ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9556 (Online)
16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Том 11
№ 2
2026

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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Том 11
№2
2026

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

Зам. главного редактора
Рычкова Л.В., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)
Сороковиков 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
Жовклая 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*), Белокриницкая 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 сф ере 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» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России) (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59А).
Журнал включён в Реферативный журнал и базу данных ВИНИТИ. 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

© ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 2026 г.
© Оригинал-макет РИО ИНЦХТ, 2026 г.

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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 11
№2
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*); Krivoshapkin 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*); Fotekova 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
Тел.: (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

© Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 2026 r.
© Compart perfomed by Publishing Department of ISCST, 2026 r.

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К № 2 (2026)

Рычкова
Любовь Владимировна

д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН

Уважаемые коллеги!

Век стремительного развития медицины и технологий, доступности огромного блока информации и возможности научного обмена обязывают современных ученных не просто находится в состоянии постоянной актуализации своих знаний, но и соответствия отечественным и зарубежным коллегам в плане собственных разработок и достижений. Журнал «Acta Biomedica Scientifica» всегда готов помочь начинающим специалистам, опытным исследователям и практикующим врачам не только не потеряться в этом бесконечном потоке, но и делиться своими собственными открытиями и достижениями со всем миром.

Очередной номер журнала, как и всегда, представляет Вашему вниманию ряд оригинальных исследований, обзоров литературы и клинических случаев по самым разным тематикам и направлениям.

Одним из самых массивных блоков этого номера стала Офтальмология. Коллективом авторов из Москвы (**Никитина А.А. и соавт.**) представлены результаты по применению технологии коррекции смешанного астигматизма на основе транспозиции рефракционных параметров в лентикулярной хирургии, которая показала себя эффективной и безопасной в раннем послеоперационном периоде при минимальном риске осложнений.

Еще одним коллективом из Санкт-Петербурга и Москвы (**Щемеров Н.В и соавт.**) представлено интересное исследование по оценке истинного распространения мицелия нитчатых грибков в строме роговицы при кератомикозе. Представленные в статье данные крайне важны при планировании объема лечения.

Теоретические знания малополезны без практического применения. Авторами из Иркутска (**Архипов Е.В. и соавт.**) представлен клинический случай хронического эндофтальмита после факоэмульсификации катаракты. В ходе лечения было установлено, что при рецидивирующем хроническом послеоперационном эндофтальмите наиболее эффективной тактикой является проведение витрэктомии с удалением комплекса «ИОЛ–капсульный мешок». Вторичная имплантация заднекамерной ИОЛ с интрасклеральной фиксацией по методу Ямане является эффективным способом коррекции афакии.

Кардиологические патологии уже не первый год занимают одно из лидирующих позиций во всем мире. По данной тематике в журнале представлено несколько исследований. Например, авторы из г. Кемерово (**Долматова С.Е. и соавт.**) изучали церамидный профиль в подкожной, эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани (ЖТ) у пациентов с ишемической болезнью сердца с учетом половозрастных особенностей, что чрезвычайно важно при оценке риска сердечно-сосудистых осложнений. Полученные данные могут способствовать разработке новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию церамидного профиля ЖТ для снижения сердечно-сосудистого риска.

К сожалению, перебои в работе сердца не обходят стороной и самых маленьких пациентов. Коллективом авторов из Москвы (**Полякова Е.Б. и соавт.**) изучался вопрос течения тяжелых аффективно-респираторных приступов с длительными асистолиями у детей после имплантации электрокардиостимулятора. После имплантации ЭКС у 100 % детей отмечалось

полное исчезновение тяжелых аффективно-респираторных приступов с длительными асистолиями, а также купирование синкопальных состояний у 90 % детей.

Одна из наших постоянных рубрик – Акушерство и гинекология – представлена двумя работами. Авторы из г. Саранска, Иваново и Москвы (**Лапштаева А.В. и соавт.**) описали иммунологический «ландшафт» индуцированной беременности: цитокиновую сеть как предиктор исходов вспомогательных репродуктивных технологий и мишень для персонализированной терапии. Авторами собран и проанализирован массивный блок информации о балансе цитокинов, которому принадлежит ключевая роль в имплантации и поддержании беременности, и нарушения которого выступают важным фактором риска неудач при применении вспомогательных репродуктивных технологий.

