹,
Прокопьев Е.С.^{1, 2, 3},
Винокурова М.К.^{1, 3},
Кондратьева О.Д.¹,
Васильева И.А.²,
Паролина Л.Е.²**

¹ Государственное бюджетное учреждение Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева» (677015, Якутск, ул. Петра Алексеева, 93, Россия)

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127473 г. Москва, ул. Достоевского, дом 4, корпус 1, Россия)

³ Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточный Федеральный Университет им. М.К. Аммосова» (677000, г. Якутск, ул. Ойунского, дом 27, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Зорина Светлана Павловна,
e-mail: zorinasp@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Туберкулез (ТБ) сохраняет статус приоритетной проблемы общественного здравоохранения, в том числе в регионах Крайнего Севера с низкой плотностью населения и недостаточной транспортной инфраструктурой, что обуславливает внедрение цифровых технологий для повышения доступности противотуберкулезной помощи, совершенствования диагностики, эпидемиологического мониторинга и контроля заболевания на примере Республики Саха (Якутия) (РС(Я)).

Цель исследования. Проанализировать динамику заболеваемости ТБ в социально-экономических зонах РС(Я) на этапах внедрения информационных технологий в деятельность противотуберкулезной службы.

Методы. Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование, проанализированы заболеваемость туберкулезом и основные клинико-эпидемиологические показатели в пяти зонах РС(Я). Выделены три периода: 2014–2016 гг. (традиционные методы), 2017–2019 гг. (начало внедрения цифровых решений), 2020–2024 гг. (широкое применение телемедицины и облачных технологий).

Результаты. К 2024 году общая заболеваемость снизилась в 2,5 раза (с 65,0 ‰ до 26,3 ‰). Наиболее выраженное снижение отмечено в Арктической (с 76,8 ‰ до 18,7 ‰) и Сельской (с 72,0 ‰ до 15,0 ‰) зонах, наименьшее в Якутске (с 88,8 ‰ до 42,0 ‰). Наряду с общим снижением заболеваемости ТБ, обнаружена тенденция увеличения доли множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) у бактериовыделителей впервые выявленных больных ТБ по республике и достижение к 2020–2024 гг. уровня 41,3 % первичной МЛУ с максимальными значениями в урбанизированных и промышленно развитых зонах. Также в РС(Я) зафиксировано увеличение доли деструктивных форм туберкулеза легких впервые выявленных больных туберкулезом легких.

Заключение. Было показано изменение динамики эпидемического процесса ТБ в период цифровизации: стабильное снижение заболеваемости, вероятно, обусловленное улучшением выявления, на фоне увеличения доли лекарственно-устойчивых случаев, что может быть связано с совершенствованием диагностики сложных форм заболевания и усложнением эпидемиологической картины ТБ.

Ключевые слова: туберкулез, цифровые технологии, Республика Саха (Якутия), заболеваемость, лекарственная устойчивость, телемедицина

Статья поступила: 23.09.2025
Статья принята: 06.03.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Зорина С.П., Прокопьев Е.С., Винокурова М.К., Кондратьева О.Д., Васильева И.А., Паролина Л.Е. Заболеваемость туберкулезом в разрезе социально-экономических зон республики Саха (Якутия) по периодам внедрения информационных технологий. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 205–213. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.19

INCIDENCE OF TUBERCULOSIS IN THE SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA), BROKEN DOWN BY SOCIOECONOMIC ZONE, AND TIME PERIOD BASED ON THE LEVEL OF IT-SOLUTION IMPLEMENTATION

**Zorina S.P.¹,
Prokopev E.S.^{1,2,3},
Vinokurova M.K.^{1,3},
Kondrateva O.D.¹,
Vasilyeva I.A.²,
Parolina L.E.²**

¹ E.N. Andreev Phthisiology Research-Practice Center (Petr Alekseev str., 93, Yakutsk 677015, Russian Federation)

² National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Ministry of Health of the Russian Federation (Dostoevsky str., 4-1, Moscow 127473, Russian Federation)

³ Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Oyunkogo str., 27, Yakutsk 677000, Russian Federation)

Corresponding author:
Svetlana P. Zorina,
e-mail: zorinasp@mail.ru

RESUME

Background. Tuberculosis (TB) remains a priority public health problem, including in the Far North regions with low population density and insufficient transport infrastructure. This necessitates the introduction of digital technologies to increase access to tuberculosis care, improve diagnostics, epidemiological monitoring, and control of the disease, as exemplified by the Republic of Sakha (Yakutia).

The aim. To analyze the dynamics of TB incidence in the socio-economic zones of the Republic of Sakha (Yakutia) at the stages of introducing information technologies into the activities of the anti-tuberculosis service.

Methods. A retrospective epidemiological study was conducted, the incidence of tuberculosis and the main clinical and epidemiological indicators were analyzed in five zones of the Republic of Sakha (Yakutia). Official statistical data were retrospectively analyzed for 3 periods: 1. Traditional workflow practices (2014–2016); 2. Implementation of digital solutions (2017–2019); 3. Widescale use of digital solutions (2020–2024).

Results. By 2024, total incidence had declined by a factor of 2.5 (from 65.0 ‰ to 26.3 ‰ per 100 000), most prominently in Arctic zone (from 76.8 ‰ to 18.7 ‰ per 100 000) and the Rural zone (from 72.0 ‰ to 15.0 ‰ per 100,000), while the smallest decline was in Yakutsk (from 88.8 ‰ to 42.00 ‰ per 100,000). Alongside the general decrease in TB incidence, there was a trend toward an increase in the proportion of multidrug-resistant (MDR) cases among newly diagnosed TB patients across the republic, reaching 41.3% primary MDR by 2020–2024, with the highest rates in urbanized and industrialized zones. Additionally, a structural shift in the clinical picture was recorded in Sakha Republic (Yakutia), characterized by a significant rise in the share of destructive forms of pulmonary TB among newly diagnosed TB cases of the respiratory organs.

Conclusions. The study demonstrated changes in the epidemic process of TB during the digitalization period: a steady decline in incidence, likely due to improved detection, against a backdrop of increasing MDR cases, which may be associated with advancements in diagnosing complex forms of the disease and a more complicated epidemiological picture for TB.

Key words: tuberculosis, digital technology, Sakha Republic (Yakutia), incidence, drug resistance, telemedicine

Received: 23.09.2025
Accepted: 06.03.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Zorina S.P., Prokopev E.S., Vinokurova M.K., Kondrateva O.D., Vasilyeva I.A., Parolina L.E. Incidence of tuberculosis in the Sakha republic (Yakutia), broken down by socioeconomic zone, and time period based on the level of IT-solution implementation. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 205-213. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.19

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, в 2023 году туберкулез снова стал ведущей инфекционной причиной смертности в мире, обогнав COVID-19, при этом количество новых случаев достигло рекордных с 1995 года 8,2 миллиона [1]. Оценки показывают, что около 25 % населения планеты инфицированы *Mycobacterium tuberculosis* [2]. В России к 2021 году показатели заболеваемости и смертности снизились значительно, что позволило исключить страну из списка с высоким бременем ТБ [3, 4]. Высокий уровень диагностики и профилактики сочетается с внедрением информационных технологий, которые помогают управлять программами и повышать эффективность лечения [5–7]. В целом, борьба с туберкулезом продолжается с акцентом на использование современных технологий и стратегий.

Повышение доступности специализированной противотуберкулезной помощи населению является одним из приоритетных направлений работы фтизиатрической службы Якутии. Внедрение информационных методов работы в Республике Саха (Якутия) стало новым толчком развития службы при низкой плотности населения и сложной транспортной доступности в условиях Крайнего Севера и явилось необходимой мерой в период ограничительных мероприятий во время пандемии COVID-19 [8].

Во фтизиатрической службе широкое внедрение информационно-цифровых технологий началось с 2020 года, что позволило расширить диагностические и дистанционные консультативные методы оказания противотуберкулезной помощи населению, они существенно дополнили и повысили качество уже исчерпавших себя классических организационных методов работы [8, 9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать динамику заболеваемости ТБ в социально-экономических зонах РС(Я) на этапах внедрения информационных технологий в деятельность противотуберкулезной службы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использованы официальные статистические показатели из федеральной статистической формы № 33: заболеваемость ТБ (общего населения, взрослых и детей 0–17 лет) и основные клинико-эпидемиологические показатели (доля бактериовыделителей среди впервые выявленных больных ТБ органов дыхания, доля больных с множественной лекарственной устойчивостью среди больных с бактериовыделением, доля деструктивных форм легких среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания) в пяти зонах РС(Я).

Статистические показатели изучали за 2014–2024 годы, они разделены на три периода внедрения информационных технологий в Республике Саха (Якутия) (далее – период): 1-й период, 2014–2016 гг. – традиционные методы; 2-й период, 2017–2019 гг. – начало внедрения современных информационных технологий в здравоохранении (ФРБТ); 3-й период, 2020–2024 гг. – широкое использование информационно-цифровых технологий в практическом здравоохранении региона (АПК «Архимед», РТ-МИС в ПТС, ПО «Облачная поликлиника», ПО «Аналитика», ЛИС «Ариадна», СУБМД БАКЛАЙ СВ, ПО «К врачу», ПО «Predict»). К территории республики применен метод зонирования профессора М.А. Тырылгина [10] на социально-территориальные зоны с модификацией согласно Указу Президента Российской Федерации № 296 от 02.05.2014 г. «О сухопутных территориях Арктической зоны Российской Федерации».

После проведения теста на нормальность по Шапиро-Уилка и выявления типа распределения отличного от нормального, переменные динамических рядов представляли медианой (Me), интерквартильным размахом (IQR) в каждом периоде наблюдения. Средний темп убыли/прироста ($T_{пр}$), позволяющий определить среднюю скорость изменения показателя за несколько лет, рассчитывали как $T_{пр} = ((\text{Конечное значение} / \text{Начальное значение})^{(1/n)} - 1) * 100\%$, где n — количество лет [11]. В основу качественной оценки анализируемых зон в каждом из периодов положен принцип расчета интегрального эпидемиологического показателя (ИЭП) по сумме ранговых мест всех использованных характеристик [12]. На основе расчета IQR интегральных показателей зон в каждом периоде осуществляли градацию на неблагоприятную (ИЭП < IQR), типовую (ИЭП в диапазоне IQR) и благополучную (ИЭП > QR) территории. Для обработки данных использовали интернет-ресурс¹ с проведением непараметрического анализа по критериям Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Различия между группами считали статистически значимыми при доверительном интервале 95%.

РЕЗУЛЬТАТ

В Республике Саха (Якутия) (РС(Я)) эпидемиологическая ситуация по туберкулезу с 2014 года постепенно улучшалась (табл. 1). К 2024 году заболеваемость ТБ снизилась в 2,5 раза (с 65,0 ‰ до 26,3 ‰ на 100 000 населения). Республиканский показатель последовательно снижался, что привело к значимому снижению в третьем периоде ($p = 0,036$). Стратифицированный анализ по зонам показал: 1) отсутствие статистически значимого снижения заболеваемости во втором периоде по отношению к первому, 2) значительный ее спад в третьем периоде по сравнению со вторым на всех территориях за исключением Смешанной зоны; 3) темпы изменения показателя в периодах значительно

¹ <https://www.medcalc.org/>

отличались среди лидеров заболеваемости – г. Якутске Арктической и Сельской зонах; 4) за весь анализируемый период отмечен значительный спад во всех зонах.

Первенство территорий, где заболеваемость превышает средний республиканский уровень, устойчиво занимает г. Якутск, Арктическая зона (в первых двух периодах) и Сельская зона (первый период) (табл. 1). В Якутске и Промышленной зоне обнаружен

наименьший спад за 2014–2024 гг. (соответственно в 2,1 и 1,9 раз). В это же время в Арктической и Сельской зонах произошло более чем четырехкратное снижение (соответственно в 4,1 и 4,8 раз) с наибольшими темпами убыли по республике.

Аналогичные закономерности движения заболеваемости прослеживаются при анализе показателей среди взрослого населения. В третьем периоде на четырех

ТАБЛИЦА 1

**ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ
В СОЦИАЛЬНО-ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ ЗОНАХ РС(Я)
(НА 100 ТЫСЯЧ НАСЕЛЕНИЯ)**

TABLE 1

**INCIDENCE OF TUBERCULOSIS IN DIFFERENT SOCIO-
TERRITORIAL ZONES, SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA),
PER 100 000 POPULATION**

Периоды/зоны	2014–2016 гг.			2017–2019 гг.			2020–2024 гг.		
	Me [IQR]	Тпр _{ср} (%)	* p_{t1-2}	Me [IQR]	Тпр _{ср} (%)	** p_{t2-3}	Me [IQR]	Тпр _{ср} (%)	*** $p_{t1,2,3}$
Общее население									
РС(Я)	60,4 [54,8–65,0]	-5,5	0,080	49,2 [46,6–53,6]	-4,5	0,036	29,2 [28,6–29,5]	-2,3	0,013
г. Якутск	76,3 [75,4–88,5]	-5,2	0,080	67,0 [66,9–73,2]	-2,9	0,037	39,8 [39,6–40,7]	1,1	0,013
Арктическая зона	61,1 [54,0–76,8]	-11,0	0,662	60,4 [44,3–67,3]	-12,9	0,050	22,2 [19,2–25,1]	-15,8	0,027
Промышленная зона	31,1 [27,4–39,0]	4,3	0,999	31,0 [28,2–33,1]	2,1	0,037	17,4 [16,5–22,9]	-3,1	0,023
Сельская зона	63,0 [49,2–72,0]	-11,8	0,080	43,2 [38,7–45,4]	-3,6	0,037	22,0 [21,3–22,8]	-9,0	0,013
Смешанная зона	56,0 [51,4–56,2]	0,1	0,080	36,7 [30,2–49,8]	-15,3	0,13	24,6 [22,3–33,6]	-4,1	0,024
Взрослое население									
РС(Я)	74,6 [67,6–79,4]	-5,2	0,081	64,0 [60,8–66,2]	-2,8	0,037	35,0 [34,9–35,6]	-2,2	
г. Якутск	91,5 [91,3–105,3]	-4,5	0,081	89,2 [86,7–90,4]	-0,5	0,037	47,6 [46,3–50,3]	3,1	0,016
Арктическая зона	71,7 [63,4–94,2]	-12,2	0,999	78,6 [55,4–88,8]	-14,4	0,037	28,5 [27,7–34,1]	-17,8	0,023
Промышленная зона	39,7 [35,2–51,1]	4,0	0,999	41,2 [37,7–41,8]	-0,5	0,037	23,1 [21,0–25,9]	-7,0	0,023
Сельская зона	81,9 [63,1–91,5]	-11,5	0,081	52,7 [48,2–57,8]	-2,9	0,037	27,0 [24,8–28,4]	-9,9	0,013
Смешанная зона	65,2 [60,1–66,5]	0,5	0,081	50,2 [35,0–54,6]	-13,7	0,07	30,4 [29,2–31,7]	-4,1	0,018
Дети 0–17 лет									
РС(Я)	24,7 [22,9–26,5]	-4,7	0,081	18,5 [17,0–22,8]	-9,1	0,037	14,2 [12,8–15,1]	-3,3	0,013
г. Якутск	30,7 [30,0–35,4]	0,8	0,081	24,4 [21,7–27,4]	-7,4	0,137	18,08 [13,6–21,4]	-2,5	0,024
Арктическая зона	37,6 [33,0–42,2]	-7,8	0,081	19,3 [19,0–28,8]	0,4	0,233	9,6 [4,9–14,6]	-12,8	0,031
Промышленная зона	3,6 [1,8–5,4]	14,2	0,081	5,5 [5,4–9,0]	-14,8	0,766	9,4 [3,7–9,8]	38,3	0,184
Сельская зона	25,4 [21,6–33,3]	-13,3	0,873	21,8 [19,3–24,2]	-7,1	0,037	12,1 [11,6–15,4]	-7,1	0,020
Смешанная зона	32,2 [28,2–32,6]	0,4	0,663	16,8 [8,3–37,0]	-22,8	0,136	4,3 [4,3–4,4]	-26,4	0,049

Примечания: оценка различий проведена для периодов: * p_{t1-2} – первого и второго, ** p_{t2-3} – второго и третьего по критерию Манна – Уитни, *** $p_{t1,2,3}$ – всех периодов по критерию Краскела – Уоллиса.

территориях отмечен значимый спад заболеваемости среди взрослого населения, исключение составила Смешанная зона ($p = 0,07$). Динамика заболеваемости туберкулезом в этом регионе имела значительные колебания, замедлившие процессы улучшения. Такое положение может быть связано с активными внутри-республиканскими миграционными процессами сельского населения в городские условия проживания этой территории, влияющими как на учет случаев ТБ, так и на изменение эпидемиологической ситуации [13].

Среди детей спад заболеваемости туберкулезом произошел в четырех из пяти зонах Саха (Якутии) в 2020–2024 гг. В Промышленной – наиболее благополучной зоне – показатели детского населения были без значительных колебаний, а в Якутске, где заболеваемость имела самые высокие уровни, сокращение уровней произошло только в 1,7 раза. В Сельской зоне отмечено значимое снижение показателя детей и во второй, и третий периоды, приведя к его многократному уменьшению.

Таким образом, период внедрения информационных технологий сопровождал убыль заболеваемости ТБ всего населения в различных социально-экономических зонах Республики Саха (Якутия). Постепенное движение заболеваемости в первый период наиболее вероятно связано с эффективным использованием традиционных методов диагностики. Второй период показал некоторые изменения в эпидемиологической картине, которые шли наряду со стартовыми мероприятиями по цифровизации медицинской системы, направленной на повышение выявляемости и отслеживания случаев ТБ. Период внедрения не сразу нашел отражение на труднодоступных и эпидемически неблагополучных по ТБ Арктической и Сельской зонах. Только в третьем периоде, когда осуществлялось повсеместное внедрение цифровых технологий, в целом за период 2014–2024 гг. отмечены устойчивые тренды спада заболеваемости во всех регионах РС(Я).

На фоне снижения заболеваемости ТБ в РС(Я) обнаружены колебания доли впервые выявленных пациентов с бактериовыделением, числа множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя среди них и доли деструктивных форм ТБ легких среди новых случаев ТБ. Такая ситуация вызвана, наиболее вероятно, процессами, связанными с совершенствованием методов диагностики и с изменением количества бактериовыделителей с МЛУ-ТБ в клинической структуре туберкулеза (табл. 2). Эти колебания в целом обеспечили восходящий характер движения общереспубликанского показателя первичной МЛУ ($p = 0,069$), а в Промышленной зоне в третьем периоде прирост доли случаев МЛУ-ТБ приобрел значимый характер ($p = 0,037$).

Динамика доли бактериовыделителей среди впервые выявленных больных ТБ в первом периоде носила преимущественно хаотичный характер. Во втором периоде, на фоне цифровизации и улучшения регистрации, обнаруживались ее максимальные уровни. А в третьем периоде диапазон колебаний стабилизировался.

Среди всех социально-территориальных зон РС(Я) в Арктической и Промышленной зонах регистрировали наибольший показатель доли деструктивных форм среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в целом за 2014–2024 гг. Республиканский показатель удельного веса деструктивных форм вырос в третьем периоде ($p = 0,037$) за счет значительного его увеличения в Якутске.

Комплексная оценка по интегральному эпидемиологическому показателю представлена на рисунке 1, она наглядно показывает, что Якутск был основной неблагополучной зоной РС(Я) по ТБ в первом и третьем периодах. Арктическая зона имела лидерство по ИЭП во втором периоде за счет высоких рангов показателей заболеваемости, удельного веса бактериовыделителей и доли деструктивных форм в клинической структуре. Промышленная зона по ИЭП была благополучной зоной первых двух периодов, однако значимый прирост доли МЛУ-ТБ при высоких уровнях доли деструктивных форм ТБ усугубил ее общее положение в третьем периоде. В Сельской зоне, представляющей центральные районы РС(Я) [10], достигнута наилучшая позиция в 2020–2024 гг. со снижением заболеваемости, особенно среди детей, при стабильных частотах МЛУ. Смешанная зона, включающая пять раздельно расположенных районов с городским населением, составляющим около 50 % [9], занимает промежуточное положение в ранжированном по ИЭП списке территорий. В этой зоне зафиксировано описанное выше замедленное снижение заболеваемости при максимальных колебаниях количества бактериовыделителей (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование было направлено на оценку заболеваемости в период внедрения цифровых технологий в Республике Саха (Якутия), которая является одним из самых изолированных и труднодоступных регионов России. Проведенный анализ выявил комплексную и разнонаправленную динамику эпидемиологических показателей ТБ за период 2014–2024 годов. Основной результат свидетельствует о значительном снижении заболеваемости туберкулезом в период с 2014 по 2024 год, что наиболее выражено в Арктической и Сельской зонах. Учитывая характеристики Арктической зоны, где плотность населения составляет 1 на км², а доля труднодоступных и отдаленных населенных пунктов колеблется от 38 % до 80 % [14], отмеченный факт снижения заболеваемости имеет весомое значение. К тому же пять улусов Арктической зоны (Нижнеколымский, Оленекский, Жиганский, Аллаиховский, и Анабарский) в период высокого бремени ТБ занимали лидирующие позиции среди неблагополучных регионов РС(Я) [15], значительно снизили свой статус. Этот положительный тренд хронологически совпал с активным внедрением информационных технологий, что позволяет предположить

их ключевую роль в улучшении доступности диагностики и мониторинга, особенно в условиях низкой плотности населения.

Одновременно с этим, ключевым выводом является констатация структурного усложнения эпидемиологической картины. Это проявляется в тенденции увеличения доли первичной МЛУ по республике и достижения

к 2020–2024 гг. 41,3 % с максимальными значениями в урбанизированных и промышленно развитых зонах (Якутск, Промышленная, Смешанная зоны). Кроме того, анализ долей бактериовыделителей и деструктивных форм выявил их вариабельность между временными периодами и географическими зонами, что свидетельствует о неоднородности эпидемического процесса

ТАБЛИЦА 2

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ ВПЕРВЫЕ ЗАБОЛЕВШИХ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ В РАЗЛИЧНЫХ СОЦИАЛЬНО-
ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ ЗОНАХ РС(Я), %

TABLE 2

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF
NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH TUBERCULOSIS
IN DIFFERENT SOCIO-TERRITORIAL ZONES, SAKHA
REPUBLIC (YAKUTIA), %

Периоды/зоны	2014–2016 гг.			2017–2019 гг.			2020–2024 гг.		
	Me [IQR]	Тпр _{ср} (%)	* p_{t1-2}	Me [IQR]	Тпр _{ср} (%)	** p_{t2-3}	Me [IQR]	Тпр _{ср} (%)	*** $p_{t1,2,3}$
Доля бактериовыделителей среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания									
РС(Я)	63,3 [61,6–63,3]	0,1	0,081	66,4 [65,1–68,0]	0,7	0,371	62,0 [60,7–66,8]	-1,6	0,257
г. Якутск	63,0 [62,9–64,3]	0,7	0,663	62,9 [61,8–67,3]	-0,6	0,371	61,7 [61,2–62,9]	-0,2	0,305
Арктическая зона	64,5 [56,7–75,0]	-4,9	0,383	71,4 [69,8–81,5]	5,2	0,233	66,7 [62,5–66,7]	1,3	0,341
Промышленная зона	62,1 [52,2–63,2]	-0,6	0,383	73,0 [57,1–73,9]	8,9	0,999	63,7 [62,7–71,4]	-3,0	0,359
Сельская зона	64,6 [64,2–66,7]	-1,1	0,190	68,0 [66,3–83,3]	-0,2	0,233	62,9 [53,5–66,0]	-4,9	0,239
Смешанная зона	58,1 [44,2–72,2]	9,5	0,383	69,6 [63,6–83,3]	-5,8	0,765	68,8 [66,7–70,4]	-1,4	0,532
Доля случаев МЛУ-ТБ среди впервые выявленных бактериовыделителей									
РС(Я)	25,0 [23,7–30,4]	-6,2	0,383	28,2 [28,1–32,8]	-5,0	0,136	35,4 [31,7–37,7]	2,2	0,069
г. Якутск	34,4 [21,4–35,4]	0,9	0,999	33,3 [28,9–36,7]	-3,1	0,371	41,8 [32,9–42,6]	5,3	0,439
Арктическая зона	15,0 [5,9–30,3]	-20,7	0,663	20,0 [13,6–44,0]	-12,0	0,873	20,0 [13,6–44,0]	-20,8	0,688
Промышленная зона	9,8 [5,6–36,2]	20,3	0,663	25,0 [21,7–25,5]	0,7	0,037	34,4 [32,0–36,8]	2,8	0,886
Сельская зона	21,5 [19,4–35,6]	-18,2	0,663	22,8 [19,6–42,6]	-22,6	0,999	23,5 [22,6–26,1]	5,0	0,338
Смешанная зона	21,1 [12,0–30,8]	-16,9	0,383	33,3 [20,0–37,5]	23,1	0,766	35,7 [27,3–42,1]	-12,6	0,886
Доля деструктивных форм туберкулеза легких впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания									
РС(Я)	40,4 [37,6–43,8]	-4,9	0,081	33,3 [31,9–34,7]	-1,3	0,037	41,3 [40,7–42,4]	1,9	0,078
г. Якутск	41,8 [37,4–43,3]	-3,7	0,081	32,8 [31,3–33,0]	0,3	0,037	40,0 [36,4–41,9]	2,0	0,176
Арктическая зона	46,8 [42,9–60,0]	-7,9	0,190	38,5 [32,6–45,8]	11,9	0,596	44,4 [42,9–50,0]	2,4	0,364
Промышленная зона	50,7 [41,8–50,9]	-0,1	0,383	43,7 [36,9–45,8]	-2,5	0,371	50,0 [44,4–50,0]	-4,4	0,437
Сельская зона	34,6 [30,2–42,7]	-10,8	0,081	27,8 [21,3–28,0]	-8,4	0,137	37,0 [32,7–47,7]	13,4	0,123
Смешанная зона	33,3 [30,4–35,9]	-3,0	0,512	31,8 [29,4–33,3]	1,5	0,766	35,0 [27,8–48,1]	-10,6	0,773

Примечания: оценка различий проведена для периодов: * p_{t1-2} – первого и второго, ** p_{t2-3} – второго и третьего по критерию Манна – Уитни, *** $p_{t1,2,3}$ – всех периодов по критерию Краскела – Уоллиса.

и сохраняющихся проблемах в своевременной диагностике тяжелых форм заболевания в отдельных районах региона. В целом по республике зафиксирован структурный сдвиг клинической картины, выразившийся в увеличении доли деструктивных форм туберкулеза легких впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания на фоне тренда к увеличению частот первичной МЛУ.

Полученные данные согласуются с мировым опытом, где цифровизация, особенно телемедицина и электронные регистры, признана эффективным инструментом для преодоления географических барьеров

и улучшения управления программами [5, 7, 8]. Вероятно, улучшение документооборота и удаленный консультативный доступ способствовали более системному выявлению случаев и непрерывности наблюдения, что объясняет общее снижение заболеваемости. Однако колебания доли МЛУ-ТБ указывают на то, что информационные технологии сами по себе не воздействуют на ключевые факторы, способствующие формированию и распространению лекарственной устойчивости, такие как поздняя обращаемость, миграция населения или неполный охват современными методами быстрой молекулярной диагностики.

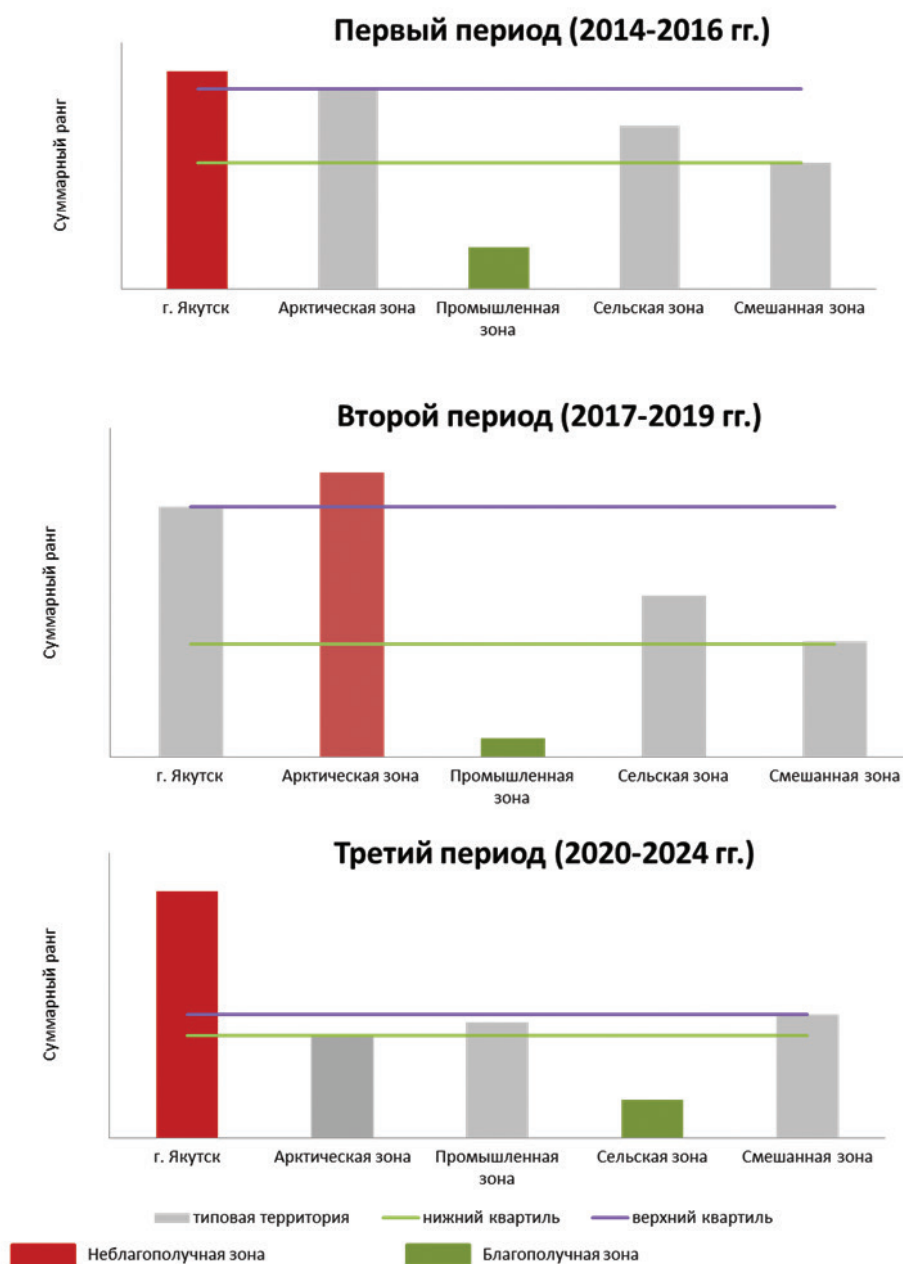


РИС. 1.

Ранжирование социально-территориальных зон РС(Я) по интегральному эпидемиологическому показателю в периоды внедрения цифровых технологий

FIG. 1.

Ranking of social-territorial zones of the Republic of Sakha (Yakutia) by the integrated epidemiological indicator during the periods of introduction of digital technologies

В тоже время, в Республике Саха (Якутия), в регионе с обширной территорией, климато-географическими особенностями и с низкой плотностью населения в период пандемии COVID-19, на фоне внедрения информационно-цифровых технологий и дистанционным методам противотуберкулезной работы показатель заболеваемости туберкулезом удалось сдержать на допустимом уровне с незначительным повышением. Варибельность доли бактериовыделителей и показатели деструктивных форм, особенно на фоне пандемии COVID-19, подчеркивают сохраняющиеся пробелы в своевременной диагностике, которые не были полностью компенсированы цифровизацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует, что внедрение информационных технологий и телемедицины в Республике Саха (Якутия) активно сопровождало процессы стабилизации и значительного снижения заболеваемости туберкулезом в последние годы.

Основным результатом исследования является обнаружение устойчивого снижения показателей заболеваемости туберкулезом в большинстве социально-экономических зон, наиболее выраженное в Арктической, Сельской зонах и г. Якутске. Этот положительный тренд совпал по времени с активным внедрением цифровых технологий в систему здравоохранения региона.

Результаты исследования свидетельствуют о двойственном характере современных эпидемиологических изменений: на фоне общего снижения заболеваемости туберкулезом происходит сдвиг в структуре впервые выявленных больных с туберкулезом благодаря увеличению доли деструктивных форм и динамике удельного веса множественной лекарственной устойчивости.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO. *Global tuberculosis report 2023*. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016; 13(10): e1002152. doi: 10.1371/journal.pmed.1002152
3. Боботина Н.А., Меньшова О.Н. Эпидемиологические аспекты заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации. *Наука молодых*. 2023; 11(4): 519-534. [Bobotina NA, Men'shova ON. Epidemiological aspects of morbidity with tuberculosis in Russian Federation. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2023; 11(4): 519-534. (In Russ.)]. doi: 10.23888/HMJ2023114519-534

4. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: государственный доклад*. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2022. [Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. *Status of sanitary and epidemiological wellbeing of population in the Russian Federation in 2021: state report*. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 2022. (In Russ.)].

5. Netto JT, Maia MR, da Silva MLB, et al. The role of digital health technology in tuberculosis control: a systematic literature review and comparative analysis based on the WHO guidelines. *Discov Health Systems*. 2025; 4: 66. doi: 10.1007/s44250-025-00242-6

6. Lee Y, Raviglione MC, Flahault A. Use of Digital Technology to Enhance Tuberculosis Control: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2020; 22(2): e15727. doi: 10.2196/15727

7. Shalahuddin I, Pebrianti S, Eriyani T, Maulana I. Tele-nursing Intervention for Pulmonary Tuberculosis Patients - A Scoping Review. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2024; 17: 57–70. doi: 10.2147/JMDH.S440314

8. Zorina S, Prokopiev E, Vinokurova M, Kondratieva O, Yakovleva LR. COVID-19 pandemic impacting tuberculosis clinical forms prevalence in Extreme North. *Dela Press Conference Series: Economics, Business and Management*. 2022; 001(013). doi: 10.56199/dpcsms.ojpn6998

9. Прокопьев Е.С., Зорина С.П., Винокурова М.К., Паролина Л.Е., Васильева И.А. Особенности функционирования системы здравоохранения в условиях Крайнего Севера республики Саха (Якутия). *Научно-практический рецензируемый журнал «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики»*. 2023; 2. [Prokopyev ES, Zorina SP, Vinokurova MK, Parolina LE, Vasilyeva IA. Features of the healthcare system functioning in the conditions of the Far North of the Sakha Republic (Yakutia). *Scientific journal "Current problems of health care and medical statistics"*. 2023; 2. date of access: December 05, 2025]. URL: <http://healthproblem.ru/magazines?text=1064>

10. Тырылгин М.А. *Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера*. Новосибирск: Наука, 2008: 304 с. [Tyrylgina MA. *Health protection problems in the population of the Extreme North*. Novosibirsk: Nauka Publ.; 2008. 304 p. (In Russ.)].

11. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А. *Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала*. Новосибирск: Наука-Центр; 2011: 156 с. [Savilov ED, Astafyev VA, Zhdanova SN, Zarudnev EA. *Epidemiological Analysis: Methods of Statistical Data Processing*. Novosibirsk: Nauka-Tsentr; 2011: 156 p. (In Russ.)].

12. Савилов Е.Д., Колесников С.И., Анганова Е.В., Астафьев В.А. Интегральная оценка заболеваемости по основным статистическим критериям. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(3): 274–278. [Savilov ED, Kolesnikov SI, Anganova EV, Astafev VA. The summary assessment

of the prevalence rate morbidity on main statistical indices. *Hygiene and Sanitation*. 2018; 97(3): 274–278. (In Russ.).

13. Винокурова Д.М., Томаска А.Г. Внутренняя и внешняя миграция в Республике Саха (Якутия): отношение студенческой молодежи. *Власть и управление на Востоке России*. 2021; 1(94): 177–187. [Vinokurova DM, Tomaska AG. Internal and external migration in the Republic of Sakha (Yakutia): the attitude of student youth. *Power and Administration in the East of Russia*. 2021; 1(94): 177–187. (In Russ.). doi: 10.22394/1818-4049-2021-94-1-177-187]

14. Гоголев Н.М., Бурцева Т.Е., Аврусин С.Л., Мельникова Л.Н., Батилова Т.В., Часнык В.Г. Масштабы территории и особенности медицинского обеспечения населения в Арктической зоне Республики Саха (Якутия). *Педиатр*. 2019; 4: 61–66. [Gogolev NM, Burtseva TE,

Avrusin SL, Melnikova LN, Batilova TV, Chasnyk VG. Area of the territory and features of the health care system in the arctic zone of the republic of Sakha (Yakutia). *Pediatr*. 2019; 4: 61–66. (In Russ.).

15. Яковлева Л.П., Кондратьева М.Н., Бурнашева А.У. Комплексная оценка эпидемической ситуации по туберкулезу в Республике Саха (Якутия) по интегральному показателю. *Вестник Северо-Восточного Федерального Университета имени М.К. Аммосова Серия «Медицинские Науки»*. 2016; 3(04): 118–121. [Yakovleva LP, Kondratjeva MN, Burnasheva AU. Comprehensive assessment of epidemiological situation for tuberculosis using aggregated scores in the Republic of Sakha (Yakutia). *Vestnik of North-Eastern Federal University. "Medical Sciences"*. 2016; 3(04): 118–121. (In Russ.).

Сведения об авторах

Зорина Светлана Павловна – кандидат медицинских наук, заведующая организационно-аналитическим отделом Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»; e-mail: zorinasp@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9300-9754>

Прокопьев Егор Спиридонович – директор Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»; научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; старший преподаватель базовой кафедры фтизиатрии Медицинского института, ФГАОУ ВО «Северо-восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; e-mail: npcftiz@gov14.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7489-9221>

Винокурова Мария Константиновна – доктор медицинских наук, заместитель директора по организационной и научной работе Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»; профессор базовой кафедры фтизиатрии Медицинского института, ФГАОУ ВО «Северо-восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; e-mail: mkvin61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7673-3815>

Кондратьева Ольга Дмитриевна – врач-статистик организационно-аналитического отдела Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»; e-mail: olya.olgadm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1250-0382>

Васильева Ирина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nmrc@nmrc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

Паролина Любовь Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: l.parolina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4365-5894>

Information about the authors

Svetlana P. Zorina – Cand. Sc. (Med.), head of the Organization and Analytics Department, E.N. Andreev Phthisiology Research and Practice Center; e-mail: zorinasp@ftiz14.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9300-9754>

Egor S. Prokopen – Director of the E.N. Andreev Phthisiology Research and Practice Center, Senior lecturer, Basic Department of Phthisiology, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University; Researcher, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: npcftiz@gov14.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7489-9221>

Mariya K. Vinokurova – Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Organization and Science, E.N. Andreev Phthisiology Research and Practice Center; Professor of the Basic Department of Phthisiology, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University; e-mail: mkvin61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7673-3815>

Olya D. Kondrateva – medical statistician, the Organization and Analytics Department, E.N. Andreev Phthisiology Research and Practice Center; e-mail: olya.olgadm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1250-0382>

Irina A. Vasilyeva – Dr. Sc. (Med.), professor, director, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: nmrc@nmrc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

Lyubov E. Parolina – Dr. Sc. (Med.), professor, head of Education Center, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: l.parolina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4365-5894>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА В СОСТАВЕ СОВРЕМЕННОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

**Косенков С.А.¹,
Иванова Д.А.^{1,3},
Синицын М.В.^{2,3,4}**

¹ ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1, Россия)

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (127473, г. Москва, ул. Дзержинского, д. 4, Россия)

³ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1, Россия)

⁴ ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117513, г. Москва, ул. Островитянова д. 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Косенков Сергей Александрович,
e-mail: kosenkov_sergey@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Одной из наиболее приоритетных задач во фтизиатрии в настоящее время является проблема лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ). Неудовлетворительные результаты этиотропной химиотерапии, связанные с большим количеством факторов, определяют необходимость применения хирургических методов лечения. Эффективности хирургического лечения и наличие преимуществ применения хирургических методик (в комплексе с химиотерапией) по сравнению с применением только химиотерапии в настоящее время мало изучена и, несомненно, требует исследований на разных уровнях.

Цель исследования. Оценка эффективности и определение оптимальных сроков и рисков хирургического вмешательства в рамках комплексного лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя с применением современных режимов химиотерапии.

Материалы и методы. Проанализированы данные исходов лечения 71 больного с МЛУ/ШЛУ возбудителя после проведения хирургического вмешательства, получавших идентичные современным режимы химиотерапии (с включением бедаквилина, линезолида, фторхинолонов, циклосерина) с наличием катамнеза достаточной длительности (не менее 5 лет).

Результаты. Успешный исход лечения (излечение с переводом в III ГДН или снятием с учета) зарегистрирован у 83,1 % (95% ДИ 72,6–90,2 %). Выявлен один независимый фактор риска любого неблагоприятного исхода – наличие поведенческих особенностей пациента, свидетельствующих о его низкой приверженности к лечению ($p = 0,014$). Для рецидива единственным независимым фактором риска являлся прием менее 90 доз препаратов по режиму лечения лекарственно устойчивого туберкулеза с включением бедаквилина и линезолида до операции ($p = 0,013$).

Заключение. Показана высокая эффективность комплексного лечения при проведении хирургического вмешательства на фоне режимов химиотерапии МЛУ/ШЛУ туберкулеза с включением бедаквилина и линезолида. Подтверждена приоритетная роль работы с приверженностью пациентов к лечению для профилактики неблагоприятных исходов. Определен оптимальный срок предоперационной химиотерапии по «новым» режимам (3 месяца и более).

Ключевые слова: туберкулез легких, лекарственная устойчивость, хирургическое лечение, режимы химиотерапии, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, результаты лечения

Статья поступила: 27.07.2025
Статья принята: 21.01.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Косенков С.А., Иванова Д.А., Синицын М.В. Эффективность хирургического вмешательства в составе современного комплексного лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 214-222. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.20

EFFICACY OF SURGICAL INTERVENTION IN MODERN COMPLEX TREATMENT FOR TUBERCULOSIS WITH MULTIDRUG-RESISTANT AND EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT PATHOGEN

Kosenkov S.A.¹,
Ivanova D.A.^{1,3},
Sinitsyn M. V.^{2,3,4}

¹ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health (Stromynka str, 10-1, Moscow 107014, Russian Federation)

² National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Dostoevskogo str, 4, Moscow 127473, Russian Federation)

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Barricadnaya str., 2/1-1, Moscow 125993, Russian Federation)

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University (Ostrovityanova str, 1, Moscow 117513, Russian Federation)

Corresponding author:

Sergey A. Kosenkov,

e-mail: kosenkov_sergey@bk.ru

RESUME

Background. One of the top priorities in phthisiology at present is the problem of tuberculosis treatment with multiple drug resistance (MDR) and extensive drug resistance (XDR) *Mycobacterium tuberculosis* (MBT). The unsatisfactory results of etiotropic chemotherapy associated with a large number of factors determine the need for surgical treatment. The effectiveness of surgical treatment and the advantages of using surgical techniques (in combination with chemotherapy) compared to the use of chemotherapy alone, it is currently poorly understood and undoubtedly requires research at various levels.

The aim. Evaluation of the effectiveness and determination of optimal timing and risks of surgical intervention in the framework of complex treatment of tuberculosis with MDR/XDR pathogen using modern chemotherapy regimens.

Materials and methods. The data on the treatment outcomes of 71 patients with MDR/XDR pathogen after surgery who received identical modern chemotherapy regimens (including bedaquiline, linezolid, fluoroquinolones, cycloserine) with a catamnesis of sufficient duration (at least 5 years) were analyzed.

Results. Successful treatment outcome (cure with transfer to the III GDN or de-registration) was registered in 83.1 % (95% CI 72.6–90.2 %). One independent risk factor for an unfavorable outcome was identified – the presence of behavioral characteristics of the patient, indicating his low adherence to treatment ($p = 0.014$). For relapse, the only independent risk factor was taking less than 90 doses of drugs according to the treatment regimen for drug-resistant tuberculosis, including bedaquiline and linezolid before surgery ($p = 0.013$).

Conclusion. The high efficiency of complex treatment during surgical intervention against the background of MDR/XDR-tuberculosis chemotherapy regimens with the inclusion of bedaquiline and linezolid has been shown. The priority role of working with patients' commitment to treatment for the prevention of adverse outcomes has been confirmed. The optimal duration of preoperative chemotherapy according to the "new" regimens (3 months or more) has been determined.

Keywords: pulmonary tuberculosis, drug resistance, surgical treatment, chemotherapy, multidrug-resistant tuberculosis, treatment outcome

Received: 27.07.2025

Accepted: 21.01.2026

Published: 25.03.2026

For citation: Kosenkov S.A., Ivanova D.A., Sinitsyn M. V. Efficacy of surgical intervention in modern complex treatment for tuberculosis with multidrug-resistant and extensively drug-resistant pathogen. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 214-222. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.20

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее приоритетных задач во фтизиатрии в настоящее время является проблема лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ). Решение данной задачи требует концентрации усилий всей национальной системы здравоохранения, возможно, модернизации противотуберкулезной службы с учетом специфики оказания медицинской помощи таким больным, внедрения новых, современных инновационных подходов к диагностике и лечению туберкулеза, дальнейшего развития высокотехнологической специализированной медицинской помощи [1].

Показатели успеха лечения МЛУ ТБ и особенно ШЛУ ТБ разочаровывают даже в странах с высоким уровнем дохода населения [2, 3].

В настоящее время хорошо известны факторы, снижающие эффективность лечения при МЛУ/ШЛУ туберкулеза: длительные сроки химиотерапии, недостаточный выбор препаратов для формирования схем на основе тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ, ограниченный доступ к полной информации по индивидуальной ЛЧ МБТ (в отношении всех препаратов с противотуберкулезной активностью), индивидуальная плохая переносимость препаратов, низкая приверженность больных к лечению. Сочетание этих обстоятельств и факторов, в разных вариантах у каждого пациента, снижает общую эффективность лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя [4].

В последние годы появилась возможность проводить химиотерапию более эффективно и сократить сроки лечения за счет применения новых противотуберкулезных препаратов [5, 6]. Тем не менее, неудовлетворительные результаты этиотропной химиотерапии, связанные с лекарственной устойчивостью МБТ или другими факторами, такими как непереносимость лечения или появление нежелательных реакций на препараты, а также развитие осложнений туберкулеза, позднее выявление, нерегулярный прием препаратов, в ряде случаев определяют необходимость применения хирургических методов лечения [7, 8, 9]. Современные рекомендации по применению хирургических методов лечения туберкулеза имеют низкий уровень убедительности и низкий уровень достоверности доказательств [10, 11, 12].

Основным вопросом в отношении эффективности хирургического лечения является преимущество применения хирургических методик (в комплексе с химиотерапией) по сравнению с применением только химиотерапии, для краткосрочных и отдаленных исходов лечения у больных туберкулезом легких, имеющих показания к хирургическому вмешательству. Для ответа на этот вопрос в масштабе конкретного курса лечения и в долгосрочной перспективе, особенно в составе современного комплексного лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя необходимы сравнительные исследования разного уровня – от исследования по типу «случай-контроль» до метаанализов [13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и определение оптимальных сроков и рисков хирургического вмешательства в рамках комплексного лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя с применением современных режимов химиотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования являлись больные туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Оценка эффективности подразумевала анализ, в том числе отдаленных исходов хирургического вмешательства, в связи с чем, был выбран дизайн ретроспективного когортного исследования и отобрана когорта пациентов с МЛУ/ШЛУ возбудителя, получавших режимы химиотерапии, идентичные современным (с включением бедаквилина, линезолида, фторхинолонов, циклосерина) [10], с наличием катамнеза достаточной длительности (не менее 5 лет). Отбор такой когорты был возможен благодаря внедрению новых режимов химиотерапии при лечении московских больных туберкулезом, инициированному в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» с 2014 года.

Критериями включения в исследование являлись 1) возраст 18 лет и старше; 2) подтвержденный диагноз активного туберкулеза органов дыхания; 3) наличие лекарственной устойчивости МБТ как минимум к рифампицину, подтвержденное микробиологическими и/или молекулярно-генетическими методами, или заболевание из семейного и/или тесного бытового контакта с больным туберкулезом с доказанной МЛУ МБТ; 4) режим химиотерапии с включением «новых» препаратов: бедаквилина, линезолида, циклосерина, фторхинолонов; 5) хирургическое вмешательство по поводу туберкулеза, отнесенное к данному курсу химиотерапии; 6) известный исход лечения через 5 лет от начала указанного курса химиотерапии.

Критериями невключения являлись ВИЧ-инфекция, злокачественное новообразование любой локализации; тяжелая декомпенсированная патология сердечно-сосудистой системы, печени и почек на момент начала курса лечения.

Больные для участия в исследовании были отобраны среди пациентов, получавших лечение в клинических подразделениях ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». На рисунке 1 представлена диаграмма отбора участников исследования с учетом перечисленных критериев.

Оценивали ближайшие и отдаленные результаты лечения, проводили анализ факторов, определяющих минимальную частоту неблагоприятных исходов в целевой когорте. Ближайшие результаты послеоперационных исходов оценивались в 30-дневный период после операции (согласно дефинициям ESA-ESICM 2015), длительность отдаленных результатов наблюдения от начала курса химиотерапии составила не менее

5 лет (медиана 7 лет, ИКР 6–8 лет), от даты операции – не менее 4,5 лет (медиана 6 лет, ИКР 5–7 лет).

Исход лечения оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ, при этом исходы «излечен» («cured») и «лечение полностью завершено» («treatment completed») для анализа объединены в исход «эффективное лечение».

Первичная информация о клинико-демографических особенностях пациентов, эффективности и безопасности химиотерапии, характере и сроках оперативных вмешательств получена из историй болезни пациентов, а также специальной базы данных в среде IBM SPSS Statistics, версия 25,0, в которую в текущем режиме вносились все сведения о больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом, получающих курс лечения с включением новых препаратов. Отдаленные исходы прослежены с учетом данных региональных регистров эпидемиологического мониторинга туберкулеза на базе системы управления базами медицинских данных «Барклай-СВ», Федерального регистра больных туберкулезом, а также системы «ЕМИАС».

Обработка данных

Статистический анализ проводили с использованием методов дескриптивной статистики, для оценки межгрупповых различий использовали в зависимости от типа признака критерии χ^2 и Фишера, критерий Манна – Уитни. Для идентификации факторов риска неблагоприятного исхода использовали одномерный анализ и метод множественной логистической регрессии. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Характеристика пациентов, включенных в исследование

В соответствии с критериями отбора в исследование включен 71 пациент, в том числе 48 мужчин (67,6 %) и 23 женщины (32,4 %) в возрасте от 18 до 64 лет (медиана 33 года, ИКР 28–44 года). Как показано на рисунке 2, большую часть выборки составляли пациенты трудоспособного возраста.

Более половины выборки составляли пациенты с анамнезом хронического течения туберкулеза (включая 31 % случаев ранее неэффективного лечения, 18,3 % – рецидива и 2,8 % – после прерывания лечения); у 47,9 % процесс был выявлен впервые. Длительность анамнеза у 39,5 % пациентов составляла 2 года и более.

Среди клинических форм заболевания, установленных на старте химиотерапии (с учетом того, что для исследования отбирали только больных МЛУ туберкулезом, направленных на хирургическое вмешательство) доминировали инфильтративный (35,2 %) и фиброзно-кавернозный (24 %) туберкулез, туберкулемы легкого (35,2 %). Доля пациентов с очаговым туберкулезом составила 1,4 %, диссеминированным – 2,8 %, казеозной пневмонией – 1,4 %. Полости деструкции определяли у 53 чел. (74,7 %), в том числе распад без четкого указания размеров – у 21 чел. (29,6 %), сформированные полости до 3 см в диаметре – у 18 (25,4 %), более 3 см – у 14 (19,7 %); распространенное поражение с вовлечением контралатерального легкого имело место у 28 (39,4 %). Туберкулез бронхов по данным эндоскопического исследования на старте химиотерапии установлен у 19 (26,8 %) пациентов. Бактериовыделение на момент начала химиотерапии имело место у 31 пациента (43,7 %).

При определении спектра лекарственной устойчивости возбудителя по данным текущих и анамнестических сведений использованы дефиниции МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ, действующие на момент назначения режима химиотерапии [14, 15]. Больные с МЛУ микобактерий туберкулеза составили 25,9 %, с пре-ШЛУ – 40,7 %, ШЛУ – 30,9 %, другими видами лекарственной устойчивости (монорезистентность, полирезистентность) – 1,3 %; у 1,2 % данные о лекарственной устойчивости отсутствовали.

Сопутствующие заболевания имелись у 62 больных (87,3 %) и преимущественно были представлены заболеваниями органа зрения (40,8 %, как правило,

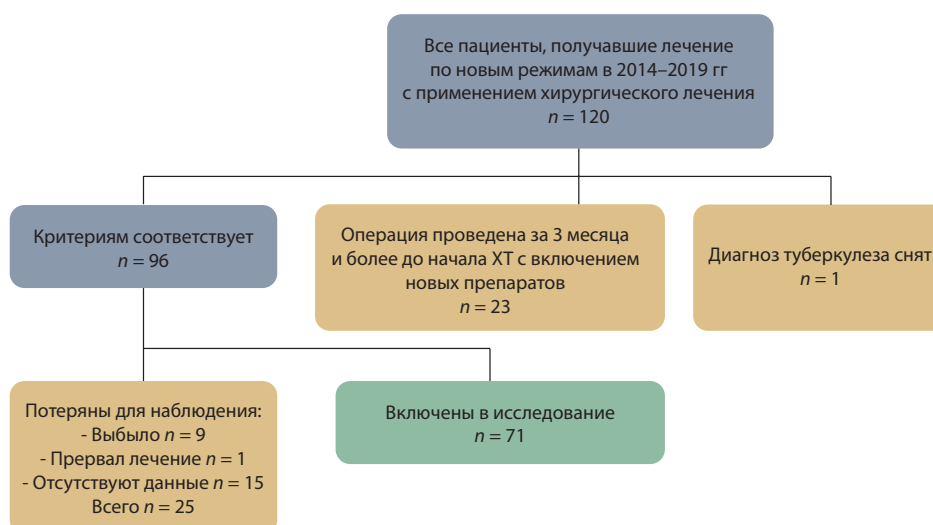


РИС. 1.
Этапы отбора участников исследования

FIG. 1.
Stages of selection of study participants

без противопоказаний к приему линезолида), хронической неспецифической патологией легких (38,0 %), сердечно-сосудистыми заболеваниями (22,5 %), патологией ЦНС (21,1 %), печени (12,7 %), сахарным диабетом (7,0 %). Признаки хронической алкогольной зависимости имелись у 16 (22,5 %) пациентов, 4 (5,6 %) употребляли наркотики; 60,6 % являлись активными курильщиками табака. У 17 человек (23,9 %) в анамнезе имелись указания на непереносимость противотуберкулезных препаратов.

Режим химиотерапии (ХТ) назначали с учетом лекарственной чувствительности возбудителя и разработанной концепции, опередившей рекомендации ВОЗ; в схему лечения в качестве приоритетных препаратов включали бедаквилин, линезолид, левофлоксацин или моксифлоксацин, циклосерин или теризидон (в качестве основы режима); другие препараты добавляли

с учетом наличия к ним чувствительности возбудителя и отсутствия противопоказаний до получения не менее чем 5-тикомпонентной схемы (рис. 3).

В целом, характеристики выборки соответствовали типичной популяции больных с МЛУ/ШЛУ туберкулезом с особенностями, продиктованными отбором для хирургического лечения, что свидетельствовало в пользу ее репрезентативности.

Соответствие принципам этики. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие на включение и участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом (протокол № 3 от 19 сентября 2022 г.).

Распределение больных по возрасту в %

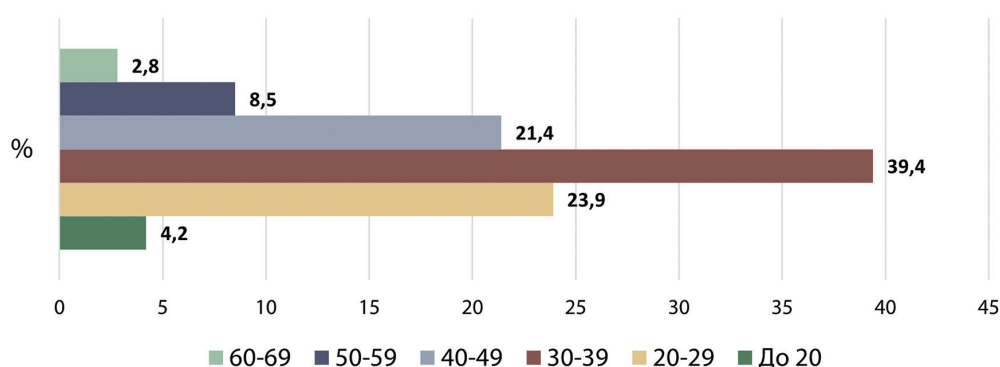


РИС. 2.

Распределение по возрасту больных изучаемой когорты (n = 71)

FIG. 2.

Age distribution of patients in the cohort study (n = 71)

Частота назначения различных противотуберкулезных препаратов в составе режимов химиотерапии в %

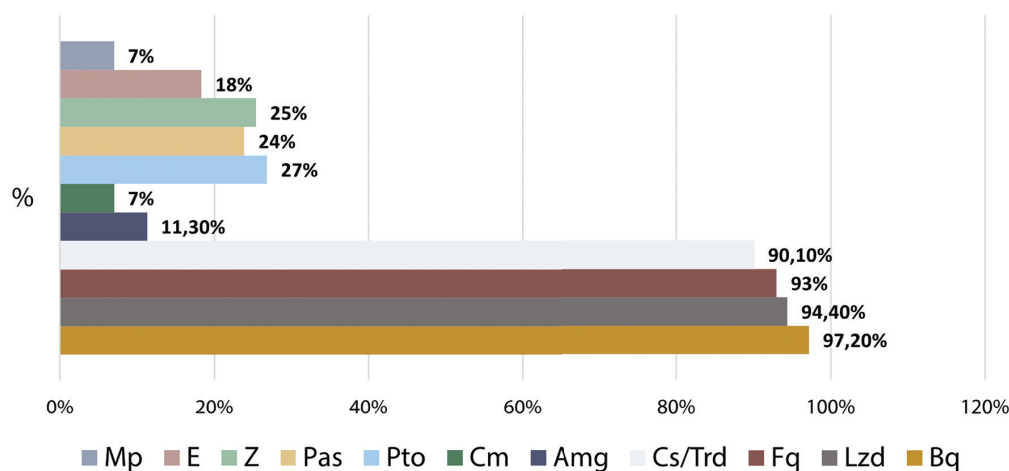


РИС. 3.

Частота назначения различных противотуберкулезных препаратов в составе режимов химиотерапии у пациентов, включенных в исследование (n = 71)

FIG. 3.

Frequency of prescribing various anti-tuberculosis drugs as part of chemotherapy regimens in patients included in the study (n = 71)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего у 71 человека было проведено 88 операций по поводу туберкулеза органов дыхания; у 17 человек проведено повторное хирургическое вмешательство, как второй плановый этап (например, лечебная торакопластика после лобэктомии) или для устранения осложнений, развившихся после первой операции.

Распределение по видам хирургического вмешательства было следующим: у 39,2 % больных исследуемой когорты произведена резекция легкого (анатомическая, атипичная), у 15,2 % – лобэктомия, у 17,7 % – комбинированная резекция, у 13,9 % – пневмонэктомия, у 5,1 % – торакопластика и в 8,9 % случаях – другие виды оперативного вмешательства. Очевидно преобладание радикальных и условно-радикальных плановых резекционных вмешательств с удалением 1–2 сегментов и доли легкого; обращает на себя внимание достаточно большая доля пневмонэктомий (в связи с большим объемом процесса у хронических больных). В трех случаях больным выполняли паллиативные вмешательства (торакопластику различного объема, удаление силиконового протеза после экстраплевральной пломбировки с санацией плевры); еще в 5 случаях резекционное вмешательство могло быть признано паллиативным (проводилось на одной стороне в случае двустороннего кавернозного поражения из-за отказа больного или других причин). У 10 пациентов в качестве единственной операции или в качестве этапного хирургического лечения выполняли лечебную торакопластику.

У 14 из 71 чел. (19,7 %) режим химиотерапии с включением бедаквилина и линезолида был назначен после операции: в 7 случаях – при туберкулемах (резекции легкого выполняли с лечебно-диагностической целью, что позволило выявить МЛУ МБТ в операционном материале и назначить соответствующий режим ХТ), еще в 7 случаях – при деструктивном туберкулезе после условно-радикальных операций у больных, ранее получавших ХТ по другим режимам.

У остальных пациентов на фоне ХТ по новому режиму удалось добиться стабилизации процесса и стойкого прекращения бактериовыделения, что позволило выполнить оперативное вмешательство на сроках до 24 месяцев от начала ХТ (медиана 166 дней, ИКР 34–269 дней).

Исход курса химиотерапии (в комплексе с хирургическим вмешательством) по завершении 2 лет был расценен как эффективный у 59 пациентов. Итоги последующего наблюдения (от 3-х до 8-ми лет после завершения курса) представлены на рисунке 4.

Успешный исход лечения (излечение с переводом в III ГДН или снятием с учета) зарегистрирован у 83,1 % (95% ДИ 72,6–90,2 %); независимо от группы регистрации у 69 чел. (97,2 %, 95%ДИ 89,7–99,8 %) имело место стойкое абациллирование. Рецидивы (преимущественно поздние) развились у 9 чел. (12,7 %, 95%ДИ 6,6–22,6 %). Летальность составила 1,4 % (95%ДИ 0–8,3 %) – умер один пациент от осложнений прогрессирующего,

распространенного фиброзно-кавернозного процесса в единственном легком. В целом, неблагоприятные исходы лечения отмечены у 16,9 % пациентов (95%ДИ 9,8–27,4 %).

Изучены факторы, связанные с неблагоприятным исходом, результаты одномерного и регрессионного анализа представлены в таблице 1.

По результатам одномерного анализа наиболее значимая взаимосвязь между отсутствием в схеме лечения противотуберкулезного препарата и неблагоприятным исходом выявлена у циклосерина. При использовании метода логистической регрессии связь не подтвердилась, что вероятнее всего, отражает редкое назначение препарата циклосерин пациентам с поведенческими проблемами на фоне органической патологии головного мозга.

Выявлен один независимый фактор риска неблагоприятного исхода – наличие поведенческих особенностей пациента, свидетельствующих о его низкой приверженности к лечению. Приверженность к лечению (англ. adherence to treatment), по сформированному ВОЗ в 2003 году определению, означает «степень, в которой поведение человека – прием лекарств, соблюдение диеты и/или изменение образа жизни соответствуют согласованным рекомендациям врача» [16].

Пациенты были отнесены по уровню приверженности к одной из трех категорий, для каждой из которых дана краткая характеристика. Стоит отметить, что все три категории отнесены к низкой приверженности:

1 – пациент активно противодействует лечению, отказ от лечения носит открытый характер, сопровождается действиями, не совместимыми с пребыванием в лечебном учреждении (5 больных);

2 – пациент стремится уклоняться от приема препаратов по причинам, которые не раскрывает, но и не настаивает на отказе от лечения; однако при должном

Исходы комплексного лечения туберкулеза органов дыхания с применением хирургических методов

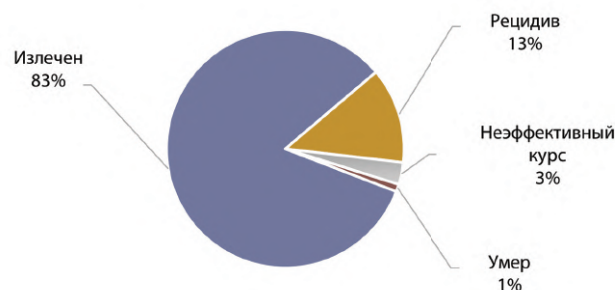


РИС. 4.

Исходы комплексного лечения туберкулеза органов дыхания с применением хирургических методов на отдаленном этапе (n = 71)

FIG. 4.

Outcomes of complex treatment of tuberculosis of the respiratory system using surgical methods at the long-term stage (n=71)

контроле и психологическом сопровождении возможен прием необходимого числа доз (3 больных);

3 – пациент декларирует готовность сотрудничать, однако на деле индифферентно относится к приему препаратов и без должного внешнего контроля может пропустить прием без видимых оснований (2 больных).

В исследуемой когорте проанализированы также факторы, влияющие на риск рецидива туберкулеза. Единственным независимым фактором риска являлся прием менее 90 доз препаратов по режиму лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза с включением бедаквилина и линезолида до операции (табл. 2).

Кроме сроков химиотерапии, при одномерном анализе выявлена взаимосвязь рецидива с сохранением бактериовыделения на момент операции, с «пограничным» уровнем значимости (100 % против 21,4 % рецидивов в группах с наличием и отсутствием фактора, $p = 0,086$, ОШ = 4,67, 95%ДИ 1,71–12,72 %), однако при регрессионном анализе фактор полностью терял статистическую значимость. Тем не менее, необходима оценка выявленной взаимосвязи в дальнейшем исследовании.

Факторы риска летального исхода не оценивали в связи с единичным случаем смерти больного с обилием факторов, отягчающих прогноз.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках проведенного исследования были впервые проанализированы отдаленные исходы комплексного лечения больных с МЛУ/ШЛУ возбудителя, включающего этиотропную терапию по новым режимам в сочетании с хирургическим лечением. Получен ряд важных результатов.

Во-первых, показана достаточно высокая эффективность комплексного лечения при проведении хирургического вмешательства (даже паллиативного, с учетом достаточно тяжелого контингента больных) на фоне режимов химиотерапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза с включением бедаквилина и линезолида. Полученные данные согласуются с результатами обзора Д.Б. Гиллера и соавт. (2024), включившего 39 исследований 1995–2023 гг. [17]. Следует отметить, что только три из них были опубликованы в период позже 2018 года, из них в одном оценивали отдаленные результаты вмешательства (эффективность ХЛ в отдаленном периоде составила 84 %) [17].

Во-вторых, согласно результатам регрессионного анализа, основным независимым фактором риска неблагоприятного исхода у больных МЛУ/ШЛУ-туберкулезом является низкая приверженность к лечению,

ТАБЛИЦА 1
ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МЛУ/ШЛУ ВОЗБУДИТЕЛЯ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ (n = 71)

Фактор	Доля неблагоприятных исходов		Одномерный анализ		Регрессионный анализ	
	При наличии фактора	При отсутствии фактора	ОШ (95%ДИ)	p	ОШ (95%ДИ)	p
Длительность заболевания год и более	27,8%	5,7%	6,35 (1,28–31,52)	0,013	4,72 (0,90–24,67)	0,066
Фиброзно-кавернозный туберкулез	33,9%	11,3%	3,92 (1,07–14,39)	0,062	2,36 (0,57–9,68)	0,235
Поведенческие особенности*	34,8%	8,5%	5,87 (1,54–22,31)	0,014	4,43 (1,11–17,71)	0,035
Отсутствие в схеме лечения циклосерина	42,9%	14,1%	3,05 (1,07–8,69)	0,088	3,39 (0,57–20,0)	0,179

Примечание: * – ассоциированные с низкой приверженностью к лечению.

TABLE 1
RISK FACTORS FOR ADVERSE OUTCOME IN PATIENTS WITH MDR/XDR TUBERCULOSIS TREATED WITH SURGICAL METHODS (n = 71)

ТАБЛИЦА 2
НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА РЕЦИДИВА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МЛУ/ШЛУ ВОЗБУДИТЕЛЯ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ (n = 71)

Фактор	Доля неблагоприятных исходов		Одномерный анализ		Регрессионный анализ	
	При наличии фактора	При отсутствии фактора	ОШ (95%ДИ)	p	ОШ (95%ДИ)	p
Прием менее 90 доз ПТП до операции	28,0%	4,3%	8,6 (1,2–45,2)	0,007	9,3 (1,6–53,6)	0,013

TABLE 2
INDEPENDENT RISK FACTOR FOR RELAPSE IN PATIENTS WITH MDR/XDR PATHOGEN TREATED WITH SURGICAL METHODS (n = 71)

что также согласуется с ранее полученными данными [18] и актуализирует необходимость разработки стратегий, направленных на стимуляцию приверженности и контроль регулярного приема препаратов.

Важным практическим результатом работы является определение оптимального срока предоперационной химиотерапии. Существующие рекомендации регламентируют сроки послеоперационной химиотерапии [10, 11]. При этом остается неясным оптимальный срок предоперационной химиотерапии для обеспечения максимальной санации легочной ткани на момент операции и минимального риска послеоперационных рецидивов. Согласно полученным данным, у больных, получающих современные режимы лечения МЛУ туберкулеза, оптимально проведение планового хирургического вмешательства не ранее чем через 90 дней этиотропного лечения с включением бедаквилина, линезолида, фторхинолона и циклосерина, что позволит уменьшить риск рецидива.