Еще один не менее интересный обзор представлен авторами из Иркутска (**Тугаринова Н.Н и соавт.**) о потенциальном применении коллагена в гинекологической практике. Всесторонний анализ современных научных данных о гидролизованном коллагене в медицине показал его перспективность применения как многоцелевого терапевтического агента для комплексного улучшения качества жизни женщин в пери- и постменопаузе.

Не менее интересными, по нашему мнению, являются статьи, представленные в разделе Микробиология и вирусология двумя коллективами авторов из Иркутска и Новосибирска: **Бельковой Н.Л. и соавт.** – Новые и редкие патогены: идентификация штамма *Pseudoxanthomonas kaohsiungensis*, и **Волосниковой Е.А. и соавт**. – Разработка мукозального адъюванта на основе мутантного иммуноглобулин-связывающего домена белка А *Staphylococcus aureus.*

Это далеко не весь перечень наполнения журнала. Также, хотелось бы отметить статьи по онкологии, генетике, хирургии, психиатрии, патофизиологии и др. Каждая из них несет в себе новые знания и является элементом, необходимым для понимания сложных физиологических процессов. Как и всегда, надеемся, что новый выпуск журнала станет для кого-то отправной точкой в своих собственных новых исследованиях!

Для цитирования: Рычкова Л.В. Предисловие заместителя главного редактора к № 2 (2026). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.1

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 2, 2026

Lyubov V. Rychkova

Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS

Dear colleagues!

The age of rapid advances in medicine and technology, the availability of vast amounts of information, and the potential for scientific exchange require modern scientists not only continually update their knowledge but also to keep pace with their domestic and international colleagues in terms of their own inventions and achievements. The journal "Acta Biomedica Scientifica" is always ready to help budding specialists, experienced researchers, and practicing physicians not only avoid getting lost in this endless stream, but also share their own findings and achievements with the world.

The latest issue of the journal, as always, presents to your attention a number of original studies, literature reviews, and clinical cases on a wide variety of topics and areas.

One of the most massive blocks of this issue was Ophthalmology. A team of authors from Moscow (**Nikitina A.A. et al.**) presented the results of the application of a technology for the correction of mixed astigmatism based on refractive parameter transposition in lenticular surgery, which has proven to be effective and safe in the early postoperative period with a minimal risk of complications.

Another team of authors from St. Petersburg and Moscow (**Shchemerov N.V. et al.**) presented an interesting study on assessing the true extent of mycelial fungal spread within the corneal stroma in keratomycosis. The data presented in the article are extremely important for planning the scope of treatment.

Theoretical knowledge is of little use without practical application. The authors from Irkutsk (**Arkhipov E.V. et al.**) presented a clinical case of chronic endophthalmitis after cataract phacoemulsification. During the treatment, it was established that in recurrent chronic postoperative endophthalmitis, the most effective strategy is pars plana vitrectomy with removal of the "IOL–capsular bag" complex. Secondary posterior chamber IOL implantation using the Yamane intrascleral fixation technique is an effective method for aphakia correction.

Cardiological pathologies have been among the leading diseases worldwide for several years now. The journal presents several studies on this topic. For example, authors from Kemerovo (**Dolmatova S.E. et al.**) studied the ceramide profile in subcutaneous, epicardial and perivascular adipose tissue (AT) in patients with coronary heart disease, considering age and gender characteristics, which is extremely important when assessing the risk of cardiovascular complications. The obtained data may facilitate the development of new therapeutic strategies aimed at modulating the ceramide profile of AT to reduce cardiovascular risk.

Unfortunately, cardiac arrhythmia affects even the youngest patients. A team of authors from Moscow (**Polyakova E.B. et al.**) studied the course of severe breath-holding spells with prolonged asystoles in children after permanent pacemaker implantation. After implantation of the pacemaker, 100 % of children experienced a complete disappearance of severe affective-respiratory attacks with prolonged asystoles, as well as relief of syncopal conditions in 90 % of children.

One of our regular sections, Obstetrics and Gynecology, is represented by two works. Authors from Saransk, Ivanovo and Moscow (**Lapshtaeva A.V. et al.**) described the immunological "landscape" of induced pregnancy: cytokine network as predictor of assisted reproductive technology outcomes and target for personalized therapy. The authors collected and analyzed a massive block of information on the cytokine balance, which plays a key role in implantation

and maintenance of pregnancy, and whose disturbances are an important risk factor for failure in the use of assisted reproductive technologies.

Another equally interesting review was presented by authors from Irkutsk (**Tugarinova N.N. et al.**) on the potential use of collagen in gynecological practice. A comprehensive analysis of modern scientific data on hydrolyzed collagen in medicine has shown its potential for use as a multi-purpose therapeutic agent for comprehensively improving the quality of life of peri- and postmenopausal women.

No less interesting, in our opinion, are the articles presented in the Microbiology and Virology section by two teams of authors from Irkutsk and Novosibirsk: **Belkova N.L. et al.** – New and rare pathogens: identification of a *Pseudoxanthomonas kaohsiungensis*, and ***Volosnikova E.A. et al.*** – Development of mucosal adjuvant based on a mutant immunoglobulin binding domain of protein a from *Staphylococcus aureus*.

This is far from a complete list of the journal's contents. Also, we would like to highlight articles on oncology, genetics, surgery, psychiatry, pathophysiology, etc. Each of them carries new knowledge and is an element necessary for understanding complex physiological processes. As always, we hope that the new issue of the journal will become a starting point for someone in their own new research!

For citation: Rychkova L.V. Deputy editor-in-chief's preface to Issue 2, 2026. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.1

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Предисловие заместителя главного редактора к № 2 (2026). *Рычкова Л.В.* 5

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Иммунологический «ландшафт» индуцированной беременности: цитокиновая сеть как предиктор исходов вспомогательных репродуктивных технологий и мишень для персонализированной терапии. *Лапштаева А.В., Сычев И.В., Вирясова А.А., Мармулева В.С., Сычев Д.А.* 12

Коллаген: обзор литературных источников и потенциального применения в гинекологической практике. *Тугаринова Н.Н. Лещенко О.Я.* 24

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА

Анализ полиморфизмов 3'-UTR гена *LEP* у подростков. *Немчинова Н.В., Баирова Т.А., Ершова О.А., Самбялова А.Ю., Клименко Е.С., Беляева Е.В., Рычкова Л.В.* 35

Ассоциация полиморфных вариантов генов *COL1A1* и *MMP-9* с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы I типа. *Теплякова О.В., Дмитренко Д.В., Чайкин Д.А., Чайкин А.А., Тимечко Е.Е., Васильева А.А., Лукьянова Н.А., Наджафова Л.Э.* 44

КАРДИОЛОГИЯ

Течение тяжелых аффективно-респираторных пароксизмов с длительными асистолиями у детей после имплантации постоянного электрокардиостимулятора. Собственные результаты и анализ литературных данных. *Полякова Е.Б., Трофимова Т. А., Соловьев В.М., Гарипов Р.Ш., Галкина Е.В.* 53

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Туннельные синдромы срединного нерва: современные подходы к диагностике и терапии. *Кадочников Е.И., Стефаниди А.В., Костина У.С., Шпрах В.В.* 63

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

Молекулярные механизмы персистенции адгезивно-инвазивных *Escherichia coli* в организме хозяина. *Побегуц О.В., Авшалумов А.С., Михайлычева М.В., Горбачев А.Ю.* 72

Новые и редкие патогены: идентификация штамма *Pseudoxanthomonas kaohsiungensis. Белькова Н.Л., Немченко У.М., Сухорева М.В., Смурова Н.Е., Зугеева Р.Е., Клименко Е.С., Григорова Е.В., Ситникова К.О.* 87

CONTENTS

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

Deputy editor-in-chief's preface to issue 2, 2026. *Rychkova L.V.* 5

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

Immunological landscape of induced pregnancy: cytokine network as predictor of assisted reproductive technology outcomes and target for personalized therapy. *Lapshtaeva A.V., Sychev I.V., Viryasova A.A., Marmyleva V.S., Sychev D.A.* 12

Collagen: a review of literature and potential applications in gynecological practice. *Tugarinova N.N., Leshchenko O.Ya.* 24

GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

Analysis of 3'-UTR polymorphisms of the *LEP* gene in adolescents. *Nemchinova N.V., Bairova T.A., Ershova O.A., Sambyalova A.Yu., Klimenko E.S., Belyaeva E.V., Rychkova L.V.* 35

Association of *COL1A1, MMR-9* genes polymorphisms with gastroesophageal reflux disease and hiatal hernia type I. *Teplyakova O.V., Dmitrenko D.V., Chaykin D.A., Chaykin A.A., Timechko E.E., Vasilieva A.A., Lukyanova N.A., Nadzhafova L.E.* 44