Исследование имеет ряд ограничений: объем выборки к данному моменту невелик, что связано с недавним внедрением новых режимов в практику; его результаты применимы только для больных без ВИЧ-инфекции; отражают специфику работы хирургического отделения в одном исследовательском центре. В связи с ретроспективным характером исследования в анализ могли быть включены не все потенциальные предикторы неблагоприятного исхода. Тем не менее, полученные результаты имеют важное значение для клинической фтизиатрии и могут быть использованы при решении вопросов о тактике ведения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя, нуждающихся в хирургическом лечении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана высокая эффективность комплексного лечения при проведении хирургического вмешательства на фоне режимов химиотерапии МЛУ/ШЛУ туберкулеза с включением бедаквилина и линезолида. Подтверждена приоритетная роль работы с приверженностью пациентов к лечению для профилактики неблагоприятных исходов. Определен оптимальный срок предоперационной химиотерапии по «новым» режимам (3 месяца и более).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в российской федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95(11): 5-17. [Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE,

Sterlikov SA. Multi drug resistant tuberculosis in the countries of the outer world and in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; 95(11): 5-17. (In Russ.)). doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17

2. Chiang CY, Yew WW. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009; 13(3): 304–311.

3. Sotgiu G, Ferrara G, Matteelli A, Richardson MD, Centis R, Ruesch-Gerdes S, et al. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET. *The European respiratory journal*. 2009; 33(4): 871–881. doi: 10.1183/09031936.00168008

4. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зимина В.Н., Ловачева О.В., Абрамченко А.В. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается. *Туберкулез и болезни легких*. 2023; 101(2): 8-12. [Vasilyeva IA, Samoylova AG, Zimina VN, Lovacheva OV, Abramchenko AV. Chemotherapy for Tuberculosis in Russia – the Story Continues. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023; 101(2): 8-12. (In Russ.)). doi: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12

5. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *The European respiratory journal*. 2017; 49(5): 1700387. doi: 10.1183/13993003.00387-2017

6. Migliori GB, Tiberi S, Zumla A, Petersen E, Chakaya JM, Wejse C, et al. Members of the Global Tuberculosis Network. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020; 92S: S15–S25. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.042

7. Kilani T, Boudaya MS, Zribi H, Ouerghi S, Marghli A, Mestiri T, et al. La chirurgie dans la tuberculose thoracique [Surgery for thoracic tuberculosis]. *Revue de pneumologie Clinique*. 2015; 71(2-3): 140–158. doi: 10.1016/j.pneumo.2014.03.005

8. Marrone MT, Venkataramanan V, Goodman M, Hill AC, Jereb JA, Mase SR. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17(1): 6–16. doi: 10.5588/ijtld.12.0198

9. WHO. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY- NC-SA 3.0 IGO. URL: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>. [date of access: July 19, 2025].

10. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2024 (15.05.2024) – Утверждены Минздравом РФ; 32-35. [Clinical recommendations "Tuberculosis in adults", 2024; 32-35. (In Russ.)). URL: <https://tub-sp.ru/wp-content/uploads/2022/06/klinicheskie-rekomendaczii-tuberkulez-u-vzroslyh-utv-minzdravom-rossii.pdf>. [date of access: July 19, 2025].

11. Торакальная хирургия. *Национальные клинические рекомендации* / под ред. П.К. Яблонского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 160 с. [Thoracicsurgery. *National*

clinical recommendations. Yablonsky PK, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2014, 160 p. (In Russ.).

12. Laniado-Laborín R. Surgical Treatment in Tuberculosis / In: Tuberculosis: a clinical practice guide. *Bentham Science Publishers*. 2020; 145-154. doi: 10.2174/9789811488511120010016

13. Яблонский П.К., Соколов Е.Г., Аветисян А.О., Васильев И.В. Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения). *Медицинский альянс*. 2014; 3: 4-10. [Yablonskiy PK, Sokolovich EG, Avetisyan AO, Vasil'ev IV. The role of thoracic surgery in pulmonary tuberculosis treatment (review and the authors' observations). *Medit'sinskiy Al'yans*. 2014; 3: 4-10. (In Russ.).]

14. Приказ Минздрава РФ No 951 от 29 декабря 2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». [Edict No. 951 by Health-Min of the Russian Federation as of December 29, 2014. "On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment". (In Russ.).]

15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Изд. 3-е. – М., 2015. – с.

[Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis]. Moscow, 2015.-p. (In Russ.).]

16. World Health Organization: Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. URL: <http://www.who.int>. [date of access: July 19, 2025]

17. Гиллер Д.Б., Саенко С.С., Щербакова Г.В., Ениленис И.И., Кесаев О.Ш., Герасимов А.Н., и др. Хирургическое лечение туберкулеза легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Вестник ЦНИИТ*. 2024; 8(4): 5-16. [Giller DB, Saenko SS, Shcherbakova GV, Enilenis II, Kesaev OSh, Gerasimov AN, et al. Surgical treatment of multi- and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis. *CTRI Bulletin*. 2024; 8(4): 5-16 (In Russ.)] doi: 10.57014/2587-6678-2024-8-4-5-16

18. Лебедь Л.В., Поддубная Л.В. Сравнительный анализ эффективности лечения больных туберкулезом с разной приверженностью к лечению. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2019; 23(4): 339-343. [Lebed LV, Poddubnaya LV. Comparative analysis of the effectiveness of treatment of tuberculosis patients with different adherence to treatment. *Bulletin of Hygiene and Epidemiology*. 2019; 23(4): 339-343 (In Russ.).]

Сведения об авторах

Сергей Александрович Косенков – фтизиатр туберкулезного легочного отделения № 1, клиника № 1, ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; e-mail: kosenkov_sergey@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-0690-927X>

Иванова Диана Александровна – доктор медицинских наук, ученый секретарь ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; e-mail: d-ivanova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5686-536X>

Михаил Валерьевич Синицын – доктор медицинских наук, заместитель главного врача, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России; доцент кафедры фтизиатрии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; профессор кафедры фтизиатрии, Институт клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: msinitsyn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

Information about the authors

Sergey A. Kosenkov – Phthisiatrician of the Tuberculosis Pulmonary Department No. 1, Clinic No. 1 of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health; e-mail: kosenkov_sergey@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-0690-927X>

Diana A. Ivanova – Dr. Sc. (Med.), scientific secretary of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health; Professor of the Phthisiology Department of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: d-ivanova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5686-536X>

Mikhail V. Sinitsyn —Dr. Sc. (Med.), Deputy Chief Physician, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; Associate Professor of the Department of Phthisiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Professor of the Department of Phthisiology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: msinitsyn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

ХИРУРГИЯ SURGERY

АБДОМИНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СОСУДИСТОГО ТИПА СИНДРОМА ЭЛЕРСА-ДАНЛОСА

Стальмахович В.Н.^{1,2},
Дюков А.А.¹,
Тещук Р.А.¹

¹ Иркутская государственная областная
детская клиническая больница (664022,
г. Иркутск, Бульвар Гагарина 4, Россия)

² Иркутская государственная
медицинская академия
последипломного образования –
филиал ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования»
(664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный,
100, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Тещук Роман Андреевич,
e-mail: teschuk@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Синдром Элерса-Данлоса — редкое генетическое заболевание, влияющее на формирование и функцию коллагена. Сосудистый тип – один из самых тяжелых вариантов течения. Он сопряжен с высокой летальностью вследствие развития осложнений. Наиболее частыми его проявлениями являются спонтанные перфорации и разрывы стенки кишечника или артерий.

В данной работе представлена динамика течения тяжелого типа сосудистого синдрома Элерса-Данлоса с развившимися абдоминальными осложнениями, результаты этапного хирургического лечения и причина развития летального исхода.

В возрасте 15 лет пациент госпитализирован в Детскую областную клиническую больницу г. Иркутска с клиникой осложненного аппендицита. Сосудистый тип синдрома Элерса-Данлоса был выставлен пациенту еще в раннем детском возрасте на основании генетического исследования. Интраоперационно при проведении лапароскопии была выявлена спонтанная перфорация сигмовидной кишки. В ходе оперативного лечения произведена классическая лапароскопическая аппендэктомия генгренозно-измененного червеобразного отростка. При дальнейшей ревизии выявлена перфорация сигмовидной кишки. Произведена конверсия на срединную лапаротомию, резекция пораженного участка кишки и выведение сигмостомы. В послеоперационном периоде у пациента неоднократно развивались спонтанные перфорации тонкой кишки, которые требовали проведения релапаротомий, ушивания дефектов стенки кишок. В ходе четвертой по счету операции, у ребенка сформировалась лапаростома, в которой определялся функционирующий тонкокишечный свищ. При проведении реконструктивного этапа оперативного лечения, свищ вместе с лапаростомой были успешно закрыты. После лечебной паузы сроком на 3 месяца проведено закрытие сигмостомы. Послеоперационный период протекал без осложнений. Спустя 3 месяца, в домашних условиях на фоне полного здоровья, произошло внезапное резкое ухудшение состояния с падением артериального давления и летальным исходом на этапе экстренной госпитализации в стационар. Спонтанный разрыв брюшного отдела аорты был диагностирован посмертно при проведении судебно-медицинской экспертизы.

Ключевые слова: Синдром Элерса-Данлоса, спонтанная перфорация кишки, спонтанный разрыв аорты, дети, аппендицит, лапаротомия

Статья поступила: 20.05.2025
Статья принята: 26.02.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Стальмахович В.Н., Дюков А.А., Тещук Р.А. Абдоминальные осложнения сосудистого типа синдрома Элерса-Данлоса. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 223-230. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.21

ABDOMINAL COMPLICATIONS OF VASCULAR EHLERS-DANLOS SYNDROME

**Stalmakhovich V. N.^{1,2},
Dyukov A. A.¹,
Teschuk R. A.¹**

¹ Irkutsk state regional children's clinical hospital (Gagarin Boulevard 4, Irkutsk 664022, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author:
Roman A. Teschuk,
e-mail: teschuk@yandex.ru

RESUME

Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is a rare genetic disorder that affects the synthesis and function of collagen. The vascular type (vEDS) is one of the most severe variants of the disease, associated with high mortality rates due to the development of life-threatening complications. The most frequent manifestations include spontaneous perforations of the intestinal wall and spontaneous ruptures of arteries. This paper presents the disease course of a patient with severe vascular EDS complicated by advanced abdominal manifestations, detailing the staged surgical treatment and the eventual cause of death. At the age of 15, the patient was admitted to the Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital with a clinical presentation of complicated appendicitis. The diagnosis of vascular EDS had been established in early childhood based on genetic testing. Intraoperative laparoscopy revealed a spontaneous perforation of the sigmoid colon. Initially, a laparoscopic appendectomy was performed for a gangrenous appendix. However, further revision confirmed the sigmoid perforation. The procedure was converted to a midline laparotomy, the affected intestinal segment was resected, and an end sigmoid colostomy was created. In the postoperative period, the patient developed recurrent spontaneous perforations of the small intestine, requiring multiple laparotomies and primary suturing of the bowel wall defects. During the fourth surgical intervention, a laparostomy was formed, through which a high-output small bowel fistula was noted. During the reconstructive stage, the fistula and laparostomy were successfully closed. After a 3-month recovery period, the sigmoid colostomy was reversed. The immediate postoperative period was uneventful. Three months later, at home and in a state of complete well-being, the patient experienced a sudden clinical deterioration with a sudden drop in blood pressure (hypotension) and died during emergency hospitalization. A postmortem forensic medical examination revealed a spontaneous rupture of the abdominal aorta as the cause of death.

Keywords: Ehlers-Danlos syndrome, spontaneous intestinal perforation, spontaneous aortic rupture, children, appendicitis, laparotomy

Received: 20.05.2025
Accepted: 26.02.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Stalmakhovich V. N., Dyukov A. A., Teschuk R. A. Abdominal complications of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 223-230. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.21

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром Элерса-Данлоса – наследственная мезенхимальная дисплазия, обусловленная недостаточным развитием коллагеновых структур. Данная патология диагностируется клинически, но для определенных типов необходима генетическая верификация. Клиническая картина варьирует в зависимости от типа синдрома [1, 2].

В 2017 году была разработана новая международная классификация синдрома Элерса-Данлоса, которая включает в себя 13 различных типов [2, 3].

Наиболее опасным для жизни является сосудистый тип (vEDS) — редкое генетическое заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу наследования. При данном варианте течения развиваются осложнения, сопряженные с высокой летальностью пациентов. Мутация возникает в гене *COL3A1* (коллаген 3 типа, 1α-цепь), который отвечает за синтез коллагена III типа. Он является основным белком в стенках кровеносных сосудов и полых органов, что объясняет повышенную кровоточивость, легкую травматизацию, спонтанные разрывы кишечника и артериальной стенки [4-6].

Типичные клинические проявления сосудистого типа синдрома Элерса-Данлоса включают в себя сочетание больших и малых критериев [2, 3, 7].

К большим критериям относятся: разрыв аорты в молодом возрасте; спонтанная перфорация сигмовидной кишки при отсутствии патологии со стороны кишечника, которая могла бы привести к перфорации; спонтанный разрыв матки в третьем триместре беременности при отсутствии предшествующего кесарева сечения, либо разрывы промежности; формирование каротидно-кавернозного синусового свища при отсутствии травмы; выявление данного типа синдрома у родственника первой линии по молекулярно-генетическому исследованию.

К малым критериям относятся: появление синяков, не связанных с травмой, в нетипичных локализациях (щеки или спина); истончение кожи, при которой избыточно виден венозный рисунок; характерный вид лица для данной патологии; спонтанный пневмоторакс; акрогения; эквиноварусная деформация стоп; врожденный вывих бедра; гипермобильность мелких суставов; разрыв сухожилий и мышц; кератоконус (дегенеративное, невоспалительное истончение роговицы); рецессия десны (снижение объема десны в направлении апекса) и ее повышенная хрупкость; ранний дебют варикозной болезни (в возрасте до 30 лет).

Критерием постановки диагноза на основании клинических проявлений является сочетание любого большого критерия в совокупности с несколькими малыми.

Из-за клинического совпадения с некоторыми формами синдрома Лойса-Дитца (генетическое поражение аорты и костей скелета), Марфана (наследственная патология соединительной ткани с расширением аорты, изменением структуры костей и суставов конечностей и хрусталика) и семейными синдромами

артериальной аневризмы и расслоения, диагноз должен быть подтвержден путем идентификации патогенных вариантов в *COL3A1* [4, 8, 9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Ознакомить широкий круг врачей с тяжелыми хирургическими осложнениями синдрома Элерса-Данлоса.

ОПИСАНИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Мальчик 15 лет поступил в ГБУЗ ИГОДКБ с жалобами на боли в животе, рвоту.

Анамнез заболевания: За 36 часов до обращения в клинику появилась тошнота, двукратная рвота, диффузные боли в животе. Лихорадки не отмечалось. С течением времени отмечается нарастание болевого синдрома, повторные эпизоды рвоты (в общей сложности до 4-х раз за сутки). Бригадой скорой медицинской помощи доставлен в Детскую областную клиническую больницу г. Иркутска (ГБУЗ ИГОДКБ).

Дополнительно из анамнеза жизни выяснено: в возрасте 8 месяцев выставлен диагноз двухсторонний вывих головок бедренных костей. Проведено закрытое вправление вывиха на дуге по Шеде. Далее проводились этапные гипсования в положении «Лоренц 1-2-3». Вывихи сохранялись. Было проведено этапное оперативное лечение: деторсионно-варизирующие остеотомии межвертельной области левой и правой бедренной костей. Также у ребенка отмечалась эквин-варусная деформация стоп, гипермобильность суставов верхних и нижних конечностей, варикозная болезнь нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность 1 степени, длительное заживление ран и повышенная кровоточивость. В раннем детском возрасте было проведено генетическое исследование, по результатам которого выставлен диагноз: Синдром Элерса-Данлоса, сосудистый тип.

При осмотре на момент поступления: живот обычной формы и величины, не вздут, в акте дыхания участвует ограничено. При пальпации определяется пассивное мышечное напряжение и резкая болезненность во всех отделах живота. Положительные симптомы раздражения брюшины.

Выставлен диагноз основной: Острый аппендицит? Перитонит?

Диагноз сопутствующий: Синдром Элерса-Данлоса, сосудистый тип.

В приемном отделении выполнено дополнительное обследование.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП): в правом латеральном кармане брюшной полости и нижних этажах жидкость с элементами неоднородности. Определяется аппендикс до 0,9 см, стенки утолщены до 0,2 см, вокруг аппендикса регистрируются ткани сальника повышенной эхогенности.

По данным проведенного лабораторного обследования определялся палочкоядерный лейкоцитоз с нарастанием С-реактивного белка.

После предоперационной подготовки выполнено оперативное лечение в объеме диагностической лапароскопии. Учитывая невозможность полной ревизии брюшной полости, в связи с выявленным инфильтратом левой подвздошной области, была произведена конверсия на срединную лапаротомию.

При панорамном обзоре выявлена гиперемированная париетальная брюшина и большой сальник. Гнойный выпот во всех отделах брюшной полости. В ходе санации эвакуировано до 500,0 мл гнойного отделяемого. В правой подвздошной ямке визуализирован гангренозно-перфоративный червеобразный отросток с самоампутированной верхушкой. Произведена классическая лапароскопическая аппендэктомия с обработкой культи при помощи биполярной коагуляции и тотальная резекция сальника. При дальнейшей ревизии брюшной полости выявлен инфильтрат в левой подвздошной области. Произведена конверсия на срединную лапаротомию. Дополнительно выявлены множественные межкишечные абсцессы, которые были вскрыты. При ревизии инфильтрата в левой подвздошной области обнаружена перфорация сигмовидной кишки с размерами дефекта 3х4 см.

Брюшная полость санирована 0,025 % раствором хлоргексидина до чистых вод. Произведена резекция сигмовидной кишки с отступом в 10 см в одну и другую сторону от перфорации. Выведена терминальная сигмостома. Брюшная полость дренирована по Генералову.

В раннем послеоперационном периоде, с 3-х суток, отмечается ежедневное постепенное снижение гемоглобина и эритроцитов. По результатам УЗИ ОБП на 1-е, 3-и, 5-е послеоперационные сутки: свободной жидкости, патологических изменений не выявлено. Послеоперационная рана без признаков воспаления. На 5-е послеоперационные сутки в нижней трети послеоперационной раны визуализирован отек мягких тканей без признаков воспаления. При ревизии зондом получена кровь.

Выполнено повторное оперативное лечение в объеме ревизии послеоперационной раны.

В подкожно-жировой клетчатке (ПЖК) передней брюшной стенки определялась обширная гематома со сгустками крови объемом примерно 500 мл. Во влагалище прямой мышцы живота определялось пульсирующее артериальное кровотечение (из нижней надчревной артерии). Сосуд перевязан. При дальнейшей ревизии послеоперационной раны было выявлено расслоение листов апоневроза и брюшины, эвентрация петель кишечника. Апоневроз и брюшина при попытке ушивания прорезались, разрывались. Дефект был закрыт полипропиленовой сеткой. Рана послойно ушита.

С целью стимулирования коллагенообразования, стабилизации минерального обмена, коррекции синтеза и катаболизма гликозаминогликанов ребенку

была назначена метаболическая терапия следующими препаратами: Депротеинизированный гемодериват крови телят «Актовегин»™ по 10 мл – 2 раза в сутки, внутривенно капельно; аскорбиновая кислота по 200 мг – 3 раза в сутки, внутривенно; кальция карбонат + колекальциферол «Кальций Д3 Никомед»™ по 500 мг + 200МЕ – 2 раза в день перорально; Колекальциферол «Витамин Д»™ по 1000 МЕ – 1 раз в сутки перорально; «Левокарнитин»™ по 1000 мг – 1 раз в день, внутривенно [1, 10].

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Энтеральную нагрузку усваивал полностью, сигмостома функционировала, по УЗИ ОБП на 7-е, 10-е послеоперационные сутки (с момента наложения сигмостомы) патологических изменений также выявлено не было. С 11-х послеоперационных суток (от наложения сигмостомы) отмечается усиление абдоминального болевого синдрома, определялись положительные перитонеальные симптомы, нарастание лейкоцитоза, со сдвигом формулы влево, повышение СРБ. Проведено УЗИ ОБП: выявлено скопление неоднородной жидкости до 50 мл в мезогастральной области.

Произведено оперативное лечение в объеме релапаротомии, ревизии брюшной полости. В нижнем углу вновь выявлена обширная гематома со сгустками крови. Пульсирующего артериального кровотечения не определялось. Из-под полипропиленовой сетки выявлено подтекание калового отделяемого. Сетка удалена, проведена санация брюшной полости 0,025 % раствором хлоргексидина. По передней поверхности подвздошной кишки обнаружена перфорация диаметром до 10 мм. Так как у ребенка уже функционировала сигмостома, от наложения второй стомы было решено воздержаться. Путем наложения кисетного и сверху во второй ряд Z-образного шва полипропиленовой нитью 6,0, произведено ушивание перфорации. Дефект апоневроза и брюшины вновь ушить невозможно. Наложены швы на ПЖК и кожу.

Через 3 дня отмечалось появление кишечного отделяемого из послеоперационной лапаротомной раны.

Произведено оперативное лечение в объеме релапаротомии, ревизии брюшной полости. В нижнем углу раны выявлено кишечное отделяемое. В проекции ранее ушитой перфорации подвздошной кишки определялась ее инфильтрированная стенка и 2 сквозных дефекта размером до 2 мм на расстоянии в 1,5 см друг от друга (рис. 1).

С целью проведения санации послеоперационной раны принято решение о наложении лапаростомы с подключением активной аспираирующей вакуум-системы. Кишечный свищ решено не ушивать. На аспираторе установлено давление 30 мм рт.ст. в течение 5 минут, затем 50 мм рт.ст. в течение 1 мин. Энтеральная нагрузка на время функционирования кишечного свища прекращена.

В послеоперационном периоде ежедневно проводились перевязки. Аспирационная вакуум-система

функционировала. На 12-е послеоперационные сутки рана полностью очищена, инфильтрация стенки кишки купирована. Выполнен реконструктивный этап оперативного лечения.

Участок подвздошной кишки со свищем резецирован, наложен двухрядный анастомоз конец-в-конец. Наложены швы на апоневроз в два ряда, лавсановой нитью 0, со значительным натяжением тканей. Послеоперационная рана ушита при помощи адаптирующих швов на пилотах.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений: по данным УЗИ ОБП патологических изменений не выявлено. На 6-е послеоперационные сутки произошло прорезывание швов в нижней части лапаротомной раны. Швы на апоневрозе состоятельны. В дальнейшем заживление раны происходило вторичным натяжением.

Пациент был выписан на амбулаторный этап для последующей реабилитации. Через 3 месяца в плановом порядке поступил вновь в отделение хирургии № 2 для закрытия сигмостомы, которое проведено с наложением двухрядного анастомоза конец в конец. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент был выписан на амбулаторный этап под наблюдение хирурга, педиатра по месту жительства в удовлетворительном состоянии с восстановлением исходной массы тела.

Через 3 месяца пациент, находясь дома, отметил резкое ухудшение состояния, выраженную слабость, вздутие живота и появление онемения в нижних конечностях. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи. Ребенок доставлен в дежурную клинику. По пути в стационар периодически терял сознание, отмечалась многократная рвота желудочным содержимым.

При поступлении в стационар: состояние крайне тяжелое. Уровень сознания: умеренное оглушение. АД 85/45 мм рт.ст., ЧСС 120 в мин. Нижние конечности без видимых изменений, при пальпации прохладные на ощупь. Чувствительность, движения отсутствуют. Отмечалась бледность кожного покрова. Живот вздут, при пальпации мягкий во всех отделах, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные.

Ребенок сразу при поступлении переведен в палату интенсивной терапии и реанимации. На фоне проводимой инфузионной терапии и диагностических мероприятий, спустя 30 минут с момента поступления в стационар отмечается резкое ухудшение состояния, угнетение сознания, брадикардия до 35 в минуту. Пульс на периферических артериях не определялся, дыхание не определялось. Реанимационные мероприятия в течение 30 минут – без эффекта. Констатирована клиническая смерть.

В бюро судебно-медицинской экспертизы выявлен разрыв брюшного отдела аорты, с кровоизлиянием в парапанкреатическую и парааортальную клетчатку (рис. 2).

Гистологически определен мышечный тип строения аорты.

Заключение судебно-гистологического исследования: врожденный порок развития. Синдром Элерса-Данлоса, тяжелое течение: повышенная подвижность суставов; геморрагический синдром (экхимозы на теле, расслоение стенки грудного и брюшного отдела аорты с ее разрывами; мышечный тип строения аорты – гистологически).

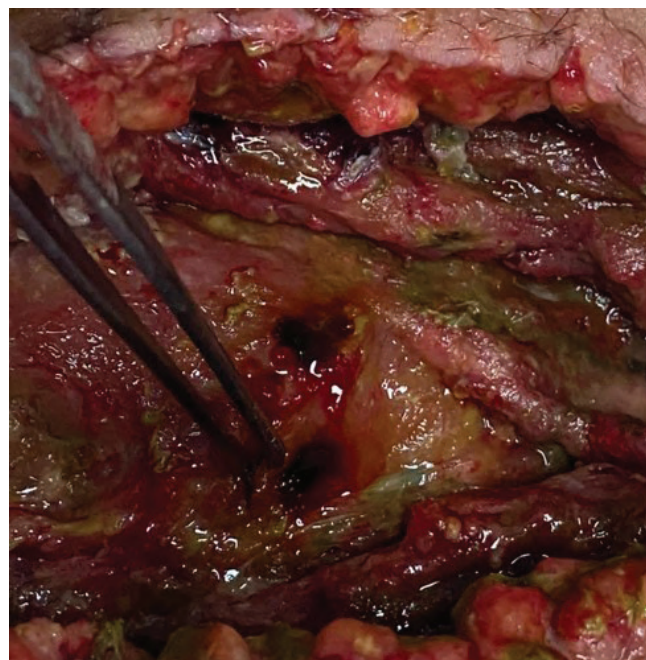


РИС. 1.
Инфильтрированная стенка подвздошной кишки с двумя перфоративными дефектами до 2 мм

FIG. 1.
Infiltrated ileum wall with two perforating defects up to 2 mm

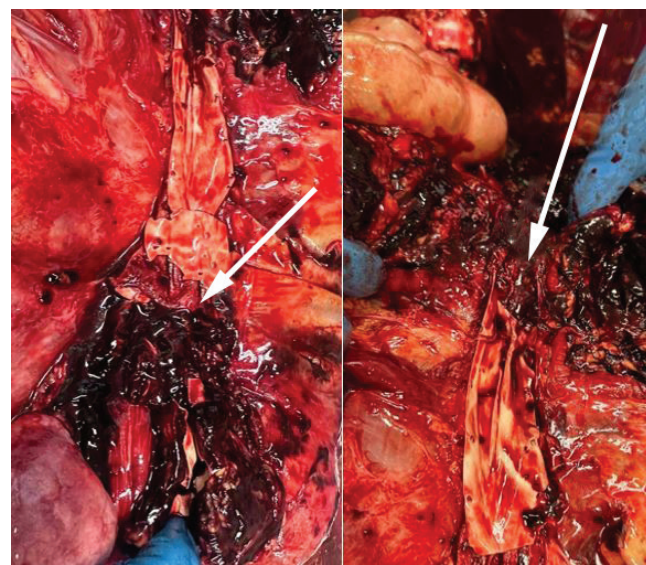


РИС. 2.
Разрыв брюшного отдела аорты (указан стрелками)

FIG. 2.
Rupture of the abdominal aorta (indicated by arrows)

ОБСУЖДЕНИЕ

Сосудистый тип синдрома Элерса-Данлоса — редкая наследственная патология, обусловленная недостаточным развитием коллагеновых структур. Этот вариант течения является одним из наиболее тяжелых форм синдрома Элерса-Данлоса. Другие формы этого синдрома не сопряжены с высокой летальностью. Например, смертность пациентов с гипермобильным и классическим типом не зависит от заболевания [1, 2].

Разрыв сосудов и полых органов — два самых тяжелых и смертельных осложнения синдрома Элерса-Данлоса. Они наиболее распространены при сосудистом и кифосколиотическом типах. Разрыв сосудов может произойти в любой части артериальной системы, но наиболее часто встречаются в грудной и брюшной полостях.

Учитывая повышенную хрупкость сосудов, вследствие аномального строения коллагена, входящего в состав артериальной стенки, риски периферических и мелких кровотечений у таких пациентов также намного выше [11].

Внезапное появление боли со стороны брюшной полости, резкое ухудшение состояния у пациентов с известным синдромом Элерса-Данлоса должно побудить к неотложной оценке состояния больного вне зависимости от предшествующего анамнеза.

Любые хирургические манипуляции, выполняемые у пациентов с синдромом Элерса-Данлоса, представляют значительный риск вследствие развития кровотечения. Операции же на полых органах дополнительно сопряжены с высокими рисками развития перфораций на этих органах и несостоятельности послеоперационных швов [12, 13].

В нашем описанном клиническом случае диагноз сосудистого типа синдрома Элерса-Данлоса пациенту был выставлен еще в раннем детском возрасте. Но даже на основании клинических данных, которые включают совокупность больших критериев: разрыв аорты; спонтанная перфорация сигмовидной кишки и малых критериев: врожденный двухсторонний вывих бедра, эквино-варусная деформация обоих стоп, гипермобильность суставов верхних и нижних конечностей, варикозная болезнь нижних конечностей, повышенная кровоточивость и длительное заживления ран, вариант сосудистого типа синдрома Элерса-Данлоса не вызывает сомнения.

Первые серьезные осложнения в виде спонтанной перфорации сигмовидной, а затем и тонкой кишки, развились в возрасте 15 лет. В ходе множественных оперативных вмешательств их удалось разрешить.

Зачастую данные острые состояния не удается решить за одно оперативное вмешательство, в силу развития новых осложнений. Это в первую очередь связано с системной патологией [14]. Большую трудность представляло ушивание дефектов кишечника и апоневроза брюшной стенки. Вследствие недостаточно развитых коллагеновых структур ткани прорезывались и разрывались словно «мокрая бумага». Каждое новое

оперативное лечение представляло все больший риск развития осложнений. При проведении оперативных вмешательств по поводу перфораций стенки кишки перед нами стояла непростая задача: производить ушивание дефекта или резекцию пораженного участка. Оба варианта лечения были сопряжены с высокими рисками развития несостоятельности анастомоза. Нами были применены все возможные методы, которые в конечном итоге дали положительный результат. Значимую роль в лечении сыграла метаболическая терапия, которая позволила увеличить прочность тканей стенки кишки. С перфорациями кишечной стенки удалось справиться.

Второе серьезное осложнение в виде спонтанного разрыва брюшного отдела аорты развилось в возрасте 16 лет. Данное состояние очень быстро привело к летальному исходу, которое было диагностировано посмертно в бюро судебно-медицинской экспертизы. По нашему мнению, даже вовремя диагностированное данное осложнение (сразу же при поступлении в стационар) не привело бы к спасению жизни пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сосудистый тип синдрома Элерса-Данлоса вызывает серьезные осложнения, сопряженные с высокой летальностью. Своевременная диагностика и проведенное хирургическое лечение в случае перфорации полого органа имеет более благоприятный прогноз, в сравнении со спонтанной перфорацией аорты. Учитывая недостаточное развитие коллагеновых структур любая хирургическая манипуляция сопряжена с высокими рисками развития новых кровотечений и перфораций. Всем пациентам с сосудистым типом синдрома Элерса-Данлоса необходимо назначать метаболическую терапию. В случае внезапного ухудшения состояния или развития болевого абдоминального синдрома у пациента с диагностированным сосудистым типом синдрома Элерса-Данлоса, прежде всего, необходимо исключить спонтанную перфорацию полого органа или разрыв крупной магистральной артерии.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов

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

Согласие пациентов

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

Дополнительные материалы

Все фотографии, представленные в статье, сделаны авторами настоящей публикации и являются их собственностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ахмадеева Л.Р., Голдырев Е.О., Гизатуллин Р.Р., Ахмадеева Э.Н., Ермагамбетова А.П. Синдром Элерса-Данлоса: клиническое наблюдение из практики. *West Kazakhstan medical journal*. 2023; 65(3): 156-163. [Akhmadeyeva LR, Goldyrev YeO, Gizatullin RR, Akhmadeyeva EN, Yermagambetova AP. Ehlers-Danlos Syndrome: Clinical Observation from Practice. *West Kazakhstan medical journal*. 2023; 65(3): 156-163. (In Russ.)]. doi: 10.24412/2707-6180-2023-65-156-163
2. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)*. 2017; 175(1): 8–26. doi: 10.1002/ajmg.c.31552
3. Арсентьев В.Г., Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Новые принципы диагностики и классификации синдрома Элерса-Данлоса. *Педиатр*. 2018; 9(1): 118-125. [Arsentev VG, Kadurina TI, Abbakumova LN. New principles of diagnosis and classification of the Ehlers-Danlos syndrome. 2018; 9(1): 118-125. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED91118-125
4. Byers PH, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeunemaitre X, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)*. 2017; 175(1): 40-47. doi: 10.1002/ajmg.c.31553
5. Bowen JM, Hernandez M, Johnson DS, Green C, Kammin T, Baker D, et al. Diagnosis and management of vascular Ehlers-Danlos syndrome: Experience of the UK national diagnostic service, Sheffield. *Eur J Hum Genet*. 2023; 31(7):749-760. doi: 10.1038/s41431-023-01343-7
6. Shabani M, Abdollahi A, Brar BK, MacCarrick GL, Ambale Venkatesh B, Lima JAC, et al. Vascular aneurysms in Ehlers-Danlos syndrome subtypes: A systematic review. *Clin Genet*. 2023; 103(3): 261-267. doi: 10.1111/cge.14245
7. Miklovic T, Sieg VC. *Ehlers-Danlos Syndrome*. 2023 May 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
8. Семьякина А.Н., Николаева Е.А., Данцев И.С., Меликян Л.П., Павлова М.С. Сосудистый тип синдрома Элерса-Данлоса – редкое моногенное заболевание соединительной ткани. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020; 65(6): 84-90. [Semiyachkina AN, Nikolaeva EA, Dantsev IS, Melikyan LP, Pavlova MS. Vascular Type of Ehlers-Danlos Syndrome – a Rare Monogenic Connective Tissue Disease. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020; 65(6): 84-90. (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-84-90
9. Shalhub S, Byers PH, Hicks KL, Coleman DM, Davis FM, De Caridi G, et al. A multi-institutional experience in vascular Ehlers-Danlos syndrome diagnosis. *J Vasc Surg*. 2020; 71(1): 149-157. doi: 10.1016/j.jvs.2019.04.487
10. Борзакова С.Н., Харитонов Л.А., Османов И.М., Майкова И.Д. Синдром Элерса-Данло (Данлоса) с поражением пищеварительного тракта, сердца, почек и других органов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 185(1): 183–190. [Borzakova SN, Kharitonova LA, Osmanov IM, Maikova ID. Ehlers-Danlos syndrome with damage to the digestive tract, heart, kidneys and other organs. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 185(1): 183-190. (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-183-19
11. Neshatian M, Mittal N, Huang S, Ali A, Khatignavong E, Bozec L. Investigation of dermal collagen nanostructures in Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) patients. *PLoS One*. 2024; 19(8): e0307442. doi: 10.1371/journal.pone.0307442
12. Yoshizaki M, Matsuo Y, Yasuda S, Doi S, Sakata T, Nagai M, et al. Successful management of splenic artery dissection after sigmoid colon perforation in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *surg case rep*. 2024; 10: 60. doi: 10.1186/s40792-024-01845-6
13. Аманова М.А., Смирнов А.Н., Холостова В.В., Маннанов А.Г., Война С.А., Бирюкова Е.Ю., и др. Спонтанные перфорации желудка и 12-перстной кишки у детей с синдромом Элерса-Данлоса. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 185(1): 176-182. [Amanova MA, Smirnov AN, Kholostova VV, Mannanov AG, Voina SA, Biryukova EYu, et al. Spontaneous perforation of the stomach and duodenum in children with Ehlers-Danlos syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 185(1): 176-182. (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-176-182
14. Чарчян Э.Р., Степаненко А.Б., Брешенков Д.Г., Румянцева В.А., Рогожина Ю.А., Заклязьминская Е.В., и др. Диагностика и хирургическое лечение больных с сосудистым типом синдрома Элерса-Данлоса. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017; 10(6): 79-84. [Charchian ER, Stepanenko AB, Breshenkov DG, Rumyantseva VA, Rogozhina YuA, Zaklyaz'minskaia EV, Fedorov DN. Diagnosis and surgical treatment of patients with vascular type of Ehlers-Danlos syndrome. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2017; 10(6): 7984. (In Russ.)]. doi: 10.17116/kardio201710679-84

Сведения об авторах

Стальмахович Виктор Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; врач–торакальный хирург хирургического отделения № 1 Иркутской государственной областной детской клинической больницы; e-mail: Stal.irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4885-123X>

Дюков Андрей Анатольевич – кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2 Иркутской государственной областной детской клинической больницы; e-mail: duk.hir@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6007-1298>

Тещук Роман Андреевич – врач–детский хирург хирургического отделения № 2 Иркутской государственной областной детской клинической больницы; e-mail: teschuk@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-4069-2258>

Information about the authors

Victor N. Stalmakhovich – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of pediatric surgery Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; thoracic surgeon at the Surgical Department No. 1 of the Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; e-mail: Stal.irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4885-123X>

Andrey A. Dyukov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Surgery No. 2 of the Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; e-mail: duk.hir@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6007-1298>

Roman A. Teschuk – Surgeon of the Department of Surgery No. 2 of the Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; e-mail: teschuk@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-4069-2258>

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом:

Стальмахович В.Н. — идея и дизайн статьи, редактирование и подготовка рукописи к печати, оперативное лечение, разработка тактики лечения пациента;

Дюков А.А. — курирование пациента, проведение оперативного лечения;

Тещук Р.А. — проведение оперативного лечения, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи, редактирование рукописи.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ПОЛ-СПЕЦИФИЧНОЙ ОЛАНЗАПИН-ИНДУЦИРУЕМОЙ ГИПЕРФАГИИ И НАБОРА ВЕСА У *DROSOPHILA MELANOGASTER* ПОСРЕДСТВОМ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕВЯСИЛА ВЫСОКОГО (*INULA HELENIUM L.*)

Гаккоева К.О.,
Каркусова М.Д.,
Дзитоева С.Г.

Институт биомедицинских
исследований – филиал ФГБУН ФНЦ
«Владикавказский научный центр
Российской академии наук» (ИБМИ ВНЦ
РАН) (363110, РСО-А, с. Михайловское,
ул. Вильямса 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Дзитоева Светлана Григорьевна,
e-mail: sdzitoyeva@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Несмотря на высокую клиническую эффективность атипичного антипсихотического препарата оланзапин его использование ограничено серьёзными метаболическими побочными эффектами, включающими гиперфагию, увеличение массы тела, ожирение, дислипидемию и инсулинорезистентность.

Цель. Изучить влияние экстракта *Inula helenium L.* на развитие метаболических нарушений, вызванных атипичным антипсихотиком оланзапином, с использованием модели *Drosophila melanogaster*.

Материалы и методы. Самцов и самок *Drosophila melanogaster* содержали на стандартной среде с добавлением оланзапина (1 мкг/мл) и/или экстракта *Inula helenium L.* (50 мкг/мл) в течение 7 суток. Пищевое поведение «поиск/предпочтение пищи» определяли методом поведенческого теста геотаксис. Массу тела индивидуальных особей определяли на аналитических весах.

Результаты. Оланзапин вызывал выраженную гиперфагию и прибавку массы тела, особенно у самцов (увеличение массы тела на ~90 %). Добавление экстракта *Inula helenium L.* вместе с оланзапином полностью предотвращало индуцируемые оланзапином гиперфагию и увеличение массы тела у самцов, у самок блокирующее действие не наблюдалось. Самостоятельное введение экстракта не оказывало влияния на поведенческие и морфометрические показатели.

Заключение. Экстракт *Inula helenium L.* проявляет защитные свойства против метаболических побочных эффектов оланзапина в пол-специфичной манере, что делает его перспективным кандидатом для разработки вспомогательных средств при антипсихотической терапии. Полученные результаты впервые демонстрируют на модели беспозвоночных возможность фитоэкстрактов модулировать метаболические побочные эффекты лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *Drosophila melanogaster*, оланзапин, *Inula helenium L.*, девясил высокий

Статья поступила: 09.09.2025
Статья принята: 13.02.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Гаккоева К.О., Каркусова М.Д., Дзитоева С.Г. Предотвращение пол-специфичной оланзапин-индуцируемой гиперфагии и набора веса у *Drosophila melanogaster* посредством применения девясила высокого (*Inula helenium L.*). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 231-237. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.22

PREVENTION OF SEX-SPECIFIC OLANZAPINE-INDUCED HYPERPHAGIA AND WEIGHT GAIN IN *DROSOPHILA MELANOGASTER* BY TREATMENT WITH ELECAMPANE (*INULA HELENIUM L.*)

**Gakkoeva K.O.,
Karkusova M.D.,
Dzitoyeva S.G.**

Institute of Biomedical Investigations –
the Affiliate of Vladikavkaz Scientific
Centre of the Russian Academy
of Sciences (Williams str., 1, RNO-A,
Mikhailovskoye 363110, Russian
Federation)

Corresponding author:
Svetlana G. Dzitoyeva,
e-mail: sdzitoyeva@gmail.com

RESUME

Rationale. Despite the high clinical efficacy of the atypical antipsychotic drug olanzapine, its use is limited by serious metabolic side effects, including hyperphagia, weight gain, obesity, dyslipidemia, and insulin resistance.

The aim. To study the effect of *Inula helenium L.* extract on the development of metabolic side effects induced by the atypical antipsychotic drug olanzapine using the *Drosophila melanogaster* model.

Materials and methods. Male and female *Drosophila melanogaster* were maintained on standard medium supplemented with olanzapine (1 µg/ml) and/or *Inula helenium L.* extract (50 µg/ml) for 7 days. Food seeking/preference behavior was determined using the geotaxis behavioral test. The body weight of individual flies was determined using an analytical balance.

Results. Olanzapine induced marked hyperphagia and weight gain, especially in males (~90 % increase in body weight). Addition of *Inula helenium L.* extract together with olanzapine completely prevented olanzapine-induced hyperphagia and weight gain in males; in females, the blocking effect was not observed. Administration of the extract alone had no effect on behavioral and morphometric parameters.

Conclusion. *Inula helenium L.* extract exhibits protective properties against the metabolic side effects of olanzapine in a gender-specific manner, making it a promising candidate for the development of adjuvant agents in antipsychotic therapy. The obtained results demonstrate for the first time in an invertebrate model the potential of phytoextracts to modulate the metabolic side effects of drugs.

Key words: *Drosophila melanogaster*, olanzapine, *Inula helenium L.*, elecampane

Received: 09.09.2025
Accepted: 13.02.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Gakkoeva K.O., Karkusova M.D., Dzitoyeva S.G. Prevention of sex-specific olanzapine-induced hyperphagia and weight gain in *Drosophila melanogaster* by treatment with Elecampane (*Inula helenium L.*). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 231-237. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.22

ВВЕДЕНИЕ

Оланзапин — антипсихотический препарат второго поколения, широко применяется для лечения шизофрении и биполярного расстройства [1]. Несмотря на высокую клиническую эффективность, его использование ограничено метаболическими побочными эффектами, включающими гиперфагию, увеличение массы тела, дислипидемию и инсулинорезистентность [2, 3]. Наиболее частым осложнением является ожирение, которое существенно повышает риск развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Клинические исследования показывают, что до 77 % пациентов с первым эпизодом шизофрении демонстрируют значительное повышение аппетита уже в течение первых недель терапии оланзапином [5].

Основным молекулярным механизмом развития данных побочных эффектов считается антагонизм оланзапина к рецепторам 5-HT_{2C} и H₁, участвующим в регуляции аппетита [6]. Современные фармакологические стратегии (например, комбинированный препарат оланзапин/самидорфан, торговая марка Lybalvi®) лишь частично решают проблему и имеют собственные ограничения [7]. В связи с этим растёт интерес к применению природных соединений с метаболически модулирующими свойствами. Контроль метаболических побочных эффектов является серьёзной клинической проблемой. Мотивируемые поиском дополнительных методов смягчения метаболических и поведенческих воздействий оланзапина, не снижая его антипсихотической эффективности, мы обратились к лекарственному растению *Inula helenium* L. Экстракты *Inula helenium* L. (девясил высокий) традиционно используются как противовоспалительное и пищеварительное средство. Их фармакологическая активность обусловлена наличием сесквитерпеновых лактонов (аланто- и изоалантолактона) и полифенолов [8].

Современные исследования показали, что экстракт корня *Inula helenium* L. ингибирует адипогенез за счёт активации AMPK и ядерного рецептора Nur77, снижает экспрессию адипоцитарных маркёров и уменьшает жировую массу у мышей с индуцированным ожирением [9, 10]. Результаты показали, что экстракт *Inula helenium* L., богатый алантолактоном, значительно блокирует накопление липидов и может быть использован в качестве терапевтического средства при ожирении и связанных с ним метаболических нарушениях. Кроме того, было показано, что вторичные метаболиты обладают потенциалом для борьбы с воспалительными процессами, раковыми заболеваниями, нейродегенеративными нарушениями и диабетом 2 типа [11]. Эти многосторонние воздействия указывают на то, что *Inula helenium* L. может также противодействовать метаболическим проблемам, вызванным оланзапином, и, возможно, модулировать центральные сигналы пищевого поведения/питание (гиперфагия).

Идеальной моделью для проверки гипотез является плодовая мушка *Drosophila melanogaster*. Дрозофила представляет собой генетически доступный

модельный организм, во многих молекулярных процессах сопоставимый с генетикой человека. Примерно 75 % генов, связанных с болезнями человека, имеют ортологи у дрозофилы [12], а нервная система мухи использует многие из тех же нейромедиаторов (дофамин, серотонин, ацетилхолин и др.), которые управляют поведением млекопитающих. Несмотря на свою простоту, мозг мухи, состоящий примерно из 140 000 нейронов, содержит дискретные дофаминергические и серотонинергические системы, активность которых регулирует поведение, аналогичное поведению млекопитающих, включая двигательную активность, вознаграждение, память и питание [13].

Экспериментальные данные, собранные в базе данных STRING – комплексном онлайн-ресурсе по белок-белковым взаимодействиям – как физическим, так и функциональным, показали взаимодействие нейропептидных (NPF, sNPF), серотонинергических (5-HT1A) и инсулиновых (InR) сигнальных путей, регулирующих множество процессов, в том числе метаболизм и аппетит у *D. melanogaster* (рис. 1).

Было показано, что активация рецепторов 5-HT *D. melanogaster* ингибирует NPF-нейроны, снижая чувство голода и стимулируя поведение, подобное чувству сытости. Гомологичные нейромодуляторные и пептидные сигналы, например, NPF/NPY, AMPK, серотонинергическая система контролируют сенсорную обработку и последующие двигательные программы, чтобы дать

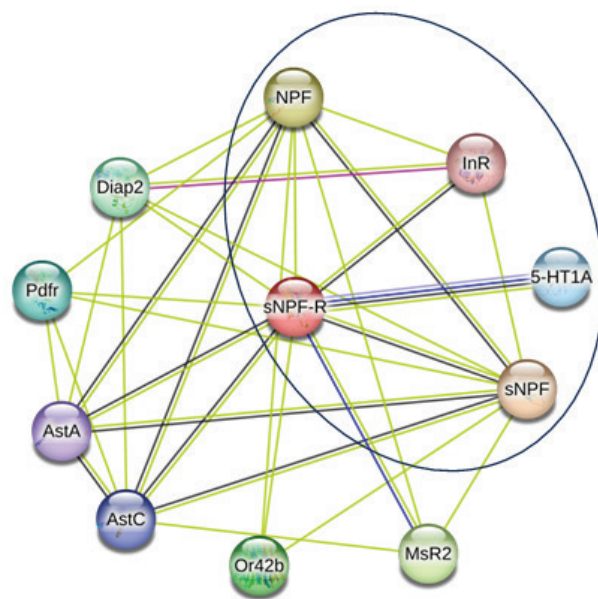


РИС. 1.
Нейропептидная сигнальная система *D. melanogaster*. Функциональные взаимодействия нейропептидных систем NPF и sNPF с серотонинергическим рецептором 5-HT1A у *D. Melanogaster*.

FIG. 1.
Neuropeptide signaling system in *D. melanogaster*. Functional interactions of the NPF and sNPF neuropeptide systems with the 5-HT1A serotonergic receptor in *D. melanogaster*.

приоритет поиску пищи в условиях голодания и подавлять его после насыщения [14, 15]. NPY – мощный орексигенный пептид, присутствующий в основном в гипоталамусе, стимулирует, в первую очередь, потребление углеводов. Он повышает мотивацию к еде, ингибирует чувство сытости, увеличивая размер порции, и сокращает время между приёмами пищи [16]. Было продемонстрировано, что оланзапин увеличивает экспрессию NPY в гипоталамусе грызунов [17, 18], макак [19], сопровождающуюся гиперфагией и увеличением массы тела.

В данной работе изучалось влияние экстракта *Inula helenium* L. на оланзапин-индуцированные изменения пищевого поведения и массы тела у дрозофилы. Наш подход объединяет фармакологическое воздействие на организм животного с поведенческим анализом, который учитывает как двигательную активность, так и пищевую мотивацию. Таким образом, мы решили использовать *D. melanogaster* в качестве прокси-объекта для скрининга лекарственных растений, уменьшающих побочные эффекты антипсихотических препаратов, и получить механистическое представление о том, как растительные экстракты могут взаимодействовать со сложным препаратом, таким как оланзапин. Результаты этой работы могут заложить основу для новых дополнительных методов лечения, включая соединения растительного происхождения, для снижения побочных эффектов лекарственных препаратов и улучшения переносимости антипсихотической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Линии дрозофил и условия содержания.

В экспериментах использовали взрослых особей *Drosophila melanogaster* (лабораторная дикая линия). Мухи содержались в прозрачных полипропиленовых пробирках (диаметр 4 см, высота 14 см) на модифицированной стандартной питательной среде (картофельное пюре, сахар, соевая мука, дрожжи пивные, сорбат калия, бензоат натрия, дрожжи хлебопекарные) при контролируемых условиях: 25 °C, влажность – 50–60 %, световой режим – 12:12 (свет : темнота). Питательная среда приобреталась в виде сухого порошка (производитель T-RexFood) и перед использованием разбавлялась (1:1) водой и/или водой, содержащей исследуемые компоненты (оланзапин, растительный экстракт). Вылупившимся мухам предоставляли 5 суток для полового созревания. В каждой экспериментальной группе использовали самцов и самок в равном соотношении – по 40 особей на одну пробирку-реплику.

Препарат и экстракт. Оланзапин вносили в пищевую среду в конечной концентрации 1 мкг/мл (основано на предварительных дозозависимых экспериментах). Спиртовой экстракт измельчённого корня девясила (70 %) готовили методом мацерации (настаивания), как описано ранее [20]. Экстрагентами были вода и этиловый спирт. Экстракт концентрировали

путём удаления этанола в ротормном испарителе и добавляли в пищевую среду в конечной концентрации 50 мкг/мл отдельно или совместно с оланзапином. Выбранная концентрация основана на литературных данных о дозах экстракта, способных индуцировать адипогенный и/или метаболически ингибирующий эффект *in vitro* [9].

Экспериментальные группы. Мухи были распределены на четыре группы: (1) пищевая среда без добавок; (2) пищевая среда содержит оланзапин (1 мкг/мл); (3) пищевая среда содержит *Inula helenium* L. экстракт (50 мкг/мл) + оланзапин (1 мкг/мл); (4) пищевая среда содержит *Inula helenium* L. экстракт (50 мкг/мл).

Отрицательный геотаксис тест. Отрицательный геотаксис, наблюдаемый у дрозофилы (*Drosophila melanogaster*), представляет собой врождённую поведенческую реакцию, проявляющаяся в быстром движении вверх против гравитации. Данное врождённое поведение мух служит основой для экспериментальной оценки локомоторной активности и анализа поведенческих изменений, индуцированных различными физиологическими факторами, как реакция на стресс, возрастные изменения, пищевое поведение и др. [21]. Фармакологические вмешательства и диетические модификации могут приводить к изменениям в локомоторном поведении, которые, в свою очередь, могут быть обусловлены нейромоторными или мотивационными механизмами [22, 23]. Для определения корреляции между поисковым пищевым поведением и геотаксической активностью был применён модифицированный тест отрицательного геотаксиса. Чтобы избежать влияния положительного фототаксиса (тенденции мух двигаться в сторону света), пробирки с мушками переносили из инкубационной камеры в помещение с приглушённым освещением. На стенках пробирок делали отметки с интервалом 2 см от поверхности корма. По истечении 15-минутного периода акклиматизации пробирки аккуратно встряхивали, чтобы все особи оказались на поверхности корма. Затем им предоставлялось 15 секунд для повторного подъёма вверх, после чего проводилась фотофиксация. По завершении тестирования мух пересаживали на свежую контрольную или экспериментальную питательную среду. Тестирование проводилось трижды: через 48, 96 и 144 часа с момента пересадки насекомых на экспериментальный корм. Для анализа пищевого поведения (поиск/предпочтение), подсчитывали количество мух, находящихся на поверхности питательной среды или в её непосредственной близости (в зоне 2 см от поверхности). Изменения в локомоторном поведении, связанные с поиском и предпочтением пищи, фиксировались уже через 48 часов и сохранялись на протяжении всего эксперимента. Для каждой серии опытов рассчитывали Индекс Пищевого Предпочтения (ИПП) как процент мух, остающихся в пищевой зоне к концу периода наблюдения. Для контрольной группы, содержащейся на стандартном корме, ИПП нормировался к 100 %. Значение ИПП выше 100 % свидетельствовало о повышенном предпочтении корма (большее количество мух вблизи

питательной среды), тогда как значение ИПП ниже или равное 100 % указывало на сниженное предпочтение корма или проявление отрицательного геотаксиса.

Тест на увеличение массы тела. По завершении эксперимента проводилось определение массы тела индивидуальной особи. С этой целью насекомых подвергали анестезии, после чего каждую особь взвешивали по отдельности. Полученные данные регистрировали отдельно для самцов и самок.

При проведении работ была соблюдена Хельсинкская декларация об этических принципах медицинских исследований, утвержденная Всемирной медицинской ассоциацией (ВМА) в 1964 году и пересмотренная на 64 съезде Генеральной ассамблеи ВМА в 2013 году. Этический комитет проводился на базе Института Биомедицинских Исследований ВНИЦ РАН, протокол заседания: № 4 от 14 мая 2025 г.

Статистический анализ. Статистические различия между экспериментальными группами оценивались с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) с последующим post-hoc-тестом Tukey (multiple comparisons). Анализ проводился с использованием программы GraphPad Prism (версия 10, GraphPad Software). Статистическая значимость считалась при $p < 0,05$. Анализ выполнялся отдельно для самцов и самок дрозофил.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Индукция пищевого поведения «поиск/предпочтение» у *D. melanogaster* оланзапином

Оланзапин вызывал выраженное изменение в пищевом поведении, что проявлялось в существенном увеличении склонности насекомых к пребыванию вблизи источника пищи. Данный эффект был количественно выражен ИПП, который составил $145,14 \pm 5,0$ по сравнению с контрольной группой (100 %; $p < 0,001$). Совместное добавление экстракта *Inula helenium* L. полностью нивелировало этот эффект (ИПП = $97,5 \pm 7,2$; $p < 0,001$ по сравнению с группой, получавшей только оланзапин). Следует отметить, что в рамках данного эксперимента анализ проводился для всей популяции мух без дифференциации по полу.

Пол-специфическая реакция на лечебный препарат и растительный экстракт

Для выявления пол-специфической реакции на действие препаратов измеряли массу тела отдельных особей. Оланзапин вызывал значительное увеличение массы тела как у самок, так и у самцов по сравнению с контрольными группами (стандартный корм и/или только *Inula helenium* L.), что свидетельствует о развитии гиперфагии. Однако были выявлены существенные половые различия: у самцов прирост массы тела оказался значительно более выраженным, достигая почти 90 %, в то время как у самок он составил около 15 % (рис. 2). *Inula helenium* L. в отдельности не вызывал изменений в массе тела, которая оставалась сопоставимой с показателями контрольных групп.

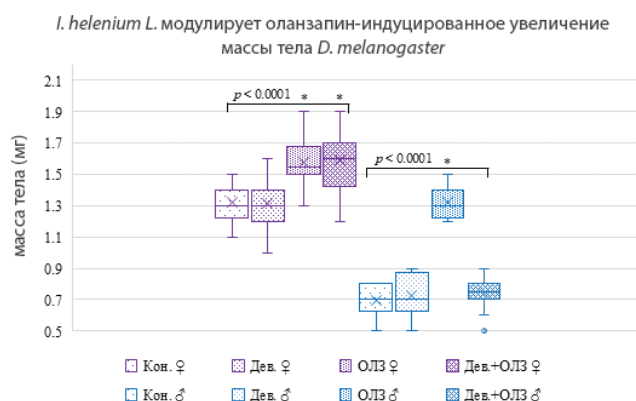


РИС. 2.

Девясил высокий (*Inula helenium* L.) блокирует метаболический побочный эффект оланзапина, гиперфагию у самцов *D. melanogaster*, но не оказывает существенного влияния на самок

Примечания: ♀ – самки, ♂ – самцы, Кон. – контроль, Дев. – девясил, ОЛЗ – оланзапин.

FIG. 2.

Elecampane (*Inula helenium* L.) blocks the metabolic side effect of olanzapine, hyperphagia, in male of *D. melanogaster*, but has no effect on females

Note. ♀ – females, ♂ – males, Кон. – control, Дев. – elecampane, ОЛЗ – olanzapine.

При совместном применении *Inula helenium* L. и оланзапина, *Inula helenium* L. предотвращал увеличение массы тела у самцов, вызванное оланзапином, возвращая её к исходному уровню (~0,74 мг по сравнению с ~1,33 мг при оланзапине отдельно). У самок, однако, наблюдалась устойчивость к блокирующему действию *Inula helenium* L., при этом их масса тела даже увеличивалась (1,59 мг по сравнению с 1,54 мг при оланзапине отдельно) (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют, что экстракт *Inula helenium* L. эффективно предотвращает развитие оланзапин-индуцированных изменений пищевого поведения и массы тела у самцов *D. melanogaster*. При этом у самок аналогичного эффекта на массу тела не наблюдалось. Обнаруженный половой диморфизм, вероятно, связан с различиями в нейроэндокринной регуляции и чувствительности серотонинергической системы. На молекулярном уровне предполагается, что биологически активные соединения *Inula helenium* L. могут действовать как частичные агонисты серотониновых рецепторов, конкурируя с оланзапином и восстанавливая ингибирующее воздействие на NPF-нейроны. Дополнительно, возможно участие механизмов усиления лептиноподобного сигнального пути Upd2, где он действует как сигнал «сытости», вырабатываемый клетками жировой ткани, и который активирует секрецию инсулин-подобных пептидов (DILPs), функциональные аналоги инсулина млекопитающих [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оланзапин индуцирует у *D. melanogaster* выраженное изменение пищевого поведения, а именно, развитие гиперфагии и увеличение массы тела, что воспроизводит известные метаболические побочные эффекты у человека. Любопытно, что экстракт *Inula helenium* L. эффективно нивелировал данные эффекты у самцов, но не у самок. Настоящее исследование впервые продемонстрировало на модели беспозвоночных возможности фитоэкстрактов модулировать метаболические побочные эффекты антипсихотических препаратов, а также пол-специфическую реакцию на действие препаратов как лекарственных, так и растительных. Полученные данные обосновывают целесообразность дальнейшего изучения *Inula helenium* L. в качестве кандидата для разработки сопроводительных средств, направленных на подавление оланзапин-индуцированной гиперфагии и увеличение массы тела. Эффективное управление метаболическими побочными эффектами оланзапина, с учётом гендер-специфичности, может значительно улучшить исходы терапии, а решения, вдохновлённые природными ресурсами, могут стать частью арсенала врачей. В более широком контексте эта работа подтверждает полезность *D. melanogaster* как скрининговой модели для изучения фармакологических побочных эффектов и их модуляторов. Она подчёркивает принцип, что интеграция знаний фитотерапии с современной фармакологией может привести к созданию новых стратегий решения клинических задач. Полученные результаты носят предварительный характер и требуют дополнительных исследований с целью выяснения молекулярных основ модуляторных механизмов, присущих растительным экстрактам, в частности, девясилу высокому.

Финансирование

Исследование проведено в рамках финансирования гранта Российского научного фонда № 25-25-20027.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019; 394(10202): 939-951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3
- Kang D, Lu J, Liu W, Shao P, Wu R. Association between olanzapine concentration and metabolic dysfunction in drug-naïve and chronic patients: similarities and differences. *Schizophrenia (Heidelb)*. 2022; 8(1): 9. doi: 10.1038/s41537-022-00211-5
- Li S, Zheng D, Wang W, Liu N, Li Y, Lu C, et al. Olanzapine-Induced Weight Gain and Glycolipid Metabolism Aberrations in First-Episode and Antipsychotic-Naïve Schizophrenia Patients: A Longitudinal Study. *Curr Neuropharmacol*. 2025; 23(7): 771-779. doi: 10.2174/1570159X23666240918103730
- Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7(1): 64-77. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30416-X
- Huang J, Hei GR, Yang Y, Liu CC, Xiao JM, Long YJ, Peng XJ, et al. Increased Appetite Plays a Key Role in Olanzapine-Induced Weight Gain in First-Episode Schizophrenia Patients. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 739. doi: 10.3389/fphar.2020.00739
- Sudar FP, Zekerallah SS, Paulzen M, Mathiak K, Gaebler AJ. Unraveling antipsychotic induced weight gain in schizophrenia – A proof-of-concept study exploring the impact of the cumulative historical occupancy of different receptors by antipsychotics. *Psychiatry Res*. 2025; 348: 116452. doi: 10.1016/j.psychres.2025.116452
- Martin WF, Correll CU, Weiden PJ, Jiang Y, Pathak S, DiPetrillo L, et al. Mitigation of Olanzapine-Induced Weight Gain with Samidorphan, an Opioid Antagonist: A Randomized Double-Blind Phase 2 Study in Patients with Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2019; 176(6): 457-467. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18030280
- Zheng X, Wu Z, Xu J, Zhang X, Tu Y, Lei J, et al. Bioactive sesquiterpenes from *Inula helenium*. *Bioorg Chem*. 2021; 114: 105066. doi: 10.1016/j.bioorg.2021.105066
- Jung YS, Jeong YJ, Kim JH, Jeon CH, Lee SO. Elecampane (*Inula helenium*) Root Extract and Its Major Sesquiterpene Lactone, Alantolactone, Inhibit Adipogenesis of 3T3-L1 Preadipocytes. *Molecules*. 2022; 27(15): 4765. doi: 10.3390/molecules27154765
- Jung YS, Lee HS, Cho HR, Kim KJ, Kim JH, Safe S, et al. Dual targeting of Nur77 and AMPK α by isoalantolactone inhibits adipogenesis *in vitro* and decreases body fat mass *in vivo*. *Int J Obes (Lond)*. 2019; 43(5): 952-962. doi: 10.1038/s41366-018-0276-x
- Tavares WR, Seca AML. *Inula* L. Secondary Metabolites against Oxidative Stress-Related Human Diseases. *Antioxidants*. 2019; 8(5): 122. doi: 10.3390/antiox8050122
- Rubin GM, Yandell MD, Wortman JR, Gabor Miklos GL, Nelson CR, Hariharan IK, et al. *Science*. 2000; 287(5461): 2204-15. doi: 10.1126/science.287.5461.2204
- Eriksson A, Raczkowska M, Navawongse R, Choudhury D, Stewart JC, Tang YL, et al. Neuromodulatory circuit effects on *Drosophila* feeding behaviour and metabolism. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 8839. doi: 10.1038/s41598-017-08466-0
- Lin S, Senapati B, Tsao CH. Neural basis of hunger-driven behaviour in *Drosophila*. *Open Biol*. 2019; 9(3): 180259. doi: 10.1098/rsob.180259
- Erion R, King AN, Wu G, Hogenesch JB, Sehgal A. Neural clocks and Neuropeptide F/Y regulate circadian

gene expression in a peripheral metabolic tissue. *Elife*. 2016; 5: e13552. doi: 10.7554/eLife.13552

16. Beck B. Neuropeptide Y in normal eating and in genetic and dietary-induced obesity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006; 361(1471): 1159-85. doi: 10.1098/rstb.2006.1855

17. Chen X, Yu Y, Zheng P, Jin T, He M, Zheng M, et al. Olanzapine increases AMPK-NPY orexigenic signaling by disrupting H1R-GHSR1a interaction in the hypothalamic neurons of mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2020; 114: 104594. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104594

18. Pałasz A, Bandyszewska M, Rojczyk E, Wiaderkiewicz R. Effect of extended olanzapine administration on POMC and neuropeptide Y mRNA levels in the male rat amygdala and hippocampus. *Pharmacol Rep*. 2016; 68(2): 292-6. doi: 10.1016/j.pharep.2015.09.012

19. Varlamov O, Kievit P, Phu K, Reddy AP, Roberts CT Jr, Bethea CL. Preliminary Examination of Olanzapine and Diet Interactions on Metabolism in a Female Macaque. *J Endocrinol Diabetes*. 2014; 1(2): 9. doi: 10.15226/2374-6890/1/2/00112

20. Промышленная технология лекарств. Том 2. НФАУ МТК. Харьков, 2002. [Industrial technology of drugs. Vol. 2. NFAU MTK, Har'kov, 2002 (In Russ.)].

21. Gargano JW, Martin I, Bhandari P, Grotewiel MS. Rapid iterative negative geotaxis (RING): a new method for assessing age-related locomotor decline in *Drosophila*. *Exp Gerontol*. 2005; 40(5): 386-95. doi: 10.1016/j.exger.2005.02.005

22. Madabattula ST, Strautman JC, Bysice AM, O'Sullivan JA, Androschuk A, Rosenfelt C, et al. Quantitative Analysis of Climbing Defects in a *Drosophila* Model of Neurodegenerative Disorders. *J Vis Exp*. 2015; (100): e52741. doi: 10.3791/52741

23. Eickelberg V, Lüersen K, Staats S, Rimbach G. Phenotyping of *Drosophila Melanogaster* – A Nutritional Perspective. *Biomolecules*. 2022; 12(2): 221. doi: 10.3390/biom12020221

24. Rajan A, Perrimon N. *Drosophila* cytokine unpaired 2 regulates physiological homeostasis by remotely controlling insulin secretion. *Cell*. 2012; 151(1): 123-37. doi: 10.1016/j.cell.2012.08.019. Erratum in: *Cell*. 2013 Feb 28; 152(5): 1197.

Сведения об авторах

Дзитоева Светлана Григорьевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник Института биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук»; e-mail: sdzitoyeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5471-600X>

Гаккоева Карина Олеговна – старший лаборант Института биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук»; e-mail: gakkoeva2005@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-9300-1783>

Каркусова Мэги Давидовна – научный сотрудник Института биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук»; e-mail: meggi.96@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6761-7011>

Information about the authors

Svetlana G. Dzitoyeva – Cand. Sc. (Biol.), senior research assistant at the Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences; e-mail: sdzitoyeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5471-600X>

Karina O. Gakkoeva – senior assistant, Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences; e-mail: gakkoeva2005@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-9300-1783>

Megi D. Karkusova – research assistant at the Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences; e-mail: meggi.96@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6761-7011>

ЭКСПРЕССИЯ VEGF-A В ЖИРОВЫХ ТРАНСПЛАНТАТАХ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Кастыро И.В.¹,
Хлысталов М.В.¹,
Костяева М.Г.¹,
Ибадуллаева С.С.^{1,2},
Королев А.Г.^{1,3},
Ганьшин И.Б.¹,
Еремина И.З.¹,
Попадюк В.И.¹,
Малаховский В.В.¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Россия)

² Эстетический центр "Referans" (AZ1069, г. Баку, Наримановский район, ул. М. Араза 105А, Азербайджан)

³ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Кастыро Игорь Владимирович,
e-mail: ikastyro@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Изучение васкуляризации жировых имплантатов сосредоточено на оценке конкретных внешних и/или внутренних факторов, влияющих на ее стимуляцию.

Цель исследования. Изучить плотность сосудистого русла и экспрессию VEGF-A в различных жировых графтах при проведении липофилинга у крыс на средних и отдаленных постоперационных сроках.

Материалы и методы. Исследование было проведено на 65 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. При помощи иммуногистохимической окраски оценивали экспрессию VEGF-A реципиентных тканей и жировых графтов на 30, 90 и 180 дни после проведения моделирования липофилинга у крыс: трансплантация в области холки на площади 1 см² солидного жирового графта (3x4x2 мм), измельченных жировых графтов (1x2x2 мм) и гомогенизированного жира (0,05 мл).

Результаты. Трансплантация солидного графта размером более чем 3x3x3 мм приводит к некрозу графтов вследствие ишемии и гипоксии, через 1 месяц после его трансплантации сохраняется лейкоцитарная инфильтрация. Максимальная экспрессия VEGF-A и большая плотность микрососудов наблюдались у групп животных с солидным графтом и измельченными жировыми графтами по сравнению с гомогенизированным жиром в шприце Луер-лок (Luer-Lock). Васкуляризация гомогенизированного жира имеет меньшую интенсивность по сравнению с жировыми графтами.

Заключение. Экспрессия VEGF-A в центре солидного жирового графта достигает своего максимума на 30-й постоперационный день. Снижение экспрессии белка VEGF-A в солидном графте через 6 месяцев после ауотрансплантации свидетельствует о нормализации гемоперфузии его центральных отделов. На третьем месяце после липофилинга происходит активный процесс неоангиогенеза на периферии мелких жировых графтов. Васкуляризация гомогенизированного жира происходит с меньшей интенсивностью и не отличается от физиологической васкуляризации нормальной жировой ткани.

Ключевые слова: липофилинг, VEGF-A, ауотрансплантация жира, ангиогенез

Статья поступила: 25.09.2025
Статья принята: 15.01.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Кастыро И.В., Хлысталов М.В., Костяева М.Г., Ибадуллаева С.С., Королев А.Г., Ганьшин И.Б., Еремина И., Попадюк В.И., Малаховский В.В. Экспрессия VEGF-A в жировых трансплантатах (экспериментальное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 238-247. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.23

VEGF-A EXPRESSION IN FAT GRAFTS (EXPERIMENTAL STUDY)

Kastyro I.V.¹,
 Khlystalo M.V.¹,
 Kostyaeva M.G.¹,
 Ibadullayeva S.S.^{1,2},
 Korolev A.G.^{1,3},
 Ganshin I.B.¹,
 Eremina I.Z.¹,
 Popadyuk V.I.¹,
 Malakhovsky V.V.¹

¹ RUDN University
 (Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow 117198,
 Russian Federation)

² Referans Aesthetic Center (M. Araz st.,
 105A, Narimanovsky district, Baki AZ1069,
 Azerbaijan Republic)

³ M.V. Lomonosov Moscow State
 University (Leninskie Gory, 1, building 12,
 Moscow 119234, Russian Federation)

Corresponding author:
Igor V. Kastyro,
 e-mail: ikastyro@gmail.com

RESUME

The study of vascularization of fat implants is focused on the assessment of specific external and/or internal factors affecting its stimulation.