CARDIOLOGY

The course of severe breath-holding spells with prolonged asystoles in children after permanent pacemaker implantation: own results and literature review. *Polyakova E.B., Trofimova T.A., Solovyov V.M., Garipov R.Sh., Galkina E.V.* 53

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Median nerve entrapment syndromes: current approaches to diagnosis and therapy. *Kadochnikov E.I., Stefanidi A.V., Kostina U.S., Sprakh V.V.* 63

MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

Molecular mechanisms of persistence of adherent-invasive *Escherichia coli* in the host organism. *Pobeguts O.V., Avshalumov A.S., Mikhailycheva M.V., Gorbachev A.Yu.* 72

New and rare pathogens: identification of a *Pseudoxanthomonas kaohsiungensis***.** *Belkova N.L., Nemchenko U.M., Sukhoreva M.V., Smurova N.E., Zugeeva R.E., Klimenko E.S., Grigorova E.V., Sitnikova K.O.* 87

Разработка мукозального адъюванта на основе мутантного иммуноглобулин-связывающего домена белка А *Staphylococcus aureus. Волосникова Е.А., Есина Т.И., Волкова Н.В., Гайворонский С.И., Гогина Я.С., Рар А.А., Шимина Г.Г., Даниленко Е.Д., Щербаков Д.Н* 98

Development of mucosal adjuvant based on a mutant immunoglobulin binding domain of protein A from *Staphylococcus aureus. Volosnikova E.A., Esina T.I., Volkova N.V., Gayvoronskiy S.I., Gogina Ya.S., Rar A.A., Shimina G.G., Danilenko E.D., Shcherbakov D.N.*

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

Влияние N,N-диметилимиддикарбоимида диамида (метформина гидгохлорида) на остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток эпикардиальной жировой ткани. *Слесарева Т.А., Горбатовская Е.Е., Дылева Ю.А., Долматова С.Е., Фанаскова Е.В., Двадцатов И.В., Гусев С.М., Груздева О.В* 108

Effect of N,N-dimethylimidedicarboimide diamide (metformin hydrochloride) on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells of epicardial adipose tissue. *Slesareva T.A., Gorbatovskaya E.E., Dyleva Yu.A., Dolmatova S.E., Fanaskova E.V., Dvadtsatyov I.V., Gusev S.M., Gruzdeva O.V.*

Некоторые показатели врожденного звена иммунной системы у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 и их роль в развитии коагулопатии. *Гайдукова Т.В., Бурдиенко Т.О., Фефелова Е.В., Терешков П.П., Лукьянов С.А., Цыбиков Н.Н.* 118

Indicators of the innate immune system in patients with severe COVID-19 and their role in the development of coagulopathy. *Gaydukova T.V., Burdienko T.O., Fefelova E.V., Tereshkov P.P., Lukyanov S.A., Tsybikov N.N.*

Fatty acids composition of blood leucocytes mitochondrial membranes in mild and moderate asthma. *Kondratyeva E.V., Kolesnikov S.I., Vitkina T.I.* 129

Состав жирных кислот мембран митохондрий лейкоцитов крови при бронхиальной астме легкой и средней степени тяжести. *Кондратьева Е.В., Колесников С.И., Виткина Т.И.*

ОНКОЛОГИЯ

ONCOLOGY

Экспрессионные маркеры гематогенного метастазирования HER2-негативного рака молочной железы под действием таксан-содержащих схем неоадъювантной химиотерапии. *Ибрагимова М.К., Кравцова Е.А., Цыганов М.М., Шагабудинова А.К., Гаптулбарова К.А., Вострикова М.А., Гарбуков Е.Ю., Литвяков Н.В.* 137

Gene expression markers predicting hematogenous metastasis for HER2-negative breast cancer treatment with taxane-containing neoadjuvant chemotherapy. *Ibragimova M.K., Kravtsova E.A., Tsyganov M.M., Shagabudinova A.K., Gaptulbarova K.A., Vostrikova M.A., Garbukov E.Yu., Litviakov N.V.*

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

OPHTHALMOLOGY

Клинический случай хронического эндофтальмита после факоэмульсификации катаракты: от диагностики к лечению. *Архипов Е.В., Кузьмин С.В., Зайка В.А., Розанова О.И.* 150

Chronic postoperative endophthalmitis after phacoemulsification: a case-based review of diagnosis and treatment. *Arkhipov E.V., Kuzmin S.V., Zaika V.A., Rozanova O.I.*