The aim. To study the vascular bed density and VEGF-A expression in various fat grafts during lipofilling in rats at mid and late postoperative periods.

Materials and methods. The study was conducted on 65 sexually mature male Wistar rats. VEGF-A expression in recipient tissues and fat grafts was assessed on days 30, 90 and 180 after lipofilling modeling in biological objects: transplantation in the withers area on an area of 1 cm² of solid fat graft (3x4x2 mm), crushed fat grafts (1x2x2 mm) and homogenized fat (0.05 ml).

Results. Transplantation of a solid graft larger than 3x3x3 mm results in necrotic changes due to ischemia and hypoxia; leukocyte infiltration and inflammatory phenomena persist 1 month after transplantation. Maximum VEGF-A expression and higher microvessel density were observed in groups of animals with a solid graft and crushed fat grafts compared to homogenized fat in a Luer-Lock syringe. Vascularization of homogenized fat is less intense compared to fat grafts.

Conclusion. VEGF-A expression in the center of a solid fat graft reaches its maximum on the 30th postoperative day. A decrease in VEGF-A protein expression in a solid graft 6 months after autotransplantation indicates normalization of hemoperfusion of its central sections. In the third month after lipofilling, an active process of neoangiogenesis occurs on the periphery of small fat grafts. Vascularization of homogenized fat occurs with less intensity and does not differ from the physiological vascularization of normal adipose tissue.

Key words: fat grafting, VEGF-A, autologous fat transplantation, angiogenesis

Received: 25.09.2025
 Accepted: 15.01.2026
 Published: 25.03.2026

For citation: Kastyro I.V., Khlystalo M.V., Kostyaeva M.G., Ibadullaeva S.S., Korolev A.G., Ganshin I.B., Eremina I.Z., Popadyuk V.I., Malakhovsky V.V. VEGF-A expression in fat grafts (experimental study). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 238-247. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.23

ВВЕДЕНИЕ

Ангиогенез — жизненно важный процесс, являющийся основным процессом формирования тканей во время эмбриогенеза, играющим важнейшую роль в постнатальном росте и регенерации тканей, в заживлении ран. Ангиогенез необходим для сохранения трансплантированной жировой ткани [1]. Васкуляризация жирового графта кровью играет важную роль в приживлении в реципиентной зоне [1-4]. Показано, что мезенхимальные стволовые клетки стимулируют неоангиогенез и способствуют повышению выживаемости трансплантированного жира [5], включая стволовые клетки жировой ткани человека [6]. VEGF регулирует васкулогенез и ангиогенез в норме и патологии [7-10].

В настоящее время крайне мало исследований, направленных на изучение морфо-функционального состояния микроциркуляторного русла в различных видах жировых графтов при липофилинге. Большинство работ сосредоточено на стимуляции стволовых клеток жировой ткани, модулировании путей ангиогенеза и т.п. [11-13] без общего понимания особенностей ангиогенеза при трансплантации жировых графтов различного размера [13, 14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить плотность сосудистого русла и экспрессию VEGF-A в жировых графтах при проведении липофилинга у крыс на средних и отдаленных постоперационных сроках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Исследование было проведено на 65 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Контроль-негативную группу интактных животных составили 5 крыс, которым не проводилось никаких

манипуляций (1 группа). Вторую группу составили 15 животных, которые входили в контроль-позитивную группу. Крысам данной группы вводили 0,9 % раствор хлорида натрия (0,05 мл) иглой 25G (D = 0,5 мм) в участок кожи на холке площадью 1 см² внутрикожно. В третьей группе 15 крысам вводился аутоотрансплант цельной жировой ткани в области холки через разрез длиной 5 мм (3x4x2 мм, 1,2 ± 0,5 мг). В четвертой группе 15 крысам проводилась трансплантация предварительно измельченной собственной жировой ткани. Также, как и в 3-й группе, трансплантировали в область холки предварительно измельченную скальпелем жировую ткань (1x2x2 мм, 1,33 ± 0,47 мг). В пятой группе 15 крысам проводили инъекции иглой 20G (D = 1 мм) собственной жировой ткани, обработанной предварительно посредством насадки-измельчителя (Luer-Lock, производ. «Microbeats», Китай), объемом 0,05 мл посредством 6-ти инъекций на площади 1 см².

Забор жировой ткани и введение препаратов и графтов. Извлеченная из паховой области (рис. 1а) жировая ткань промывалась охлажденным 0,9 % раствором хлорида натрия, после чего выкладывалась на предметное стекло и разрезалась на несколько частей. Жир размельчали на необходимые по объему куски или гомогенизировали в шприце Luer-Lock при помощи насадки-измельчителя со съёмным стальным фильтром с диаметром отверстий от 2,4 мм до 0,2 мм. В группе 3 жир незамедлительно трансплантировался в область холки, а в группах 4 и 5 жировая ткань незамедлительно отправлялась на обработку и сразу же трансплантировалась в область холки по методикам, указанным выше (рис. 1б). В группах 2 и 5 препараты вводились внутрикожно иглой под углом 40° к поверхности кожи.

Анестезиологическое обеспечение. Всем крысам 2–5 групп манипуляции проводились под общей анестезией при помощи 6 % раствора изофлурана (Piramal Enterprises Limited, Индия) в эксикаторе.

Гистологическая техника и окраска препаратов. Выведение животных опытных групп осуществляли

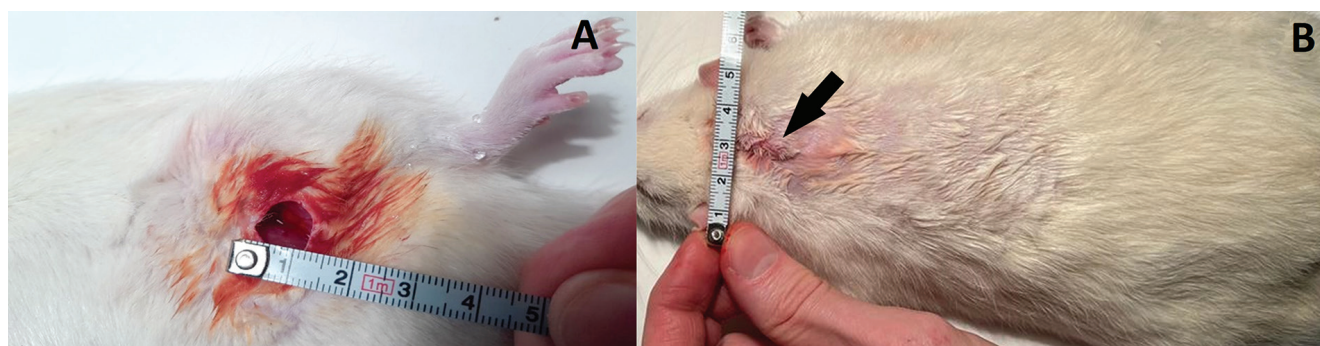


РИС. 1.
А – локализация места забора аутоотрансплантата жировой ткани у крыс. В – определение координат для трансплантации жировой ткани у крыс в 3-й и 4-й группах. Стрелкой указано место разреза.

FIG. 1.
A – localization of the site of collection of autotransplant of adipose tissue in rats. B – determination of coordinates for transplantation of adipose tissue in rats in the 3rd and 4th groups. The incision site is indicated by the arrow.

эвтаназией золетилом 100 (Virbac, Франция) через 30, 60 и 90 суток У животных контроль-негативной группы (1 группа) забирали кожу в области верхней поверхности шеи размером 1х1 см. У животных контроль-позитивной группы (2 группа), экспериментальных групп (3–5 группы) кожный лоскут размером 1х1 см забирался в зоне введения препаратов жировой ткани и пересадки аутоотрансплантата. Образцы фиксировали в 4 % растворе параформальдегида, заливали парафином, делали срезы толщиной 3–5 мкм. Срезы депарафинировали в ксилоле и регидратировали. Для иммуногистохимического окрашивания антителами к VEGF-A срезы обрабатывали раствором трипсина [трипсин (Difco, Детройт, Мичиган, США) 100 мг, хлорид кальция 100 мг, 0,05 М Трис (pH 7,6)] при комнатной температуре в течение 15 мин. После промывки фосфатно-солевым буфером (ФСБ) срезы инкубировали с кроличьими IgG-антителами против VEGF (V-3; IBL, Fujioka, Япония), разведенными в 20 раз в 1 % бычьим сывороточном альбумине (BSA; Wako, Токио, Япония). Далее промывали ФСБ и инкубировали в Histofine Simple Stain Rat MAX PO (Multi) (Nichirei, Токио, Япония) в течение 30 мин. После промывки срезы инкубировали с раствором 3-3'-диаминобензидина тетрагидрохлорида (DAB; Sigma, Сент-Луис, Миссури, США) (DAB 30 мг, 3 % перекись водорода 0,1 мл в 100 мл 0,05 М трис-HCl, pH 7,6) и докрашивали гематоксилином Майера.

Анализ гистологических срезов. Полученные микропрепараты сканировали на микроскопе KFBIO 400 (Konfoong Biotech International Co., Ltd., КНР). Сканы анализировались при помощи программы Aperio ImageScope v12.2.2.5015 (Leica Microsystems, США). Окрашивание эндотелиоцитов в коричневый цвет принимали за VEGF-позитивное окрашивание. Оценивали количество сосудов с VEGF-позитивными эндотелиоцитами микроциркуляторного русла в единице площади ($n/500000 \mu m^2$), а также долю VEGF-неактивных гемокapилляров из общего их количества в жировой ткани в области ее трансплантации. За активные гемокapилляры принимали гемоперфузирующие сосуды, за неактивные (спавшиеся) гемокapилляры принимали сосуды без просвета.

Статистическая обработка данных. Данные обрабатывались при помощи программного обеспечения Microsoft Excel, MATLAB, STATISTICA 12.6, JASP 0.14.0.0. Полученные выборки данных проверяли на нормальность распределения при помощи критерия Шапиро – Уилка. При сопоставлении данных группы на различных сроках после введения препаратов применялся критерий Вилкоксона. При сравнении данных экспериментальных групп между собой и с данными контрольных групп в случае ненормального распределения применяли критерий Краскела – Уоллиса для проверки равенства медиан нескольких выборок или критерий Манна – Уитни для сравнения двух независимых выборок. Для каждого сравнения в результате статистического анализа определялся свой уровень значимости.

Этическая экспертиза. Эксперименты выполнены в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU.

Исследование одобрено локальным Комитетом по Этике медицинского института РУДН, протокол № 02-24 от 20.02.2023 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспрессия VEGF-а в жировых трансплантатах у крыс. В обеих контрольных группах в гиподерме не было выявлено наличие жировой ткани. Согласно критерию Манна – Уитни, количество VEGF-позитивных клеток на 30-й день после операции было достоверно выше в жировом солидном графте 3-й группы по сравнению с подкожно-жировой клетчаткой (ПЖК) 3-й группы, жировыми графтами 4-й группы и жировой прослойкой гиподермы 5-й группы. В жировых графтах 4-й группы количество клеток, экспрессировавших эндотелиальный фактор роста, было достоверно выше, чем в жировой ткани гиподермы 3-й и 5-й групп ($p < 0,004$, $p < 0,019$ соответственно). На 90-й день в солидном графте 3-й группы численность указанных клеток была значимо выше, чем в гиподерме 3-й группы, мелких графтах 4-й группы и гиподерме 5-й группы ($p < 0,002$, $p < 0,031$ и $p < 0,001$ соответственно). На данном этапе уровень экспрессии VEGF-A в измельченных графтах 4-й группы был таким же, как и через месяц после операции по отношению к жиру гиподермы 3-й и 5-й групп ($p < 0,006$ и $p < 0,0008$ соответственно). Через 180 дней уровень VEGF-позитивных клеток был значительно выше в солидном графте, по сравнению с жиром в гиподерме той же 3-й группы, графтами 4-й группы и 5-й группой ($p < 0,0001$, $p < 0,007$ и $p < 0,00001$ соответственно). По-прежнему уровень VEGF-позитивных клеток был значимо выше в 4-й группе по сравнению с ПЖК 3-й и 5-й группы ($p < 0,004$ и $p < 0,00002$ соответственно) (рис. 2, табл. 1).

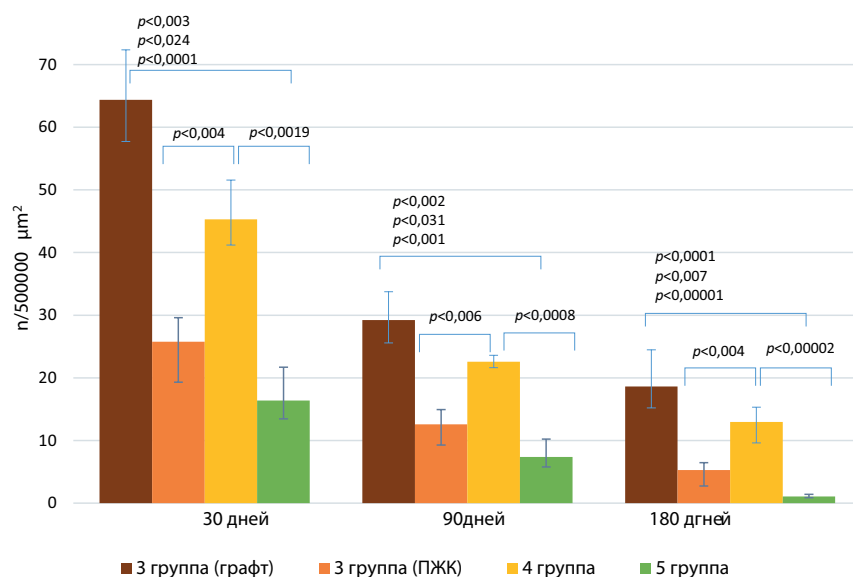
Критерий Вилкоксона показал, что в солидном графте 3-й группы на 90-й день после хирургического вмешательства произошло уменьшение количества VEGF-позитивных эндотелиоцитов по сравнению с 30-м днем ($p < 0,0038$). На 180-й день в указанном месте реципиентной области также произошло снижение их количества по сравнению с предыдущим сроком ($p < 0,019$). В образовавшемся жире в гиподерме у крыс 3-й группы на 90-й день по сравнению с 30-м днем количество клеток, экспрессировавших VEGF-A, было значимо меньше ($p < 0,006$). Та же динамика наблюдалась и на 180-й день по сравнению с 90-м днем после операции ($p < 0,01$). В 4-й и 5-й группах на 90-й день количество VEGF-позитивных клеток снизилось ($p < 0,0003$ и $p < 0,002$ соответственно). Еще через 3 месяца в этих же группах так же произошло снижение экспрессии белка VEGF-A ($p < 0,01$ и $p < 0,0005$ соответственно) (рис. 2, табл. 1).

Доля новообразованных гемокapилляров в общем количестве гемокapилляров. Критерий Манна – Уитни показал, что на 30-й день относительное количество неперфузирующих (спавшихся, неактивных) гемокapилляров относительно общего

их количества было достоверное выше в солидном жировом графте в 3-й группе, по сравнению с ПЖК этой же группы, центром и периферией мелких жировых графтов 4-й группы и ПЖК 5-й группы ($p < 0,0038$, $p < 0,041$, $p < 0,0002$, $p < 0,00001$ соответственно). Количество неактивных гемокапилляров с экспрессией VEGF-A в ПЖК 3-й группы было достоверно ниже, чем в центре измельченных жировых графтов 4-й группы ($p < 0,0072$) и выше, чем на их периферии и в гиподерме 5-й группы ($p < 0,05$ и $p < 0,037$ соответственно). В центре жировых графтов 4-й группы на 30-й день после операции их доля среди всех гемокапилляров была

достоверно выше, чем на периферии жировых ауто-трансплантатов той же группы и в жире гиподермы 5-й группы ($p < 0,0063$ и $p < 0,0012$ соответственно). В 5-й группе их число было достоверно ниже, чем на периферии графтов 4-й группы ($p < 0,044$) (рис. 3, табл. 2).

Через 3 месяца после проведения моделирования липофилинга, согласно критерию Манна – Уитни, доля неперфузирующих гемокапилляров была достоверно выше в солидном жировом графте по сравнению с жиром гиподермы 3-й группы, центром и периферией жировых графтов 4-й группы и ПЖК 5-й группы ($p < 0,0054$, $p < 0,042$, $p < 0,037$, $p < 0,0002$ соответственно). В ПЖК



Примечание: указаны уровни значимости для межгруппового сравнения.

Note. Significance levels are indicated for intergroup comparisons.

РИС. 2.

Количество VEGF-позитивных клеток в жировой ткани после различных видов липофилинга

FIG. 2.

Number of VEGF-positive cells in adipose tissue after different types of lipofilling

ТАБЛИЦА 1

СРАВНЕНИЕ VEGF-ПОЗИТИВНЫХ КЛЕТОК В ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЖИРА

TABLE 1

COMPARISON OF VEGF-POSITIVE CELLS IN ADIPOSE TISSUE AFTER DIFFERENT TYPES OF FAT TRANSPLANTATION

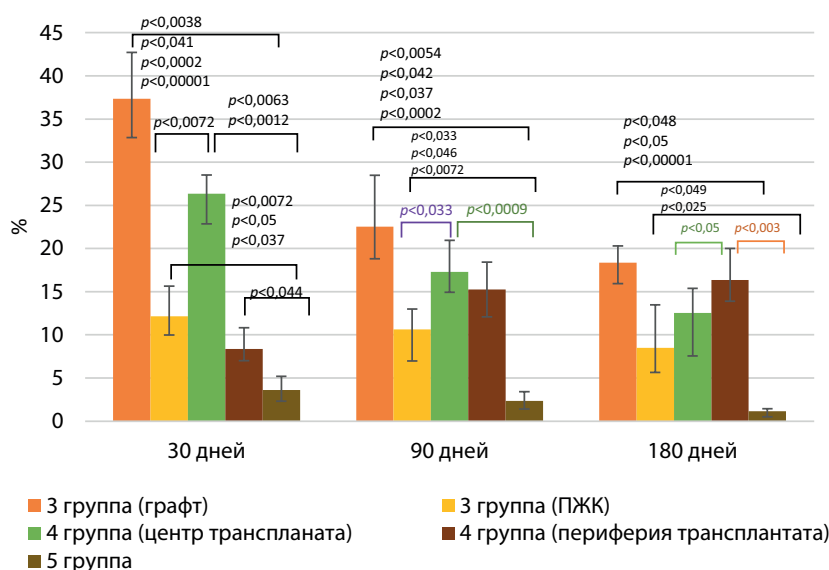
	n/500000 μm ²	3 группа (графт)	3 группа (ПЖК)	4 группа	5 группа
30 дней	Δ (Ме-25% перцентиль)	6,67	3,84	6,27	5,32
	Медиана (Ме)	64,38	25,78	45,29	16,37
	Δ (75% перцентиль-Ме)	7,98	6,48	4,08	2,91
90 дней	Δ (Ме-25% перцентиль)	3,67	2,35	1,03	2,84
	Медиана (Ме)	29,24	12,59	22,58	7,39
	Δ (75% перцентиль-Ме)	4,52	3,33	0,95	1,62
		$p < 0,0038^*$	$p < 0,006^*$	$p < 0,0003^*$	$p < 0,002^*$
180 дней	Δ (Ме-25% перцентиль)	3,44	1,18	2,38	0,33
	Медиана (Ме)	18,64	5,27	12,95	1,08
	Δ (75% перцентиль-Ме)	5,85	2,53	3,33	0,2
		$p < 0,019^*$	$p < 0,007^*$	$p < 0,01^*$	$p < 0,0005^*$

Примечание: * — указаны уровни значимости для внутригруппового сравнения по отношению к предыдущему сроку.

3-й группы после аутоотрансплантации солидного жирового графта доля неактивных гемокапилляров была достоверно выше, чем в 5-й группе ($p < 0,0072$) и ниже, чем в центральной и периферической частях графтов 4-й группы ($p < 0,033$ и $p < 0,046$ соответственно). В 5-й группе их доля была значимо ниже, чем в центре измельченных жировых графтов 4-й группы ($p < 0,0009$) (рис. 3, табл. 2).

Согласно критерию Манна – Уитни, через 180 дней после операции в ПЖК 3-й группы, в центре графтов 4-й

группы и в гиподермальном жире 5-й группы процент «спящих» гемокапилляров с экспрессией VEGF-A был достоверно ниже, чем в солидном графте 3-й группы ($p < 0,048$, $p < 0,05$, $p < 0,00001$ соответственно). В гиподерме 3-й группы доля гемокапилляров была достоверно выше, чем в 5-й группе ($p < 0,025$) и ниже, чем на периферии графтов 4-й группы ($p < 0,049$). Процентное содержание неактивных гемокапилляров на периферии измельченных графтов 4-й группы было достоверно выше, чем в центре тех же графтов ($p < 0,05$)



Примечание: указаны уровни значимости для межгруппового сравнения.

Note. Significance levels are indicated for intergroup comparisons.

РИС. 3.

Доля новообразованных VEGF-позитивных гемокапилляров после аутоотрансплантации жира

FIG. 3.

Proportion of newly formed VEGF-positive hemocapillaries after autologous fat transplantation

ТАБЛИЦА 2

СРАВНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА НОВООБРАЗОВАННЫХ СОСУДОВ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ В РЕЦИПИЕНТНОМ МЕСТЕ

TABLE 2

COMPARISON OF THE NUMBER OF NEWLY FORMED VESSELS IN ADIPOSE TISSUE AT THE RECIPIENT SITE

% новых микрососудов от общего количества сосудов МЦР		3 группа (графт)	3 группа (ПЖК)	4 группа (центр трансплантата)	4 группа (периферия трансплантата)	5 группа
30 дней	Δ (Ме-25% перцентиль)	4,49	3,48	5,81	1,35	1,3
	Медиана (Ме)	37,34	12,16	26,34	8,36	3,62
	Δ (75% перцентиль-Ме)	5,36	2,18	6,17	2,46	1,56
90 дней	Δ (Ме-25% перцентиль)	3,74	2,35	4,91	3,17	0,95
	Медиана (Ме)	22,54	10,64	17,28	15,27	2,35
	Δ (75% перцентиль-Ме)	5,94	3,67	4,66	3,17	1,08
		$p < 0,033^*$		$p < 0,0077^*$	$p < 0,02^*$	$p < 0,04^*$
180 дней	Δ (Ме-25% перцентиль)	2,43	4,99	3,33	2,45	0,64
	Медиана (Ме)	18,37	8,48	12,55	16,34	1,15
	Δ (75% перцентиль-Ме)	1,92	2,84	1,18	3,67	0,28
		$p < 0,048^*$		$p < 0,05^*$		$p < 0,037^*$

Примечание: * — указаны уровни значимости для внутригруппового сравнения по отношению к предыдущему сроку.

и в гиподермальном жире 5-й группы ($p < 0,003$) (рис. 3, табл. 2).

Критерий Вилкоксона показал, что в солидном графте 3-й группы доля новообразованных гемокапилляров значимо снизилась к 90-му постоперационному дню по сравнению с 30-м днем ($p < 0,033$). Отрицательная динамика была отмечена в трансплантате 1-3 группы и на 180-й день по сравнению с предыдущим сроком ($p < 0,048$). В жировой ткани гиподермы динамики по относительному количеству «спящих» гемокапилляров в их общем количестве выявлено не было. В центре измельченных жировых графтов 4-й группы на 90-й день доля этих микрососудов достоверно упала по сравнению с 30-м днем после операции ($p < 0,0077$). Через 6 месяцев относительное количество неперфузирующих гемокапилляров также снизилось по сравнению с предыдущим сроком ($p < 0,05$). На периферии тех же аутоотрансплантатов в 4-й группе на 90-й день произошло увеличение их доли по сравнению с 30-м днем ($p < 0,02$). В 5-й группе на 90-й и 180-й дни после проведения хирургических вмешательств доля «спящих» гемокапилляров снижалась по сравнению с предыдущими сроками ($p < 0,04$ и $p < 0,037$ соответственно) (рис. 2, табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании проведено сравнение влияния различных видов жирового трансплантата на ангиогенез в жировых графтах без какой-либо внешней стимуляции и моделирования внутренних путей и механизмов ангиогенеза. Все больше исследований показывают, что терапевтический эффект стволовых клеток на ангиогенез и регенерацию тканей может быть заменен экзосомами, которые высвобождаются из стволовых клеток и обладают меньшей иммуногенностью, лучшей стабильностью и возможностью хранения [15]. Предыдущие исследования показали, что экзосомы из обработанных гипоксией стволовых клеток человека, полученных из жировой ткани, способствовали ангиогенезу, регулируя сигнальный путь VEGF/VEGF-R [4]. В настоящем исследовании проведено сравнение вида жирового трансплантата на ангиогенез в жировых графтах без какой-либо внешней стимуляции и моделирования внутренних путей и механизмов ангиогенеза. Это исследование актуально тем, что в настоящее время крайне мало исследований, направленных на изучение морфофункционального состояния микроциркуляторного русла в различных видах жировых графтов при липофилинге. Большинство работ сосредоточено на стимуляции стволовых клеток жировой ткани, модулировании путей ангиогенеза и т.п. [11-13] без общего понимания особенностей ангиогенеза при трансплантации жировых графтов различного размера [13, 14]. В работе M. Teufelsbauer et al. было показано, что в ряде образцов жировой ткани человека *in vitro* с различным сочетанием адипокинов высокая

экспрессия VEGF-A не всегда совпадала с формированием новых сосудов [14]. Тем не менее, в настоящем исследовании показано, что наибольшая интенсивность васкуляризации и экспрессии VEGF-A наблюдалась у крыс с трансплантацией жировых графтов, а не гомогенизированного жира в шприце Луер-лок. Стимуляция формирования жира в гиподерме в области трансплантации солидного графта не сопровождалась активной экспрессией VEGF, которая в указанных участках была значительно ниже, чем в самом солидном жировом графте и в мелких жировых графтах. Это обусловлено тем, что активный ангиогенез в жировых графтах стимулируется коэкспрессией других ангиогенных факторов [14] под влиянием стромально-васкулярной фракции, а также медиаторами воспаления и наличием ишемии и гипоксии [11, 16-18] в случае трансплантации жировых графтов больших размеров [19-21]. В предыдущих наших работах было показано, что последствия некроза – лейкоцитарная инфильтрация и фиброз в центре некротического очага – при аутоотрансплантации солидного жирового графта больших размеров сохраняется до 30 дней [22, 23], что связывают с повышенным количеством маркеров некроптоза и последующим фиброзом графта [24].

Ранее в аналогичном исследовании жировых графтов при помощи окраски гематоксилином и эозином по Маллори нами было показано, что через 30 дней количество сосудов микроциркуляторного русла в реципиентном месте было достоверно выше в группе с измельченным жиром по сравнению с солидным графтом [25]. В настоящем исследовании экспрессия VEGF-A была выше в группе солидного жирового графта, чем в группах мелких жировых графтов и гомогенизированного жира. Это можно объяснить тем, что мелкие жировые графты в первые дни трансплантации лучше васкуляризируются, чем графты, в которых возникают некротические изменения вследствие нарушения гемоперфузии и гипоксии [26-28]. В ряде исследований описаны случаи некроза кожи в месте аутоотрансплантации жировой ткани [29, 30]. В настоящем исследовании таких осложнений не наблюдалось. Более того, солидный жировой графт, напротив, привел к стимуляции адипогенеза в гиподерме в области его трансплантации.

В настоящем исследовании были продемонстрированы эндотелиоциты с экспрессией белка VEGF-A. Очевидно, что это клетки, образовавшиеся в результате неоангиогенеза в графтах и не могут быть эндотелиоцитами, сформировавшимися до аутоотрансплантации. Это связано с несколькими важными факторами. Во-первых, эндотелиальные клетки высокочувствительны к гипоксии и ишемии, вследствие этого погибают в течение нескольких часов и подвержены пироптозу под действием медиаторов воспаления [31-33]. Во-вторых, старые гемокапилляры в условиях воспаления фагоцитируются [34-37] и, таким образом, не сохраняются в графте. В-третьих, рост сосудов в жировой графт происходит из вне, а не изнутри [2, 4, 17, 23]. Это подтверждает описанный в настоящем исследовании

неоангиогенез в жировых трансплантатах при проведении липофилинга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспрессия VEGF-A в центре солидного жирового графта достигает своего максимума на 30-й постоперационный день. Снижение экспрессии белка VEGF-A в солидном графте через 6 месяцев после аутотрансплантации свидетельствует о нормализации гемоперфузии его центральных отделов. На третьем месяце после липофилинга происходит активный процесс неоангиогенеза на периферии мелких жировых графтов. Васкуляризация гомогенизированного жира происходит с меньшей интенсивностью и не отличается от физиологической васкуляризации нормальной жировой ткани.

Финансирование

Исследование проведено без дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Левицкая М.Г., Кочнева И.С., Кorableва Н.П., Грецкова Е.Е. Липофилинг для коррекции ложной варусной деформации голеней. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2023; (3): 61-70. [Levitskaya MG, Kochneva IS, Korableva NP, Gretsikova EE. Lipofilling for false varus deformity of the lower legs. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2023; (3): 61-70. (In Russ.)]. doi: 10.17116/plast.hirurgia202303161
2. Kato H, Mineda K, Eto H, Doi K, Kuno S, Kinoshita K, et al. Degeneration, regeneration, and cicatrization after fat grafting: dynamic total tissue remodeling during the first 3 months. *Plast Reconstr Surg*. 2014; 133(3): 303e–313e. doi: 10.1097/PRS.0000000000000066
3. Istranov AL, Lyubchenko AV, Isakova Yul, Mkhitarian OA, Arutyunyan EG. Feminization of the middle third of the face. Head and neck. Russian magazine = Head and neck. *Russian Journal*. 2022; 10(2): 78–84. doi: 10.25792/HN.2022.10.2.78-84
4. Yang F, Li Z, Cai Z, He Y, Ke C, Wang J, et al. Pluronic F-127 Hydrogel Loaded with Human Adipose-Derived Stem Cell-Derived Exosomes Improve Fat Graft Survival via HIF-1 α -Mediated Enhancement of Angiogenesis. *Int J Nanomedicine*. 2023; 18: 6781-6796. doi: 10.2147/IJN.S435106
5. Borkar R, Wang X, Zheng D, Miao Z, Zhang Z, Li E, et al. Human ESC-derived MSCs enhance fat engraftment by promoting adipocyte reaggregation, secreting CCL2 and mobilizing macrophages. *Biomaterials*. 2021; 272: 120756. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.120756
6. Zhao H, Shang Q, Pan Z, Bai Y, Li Z, Zhang H, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate adipose inflammation and obesity through polarizing M2 macrophages and beiging in white adipose tissue. *Diabetes*. 2018; 67(2): 235–247. doi: 10.2337/db17-0356
7. Seah I, Zhao X, Lin Q, et al. Use of biomaterials for sustained delivery of anti-VEGF to treat retinal diseases. *Eye*. 2020; 34(8): 1341-1356. doi: 10.1038/s41433-020-0770-y
8. Saikia Q, Reeve H, Alzahrani A, Critchley WR, Zeqiraj E, Divan A, et al. VEGFR endocytosis: Implications for angiogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2023; 194: 109-139. doi: 10.1016/bs.pmbts.2022.06.021
9. Коненков В.И., Нимаев В.В., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф. Полиморфизм генов факторов регуляции ангиогенеза (VEGF/VEGFR), генов ремоделирования внеклеточного матрикса (MMP/TIMP) и уровни соответствующих белков во внеклеточных тканях пациентов с первичной и вторичной лимфедемой. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024; 28(4): 433-442. [Kononkov VI, Nimaev VV, Shevchenko AV, Prokofiev VF. Polymorphism of angiogenesis regulation factor genes (VEGF/VEGFR), and extracellular matrix remodeling genes (MMP/TIMP), and the levels of their products in extracellular tissues of patients with primary and secondary lymphedema. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024; 28(4): 433-442. (In Russ.)]. doi: 10.18699/vjgb-24-49
10. Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И., Хапаев Р.С., Нимаев В.В. Полиморфизм генов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и матричных металлопротеиназ (MMP) при первичной лимфедеме конечностей. *Медицинская иммунология*. 2020; 22(3): 497-506. [Shevchenko AV, Prokofyev VF, Kononkov VI, Khapaev RS, Nimaev VV. Polymorphism of vascular endothelial growth factor gene (VEGF) and matrix metalloproteinase (MMP) genes in primary limb lymphedema. *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*. 2020; 22(3): 497-506. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-POV-1913
11. Yu F, Witman N, Yan D, Zhang S, Zhou M, Yan Y, et al. Human adipose-derived stem cells enriched with VEGF-modified mRNA promote angiogenesis and long-term graft survival in a fat graft transplantation model. *Stem Cell Res Ther*. 2020; 11(1): 490. doi: 10.1186/s13287-020-02008-8
12. Jie X, Hu H, Nie B, Zhu L, Jiang H, Liu A. Effects of miR126 Expressing Adipose-Derived Stem Cells on Fat Graft Survival and Angiogenesis. *Aesthetic Plast Surg*. 2023; 47(2): 825-832. doi: 10.1007/s00266-022-03077-1
13. Li K, Luo R, Yu X, Dong W, Hao G, Hu D, et al. Enhanced human adipose-derived stem cells with VEGFA and bFGF mRNA promote stable vascular regeneration and improve cardiac function following myocardial infarction. *Clin Transl Med*. 2025; 15(3): e70250. doi: 10.1002/ctm2.70250
14. Teufelsbauer M, Stickler S, Eggerstorfer MT, Hammond DC, Lang C, Hamilton G. Markers for the angiogenic potential of fat grafts. *Wien Klin Wochenschr*. 2025; 137(21-22): 684-692. doi: 10.1007/s00508-025-02532-8