Метаболомика: история развития, методы, современные тенденции использования в практической медицине. *Почтаренко Т.В., Даренская М.А., Зайка В.А., Юрьева Т.Н., Колесников С.И., Семенова Н.В., Колесникова Л.И.* 160

Metabolomics: history of development, methods, and current trends in practical medicine. *Pochtarenko T.V., Darenskaya M.A., Zaika V.A., Yuryeva T.N., Kolesnikov S.I., Semenova N.V.[1], Kolesnikova L.I.*

Первые клинико-функциональные результаты коррекции смешанного астигматизма с фемтосекундной лентикулярной технологией. *Никитина А.Е., Костенев С.В., Макаров Р.А., Садрутдинов Р.Ш., Муртазалиева П.К.* 174

The first clinical and functional results of mixed astigmatism correction with femtosecond lenticular technology. *Nikitina A.E., Kostenev S.V., Makarov R.A., Sadrutdinov R.Sh., Murtazalieva P.K.*

Экспериментальная оценка распространения мицелия нитчатых грибков в строме роговицы при кератомикозе. *Бойко Э.В., Васильева Н.В., Трунин Е.М.,*

Evaluation of mycelium extent within the corneal stroma in keratomycosis: experimental study. *Boyko E.V., Vasilyeva N.V., Trunin E.M., Shchemerov N.V., Tatarkin V.V.,*

Щемеров Н.В., Татаркин В.В., Босак И.А., Пресняков Е.В., Сорочану И., Сидина А.С., Жумабек Д.Е., Томазова В.С., Деев Р.В. 187

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

Cortico-striatal networks and cognitive deficit structure in endogenous disorders with catatonic symptomatology: a factor-analytic study of neuropsychological profiles. *Ignateva S.I.* 196

Взаимосвязь системы гемостаза и клинического состояния пациентов с шизофренией: опыт применения метода «Фибринодинамика». *Карпова Н.С., Шишковская Т.И., Столяров С.А., Олейчик И.В., Клюшник Т.П.* 206

Тип личности Д и психофизиологическая реактивность в условиях стресс-тестирования. *Сумин А.Н., Загорская Н.Н., Щеглова А.В., Прокашко И.Ю.* 219

ТРАВМАТОЛОГИЯ

Факторы риска формирования ложного сустава плечевой кости (ретроспективное исследование). *Хорак К.И., Коган П.Г., Парфеев Д.Г., Рустамов Р.Ш.у., Кроляк Д.И., Морозов А.М., Пискарева М.Е.* 232

ХИРУРГИЯ

Влияние сохранения фасции скарпа при абдоминопластике на ближайшие и отдаленные послеоперационные результаты. *Фоломеева Л.И., Пахомова Р.А., Петрушко С.И., Харонова М.В., Емшанова К.В., Борисова Е.Р., Капитулова В.Д.* 241

Диагностические особенности грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: ретроспективное когортное исследование. *Бабажонов А.Б., Хайитов И.Б., Югай Д.И.* 249

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ

Клинико-фармакологические аспекты тромболитической терапии ишемических инсультов. *Коробейников И.В., Верлан Н.В., Шпрах В.В., Рожкова Н.Ю., Пещерова С.М.* 257

СПИСОК ОПЕЧАТОК

ERRATUM: 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.org/10.29413/ABS.2026-11.1.2 269 268

Bosak I.A., Presnyakov E.V., Sorochanu I., Sidina A.S., Zhumabek D.E., Tomazova V.S., Deev R.V.

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

Кортико-стриарная система и структура когнитивного дефицита при эндогенных расстройствах с кататонической симптоматикой: факторно-аналитическое исследование нейропсихологических профилей. *Игнатьева С.И.*

The link between the hemostasis system and schizophrenia patients clinical status: an experience of the Fibrinodynamics method administration. *Karpova N.S., Shishkovskaia T.I., Stolyarov S.A., Oleichik I.V., Klyushnik T.P.*

Type D personality and psychophysiological reactivity during stress-testing. *Sumin A.N., Zagorskaya N.N., Shcheglova A.V., Prokashko I.Y.*

TRAUMATOLOGY

Risk factors for the formation of a humerus false joint (retrospective study). *Horak K.I., Kogan P.G., Parfeev D.G., Rustamov R.Sh.u., Krolyak D.I., Morozov A.M., Piskareva M.E.*

SURGERY

The effect of scarp fascia preservation during abdominoplasty on immediate and long-term postoperative outcomes. *Folomeeva L.I., Pakhomova R.A., Petrushko S.I., Kharonova M.V., Emshanova K.V., Borisova E.R., Kapitulova V.D.*