15. Wang M, Wang C, Chen M, Xi Y, Cheng W, Mao C, et al. Efficient angiogenesis-based diabetic wound healing/skin reconstruction through bioactive antibacterial adhesive ultraviolet shielding nanodressing with exosome release. *ACS Nano*. 2019; 13(9): 10279–10293. doi: 10.1021/acsnano.9b03656
16. Bellini E, Grieco MP, Raposio E. The science behind autologous fat grafting. *Ann Med Surg*. 2017; 24: 65–73. doi: 10.1016/j.amsu.2017.11.001
17. Moustaki M, Papadopoulos O, Verikokos C, Karypidis D, Masud D, Kostakis A, et al. Application of adipose-derived stromal cells in fat grafting: Basic science and literature review. *Exp Ther Med*. 2017; 14(3): 2415–2423. doi: 10.3892/etm.2017.4811
18. Бурлова М.Г., Кочнева И.С., Васильев В.С., КорABLEVA Н.П., Евлахова Н.А. Липофилинг молочных желез: 12-летний опыт. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2024; (2): 28–37. [Burlova MG, Kochneva IS, Vasilyev VS, Korableva NP, Evlakhova NA. Fat transfer breast augmentation: 12-year experience. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2024; (2): 28–37. (In Russ.)]. doi: 10.17116/plast.hirurgia202402128
19. Chang CS, Lanni MA, Mirzabeigi MN, Bucky LP. Large-Volume Fat Grafting: Identifying Risk Factors for Fat Necrosis. *Plast Reconstr Surg*. 2022; 150(5): 941e–949e. doi: 10.1097/PRS.00000000000009655
20. Gao S, Lu B, Zhou R, Gao W. Research progress of mechanisms of fat necrosis after autologous fat grafting: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102 (10): e33220. doi: 10.1097/MD.00000000000033220
21. Васильев С.А., Васильев И.С. Липофилинг как метод коррекции формы молочных желез после удаления силиконовых имплантатов. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2025; (2): 61–69. [Vasilyev VS, Burlova MG, Volchenko AA, Gurba MA, Vasilyev SA, Vasilyev IS. Fat grafting for breast shaping after implant removal. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2025; (2): 61–69. (In Russ.)]. doi: 10.17116/plast.hirurgia202502161
22. Kastyro IV, Ibadullaeva SS, Lavrentyeva EA, Ganshin IB, Khlystlov MV, Moroz SE, et al. Changes in the morphofunctional state of sebaceous glands in rats after fat autotransplantation in rats at late stages. *Head and neck. Russian Journal*. 2025; 13(2): 29–36. doi: 10.25792/HN.2025.13.2.29-36
23. Moroz SE, Lavrentyeva EA, Khlystlov MV, Ibadullaeva SS, Popadyuk VI, Kastyro IV, et al. Pathomorphological changes in tissues with various methods of transplantation of adipose tissue (experimental study). *Head and neck. Russian Journal*. 2024; 12(4): 41–49. doi: 10.25792/HN.2024.12.4.41-49
24. Liu X, Yao Y, Zhu Y, Lu F, Chen X. Inhibition of Adipocyte Necroptosis Alleviates Fat Necrosis and Fibrosis After Grafting in a Murine Model. *Aesthet Surg J*. 2024; 44(8): NP585–NP605. doi: 10.1093/asj/sjae108
25. Khlystlov MV, Moroz SE, Kastyro IV, Lavrentyeva EA, Ibadullaeva SS, Ganshin IB, et al. Angiogenesis in the autologous adipose tissue graft after various methods of preoperative fat treatment in rats. *Head and neck. Russian Journal*. 2024; 12(3): 57–62. doi: 10.25792/HN.2024.12.3.57-62
26. Бурлова М.Г., Кочнева И.С., КорABLEVA Н.П., Евлахова Н.А. Применение липофилинга для коррекции различных видов деформации груди. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2024; (1): 66–83. [Burlova MG, Kochneva IS, Korableva NP, Evlakhova NA. Lipofilling for correction of various breast deformations. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2024; (1): 66–83. (In Russ.)]. doi: 10.17116/plast.hirurgia202401166
27. Бурлова М.Г., КорABLEVA Н.П., Грецова Е.Е. Коррекция тубулярной груди липофилингом. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2024; (3): 52–61. [Burlova MG, Korableva NP, Gretsikova EE. Correction of tubular breast using lipofilling. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2024; (3): 52–61. (In Russ.)]. doi: 10.17116/plast.hirurgia202403152
28. Рахимов А.Я., Файзуллин Т.Р., Васильев В.С., Сергеев И.В. Безопасность липофилинга: механизмы, методы профилактики и лечения тяжелых осложнений инъекционной трансплантации жировой ткани. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2020; (4): 73–78. [Rakhimov AY, Fayzullin TR, Vasilyev VS, Sergeev IV. Lipofilling safety: mechanisms, prevention and treatment of severe complications of injectable adipose tissue transplantation. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2020; (4): 73–78. (In Russ.)]. doi: 10.17116/plast.hirurgia202004173
29. Jiang X, Cao H, He X, Zou X, Mao H, Tang L, et al. Skin necrosis after autologous fat grafting for augmentation rhinoplasty: a case report and review of the literature. *J Cosmet Laser Ther*. 2024; 26(5–8): 138–142. doi: 10.1080/14764172.2024.2421013
30. Bhoopalam M, Atayeva R, Tiongco RFP, Heron MJ, Girard AO, Er S, et al. Are We Speaking the Same Language? A Systematic Review on the Use of Consistent Language in Reporting Fat Necrosis in Autologous Fat Grafting of the Breast. *Aesthetic Plast Surg*. 2024; 48(7): 1403–1416. doi: 10.1007/s00266-023-03568-9
31. Wang X, Li Q, He S, Bai J, Ma C, Zhang L, et al. LncRNA FENDRR with m6A RNA methylation regulates hypoxia-induced pulmonary artery endothelial cell pyroptosis by mediating DRP1 DNA methylation. *Mol Med*. 2022; 28(1): 126. doi: 10.1186/s10020-022-00551-z
32. Liu Q, Song T, Chen B, Zhang J, Li W. Ferroptosis of brain microvascular endothelial cells contributes to hypoxia-induced blood-brain barrier injury. *FASEB J*. 2023; 37(5): e22874. doi: 10.1096/fj.202201765R
33. Jiang Y, Huang J, Xia Y, Sun Z, Hu P, Wang D, et al. Hypoxia activates GPR146 which participates in pulmonary vascular remodeling by promoting pyroptosis of pulmonary artery endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2023; 941: 175502. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.175502
34. Kazmirczak F, Vogel NT, Prisco SZ, Patterson MT, Annis J, Moon RT, et al. Ferroptosis-Mediated Inflammation Promotes Pulmonary Hypertension. *Circ Res*. 2024; 135(11): 1067–1083. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.324138
35. Thayaparan D, Emoto T, Khan AB, Besla R, Hamidzade H, El-Maklizi M, et al. Endothelial dysfunction drives

atherosclerotic plaque macrophage-dependent abdominal aortic aneurysm formation. *Nat Immunol.* 2025; 26(5): 706-721. doi: 10.1038/s41590-025-02132-8

36. Zhang Z, Zhao L, Zhou X, Meng X, Zhou X. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. *Front Immunol.* 2023; 13: 1098725. doi: 10.3389/fimmu.2022.1098725

37. Ivanov AY, Petrov AE, Vershinina EA, Galagudza MM, Vlasov TD. Evidence of active regulation of cerebral venous tone in individuals undergoing embolization of brain arteriovenous malformations. *J Appl Physiol.* 2013; 115(11): 1666-71. doi: 10.1152/jappphysiol.00951.2013

Сведения об авторах

Кастыро Игорь Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пластической хирургии, профессор кафедры клинической физиологии и нелекарственных методов терапии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы»; e-mail: ikastyro@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6134-3080>

Хлысталов Максим Владимирович – аспирант кафедры пластической хирургии ФНМО ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы»; e-mail: maxim.hlystlov@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6766-8323>

Костяева Маргарита Гурьевна – кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы»; e-mail: kostyaeva.71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5182-0373>

Ибадуллаева Светлана Сулеймановна – аспирант кафедры пластической хирургии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы»; врач-пластический хирург, Эстетический центр "Referans"; e-mail: ibadullayeva00@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-9651-949X>

Королев Алексей Геннадьевич – научный сотрудник кафедры высшей нервной деятельности МГУ им. М.В. Ломоносова, ассистент кафедры нормальной физиологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы»; e-mail: korolevpost@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0828-7715>

Ганшин Игорь Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пластической хирургии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы»; e-mail: ganshin-ib@rudn.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5766-9416>

Еремина Ирина Эдиславовна – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы»; e-mail: eremina_iz@pfur.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5444-9231>

Попадюк Валентин Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы»; e-mail: lorval04@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>

Малаховский Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической физиологии и нелекарственных методов терапии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы»; e-mail: tulgu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5024-5239>

Information about the authors

Igor V. Kastyro – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Plastic Surgery, Professor at the Department of Clinical Physiology and Non-drug Therapy, RUDN University; e-mail: ikastyro@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6134-3080>

Maksim V. Khlystlov – Postgraduate Student at the Department of Plastic Surgery, RUDN University; e-mail: maxim.hlystlov@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6766-8323>

Margarita G. Kostyaeva – Cand. Sc. (Vet.), Associate Professor at the Department of Histology, Cytology, and Embryology, RUDN University; e-mail: kostyaeva.71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5182-0373>

Svetlana S. Ibadullayeva – Postgraduate Student at the Department of Plastic Surgery, Faculty of New Medical Education, RUDN University; plastic surgeon, "Referans" Aesthetic Center; e-mail: ibadullayeva00@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-9651-949X>

Aleksey G. Korolev – Researcher at the Department of Higher Nervous Activity, Lomonosov Moscow State University; Assistant at the Department of Normal Physiology, RUDN University; e-mail: korolevpost@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0828-7715>

Igor B. Ganshin – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Plastic Surgery, RUDN University; e-mail: ganshin-ib@rudn.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5766-9416>

Irina Z. Eremina – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Histology, Cytology, and Embryology, RUDN University; e-mail: eremina_iz@pfur.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5444-9231>

Valentin I. Popadyuk – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Otolaryngology Department, RUDN University; e-mail: lorval04@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>

Vladimir V. Malakhovsky – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Clinical Physiology and Non-Drug Therapy, RUDN University; e-mail: tulgu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5024-5239>

Авторский вклад:

Кастыро И.В. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации;

Хлысталов М.В., Ибадуллаева С.С. – разработка дизайна, проведение эксперимента, анализ и интерпретация данных, написание рукописи;

Попадюк В.И., Еремина И.З. – редактирование рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации;

Королев А.Г., Малаховский В.В. – написание статьи, статистическая обработка данных.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

ВЛИЯНИЕ ПАВОДКА НА ОЧАГ ЛЕПТОСПИРОЗА В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

**Будаева С.Е.¹,
Бренёва Н.В.¹,
Киселева Е.Ю.¹,
Шаракшанов М.Б.¹,
Тимошенко А.Ф.²,
Рудаков Д.М.¹**

¹ ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, д. 78, Россия)

² ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, д. 51, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Будаева Софья Евгеньевна,
e-mail: inst.4ever.youu@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В 2019 г. в результате прошедшего широкомасштабного паводка в Иркутской области была разрушена инфраструктура восьми муниципальных районов. На пострадавшей территории, в Нижнеудинском районе, проведены наблюдения за природным очагом лептоспироза.

Цель исследования. Оценить влияние паводка на природный очаг лептоспироза.

Материалы и методы. Проводили учет численности и отловы мелких млекопитающих (ММ) в пойменно-болотных и лесокустарниковых стациях. В 2012, 2014, 2019, 2021–2023 гг. отловлено 493 особи ММ. Исследовали биологический материал от людей и животных молекулярно-биологическими и серологическими методами.

Результаты. Во время паводка активность очага была значительно снижена, в 2021–2022 гг. выявлен рост численности (до 22,0 % попаданий на 100 л/с) и инфицированности (до 14,0 ± 5,3 %) носителей в очаге. Кроме того, источником инфекции могут стать сельскохозяйственные и домашние животные, так как, например, у непривитого скота обнаруживаются антитела к лептоспирам до 90,0 ± 6,7 %. Высокая серопревалентность населения (до 20,0 ± 5,7 %) свидетельствует об эпизодических контактах с инфекцией.

Заключение. Паводок 2019 г. способствовал временному снижению активности природного очага лептоспироза, однако в дальнейшем сформировалась тенденция к ухудшению эпизоотической ситуации. В связи с этим необходимо проведение профилактических мероприятий.

Ключевые слова: лептоспироз, природный очаг, паводок, эпизоотологический и эпидемиологический мониторинг, резервуар инфекции

Статья поступила: 11.08.2025
Статья принята: 11.02.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Будаева С.Е., Бренёва Н.В., Киселева Е.Ю., Шаракшанов М.Б., Тимошенко А.Ф., Рудаков Д.М. Влияние паводка на очаг лептоспироза в Иркутской области. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 248-256. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.24

THE IMPACT OF FLOODS ON THE LEPTOSPIROSIS OUTBREAK IN THE IRKUTSK REGION

**Budaeva S.E.¹,
Breneva N.V.¹,
Kiseleva E.Yu.¹,
Sharakshanov M.B.¹,
Timoshenko A.F.²,
Rudakov D.M.¹**

¹ Irkutsk Research Anti-Plague Institute
of Siberia and the Far East
of Rospotrebnadzor (Trilissera str., 78,
Irkutsk 664047, Russian Federation)

² Center for Hygiene and Epidemiology
in the Irkutsk Region (Trilissera str., 51,
Irkutsk 664047, Russian Federation)

Corresponding author:

Sofia E. Budaeva,

e-mail: inst.4ever.youu@yandex.ru

RESUME

Background. In 2019, because of the past large-scale flood in the Irkutsk region, the infrastructure of eight municipal districts was destroyed. In the affected territory – Nizhneudinsky district, observations were made on the natural focus of leptospirosis.

The aim. To assess the impact of the flood on the natural focus of leptospirosis.

Materials and methods. Small mammals (SM) were counted and captured in flood-plain-marsh and forest-shrub stations. In 2012, 2014, 2019, 2021–2023, 493 SM individuals were captured. Biological material from humans and animals was examined using molecular biological and serological methods.

Results. During the flood, the activity of the focus was significantly reduced, and in 2021–2022, an increase in the number (up to 22.0 % of hits per 100 l/s) and infection rate (up to 14.0 ± 5.3 %) of carriers in the focus was detected. In addition, agricultural and domestic animals can become a source of infection; for example, up to 90.0 ± 6.7 % of unvaccinated livestock have antibodies to leptospires. The high seroprevalence of the population (up to 20.0 ± 5.7 %) indicates sporadic contacts with the infection.

Conclusion. The flood of 2019 contributed to a temporary decrease in the activity of the natural focus of leptospirosis, but later, there was a tendency for the epizootic situation to worsen. Therefore, preventive measures are necessary.

Key words: leptospirosis, natural focus, flood, epizootological and epidemiological monitoring, infection host

Received: 11.08.2025

Accepted: 11.02.2026

Published: 25.03.2026

For citation: Budaeva S.E., Breneva N.V., Kiseleva E.Yu., Sharakshanov M.B., Timoshenko A.F., Rudakov D.M. The impact of floods on the Leptospirosis outbreak in the Irkutsk Region. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 248-256. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.24

ВВЕДЕНИЕ

Лептоспир — термогидрофильные бактерии-спирохеты – возбудители лептоспироза, среди которых насчитывается 38 патогенных для человека видов и более 250 патогенных сероваров [1-4]. На территории Российской Федерации существуют активные природные и антропоургические очаги лептоспироза, ежегодно регистрируются случаи заболеваний людей и животных [5-8]. Для природных очагов лептоспироза характерно убиквитарное распространение, биотопическая приуроченность к водным, чаще озерно-болотным ландшафтам [9]. Водный путь передачи инфекции определяет угрозу активизации природных и антропоургических очагов лептоспироза природного (гидрологического) характера [10]. Эндемичные по лептоспирозу страны часто сообщают о заболеваниях людей после обильных дождей и наводнений [5, 11-14]. В отношении активности природных очагов инфекций, территории Российской Федерации отличаются, что во многом связано с разнообразием климато-географических зон [1, 15, 16, 17]. После наводнений и подтоплений дальневосточных территорий часто регистрируется осложнение эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по природноочаговым инфекционным болезням. Например, в 1989–1994 гг. после подтопления животноводческих объектов возросло число случаев зоонозных заболеваний, а в 2013 г. профилактические меры позволили предотвратить возможное развитие осложнений эпидемической ситуации в связи с наводнением в Приамурье [18, 19].

Во время паводка 2019 года в Иркутской области было затоплено почти 11 000 домов в более 100 населенных пунктах восьми районов. Были повреждены дороги федерального и регионального значения, разрушены 22 моста. Более 8 000 зданий оказались непригодными для восстановления. Разрушение инфраструктуры населенных пунктов, массовая гибель домашних животных, синантропных и диких мелких млекопитающих (ММ), образование временных увлажненных биотопов, миграционные процессы среди ММ создавали угрозу распространения инфекций [10].

В центре зоны наводнения оказался наблюдаемый нами с 1994 г. природный очаг лептоспироза. Очаг находится в заболоченной местности, в 10 километрах от города Нижнеудинска на правом берегу реки Уда. В очаговой территории расположен пгт. Шумский, в котором проживает 1 964 человека [20]. Кроме того, при ветеринарном обследовании сельскохозяйственных животных Нижнеудинского района в 2009–2011 гг. выявлялись неблагополучные хозяйства по лептоспирозу.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния паводка на природный очаг лептоспироза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализировали опубликованные и архивные данные о случаях заболевания и эпизоотической активности очагов лептоспирозов в Нижнеудинском районе Иркутской области с 2012 по 2023 гг., результаты учета численности ММ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области», а также мониторинга в зоне паводка, полученные в 2019 г. оперативной группой ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора».

За весь период наблюдения в 2012, 2014, 2019, 2021–2023 гг. учет численности и отлов ММ проводили стандартными методами¹. Для отлова использовали давилки Геро, живоловки, капканы и конуса на ловчих канавках. Всего отловлено 493 ММ, из них исследовано методом ПЦР 417 ММ и серологическими методами – 383 ММ. Видовую принадлежность животных определяли общепринятыми методами [21].

Выявление антител к лептоспирам и выделение нуклеиновых кислот лептоспир проводили в биологическом материале от людей, ММ и сельскохозяйственных животных.

С целью выявления антител исследовано 355 сывороток крови населения пгт. Шумский, 98 сывороток крови крупного рогатого скота (КРС) и 5 сывороток крови мелкого рогатого скота (МРС). Поставлено 4 983 серологические реакции. Выявление нуклеиновых кислот лептоспир проводили в 84 сыворотках крови людей методом ПЦР в реальном времени.

Всего выполнено 501 молекулярное исследование и 8 151 серологическая реакция (с учетом каждого диагностического штамма) с материалом от людей и животных.

Для выделения нуклеиновых кислот (НК) лептоспир из материала от людей и животных использовали набор «РИБО-преп» производства Amplisens. ПЦР в реальном времени проводили с набором реагентов для выявления 16S рРНК патогенных лептоспир в режиме реального времени тест-системой «ЛПС» производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Реакцию микроагглютинации и лизиса (РМА) ставили в соответствии с методическими документами², с диагностическим набором референтных штаммов лептоспир 11 серогрупп: *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Pomona*, *Grippotyphosa*, *Sejroe*, *Tarassovi*, *Autumnalis*, *Australis*, *Bataviae*, *Javanica*, *Hebdomadis*.

1 Методические рекомендации МР 3.1.0211-20 «Отлов, учет и прогноз численности мелких млекопитающих и птиц в природных очагах инфекционных болезней». Москва. 2020. 44 с.

Методические рекомендации МР 3.1.7.0250-21 «Тактика и объемы зоологических работ в природных очагах инфекционных болезней». Москва. 2021. 15 с.

2 Методические указания МУЗ.1.1128-02 «Эпидемиология, диагностика и профилактика заболевания людей лептоспирозом». Москва. 2002: 44 с.

Рассчитывали среднестатистические значения показателей и ошибки средних значений, проводили их сравнение, выявляли различия по критерию Стьюдента³.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1994 году в окрестностях пгт. Шумский лептоспирозом заболело 12 человек. Пострадавшие занимались сбором кормов на заболоченных территориях для сельскохозяйственных животных.

При обследовании территорий в 2012 и 2014 гг. были выявлены единичные инфицированные лептоспирами ММ (табл. 1, 2; рис.). В 2018 г. более 15 % попадания ММ в ловушки наблюдали в Нижнеудинском районе в околородных (пойменно-болотных) и лесохустанниковых стациях, что определяло вероятность осложнения эпизоотической ситуации по лептоспирозу. В июле 2019 г. после первой паводковой волны в окрестностях пгт. Шумский в лесохустанниковых биотопах численность ММ составила 5,7 %, в пойменно-болотных – 11,3 % попадания, что значительно меньше по сравнению с 2018 г.

Численность ММ восстановилась в сентябре 2019 г. после второй паводковой волны: в лесохустанниковых биотопах регистрировали 11,6 % попаданий ММ, в пойменно-болотных – 24,0 %.

При исследовании материала от отловленных ММ в 2019 г. методом ПЦР больше всего инфицированных особей было выявлено в сентябре, антитела (АТ) к патогенным лептоспирам не были обнаружены (табл. 1, 2, рис.). У жителей пгт. Шумский в июле 2019 г. выявлены специфические АТ к патогенным лептоспирам серогрупп *Icterohaemorrhagiae* и *Grippotyphosa*, в сентябре к серогруппам *Sejroe*, *Canicola* и *Grippotyphosa*. ДНК лептоспир в исследуемом материале от людей не была обнаружена в июле 2019 г. В сыворотках крови КРС в титрах 1:20 – 1:100 выявлены антитела к лептоспирам серогрупп: *Pomona* – $68,8 \pm 11,6$; *Tarassovi* – $50,0 \pm 12,5$; *Canicola* – $31,3 \pm 11,6$; *Autumnalis* и *Grippotyphosa* – по $25,0 \pm 10,8$; *Hebdomadis* – $18,8 \pm 9,8$; *Bataviae* – $12,5 \pm 8,3$; *Australis* и *Icterohaemorrhagiae* – по $6,3 \pm 1,2$ % (табл. 2).

В послепаводковый период в сентябре 2021 г. при мониторинге было отловлено 43 ММ. Численность ММ в лесохустанниковых стациях составила 6 %, в пойменно-болотных – 16 % попадания на 100 л/с.

ТАБЛИЦА 1

РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА НОСИТЕЛЕЙ В ПРИРОДНОМ ОЧАГЕ ЛЕПТОСПИРОЗА В ОКРЕСТНОСТЯХ ПГТ. ШУМСКИЙ

TABLE 1

RESULTS OF MOLECULAR GENETIC MONITORING OF CARRIERS IN THE NATURAL FOCUS OF LEPTOSPIROSIS IN THE VICINITY OF THE URBAN-TYPE SETTLEMENT SHUMSKY

Название ММ	2012, 2014		2019		2021		2022		2023	
	N	+	N	+	N	+	N	+	N	+
Полёвки <i>Microtus</i> spp.	77	13	43	2	17	0	43	8	49	3
Бурозубки <i>Sorex</i> spp.	16	4	13	1	18	4	21	1	16	2
Азиатский бурундук <i>Eutamias sibiricus</i>	-	-	2	0	-	-	2	0	0	0
Лесная мышовка <i>Sicista betulina</i>	3	1	-	-	-	-	-	-	2	0
Ондатра <i>Ondatra zibethicus</i>	1	0	-	-	-	-	-	-	0	0
Восточноазиатская мышь <i>Apodemus peninsulae</i>	3	0	48	3	4	1	9	1	6	1
Полевая мышь <i>Apodemus agrarius</i>	1	0	1	0	-	-	15	0	2	0
Серая крыса <i>Rattus norvegicus</i>	-	-	-	-	4	1	-	-	-	-
Мышь-малютка <i>Micromys minutus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
абс.+		18		6		6		10		6
Всего	101	17,8±3,8	107	5,6±2,2	43	14,0±5,3	90	11,1±3,3	76	7,9±3,1
% +										

Примечания: ВМ – восточноазиатская мышь, N – количество исследований; + – положительные результаты; абс. + – абсолютное количество положительных результатов; % + – относительное количество положительных результатов.

3 Закс Л. Статистическое оценивание. Москва: Статистика, 1976: 600 с.

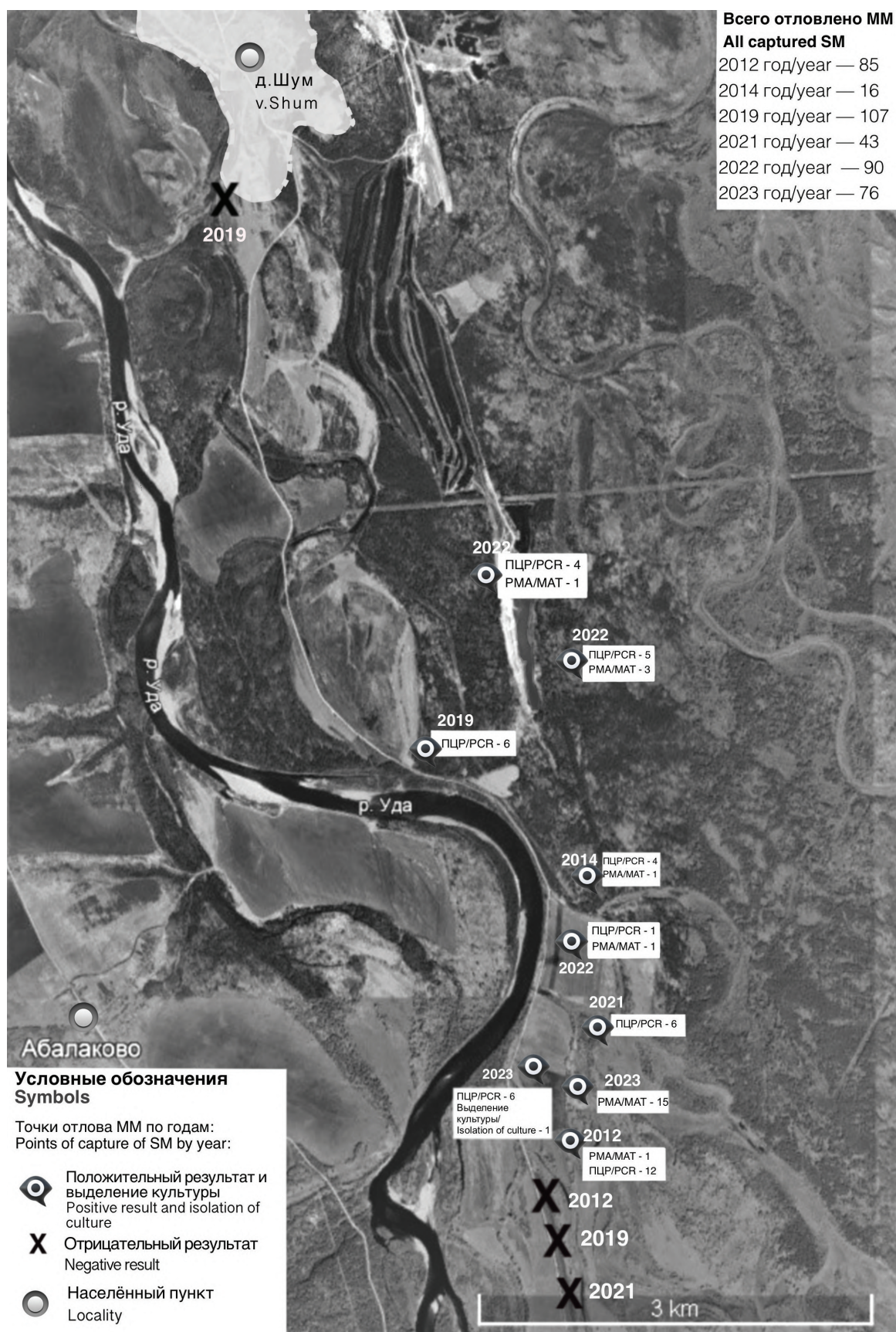


РИС.
Точки отлова мелких млекопитающих и результаты исследований

FIG.
Catch points of small mammals and research results

ТАБЛИЦА 2

СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ НА ЛЕПТОСПИРОЗ НАСЕЛЕНИЯ, МЕЛКИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ И КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА В ПГТ. ШУМСКИЙ

TABLE 2

SEROLOGICAL SCREENING FOR LEPTOSPIROSIS OF THE POPULATION, SMALL MAMMALS AND CATTLE IN THE URBAN-TYPE SETTLEMENT SHUMSKY

Период наблюдения	Исследовано проб / положительные результаты (абсолютные и относительные значения), серопринадлежность возбудителей, к которым обнаружены антитела		
	Население	Мелкие млекопитающие	Крупный рогатый скот (КРС)
2012 и 2014 До паводка	34 / 3 8,8 ± 4,9 % <i>Sejroe</i>	101 / 1 0,9 ± 0,9 % <i>Javanica</i>	нет данных
2019 Паводок	121 / 5 4,1 ± 1,8 % <i>Icterohaemorrhagiae, Grippotyphosa, Sejroe, Canicola</i>	107 / 0	16 / 13 81,3 ± 9,8 % <i>Pomona, Tarassovi, Canicola, Autumnalis, Grippotyphosa, Hebdomadis, Bataviae, Icterohaemorrhagiae, Australis</i>
2021 После паводка	50 / 10 20,0 ± 5,7 % <i>Canicola, Australis, Sejroe, Tarassovi, Hebdomadis, Grippotyphosa</i>	43 / 1 2,3 ± 2,3 % <i>Australis</i>	*12 / 10 83,3 ± 10,7 % <i>Sejroe, Tarassovi, Grippotyphosa, Autumnalis, Hebdomadis, Bataviae, Australis, Javanica</i>
2022 После паводка	50 / 8 16,0 ± 5,1 % <i>Australis, Hebdomadis, Icterohaemorrhagiae, Bataviae</i>	56 / 5 8,9 ± 3,7 % <i>Icterohaemorrhagiae, Bataviae, Tarassovi, Hebdomadis</i>	20 / 18 90,0 ± 6,7 % <i>Canicola, Tarassovi, Hebdomadis, Bataviae, Pomona, Autumnalis, Grippotyphosa</i>
2023 После паводка	50/14 28,0 ± 6,3% <i>Tarassovi, Hebdomadis, Canicola, Australis, Pomona</i>	76/15 19,7 ± 4,6% <i>Javanica, Hebdomadis, Tarassovi, Australis, Pomona, Sejroe, Bataviae, Icterohaemorrhagiae</i>	**45/43 95,6 ± 3,1% <i>Grippotyphosa, Hebdomadis, Bataviae, Icterohaemorrhagiae, Canicola, Tarassovi, Pomona, Sejroe</i>

Примечания: * Нижнеудинский район, село Мельница, 3 км от пгт. Шумский; ** Нижнеудинский район, село Худоеланское, 30 км от пгт. Шумский.

ДНК лептоспир обнаружена в шести случаях в материале от отловленных ММ в 2021 г., выявлены антитела у полевки-экономки к лептоспирам в титре 1:20 (табл. 1, 2; рис.). При серомониторинге населения антитела выявлены в титре 1:20 к лептоспирам шести серогрупп. В сыворотках крови КРС (Нижнеудинский район, село Мельница, 3 км от пгт. Шумский) были обнаружены антитела к лептоспирам восьми серогрупп в титрах 1:20, 1:100 и 1:200 (табл. 2).

В августе 2022 г. было отловлено 90 ММ, численность в лесохозяйственных станциях составила 7,25 % и в пойменно-болотных – 22,0 % на 100 л/с (табл. 1, 2, рис.). У населения были выявлены антитела в титре 1:20 к лептоспирам четырех серогрупп (табл. 2). В сыворотках крови КРС выявлялись антитела к лептоспирам серогрупп *Canicola* – 50 ± 11,2; *Tarassovi* – 50 ± 11,2; *Hebdomadis* – 45 ± 11,1; *Bataviae* – 40 ± 10,9; *Pomona* – 30 ± 10,2; *Autumnalis* – 10 ± 6,7; *Grippotyphosa* – 5 ± 4,9 %. Специфические НК обнаружены у восьми полевок, восточноазиатской мыши и бурозубки. Антитела к лептоспирам выявлены у двух полевок-экономок, двух бурозубок и бурундука (табл. 1, 2; рис.).

В сыворотках крови КРС выявлялись антитела к лептоспирам серогрупп *Canicola* – 50 ± 11,2; *Tarassovi* – 50 ± 11,2; *Hebdomadis* – 45 ± 11,1; *Bataviae* – 40 ± 10,9; *Pomona* – 30 ± 10,2; *Autumnalis* – 10 ± 6,7; *Grippotyphosa* – 5 ± 4,9 %.

В августе 2023 г. было отловлено 76 ММ, у 15 из которых (19,7 ± 4,6%) были обнаружены специфические АТ к лептоспирам восьми серогрупп, НК выявлены в шести случаях (7,9 ± 3,1). Серопозитивность населения составила 28,0 ± 6,3 % к лептоспирам серогрупп *Tarassovi, Hebdomadis, Canicola, Australis* и *Pomona*. В сыворотках крови вакцинированного КРС Нижнеудинского района выявлялись антитела в титрах 1:20 – 1:100 к лептоспирам восьми серогрупп (табл. 2), из которых *Hebdomadis, Bataviae, Icterohaemorrhagiae, Canicola* не входят в состав вакцин. В одной сыворотке мелкого рогатого скота (МРС) из пяти отобранных в частном хозяйстве пгт. Шумский обнаружены антитела к серогруппам *Hebdomadis* (титр 1:100), *Grippotyphosa, Canicola* (1:20). В 2023 г. впервые в этом очаге удалось изолировать культуру *L. kirschneri* серогруппы *Grippotyphosa* от полевки-экономки, при исследовании которой был получен положительный результат в ПЦР.

ОБСУЖДЕНИЕ

Очаг лептоспироза в окрестностях пгт. Шумский впервые выявлен в 1994 г., когда были зарегистрированы случаи заболеваний среди местного населения. Эпизоотическая активность очага в 2012–2014 гг.

была невысокой, а эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация относительно благополучной. Ухудшение ситуации прогнозировалось после 2018 г. в связи со значительным увеличением численности ММ на территории Нижнеудинского района.

Однако, во время паводка в июле 2019 г. значительная часть ММ погибла, зарегистрирована малая численность. Процесс восстановления биоценозов отмечен в сентябре 2019 г. [10]. Невысокая серопреvalентность населения подтверждала отсутствие роста активности очага. Паводок 2019 г. в Иркутской области отличался от других подобных гидрологических событий своей катастрофической стремительностью, начавшись в горах и предгорьях Восточных Саян и неся с собой потоки холодной воды горных ледников, которые смывали все на своем пути. Подобным образом оказался размыт и природный очаг в окрестностях пгт. Шумский [10], на его восстановление понадобилось время. Следы первой паводковой волны, наблюдавшиеся через несколько дней после ее схода, свидетельствуют о ее масштабах и силе. Остатки наносов ила и травы обнаруживались более двух метров выше уреза воды реки Уда, небольшие деревья и кустарники по ходу волны были прижаты к земле.

В 2021–2023 гг., по результатам ПЦР, достоверно значимого увеличения инфицированности ММ в природных территориях в окрестностях пгт. Шумский не наблюдалось ($p > 0,05$). В 2022 г. увеличилась численность ММ в пойменно-болотных стациях и расширился спектр циркулирующих серогрупп лептоспир, а в 2023 г. значительно возросла и серопреvalентность ММ ($p < 0,01$), что свидетельствует о росте эпизоотического и эпидемического потенциала обследованной территории. Это подтверждается увеличением иммунной прослойки населения по сравнению с 2019 г. ($p < 0,01$ в 2021 г., $p < 0,05$ в 2022 г., $p < 0,05$ в 2023 г.). Активизация природного очага может быть обусловлена как последствиями паводка, вызвавшего миграцию носителей, так и благоприятными погодными условиями, а также расширением частного животноводства в пгт. Шумский, что при отсутствии специфической профилактики поголовья создает дополнительные риски для инфицирования лептоспирами. В 2022 г. вакцинация сельскохозяйственных животных в пгт. Шумский не проводилась. Наибольшую долю среди положительных в РМА сывороток крови КРС составляли пробы с антителами к серогруппам *Tarassovi* и *Pomona*, которые входят в состав вакцин, и обнаружение их может быть связано с иммунизацией сельскохозяйственных животных. Наличие других серогрупп, таких как *Canicola*, *Autumnalis*, *Australis*, *Icterohaemorrhagiae*, *Hebdomadis*, *Bataviae*, *Javanica* говорит о возможном контакте животных с возбудителями, которые циркулируют в местах выпаса и заготовки корма для КРС. Это наблюдается у КРС не только из пгт. Шумский, но и из близлежащих поселений, что может быть результатом как выноса инфекции из природного очага в окрестностях пгт. Шумский, так и формирования самостоятельных очагов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В окрестностях пгт. Шумский Нижнеудинского района существует природный очаг лептоспироза, задокументированный в 1994 г. Основные носители (резервуары) инфекции – ММ. Паводок оказал влияние на природный очаг лептоспироза следующим образом: из-за гибели ММ произошло временное снижение эпизоотической активности очага, а последующая миграция ММ, дополнительное заболачивание территории, отсутствие специфической профилактики у животных привели не только к восстановлению, но и к активизации очага. Высокая численность и инфицированность носителей в настоящее время обуславливает риск заражения людей и сельскохозяйственных животных. С учетом сложившейся ситуации рекомендовано осуществление профилактических (противоэпидемических) мероприятий. В том числе мониторинговые исследования в природных очагах лептоспирозов — это важный раздел работы, необходимый для анализа ситуации и своевременной организации профилактических мероприятий.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение правил биоэтики

Исследование проводилось согласно Хельсинской декларации. Содержание статьи было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (протокол № 6 от 15.12.2022). Проведенная работа входила в рамки тем НИР и была одобрена локальным независимым этическим комитетом ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (протокол № 2 от 25 сентября в 2011 г.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ананьина Ю.В. *Лептоспиры – возбудители лептоспирозов человека. Руководство по медицинской микробиологии*. М.: БИНОМ; 2022. [Ananyina YuV. *Leptospira – causative agents of human leptospirosis. Handbook of Medical Microbiology*. Moscow: BINOM; 2022].
2. Vincent AT, Schiettekatte O, Goarant C, Neela VK, Bernet E, Thibeaux R, et al. Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus *Leptospira* through the prism of genomics. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019; 13(5): e0007270. doi: 10.1371/journal.pntd.0007270

3. Liu YH, Chen YH, Chen CM. Fulminant Leptospirosis Presenting with Rapidly Developing Acute Renal Failure and Multiorgan Failure. *Biomedicine*. 2024; 12(2): 435. doi: 10.3390/biomedicine12020435
4. Zahornacky O, Porubcin S, Rovnakova A, Fedacko J, Jarcuska P. Uncovering a Rarely Diagnosed Disease: Severe Leptospirosis with Multiorgan Failure in Slovakia. *Microbiol*. 2023; 14: 1524-1533. doi: 10.3390/microbiolres14040104
5. Ананьина Ю.В. Лептоспирозы людей и животных: тенденции распространения и проблемы профилактики. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; 2: 13. [Ananyina YuV. Human and animal leptospirosis: prevalence trends and preventive measures. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2010; 2: 13. (In Russ.)].
6. Транквилевский Д.В. Об инфицированности мелких млекопитающих возбудителями зоонозов в Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2016; 10(283): 53-56. [Trankvilevskiy DV. About infection of small mammals with pathogens of zoonoses in the Russian Federation. *Public health and Life Environment*. 2016; 10(283): 53-56. (In Russ.)].
7. Самсонова А.П., Петров Е.М., Савельева О.В., Иванова А.Е., Шарапова Н.Е. Анализ документированных результатов исследований сывороток крови больных, подозрительных на заболевание лептоспирозами, в реакции микроагглютинации. *Инфекция и иммунитет*. 2022; 12(5): 875-890. [Samsonova AP, Petrov EM, Savelyeva OV, Ivanova A.E., Sharapova N.E. Analysis of documented results by using microscopic agglutination test to examine sera from patients suspected of leptospirosis. *Infection and Immunity*. 2022; 12(5): 875-890. (In Russ.)].
8. Белоусов В.И., Коба И.С., Нурлыгаянова Г.А., Черных О.Ю. Лептоспироз животных в Российской Федерации. *Ветеринарный врач*. 2024; 3: 20-26. [Belousov VI, Koba IS, Nurlygayanova GA, Chernykh OYu. Leptospirosis of animals in the Russian Federation. *Veterinarian*. 2024; 3: 20-26. (In Russ.)].
9. Cordonin C, Turpin M, Bringart M, Bascands JL, Flores O, Dellagi K, et al. Pathogenic *Leptospira* and Their Animal Reservoirs: Testing Host Specificity Through Experimental Infection. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 1-8. doi: 10.1038/s41598-020-64172-4
10. Бренёва Н.В., Балахонов С.В., Никитин А.Я., Мельцов И.В., Шаракшанов М.Б., Кузьменков В.В. и др. Выявление и прогнозирование рисков распространения природно-очаговых инфекций на пострадавших от паводка территориях Иркутской области. *Анализ риска здоровью*. 2021; 2: 94-104. [Breneva NV, Balakhonov SV, Nikitin AY, Meltsov IV, Sharakshanov MB, Kuzmenkov VV, et al. Identification and forecasting of the risks of the spread of natural focal infections in flood-affected areas of the Irkutsk region. *Health risk analysis*. 2021; 2: 94-104. (In Russ.)]. doi: 10.21668/health.risk/2021.2.09
11. Houemenou G, Gauthier P, Etougbeche J. Pathogenic *Leptospira* in Commensal Small Mammals from the Extensively Urbanized Coastal Benin. *Urban Science*. 2019; 3(3): 99. doi: 10.3390/urbansci3030099
12. Warnasekara J, Agampodi S. Neglecting the neglected during the COVID-19 pandemic: the case of leptospirosis in Sri Lanka. *Epidemiol. Health*. 2022; 44: e2022015. doi: 10.4178/epih.e2022015
13. Matsushita N, Kim Y, Suzuki M, Motoi S, Nobuo S, Koya A, et al. The non-linear and lagged short-term relationship between rainfall and leptospirosis and the intermediate role of floods in the Philippines. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12(4): e0006331. doi: 10.1371/journal.pntd.0006331
14. Dhewantara P, Lau C, Allan K. Spatial epidemiological approaches to inform leptospirosis surveillance and control: A systematic review and critical appraisal of methods. *Zoonoses Public Health*. 2019; 66(2): 185-206. doi: 10.1111/zph.12549
15. Малхазова С.М., Миронова В.А., Пестина П.В., Прасолова А.И. География новых и возвращающихся природно-очаговых болезней в России. *Доклады академии наук*. 2019; 488(2): 202-206. [Malkhazova SM, Mironova VA, Pestina PV, Prasolova A.I. Geography of new and returning natural focal diseases in Russia. *Reports of the Academy of Sciences*. 2019; 488(2): 202-206. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0869-56524882202-206
16. Орехов С.Н., Яворский А.Н. Биологические угрозы и биологическая безопасность. *Вестник Университета имени О.Е. Кутафина*. 2020; 5: 60-73. [Orehov SN, Yavorsky AN. Biological threats and biological safety. *Bulletin of the O.E. Kutafin University*. 2020; 5: 60-73. (In Russ.)]. doi: 10.17803/2311-5998.2020.69.5.060-073
17. Киселева Е.Ю., Корзун В.М., Бренёва Н.В., Борисов С.А., Тимошенко А.Ф., Шаракшанов М.Б. и др. Этиологическая структура патогенных лептоспир в природных очагах Прибайкалья. *Здоровье населения и среда обитания*. 2023; 31(3): 72-78. [Kiseleva EYu, Korzun VM, Breneva NV, Borisov SA, Timoshenko AF, Sharakshanov MB. Etiological structure of pathogenic leptospira in natural foci of the Baikal region. *Public health and Life Environment*. 2023; 31(3): 72-78. (In Russ.)]. doi: 10.35627/2219-5238/2023-31-3-72-78
18. Бренёва Н.В., Носков А.К., Киселева Е.Ю., Шаракшанов М.Б., Борисов С.А., Курганова О.П. и др. Анализ ситуации по лептоспирозам в Приамурье, опыт работы в зоне затопления в 2013 г. и прогноз на 2014 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014; 1: 94-97. [Breneva NV, Noskov AK, Kiseleva EYu, Sharakshanov MB, Borisov SA, Kurganova OP. Analysis of the situation of leptospirosis in the Amur region, work experience in the flood zone in 2013 and forecast for 2014. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2014; 1: 94-97. (In Russ.)]. doi: 10.21055/0370-1069-2014-1-94-97
19. Онищенко Г.Г., Балахонов С.В. *Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения при ликвидации последствий наводнения на Дальнем Востоке*. М.: Наука-Центр. 2014; 648. [Onishchenko GG, Balakhonov SV. *Ensuring the sanitary and epidemiological well-being of the population in the aftermath of flooding in the Far East*. Novosibirsk: Nauka-Center. 2014: 648].
20. Население рабочего поселка Шумский Нижнеудинского района Иркутской области. [The population of the Shumsky work settlement of the Nizhneudinsky district of the Irkutsk region. (In Russ.)]. URL: <https://bdex>.

ru/naselenie/irkutskaya-oblast/n/nijneudinskiy/shumskiy/ [date of access: November 26, 2024].

21. Лисовский А.А., Шефтель Б.И., Савельева А.П., Ермаков О.А., Козлов Ю.А., Смирнов Д.Г. и др. *Млекопитающие России: список видов и прикладные аспекты. Сборник трудов Зоологического музея МГУ*. М.: Товари-

щество научных изданий КМК. 2019; 56. [Lisovsky AA, Sheftel BI, Savelyeva AP, Ermakov OA, Kozlov YuA, Smirnov DG, et al. *Mammals of Russia: list of types and applied aspects. Collection of works of the Zoological Museum of Moscow State University*. Moscow: Association of Scientific Publications of the KMK. 2019; 56].

Сведения об авторах

Будаева Софья Евгеньевна – младший научный сотрудник отдела эпидемиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора; e-mail: inst.4ever.youu@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-8145>

Бренёва Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора; e-mail: nbrenea@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9207-7536>

Киселева Евгения Юрьевна – врач-бактериолог отдел биологического и технологического контроля ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора; e-mail: e.kisseleva.2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3965-9801>

Шаракшанов Мунко Баярович – врач-эпидемиолог лаборатории природно-очаговых вирусных инфекций ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1114-1795>

Тимошенко Александр Федорович – зоолог ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области; e-mail: ilim19@yandex.ru

Рудаков Данил Михайлович – лаборант-исследователь зоолого-паразитологического отдела ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора; e-mail: danil.rydakov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1676-6479>

Information about the author

Sofia E. Budaeva – junior laboratory research assistant of the epidemiology department, Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and the Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: inst.4ever.youu@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3588-8145>

Natalya V. Breneva – Cand. Sc. (Med.), leading research assistant of the epidemiology department, Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and the Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: nbrenea@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9207-7536>

Evgenia Yu. Kisileva – Cand. Sc. (Med.), bacteriologist of the biological and technological control department, Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and the Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: e.kisseleva.2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3965-9801>

Munko B. Sharakshanov – epidemiologist of the laboratory of natural focal viral infections, Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and the Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1114-1795>

Alexandr F. Timoshenko – zoologist of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Irkutsk Region; e-mail: ilim19@yandex.ru

Danil M. Rudakov – laboratory research assistant of the zoological and parasitological department, Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and the Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: danil.rydakov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1676-6479>

Информация о вкладе авторов:

Будаева С.Е., Бренёва Н.В., Киселева Е.Ю. – концепция и дизайн исследования;

Тимошенко А.Ф., Бренёва Н.В., Киселева Е.Ю., Будаева С.Е. – сбор данных;

Бренёва Н.В., Будаева С.Е., Киселева Е.Ю., Шаракшанов М.Б. – проведение лабораторных исследований;

Будаева С.Е., Бренёва Н.В., Киселева Е.Ю., Шаракшанов М.Б. – анализ и интерпретация результатов;

Будаева С.Е., Бренёва Н.В. – литературный обзор;

Будаева С.Е. – подготовка рукописи.

Все авторы ознакомились с результатами работы и одобрили окончательный вариант рукописи.

МЕТОДОЛОГИЯ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА ТЕРРИТОРИЙ В КОНТЕКСТЕ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ДИНАМИКИ ДОМИНИРУЮЩИХ ГЕНОТИПОВ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

**Синьков В.В.,
Жданова С.Н.,
Савилов Е.Д.,
Огарков О.Б.**

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Синьков Вячеслав
Владимирович,**
e-mail: vsinkov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Существующие методы микробиологического мониторинга туберкулеза ограничены ретроспективным анализом и не учитывают динамику генетической структуры популяции патогена. Отсутствие инструментов, интегрирующих молекулярно-генетические показатели в количественные модели, препятствует переходу к предиктивному риск-ориентированному надзору.

Цель исследования. Разработать и обосновать методологию применения интегрального показателя эпидемиологического риска территории в системе геномного эпидемиологического надзора за туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в регионах Российской Федерации для изучения динамики эпидемического процесса и прогнозирования его неблагоприятных тенденций.

Материалы и методы. Архитектура индекса базируется на консолидации региональной статистики и комплекса генотипических детерминант: коэффициентов априорной опасности генетических линий, частоты их распространения и уровня лекарственной устойчивости. Для определения статистических порогов эпидемической значимости генотипов использовано имитационное моделирование методом Монте-Карло (100 000 итераций). Шкалирование уровней риска проведено на основе квартильного анализа теоретического распределения (10 000 итераций). Апробация инструмента выполнена на данных четырех субъектов Российской Федерации.

Результаты. В ходе моделирования определен критический порог коэффициента экспансии (2,15; $p < 0,001$), позволяющий математически обоснованно идентифицировать эпидемически значимые генотипы. Квартильный анализ обеспечил объективную классификацию территорий по уровню угрозы дестабилизации ситуации. Высокое значение коэффициента детерминации ($R^2 = 0,874$) подтверждает, что структура популяции возбудителя является определяющим фактором регионального эпидемиологического неблагополучия.

Заключение. Разработанный индекс отвечает вызовам современной эпидемиологии, позволяя выявлять скрытую экспансию агрессивных генотипов до их отражения в стандартной отчетности. Инструмент применим как в рамках мониторинга методом полимеразной цепной реакции, так и в системах полногеномного секвенирования, что делает его универсальной платформой для государственного санитарно-эпидемиологического контроля.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, эпидемиологический надзор, генотип, множественная лекарственная устойчивость, математическое моделирование, факторы риска, прогнозирование

Статья поступила: 23.01.2026
Статья принята: 20.02.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Синьков В.В., Жданова С.Н., Савилов Е.Д., Огарков О.Б. Методология интегральной оценки эпидемиологического риска территорий в контексте эволюционной динамики доминирующих генотипов *Mycobacterium tuberculosis*. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 257-269. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.25

METHODOLOGY FOR INTEGRAL ASSESSMENT OF TERRITORIAL EPIDEMIOLOGICAL RISK IN THE CONTEXT OF THE EVOLUTIONARY DYNAMICS OF DOMINANT *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* GENOTYPES

**Sinkov V.V.,
Zhdanova S.N.,
Savilov E.D.,
Ogarkov O.B.**

Scientific Center for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazev Str., 16, Irkutsk, 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Viacheslav V. Sinkov,
e-mail: vsinkov@xmail.ru

RESUME

Background. Current tuberculosis monitoring methods rely on retrospective analysis and fail to account for the dynamics of the pathogen population's genetic structure. The lack of analytical tools capable of integrating molecular genetic indicators into quantitative risk models prevents a transition toward predictive, risk-based surveillance.

The aim. To develop and justify a methodology for applying the territorial epidemiological risk index within the genomic surveillance system for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in regions of the Russian Federation to investigate the dynamics of the epidemic process and forecast adverse trends.

Materials and Methods. The index architecture is based on the consolidation of regional statistics and a complex of genotypic determinants: lineage-specific hazard weights, population frequencies, and drug resistance levels. Monte Carlo simulation (100,000 iterations) was employed to determine statistical thresholds for the epidemic significance of genotypes. Risk level scaling was performed through quartile analysis of the theoretical distribution (10,000 iterations). The tool was validated using data from four constituent entities of the Russian Federation with contrasting pathogen population structures.

Results. Stochastic modeling established a critical expansion threshold of 2.15 ($p < 0.001$), enabling mathematically sound identification of epidemically significant genotypes. Quartile analysis facilitated an objective classification of territories based on the threat of situational destabilization. A high coefficient of determination ($R^2 = 0.874$) confirms that the pathogen population structure is a decisive factor in regional epidemiological distress.

Conclusion. The developed index addresses modern epidemiological challenges by enabling the detection of cryptic expansion of aggressive genotypes before they are reflected in standard reporting forms. The tool is applicable within both polymerase chain reaction monitoring programs and whole-genome sequencing systems, serving as a universal platform for state sanitary and epidemiological control.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, Epidemiological Monitoring, Genotype, Tuberculosis, Multidrug-Resistant, Models, Theoretical, Risk Factors, Forecasting

Received: 23.01.2026
Accepted: 20.02.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Sinkov V.V., Zhdanova S.N., Savilov E.D., Ogarkov O.B. Methodology for integral assessment of territorial epidemiological risk in the context of the evolutionary dynamics of dominant *Mycobacterium tuberculosis* genotypes. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 257-269. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.25

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез (ТБ) относится к инфекционным заболеваниям, для которых существуют эффективные меры лечения и профилактики; вместе с тем он по-прежнему остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2023 год, было зарегистрировано 10,8 млн. новых случаев заболевания и 1,25 млн. летальных исходов, включая 161 000 случаев среди людей, живущих с ВИЧ. При этом бремя заболевания непропорционально высоко среди социально и экономически уязвимых групп населения, а также среди лиц с факторами риска, способствующими развитию инфекции [1]. Достижение целей по искоренению туберкулеза возможно лишь при условии своевременного выявления всех лиц, относящихся к группам риска, и обеспечения гарантированного всеобщего доступа к профилактическим и лечебным мероприятиям, с приоритетным вниманием к уязвимым категориям населения и группам с повышенным риском заболевания [2].

В 2022 году под эгидой ВОЗ была представлена Глобальная стратегия геномного эпидемиологического надзора за патогенами с пандемическим и эпидемическим потенциалом, направленная на применение методов полногеномного секвенирования (ПГС) в практике эпидемиологического надзора [3, 4]. Стратегия ориентирована на повышение качества, своевременности и обоснованности мер, реализуемых в рамках национальных и глобальных систем эпидемиологического надзора. Эффективность такого подхода была убедительно продемонстрирована в период пандемии SARS-CoV-2 как на международном уровне, так и в Российской Федерации [5]. В настоящее время геномный эпидемиологический надзор формируется как ключевой компонент систем мониторинга инфекционных заболеваний и важный элемент перехода к концепции цифровой эпидемиологии [6-8]. В Российской Федерации в настоящее время отсутствует централизованная система молекулярно-генетического мониторинга штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), что существенно ограничивает возможности комплексной оценки структуры и динамики популяции возбудителя в режиме реального времени [9, 10]. Вместе с тем ожидаемое в ближайшей перспективе внедрение методов полногеномного секвенирования в рутинную эпидемиологическую практику обуславливает необходимость заблаговременной разработки аналитических подходов, обеспечивающих эффективную интеграцию масштабных геномных данных в систему эпидемиологического контроля [11-13].

В основе настоящей работы лежит концепция управления эпидемиологическими рисками, базирующаяся на синергии методов классической эпидемиологии и молекулярно-биологических подходов [14, 15]. Развитие данного направления позволило трансформировать фундаментальные геномные данные в прикладные инструменты мониторинга, первым

из которых стал интегральный индекс эпидемиологической опасности (ИИЭО). Применение ИИЭО позволило ранжировать генетические семейства МБТ по уровню их эпидемической опасности и склонности к накоплению мутаций лекарственной устойчивости [16].

Однако для практического здравоохранения, помимо оценки свойств возбудителя, критически важным является переход к комплексной характеристике эпидемиологической ситуации в субъектах Российской Федерации. Принятие обоснованных управленческих решений требует наличия количественных показателей, обеспечивающих интегральную и интерпретируемую оценку эпидемиологического риска на всех уровнях – от федерального до местного.

В связи с этим в рамках развития концепции «цифровой эпидемиологии» в настоящей работе предлагается интегральный показатель эпидемиологического риска территории (ИПЭР; англ. Territorial Epidemiological Risk Index, TERI). Данный показатель предназначен для количественной оценки вклада конкретных генотипов МБТ в формирование регионального бремени туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ). Предлагаемый подход представляет собой логическое продолжение комплекса инструментов эпидемиологического надзора нового поколения [16] и развитие методологии пространственной оценки эпидемиологических рисков, заложенной в фундаментальных исследованиях предыдущих лет [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать и обосновать методологию применения интегрального показателя эпидемиологического риска территории (ИПЭР / TERI) в системе геномного эпидемиологического надзора за лекарственно-устойчивым туберкулезом в регионах Российской Федерации для изучения динамики развития эпидемического процесса и прогнозирования его неблагоприятных тенденций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Источники данных и дизайн исследования

Исследование проведено в формате ретроспективного обсервационного анализа с использованием данных молекулярно-генетического профилирования штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных у пациентов в ряде субъектов Российской Федерации. В анализ были включены ранее опубликованные сведения по четырем регионам Сибири и Дальнего Востока: Республике Саха (Якутия), Иркутской области, Кемеровской области и Красноярскому краю [18-21, 22].

Выбор данных регионов обусловлен их статусом территорий высокого эпидемиологического риска. Сибирский федеральный округ характеризуется наиболее напряженной в РФ ситуацией по социально значимым

инфекциям, прежде всего туберкулезу и ВИЧ инфекцией [23]. Эти территории отличаются высоким уровнем заболеваемости и специфическим медико-демографическим профилем, включая повышенную смертность от экзогенных причин и воздействие техногенного загрязнения. Совокупность антропогенных и природно-климатических факторов Сибири создает условия для формирования и распространения эпидемиологически опасных генотипов *M. tuberculosis*, что определяет данные регионы как модельные для изучения механизмов экспансии возбудителя.

Для каждого региона использовались обезличенные агрегированные данные о клинических изолятах МБТ, включающие информацию о периоде выявления, принадлежности штамма к определенному генотипу (генетическому семейству) и профиле лекарственной устойчивости. Все исходные показатели были заимствованы из опубликованных научных работ; первичный сбор клинического материала и обработка индивидуальных персональных данных пациентов в рамках настоящего исследования не проводились.

Сведения о заболеваемости и смертности населения от туберкулеза в разрезе субъектов Российской Федерации за анализируемый период были получены из официальных статистических сборников и баз данных Федеральной службы государственной статистики (Росстат) за 2022 год.

Определение множественной лекарственной устойчивости

В настоящем анализе категории штаммов МБТ с фенотипом множественной лекарственной устойчивости, широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) или пре-ШЛУ были объединены в общую группу МЛУ-изолятов.

Генетическая принадлежность изолятов определялась на основании молекулярно-генетического типирования в соответствии с методологией, описанной в первоисточниках. Генотипы были классифицированы по основным генетическим семействам МБТ, включая Beijing (субтипы B0/W148 и Central Asian), Ural, LAM, Haarlem, S и другие менее распространенные линии. Для каждого генотипа оценивались абсолютная численность изолятов и их удельный вес в структуре региональной популяции возбудителя.

Методология расчета интегральных показателей

Расчет ИПЭР / TERI осуществляется в три этапа, обеспечивающих переход от биологических свойств отдельных штаммов к комплексной оценке эпидемиологического риска на популяционном уровне.

1. Расчет генотипического индекса эпидемиологического риска ($GERI_g$)

Для количественной оценки вклада каждого генетического семейства МБТ в эпидемиологическую ситуацию рассчитывается показатель $GERI_g$ (англ. Genotypic Epidemiological Risk Index):

$$GERI_g = w_g \times f_g \times R_g$$

где:

w_g — коэффициент априорной эпидемиологической опасности, отражающий трансмиссивность

и эпидемиологический потенциал генетической линии. Значения фиксированы на основании анализа структуры популяции МБТ в Евразии: для Beijing B0/W148 – 2,0; Beijing Central Asian – 1,46; Ural – 1,06; Haarlem – 0,54; S – 0,51; для прочих генотипов – 0,5 [16].

f_g — относительная частота генотипа в регионе (N_g/N).

R_g — коэффициент резистентности генотипа (Resistance coefficient). Рассчитывается как доля МЛУ-случаев внутри конкретного генотипа (MDR_g/N_g). Он отражает способность генотипа к накоплению мутаций устойчивости в условиях региона.

2. Расчет совокупного генотипического риска ($GERI_{reg}$) с интегральным показателем эпидемиологического риска территории (ИПЭР / TERI)

Поскольку эпидемиологическая реализуемость генотипического потенциала МБТ определяется интенсивностью передачи возбудителя и условиями его циркуляции, для объективного сопоставления субъектов РФ рассчитывается интегральный показатель ИПЭР / TERI. Он соотносит показатели биологической «агрессивности» штаммов с эпидемиологическим фоном региона, отражая вклад конкретных генетических вариантов в распространении лекарственно-устойчивых форм туберкулеза на данной территории.

Совокупный генотипический риск региона ($GERI_{reg}$) представляет собой кумулятивную величину биологического потенциала популяции возбудителя в пределах определенной территории и рассчитывается как сумма индексов генотипического риска ($GERI_g$) всех выявленных генетических вариантов:

$$GERI_{reg} = \sum_{g=1}^n GERI_g$$

Итоговый показатель ИПЭР / TERI рассчитывается путем коррекции совокупного генотипического риска ($GERI_{reg}$) на показатель регионального коэффициента эпидемиологической напряженности (K_{epi}):

$$TERI = K_{epi} \times GERI_{reg}$$

где:

$$K_{epi} = \frac{I_{reg} + M_{reg}}{I_{ref} + M_{ref}}$$

I и M — стандартизированные показатели заболеваемости и смертности (на 100 тыс. населения) соответственно для исследуемого региона (reg) и в среднем по Российской Федерации (ref).

3. Анализ структуры и экспансии генетических вариантов МБТ

Для детальной интерпретации внутренней структуры риска используются следующие показатели:

Удельный вклад генотипа (W_g): отражает долю конкретного генетического варианта в суммарном генотипическом риске ($GERI$) региона (в %):

$$W_g = \frac{GERI_g}{GERI_{reg}} \times 100\%$$

Популяционная значимость генотипа (P_g): определяется как доля МЛУ-штаммов генотипа g в общей выборке изолятов региона:

$$P_g = \frac{MDR_g}{N}$$

Где:

MDR_g — число МЛУ-штаммов, относящихся к генотипу g , а N — общее количество исследованных изолятов *Mycobacterium tuberculosis* в регионе.

4. Методика оценки эпидемической значимости доминирующих генотипов

Эпидемическую значимость доминирующих генотипов оценивали с помощью коэффициента экспансии (K_{exp}), представляющего собой отношение максимального генотипического индекса риска к минимальному ненулевому значению данного индекса в исследуемой выборке:

$$K_{exp} = \frac{GERI_{max}}{GERI_{min}}$$

Где: $GERI_{max}$ соответствует значению $GERI_g$ доминирующего генотипа, а $GERI_{min}$ — минимальное ненулевое значение $GERI_g$, отражающее базовый уровень эпидемиологического риска в регионе.

В отличие от анализа частоты встречаемости генотипа, данный показатель характеризует степень его эпидемиологического доминирования, выраженную в кратности превышения значений индекса эпидемиологического риска конкретной линии над фоновым уровнем популяции. Таким образом, коэффициент экспансии количественно отражает совокупное селективное преимущество генотипа: высокие значения K_{exp} свидетельствуют о наличии у соответствующего варианта выраженных адаптивных свойств, обеспечивающих его успешную экспансию и диспропорциональный вклад в поддержание эпидемического процесса.

Статистическое обоснование порогов значимости (Метод Монте-Карло)

Для статистической верификации коэффициента экспансии (K_{exp}) и разграничения истинного эпидемического преимущества генотипов от стохастических флуктуаций была использована имитационная процедура Монте-Карло (100 000 итераций). В рамках нулевой гипотезы предполагалось случайное и равновероятное распределение изолятов между генотипическими категориями. Выбор 99-го перцентиля ($p < 0,01$) в качестве критического порога значимости был обусловлен необходимостью минимизации ошибок первого рода в условиях множественных сравнений и высокой вариабельности частот при малых объемах выборок. Применение консервативного уровня значимости $p < 0,01$ вместо стандартного $p < 0,05$ позволило исключить влияние стохастического дрейфа и «тяжелых хвостов» распределения на интерпретацию результатов. Это обеспечило высокую специфичность анализа, при которой статус эпидемически значимого присваивался генотипу только при кратных превышениях фоновых значений, заведомо не объяснимых случайным распределением.

Согласно результатам статистического моделирования, критический порог коэффициента экспансии (K_{exp}) был определен на уровне 2,15. Значения, превышающие данный лимит, соответствуют области

статистической значимости ($p < 0,01$), что позволяет классифицировать соответствующие генетические семейства как эпидемически значимые (рис. 1).

Методика статистического моделирования и шкалирования уровней риска

Для объективной интерпретации рассчитанных значений интегрального показателя эпидемиологического риска (ИПЭР / TERI) и определения границ уровней риска было проведено имитационное моделирование методом Монте-Карло ($n = 10\,000$ итераций). Данный подход позволил реконструировать теоретическое распределение показателя TERI в условиях вариабельности как биологических характеристик возбудителя, так и эпидемиологических параметров территории (рис. 2).

В качестве входных параметров моделирования использовались показатели заболеваемости (I) и смертности (M), задаваемые в диапазонах, отражающих реальную межрегиональную вариабельность в субъектах Российской Федерации (10–120 и 0,5–25 случаев на 100 000 населения, соответственно). Расчет коэффициента региональной эпидемиологической напряженности (K_{epi}) осуществлялся относительно референсных среднероссийских значений ($I_{ref} = 29,6$; $M_{ref} = 3,5$).

Биологические параметры — средний генотипический вес (G) и доля МЛУ-штаммов (R_g), моделировались с использованием бета-распределения ($\alpha = 3$, $\beta = 3$ и $\alpha = 5$, $\beta = 7$, соответственно), что позволило воспроизвести характерную асимметрию распределения лекарственной устойчивости в популяциях *Mycobacterium tuberculosis*.

Расчет синтетического индекса ($TERI_{sim}$) на каждой итерации осуществлялся в соответствии с формулой, согласованной с основным математическим аппаратом исследования:

$$TERI_{sim} = K_{epi} \times R_g \times G$$

Границы уровней эпидемиологического риска определялись на основе квартильного анализа полученного синтетического распределения. В качестве пороговых значений (cut-off points) использовались следующие интервалы:

- Низкий риск: значения ниже 25-го перцентиля ($TERI_{sim} < Q1$);
- Умеренный риск: диапазон от 25-го до 50-го перцентиля ($Q1 \leq TERI_{sim} < Me$);
- Высокий риск: диапазон от 50-го до 75-го перцентиля ($Me \leq TERI_{sim} < Q3$);
- Чрезвычайный риск: значения выше 75-го перцентиля ($TERI_{sim} \geq Q3$).

Применение данного подхода обеспечило статистически обоснованную классификацию регионов и позволило сопоставить эмпирические данные Иркутской и Кемеровской областей, Красноярского края и Республики Саха (Якутия) с теоретически возможным спектром эпидемиологических сценариев.

Автоматизация расчетов выполнена на языке R (v. 4.0) с использованием оригинального алгоритма.

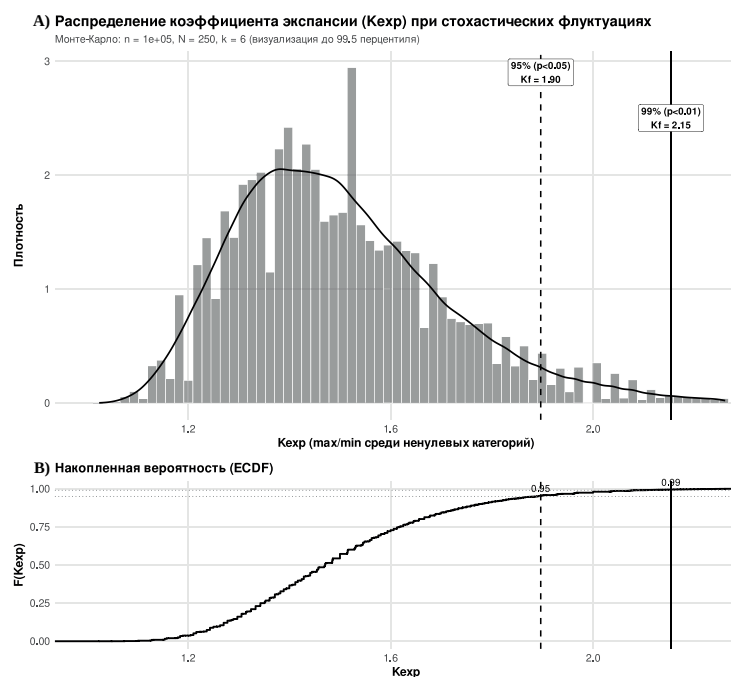


РИС. 1.

Стохастическое распределение коэффициента экспансии (K_{exp}), полученное методом Монте-Карло. (А) Распределение значений K_{exp} при равновероятной структуре популяции ($n = 100\,000$ симуляций, $N = 250$, $k = 6$; визуализация до 99,5-го перцентиля). Пунктирной линией обозначен 95-й процентиль ($p < 0,05$), сплошной — 99-й процентиль ($p < 0,01$). (В) Накопленная функция распределения (ECDF), иллюстрирующая вероятности превышения пороговых значений K_{exp} .

FIG. 1.

Stochastic distribution of the expansion coefficient (K_{exp}) obtained by Monte Carlo simulation. (A) Density distribution of K_{exp} under an equal-probability population structure ($n = 100,000$ simulations, $N = 250$, $k = 6$; visualization up to the 99.5th percentile). Dashed and solid vertical lines indicate the 95% ($p < 0,05$) and 99% ($p < 0,01$) thresholds, respectively. (B) Empirical cumulative distribution function (ECDF) illustrating exceedance probabilities of K_{exp} values.

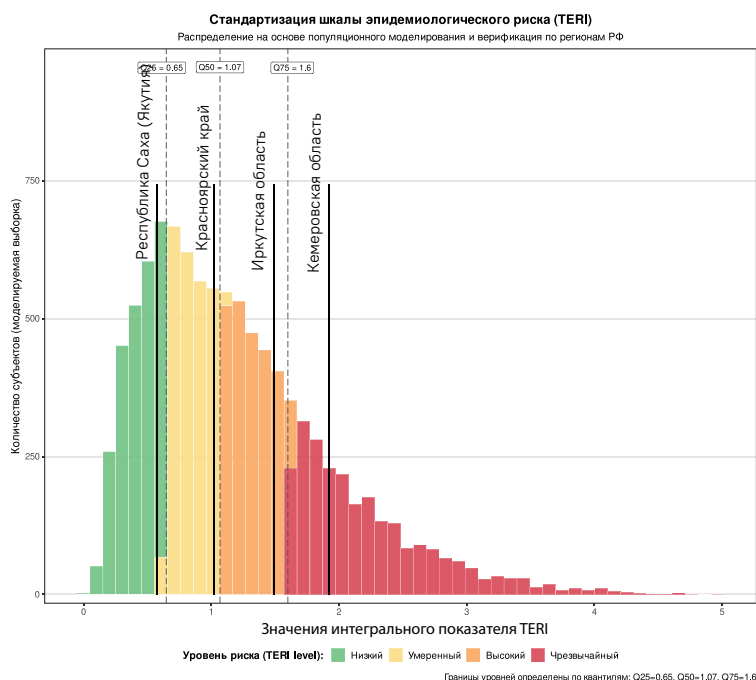


РИС. 2.