Diagnostic features of hiatal hernia: a retrospective cohort study. *Babajonov A.B., Khayitov I.B., Yugay D.I.*

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

Clinical and pharmacological aspects of thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Korobeinikov I.V., Verlan N.V., Shprakh V.V., Rozhkova N. Yu., Peshcherova S.M.*

ERRATUM

ERRATUM: 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

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ «ЛАНДШАФТ» ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ: ЦИТОКИНОВАЯ СЕТЬ КАК ПРЕДИКТОР ИСХОДОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И МИШЕНЬ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Лапштаева А.В.[1], Сычев И.В.[2], Вирясова А.А.[1], Мармулева В.С.[3], Сычев Д.А.[2, 4]

[1] ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский Государственный Университет им. Н.П. Огарёва» (430005, Республика Мордовия, г Саранск, ул. Большевистская, д. 68, Россия)
[2] ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (119435, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2, Россия)
[3] ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (153012, Ивановская область, г. Иваново, Шереметевский проспект, д. 8, Россия)
[4] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1, Россия)

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Несмотря на постоянное совершенствование проводимых программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), показатели успешной имплантации эмбриона и наступления клинической беременности сильно варьируют, а частота ранних потерь беременности остается значительной. Ключевая роль в имплантации и поддержании беременности принадлежит балансу цитокинов, нарушения которого выступают важным фактором риска неудач ВРТ.*

Цель работы. *Систематизировать современные представления о роли цитокиновой сети в наступлении и поддержании индуцированной беременности и оценить клиническую значимость цитокинового профиля как инструмента для прогнозирования и потенциальной коррекции репродуктивных неудач. Материалом для анализа послужили публикации, индексированные в международных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed и в отечественной базе данных РИНЦ, глубина поиска составила 5 лет (2020–2025 г.).*

Основные положения. *Цитокиновая сеть — фундаментальный регулятор имплантации и поддержания индуцированной беременности. Дисбаланс в сторону провоспалительных (Th1) цитокинов, таких как TNF-α, IFN-γ, IL-1β, может являться наиболее значимым фактором неудач имплантации, ранних потерь беременности и осложнений беременности после процедуры ВРТ. Напротив, адекватный уровень противовоспалительных и иммунорегуляторных (Th2/Treg) цитокинов IL-10, TGF-β, IL-35, и адекватная активность Treg создают оптимальную среду для имплантации и развития эмбриона и коррелируют с благоприятными исходами. Персонализированный подход, основанный на выявлении цитокинового дисбаланса и его таргетной коррекции, включая иммуномодуляцию, применение факторов роста, внутриматочное введение Treg, представляет собой перспективную стратегию для повышения эффективности ВРТ и снижения частоты репродуктивных неудач.*

Заключение. *Результаты проанализированных исследований вносят существенный вклад в репродуктивную иммунологию, предлагая научно обоснованные подходы к повышению эффективности ВРТ и снижению частоты репродуктивных неудач через призму управления иммунным «ландшафтом» индуцированной беременности.*

Ключевые слова: *цитокины, интерлейкины, факторы роста, имплантация, материнско-фетальная толерантность, индуцированная беременность, экстракорпоральное оплодотворение, неудачи имплантации, бесплодие*

Автор, ответственный за переписку:
Лапштаева Анна Васильевна,
e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru

Статья поступила: 10.11.2025
Статья принята: 26.03.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Лапштаева А.В., Сычев И.В., Вирясова А.А., Мармулева В.С., Сычев Д.А. Иммунологический «ландшафт» индуцированной беременности: цитокиновая сеть как предиктор исходов вспомогательных репродуктивных технологий и мишень для персонализированной терапии. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 12-23. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.2

IMMUNOLOGICAL LANDSCAPE OF INDUCED PREGNANCY: CYTOKINE NETWORK AS PREDICTOR OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY OUTCOMES AND TARGET FOR PERSONALIZED THERAPY

Lapshtaeva A.V.[1],
Sychev I.V.[2],
Viryasova A.A.[1],
Marmyleva V.S.[3],
Sychev D.A.[2, 4]

[1] National Research Mordovia State University (Bolshevistskaya St., 68, Saransk 430005, Russian Federation)
[2] Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B. V. Petrovsky (Abrikosovsky Lane, 2, Moscow 1194352, Russian Federation)
[3] Ivanovo State