Стандартизация шкалы эпидемиологического риска (TERI) на основе популяционного моделирования. Распределение TERI получено методом стохастического моделирования с учетом вариабельности эпидемических показателей и генотипической адаптивности возбудителя. Цветовая индикация соответствует уровням риска по квантилям распределения (Q_{25} , Q_{50} , Q_{75}).

FIG. 2.

TERI scale standardization based on population-level modeling. The TERI distribution was generated via stochastic simulation incorporating epidemiological variability and pathogen genotypic adaptability. Color coding represents risk levels defined by quartiles (Q_{25} , Q_{50} , Q_{75}).

Для обработки данных и построения графиков использовались пакеты семейства tidyverse и ggplot2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика выборки и региональные различия

В анализе использовались данные по клиническим изолятам МБТ, полученные в четырех регионах Сибири и Дальнего Востока: Республике Саха (Якутия), Иркутской области, Кемеровской области и Красноярском крае. Во всех исследованных регионах наблюдалась выраженная неоднородность популяционной структуры возбудителя, характеризующаяся значительными межрегиональными различиями как в распространенности лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, так и в их генетическом распределении.

Значения регионального эпидемиологического коэффициента K_{epi} , отражающего общую напряженность эпидемического процесса (с учетом заболеваемости и смертности), варьировали в диапазоне от 0,8566 в Республике Саха (Якутия) до 1,6069 в Кемеровской области, что указывает на существенные различия в эпидемиологической ситуации между регионами (табл. 1)

Анализ структуры и экспансии генетических вариантов МБТ в регионах исследования

Формирование интегрального показателя эпидемиологического риска территории (TERI) во всех исследованных субъектах Российской Федерации определялось ограниченным числом генетических вариантов *Mycobacterium tuberculosis*, значения индивидуальных индексов генотипического риска которых ($GERI_g$) кратно превышали расчетный порог стохастических флуктуаций ($K_{exp} > 2,15$). Это указывает на выраженную неоднородность структуры популяционного риска и наличие генотипов с высоким эпидемическим потенциалом.

Ключевой вклад в структуру совокупного генотипического риска ($GERI_{reg}$) во всех регионах обеспечивали два варианта генетического семейства L2 – Beijing B0/W148 и Beijing Central Asian. Их суммарный удельный вклад (W_g) варьировал от 79,1 % в Республике Саха (Якутия) до критических 98,0 % в Кемеровской области, что свидетельствует о доминирующей роли данных семейств в поддержании неблагоприятной эпидемиологической ситуации.

В Республике Саха (Якутия) ведущим фактором эпидемиологического риска являлся генотип Beijing B0/W148, сформировавший 79,1 % совокупного показателя $GERI_{reg}$. Примечательно, что столь высокий вклад достигался при сравнительно умеренной популяционной представленности данного варианта ($f_g = 28,8\%$) за счет его предельно высокой ассоциации с множественной лекарственной устойчивостью ($R_g = 0,918$). В то же время вариант Beijing Central Asian, несмотря на доминирование в структуре популяции ($f_g = 41,8\%$), характеризовался низким уровнем резистентности ($R_g = 0,141$), вследствие чего его удельный вклад составил лишь

12,8 %. Особого внимания заслуживает роль генотипа S на данной территории: при низкой популяционной частоте (9,4 %) коэффициент экспансии для него достиг значения $K_{exp} = 7,7$ ($p < 0,01$), что позволяет классифицировать данный вариант в Якутии как эпидемически значимый. Отсутствие аналогичного превышения фонового уровня для генотипа S в других регионах указывает на специфический, регионально-зависимый характер его экспансии.

Структура генотипического риска в Иркутской области отличалась наибольшей гетерогенностью. Лидирующий генотип Beijing B0/W148 формировал 69,1 % показателя $GERI_{reg}$ при значении коэффициента резистентности $R_g = 0,874$. Вариант Beijing Central Asian показал в данном регионе максимальный удельный вклад ($W_g = 27,2\%$), обеспеченный сочетанием высокой частоты встречаемости и умеренным коэффициентом резистентности ($R_g = 0,519$). Суммарный вклад остальных генотипов (LAM, Ural, Haarlem и T) не превышал 3 %, что соответствует уровню спорадической циркуляции.

В Кемеровской области зафиксирована предельная концентрация эпидемиологического риска: варианты Beijing B0/W148 и Beijing Central Asian суммарно сформировали 98,0 % показателя $GERI_{reg}$. Доминирующим вариантом являлся генотип Beijing B0/W148 ($W_g = 62,8\%$), что обусловлено практически абсолютной его ассоциацией с МЛУ-ТБ ($R_g = 0,972$). Вклад варианта Beijing Central Asian ($W_g = 35,2\%$) определялся его массовым распространением в региональной популяции ($f_g = 44,7\%$).

Аналогичная ситуация наблюдалась в Красноярском крае, где было обнаружено абсолютное доминирование генотипа Beijing B0/W148, обеспечивающего 85,8 % суммарного генотипического риска при частоте 52,2 % и высоком уровне резистентности ($R_g = 0,964$). Доля участия Beijing Central Asian в формировании риска составила 11,2 %, тогда как вклад остальных генетических вариантов был нивелирован до уровня статистической погрешности.

Значения совокупного генотипического риска ($GERI_{reg}$) в исследованных субъектах варьировали от 0,6695 в Республике Саха (Якутия) до 1,1754 в Красноярском крае. При интеграции этих данных с региональным коэффициентом эпидемической напряженности (K_{epi}), отражающим интенсивность циркуляции возбудителя и смертность от туберкулеза, были получены итоговые значения показателя TERI:

- 1,7572 – Кемеровская область;
- 1,3985 – Иркутская область;
- 1,0292 – Красноярский край;
- 0,5735 – Республика Саха (Якутия).

Таким образом, максимальный интегральный показатель эпидемиологического риска (ИПЭР / TERI) зафиксирован в Кемеровской области. Это обусловлено комбинированным влиянием агрессивной структуры популяции возбудителя (доминирование вариантов Beijing B0/W148 с практически абсолютной множественной лекарственной устойчивостью) и высокой интенсивностью эпидемического процесса на данной территории ($K_{epi} = 1,61$).

Напротив, в Республике Саха (Якутия), несмотря на присутствие эпидемически значимых генетических вариантов, итоговый интегральный показатель эпидемиологического риска территории (TERI/

ИПЭР) оказался минимальным среди всех исследованных регионов. Это, по-видимому, обусловлено сравнительно благоприятным эпидемическим фоном, отражаемым низким значением коэффициента

ТАБЛИЦА 1

СТРУКТУРА ГЕНОТИПИЧЕСКОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА (GERI) И ИНТЕГРАЛЬНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА ТЕРРИТОРИИ (TERI) В ИССЛЕДОВАННЫХ СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

TABLE 1

GENOTYPIC EPIDEMIOLOGICAL RISK STRUCTURE (GERI) AND TERRITORIAL EPIDEMIOLOGICAL RISK INDEX (TERI) ACROSS THE STUDIED REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION

Генотип	N _g	MDR _g	R _g	P _g	w _g	f _g	GERI _g	W _g	K _{exp}
Республика Саха (Якутия)									
B0/W148	49	45	0,918	0,265	2	0,288	0,529	79,1	84,9
Central Asian	71	10	0,141	0,059	1,46	0,418	0,0859	12,8	13,8
S	16	16	1	0,094	0,51	0,0941	0,048	7,17	7,7
Ural	4	1	0,25	0,06	1,06	0,0235	0,00624	0,93	1
T	17	0	0	0	0,5	0,10	0	0	0
Haarlem	4	0	0	0	0,54	0,0235	0	0	0
LAM	7	0	0	0	0,5	0,0412	0	0	0
K _{epi} = 0,8566 Суммарный GERI (без K _{epi}) = 0,6695 ИПЭР/TERI региона (с учетом K _{epi}) = 0,5735									
Иркутская область									
B0/W148	87	76	0,874	0,382	2	0,437	0,764	69,1	101
Central Asian	79	41	0,519	0,206	1,46	0,397	0,301	27,2	39,9
LAM	12	6	0,5	0,03	0,5	0,0603	0,0151	1,36	2
Ural	7	2	0,286	0,01	1,06	0,0352	0,0106	0,96	1,4
Haarlem	6	3	0,5	0,015	0,54	0,0302	0,00814	0,74	1,1
T	8	3	0,375	0,015	0,5	0,0402	0,00754	0,68	1
K _{epi} = 1,2644 Суммарный GERI (без K _{epi}) = 1,106 ИПЭР/TERI региона (с учетом K _{epi}) = 1,3985									
Кемеровская область									
B0/W148	106	103	0,972	0,344	2	0,353	0,687	62,8	412
Central Asian	134	79	0,59	0,264	1,46	0,447	0,384	35,2	231
Ural	16	3	0,188	0,01	1,06	0,0533	0,0106	0,97	6,4
LAM	19	5	0,263	0,017	0,5	0,0633	0,00833	0,76	5
Haarlem	3	1	0,333	0,003	0,54	0,1	0,0018	0,16	1,1
T	21	1	0,048	0,003	0,5	0,0702	0,00167	0,15	1
K _{epi} = 1,6069 Суммарный GERI (без K _{epi}) = 1,0935 ИПЭР/TERI региона (с учетом K _{epi}) = 1,76131									
Красноярский край									
WB0/W148	197	190	0,964	0,504	2	0,522	1,01	85,8	760
Central Asian	97	34	0,351	0,09	1,46	0,257	0,132	11,2	99,3
Ural	19	6	0,316	0,016	1,06	0,0504	0,0169	1,44	12,7
LAM	35	8	0,229	0,021	0,5	0,0928	0,0106	0,9	8
Haarlem	9	3	0,333	0,008	0,54	0,0239	0,0043	0,37	3,2
S	2	2	1	0,005	0,51	0,0053	0,0271	0,23	2
L4	18	1	0,056	0,003	0,5	0,0477	0,00133	0,11	1
K _{epi} = 0,8756 Суммарный GERI (без K _{epi}) = 1,1754 ИПЭР/TERI региона (с учетом K _{epi}) = 1,0292									

эпидемиологической напряженности ($K_{\text{epi}} = 0,86$), а также демографическими и географическими особенностями региона – низкой плотностью населения и значительной территориальной удаленностью от основных транспортных и миграционных коридоров, что объективно ограничивает интенсивность передачи возбудителя.

Анализ популяционной значимости генотипов в формировании бремени МЛУ-туберкулеза

Для понимания роли отдельных генетических вариантов в формировании регионального бремени лекарственно-устойчивого туберкулеза был проведен анализ популяционной значимости генотипа (P_g), вычисляемый как вероятность обнаружения МЛУ-штамма конкретного генотипа в общей популяции изолятов. Анализ информации о распространенности генотипа с показателями ассоциированной с ней лекарственной устойчивости, позволяет объективно оценить вклад каждого генетического варианта в структуру заболеваемости.

В результате исследования была выявлена выраженная асимметрия вклада генетических семейств в формирование пула циркулирующих МЛУ-штаммов. Установлено, что основная нагрузка на систему здравоохранения во всех исследованных регионах формируется преимущественно двумя субтипами семейства L2 – Beijing B0/W148 и Beijing Central Asian.

Генотип Beijing B0/W148 является ключевым драйвером эпидемии лекарственно-устойчивого туберкулеза на изучаемых территориях. Согласно полученным данным, вероятность обнаружения МЛУ-штамма данного варианта варьировала от 0,265 в Республике Саха (Якутия) до 0,504 в Красноярском крае. Таким образом, можно утверждать, что в Красноярском крае ($P_g = 0,504$) каждый второй, а в Иркутской ($P_g = 0,382$) и Кемеровской ($P_g = 0,344$) областях каждый третий обнаруженный случай МЛУ туберкулеза ассоциирован с циркуляцией данного варианта.

Вклад генотипа Beijing Central Asian, несмотря на его широкое распространение в популяции возбудителя, в формировании бремени МЛУ ТБ носил вторичный характер. Значения показателя P_g колебались от минимальных 0,059 в Якутии до 0,264 в Кемеровской области. Для остальных генетических семейств, включая Ural, LAM и Haarlem, значения P_g во всех регионах находились на порядок ниже и варьировали в диапазоне от 0,003 до 0,03, что свидетельствует об их крайне ограниченном участии в формировании регионального бремени МЛУ туберкулеза.

Исключением являлась регионально специфическая ситуация в Республике Саха (Якутия), где генотип S обнаружил уровень популяционной значимости P_g , равный 0,094, что в полтора раза превышало вклад широко распространенного варианта Beijing Central Asian на данной территории.

В совокупности полученные данные указывают, что эпидемиологическая ситуация в регионах Сибири и Дальнего Востока определяется узким кругом эволюционно успешных штаммов, обладающих высоким

потенциалом распространения в условиях селективного давления антибактериальной терапии.

Анализ структуры и кратности эпидемиологического риска

Анализ структуры популяционного эпидемиологического риска показал, что во всех исследованных регионах основное бремя заболевания формируется за счет доминирования ограниченного числа генетических вариантов МБТ. При этом как относительный вклад отдельных генотипов в суммарный риск (W_g), так и коэффициент экспансии генетического семейства (K_{exp}) демонстрируют выраженную межрегиональную вариабельность, отражающую различия в структуре циркулирующих популяций возбудителя.

Наиболее выраженная концентрация эпидемиологического риска была зафиксирована в Красноярском крае. В данном регионе относительный вклад Beijing B0/W148 достиг максимального среди всех изученных территорий значения ($W_g = 85,8$ %). Одновременно для этого субтипа также был зарегистрирован исключительно высокий коэффициент экспансии ($K_{\text{exp}} = 760$), что указывает на выраженный разрыв в эпидемиологической значимости между доминирующим Beijing B0/W148 и остальной частью популяции МБТ. Такая структура свидетельствует о фактической монополизации эпидемического процесса одним высокоадаптированным генетическим вариантом.

В Кемеровской области наблюдалась наиболее высокая суммарная нагрузка, формируемая двумя ведущими драйверами эпидемии. Совокупный вклад Beijing B0/W148 ($W_g = 62,8$ %) и Beijing Central Asian ($W_g = 35,2$ %) составил 98,0 %, что является максимальным значением среди всех регионов. При этом коэффициент экспансии для Beijing B0/W148 ($K_{\text{exp}} = 412$) более чем вдвое превышал аналогичный показатель для Beijing Central Asian ($K_{\text{exp}} = 231$). Данная конфигурация свидетельствует о фактически полном вытеснении прочих генетических линий из структуры эпидемиологического риска и определяет ключевую роль двух высокорисковых субтипов в поддержании неблагоприятной эпидемической ситуации на территории региона.

В Иркутской области структура риска носила более сбалансированный характер. Относительный вклад лидирующего Beijing B0/W148 был минимальным среди всех территорий и составил $W_g = 69,1$ %, тогда как вклад варианта Beijing Central Asian оказался максимальным ($W_g = 27,2$ %). Коэффициент экспансии для Beijing B0/W148 ($K_{\text{exp}} = 101$) был существенно ниже, чем в других регионах, что указывает на более высокую эпидемиологическую гетерогенность и значимое участие нескольких генетических семейств в поддержании эпидемического процесса.

В Республике Саха (Якутия) структура эпидемиологического риска характеризовалась доминированием Beijing B0/W148 ($W_g = 79,1$ %), при меньшем вкладе Beijing Central Asian ($W_g = 12,8$ %). При этом наибольший коэффициент экспансии был зафиксирован для Beijing B0/W148 ($K_{\text{exp}} = 85$). Кроме этого, в данном регионе выявлена уникальная для всей выборки роль генотипа S,

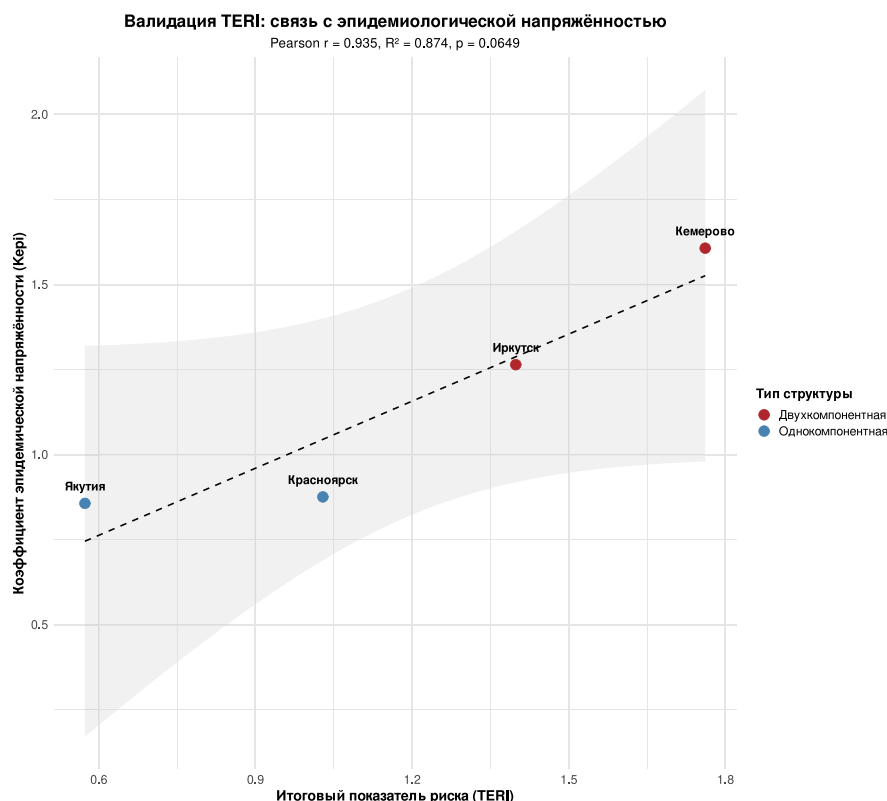


РИС. 3.

Валидация интегрального показателя эпидемиологического риска территорий (TERI) и его связь с интенсивностью эпидемического процесса. Линейная регрессия и корреляционный анализ (Pearson) между расчетными значениями TERI и коэффициентом эпидемиологической напряженности ($K_{\text{еп}}$). Цветовая кодировка разделяет регионы по типу структуры риска: синий цвет – однокомпонентная (моноцентрическая) экспансия, красный – двухкомпонентная (синергизм стратегий). Высокое значение коэффициента детерминации ($R^2 = 0,874$) подтверждает точность TERI как предиктора эпидемиологического неблагополучия, обусловленного генетической структурой популяции возбудителя.

FIG. 3.

Validation of the territorial epidemiological risk index (TERI) and its correlation with epidemic intensity. Linear regression and Pearson correlation analysis between calculated TERI values and the epidemic tension coefficient (K_{ep}). Color shading distinguishes regions by risk structure type: blue indicates one – component (monocentric) expansion, while red indicates two – component (strategy synergism) expansion. The high coefficient of determination ($R^2 = 0,874$) confirms the accuracy of TERI as a predictor of epidemiological instability driven by the pathogen population genetic structure.

для которого $K_{\text{exp}} = 7,7$. Несмотря на относительно невысокий вклад в общую структуру риска ($W_g = 7,2 \%$), данный генотип был классифицирован как высокорисковый вследствие значительного, почти восьмикратного превышения регионального фоновое уровня, что указывает на его потенциальную эпидемиологическую значимость в локальном масштабе.

Корреляционный анализ, взаимосвязи показателей ИПЭР / TERI и эпидемиологической напряженности в регионе ($K_{\text{еп}}$) обнаружил их высокую прогностическую согласованность ($r = 0,935$; $R^2 = 0,87$). Несмотря на то, что уровень значимости ($p = 0,065$) находится на границе формального порога из-за малого объема выборки ($n = 4$), исключительно высокое значение коэффициента детерминации (R^2) указывает на то, что именно структура популяции возбудителя является определяющим фактором регионального эпидемиологического неблагополучия (рис. 3). Таким образом, наблюдаемая параллельная экспансия нескольких агрессивных генотипов МБТ может быть

индикатором ухудшения эпидемиологической ситуации на исследуемой территории.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе предложен интегральный показатель эпидемиологического риска территории (ИПЭР / TERI), рассматриваемый как рабочий инструмент для количественной оценки вклада отдельных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* в формирование регионального бремени множественно лекарственно устойчивого туберкулеза.

Апробация ИПЭР в четырех регионах Сибири и Дальнего Востока выявила выраженную гетерогенность эпидемиологического риска. Было установлено, что кумулятивный вклад в структуру популяционного риска МЛУ туберкулеза формируется за счет ограниченного числа генетических вариантов, обладающих высоким адаптивным потенциалом. Во всех

исследованных регионах ключевыми драйверами эпидемического процесса являлись представители семейства L2, прежде всего субтипы Beijing B0/W148 и Beijing Central Asian.

Показано, что исследуемые территории распределяются по всему спектру шкалы риска TERI, что отражает выраженную качественную неоднородность эпидемической ситуации. В соответствии с установленными пороговыми значениями, определенными по квартилям распределения (Q_{25} , Q_{50} и Q_{75}), Республика Саха (Якутия) была отнесена к зоне низкого эпидемиологического риска, Красноярский край к зоне умеренного риска, Иркутская область к зоне высокого риска, тогда как Кемеровская область продемонстрировала экстремальные значения индекса, соответствующие зоне чрезвычайного эпидемиологического неблагополучия (рис. 2). Обнаруженное распределение регионов по шкале TERI указывает на существование качественно различных эпидемиологических режимов, определяемых не только уровнем заболеваемости, но и структурой и эволюционной динамикой популяции *M. tuberculosis*.

Сравнение регионов по значению индекса TERI выявило принципиальные различия в архитектуре эпидемиологического риска. В Кемеровской и Иркутской областях была выявлена двухкомпонентная модель экспансии возбудителя, согласующаяся с представлениями эволюционной теории о стратегиях «специалиста» и «генералиста» [24]. Согласно данной концепции, успешность популяции обеспечивается за счет разделения адаптивных стратегий между генотипами, что минимизирует уровень прямой внутривидовой конкуренции.

В рамках данной модели вариант Beijing B0/W148 реализует стратегию «специалиста», характеризующуюся высокоэффективной адаптацией к условиям жесткого селективного давления химиотерапии. Экстремальный уровень лекарственной устойчивости обеспечивает данному клону преимущество в условиях интенсивного применения противотуберкулезных препаратов и способствует его доминированию среди тяжелых, трудно поддающихся терапии форм заболевания. В то же время вариант Beijing Central Asian реализует стратегию «генералиста», основанную на высокой трансмиссивности, что обеспечивает ему широкое распространение в человеческой популяции вне зависимости от уровня лекарственного воздействия.

Использование различных эволюционных стратегий выживания («специалист» и «генералист») снижает вероятность прямой конкурентной борьбы между генотипами и обеспечивает их одновременную успешную циркуляцию. Такая комплементарность стратегий создает условия для длительного сосуществования штаммов, что, в свою очередь, способствует повышению интегрального уровня эпидемиологического риска территории.

Анализ относительного доминирования генотипов выявил характерную закономерность: снижение разрыва между ведущими генетическими вариантами

по значениям коэффициента экспансии (K_{exp}) отражает переход от однокомпонентной структуры риска к многокомпонентной и может служить маркером системного эпидемиологического неблагополучия.

Примером однокомпонентной системы со значительным селективным отрывом лидера служат Красноярский край и Республика Саха (Якутия). В этих регионах основное ядро популяции возбудителя сформировано за счет безусловного доминирования одного варианта, эпидемиологическая значимость которого (W_g) кратно превышает показатели остальных циркулирующих линий. В частности, в Красноярском крае структура риска на 85,8 % определяется субтипом Beijing B0/W148, в то время как вклад ближайшего конкурента (Beijing Central Asian) в 7,7 раза меньше ($W_g = 11,2$ %). Аналогичная пропорция наблюдается в Якутии, где на долю Beijing B0/W148 приходится 79,1 % совокупного риска, что в 6,2 раза превышает вклад линии Beijing Central Asian (12,8 %). Такая конфигурация, сочетающаяся с умеренной эпидемической напряженностью (K_{epi}), указывает на то, что основной вклад в формирование бремени МЛУ ТБ вносит один высокоадаптированный клон, в то время как остальные генетические варианты, несмотря на их присутствие в популяции, остаются на периферии эпидемического процесса.

На фоне двух описанных моделей, локальный феномен генотипа S в Якутии заслуживает особого внимания. При минимальном вкладе в общую структуру риска ($W_g = 7,17$ %) данный вариант демонстрирует высокий коэффициент экспансии ($K_{exp} = 7,7$), сопоставимый с показателями ведущих региональных драйверов. Это подтверждает гипотезу о том, что даже в относительно стабильных однокомпонентных системах сохраняются скрытые резервы для быстрой популяционной экспансии локальных штаммов при изменении внешних эпидемиологических или селективных условий.

Следует подчеркнуть, что в существующей системе эпидемиологического надзора мониторингу генетического разнообразия возбудителя до настоящего времени не уделяется должного внимания. В этих условиях стандартные противоэпидемические мероприятия неизбежно утрачивают эффективность, поскольку они ориентированы на подавление усредненных эпидемиологических проявлений без учета адаптационной гибкости и внутренней эволюционной динамики популяции возбудителя.

Резюмируя изложенное, можно заключить, что качественный состав и эволюционная динамика генотипов, циркулирующих на конкретной территории, оказывают существенное влияние на формирование эпидемиологической ситуации. Переход от однокомпонентной структуры эпидемиологического риска к синергизму нескольких эволюционных стратегий сопровождается системным ухудшением эпидемиологических показателей, поскольку одновременная реализация различных адаптивных механизмов приводит к формированию устойчивой самоподдерживающейся популяционной структуры возбудителя.

Таким образом, предложенный интегральный показатель эпидемиологического риска территории (ИПЭР / TERI) отвечает актуальным вызовам современной эпидемиологии туберкулеза и может быть использован в качестве практического инструмента для оценки эпидемиологической ситуации и принятия управленческих решений. Данный показатель применим как при расчетах на основе существующих программ ПЦР-мониторинга, так и в рамках геномного эпидемиологического надзора, что делает его универсальной платформой для интеграции молекулярно-генетических данных в систему государственного санитарно-эпидемиологического надзора за туберкулезом.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственной темы. № ЕГИСУ: 126020216227-3

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO. *Tuberculosis among populations at high risk and people in vulnerable situations: policy brief*. Geneva: World Health Organization; 2025. doi: 10.2471/B09350
2. WHO. *Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention — tuberculosis preventive treatment, second edition*. Geneva: World Health Organization; 2024.
3. Black A, MacCannell DR, Sibley TR, et al. An implementation science approach to evaluating pathogen whole genome sequencing in public health. *BMC Infect Dis*. 2021; 21: 722. doi: 10.1186/s12879-021-06398-8
4. Carter L, Yu MA, Sacks JA, et al. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential 2022–2032. *Bull World Health Organ*. 2022; 100(4): 239–239A. doi: 10.2471/BLT.22.288220
5. Акимкин В.Г. и др. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2022; 77(4): 254–260. [Akimkin VG, et al. COVID-19 in Russia: epidemiology and molecular genetic monitoring. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022; 77(4): 254–260. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn2121
6. Акимкин В.Г. и др. Биобезопасность и геномный эпидемиологический надзор. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2024; 23(5): 4–12. [Akimkin VG, et al. Biosafety and genomic epidemiological surveillance. *Epidemiology and Vaccinoprophylaxis*. 2024; 23(5): 4–12. (In Russ.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2024-23-5-4-12
7. Price V, Ngwira LG, Lewis JM, et al. A systematic review of economic evaluations of whole-genome sequencing for the surveillance of bacterial pathogens. *Microb Genom*. 2023; 9(2): mgen000947. doi: 10.1099/mgen.0.000947
8. Sundermann AJ, Rosa R, Harris PNA, et al. Pathogen genomics in healthcare: overcoming barriers to proactive surveillance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2025; 69: e01479-24. doi: 10.1128/aac.01479-24
9. Вязовая А.А. и др. Молекулярно-генетический мониторинг популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Мурманской области. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2022; 40(2): 21–27. [Vyazovaya AA, et al. Molecular-genetic monitoring of *Mycobacterium tuberculosis* population in Murmansk region. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2022; 40(2): 21–27. (In Russ.)]. doi: 10.17116/molgen20224002121
10. Vyazovaya A, Gerasimova A, Mudarisova R, Terenteva D, Solovieva N, Zhuravlev V, et al. Genetic Diversity and Primary Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype Strains in Northwestern Russia. *Microorganisms*. 2023; 11(2): 255. doi: 10.3390/microorganisms11020255
11. Акимкин В.Г. и др. Стратегия геномного эпидемиологического надзора. Проблемы и перспективы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2024; 101(2): 163–172. [Akimkin VG, et al. Genomic surveillance strategy: Problems and perspectives. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2024; 101(2): 163–172. (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-507
12. Nikolayevskyy V, Kranzer K, Niemann S, Drobniowski F. Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* for detection of recent transmission and tracing outbreaks: A systematic review. *Tuberculosis (Edinb)*. 2016; 98: 77–85. doi: 10.1016/j.tube.2016.02.009
13. Tiwari S, Dhakal T, Kim B-J, et al. Genomics in Epidemiology and Disease Surveillance: An Exploratory Analysis. *Life*. 2025; 15(12): 1848. doi: 10.3390/life15121848
14. Хромова П.А. и др. Влияние распространения генотипа *Beijing M. tuberculosis* и его субтипа B0/W148 на заболеваемость туберкулезом населения европейской и азиатской частей России. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 230–236. [Khromova PA, et al. Influence of the spread of the Beijing genotype of *M. tuberculosis* and its subtype B0/W148 on the incidence of tuberculosis in the population of the European and Asian Russia. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 230–236. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.25
15. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д. Риск в эпидемиологии: терминология, основные определения и систематизация понятий. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 16(6): 73–78. [Shugaeva SN, Savilov ED. Risk in epidemiology: terminology, main definitions and systematization of concepts. *Epidemiology and Vaccinoprophylaxis*. 2017; 16(6): 73–78. (In Russ.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-6-73-78
16. Синьков В.В., Огарков О.Б., Жданова С.Н., Савилов Е.Д. Интегральная оценка эпидемиологической опасности генетических линий *Mycobacterium tuberculosis* в системе геномного эпидемиологического надзора. *Acta Biomedica Scientifica*. 2025; 10(4): 244–254. [Sinkov VV, et al. Integral Assessment of the Epidemiological Risk of Genetic Lineages of *Mycobacterium tuberculosis* within the Genomic Epidemiological Surveillance System. *Acta Biomedica Scientifica*. 2025; 10(4): 244–254. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.24

17. Савилов Е.Д., Шугаева С.Н., Брико Н.И., Колесников С.И. Риск — базовая концепция эпидемиологии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2019; 74(1): 54-60. [Savilov ED, Shugaeva SN, Briko NI, Kolesnikov SI. Risk is a basic concept of epidemiology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019; 74(1): 54-60. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn1006
18. Жданова С.Н. и др. Изменения в молекулярно-генетической структуре *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутии) за 2009-2024 годы: распространение субтипа Beijing B0/W148. *Acta Biomedica Scientifica*. 2025; 10(2): 239-248. [Zhdanova SN, et. al. Changes in the molecular genetic structure of *Mycobacterium tuberculosis* in Republic Sakha (Yakutia) in 2009–2024: spread of Beijing B0/W148 subtype. *Acta Biomedica Scientifica*. 2025; 10(2): 239-248. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.24
19. Жданова С.Н. и др. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* из Красноярского края. *Acta Biomedica Scientifica*. 2025; 10(6): 188-198. [Zhdanova SN, et. al. Molecular genetic structure of *Mycobacterium tuberculosis* in Krasnoyarsk region. *Acta Biomedica Scientifica*. 2025; 10(6): 188-198. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.20
20. Жданова С.Н. и др. Применение молекулярно-генетических инструментов для оценки трансграничной передачи туберкулеза в Иркутской области. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022; 21(2): 59-65. [Zhdanova SN, et. al. Application of New Molecular Genetic Strategies for Transborder Transmission Analysis of Tuberculosis in Irkutsk Region. *Epidemiology and Vaccinoprophylaxis*. 2022; 21(2): 59-65. (In Russ.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-2-59-65
21. Жданова С.Н. и др. Циркуляция штаммов *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Central Asian Outbreak в Кемеровской области — Кузбассе в 2018-2022 годах. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024; 101(5): 628-640. [Zhdanova SN, et. al. Circulation of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Central Asian Outbreak strains in the Kemerovo Region — Kuzbass in 2018-2022. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2024; 101(5): 628-640. (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-571
22. Лебедева И.Б. и др. Генетическая структура и лекарственная устойчивость популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Кемеровской области — Кузбассе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023; 100(6): 428-441. [Lebedeva IB, et. al. Genetic structure and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* strains in the Kemerovo Region — Kuzbass. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2023; 100(6): 428-441. (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-449
23. Колесников С.И. и др. Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения Сибири (медико-демографическая и эпидемиологическая характеристика). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016; 71(6): 472-481. [Kolesnikov SI, et. al. Sanitary-epidemiological status of Siberian population (medico-demographical and epidemiological characteristics). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016; 71(6): 472-481. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn640
24. Gagneux S. Ecology and evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Rev Microbiol*. 2018; 16(4): 202–213. doi: 10.1038/nrmicro.2018.8

Сведения об авторах

Синьков Вячеслав Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций, Институт эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: vsinkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Жданова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций, Институт эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Савилов Евгений Дмитриевич – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций, Институт эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: savilov47@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

Огарков Олег Борисович – доктор медицинских наук, директор Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: obogarkov@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Information about the authors

Vlacheslav V. Sinkov – Cand. Sc. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of epidemiologically and socially significant infections, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: vsinkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Svetlana N. Zhdanova – Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher at the Laboratory of epidemiologically and socially significant infections, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Evgeny D. Savilov – Dr. Sc. (Med.), Chief Researcher at the Laboratory of epidemiologically and socially significant infections, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: savilov47@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

Oleg B. Ogarkov – Dr. Sc. (Med.), Director of the Institute of epidemiology and microbiology, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: obogarkov@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Формат А4 (60х84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 13.03.2026.
Подписано в печать 17.03.2026, дата выхода в свет 25.03.2026.
Печ. л. 34. Усл. печ. л. 67,5. Уч. изд. л. 33,50. Зак. №1403. Тир. 500.

Отпечатано в типографии ООО «Репроцентр+».
Адрес типографии: 664043, Иркутск, ул.Сергеева 3/1
Тел. +7 (3952) 540-940. E-mail: 540940a1@mail.ru

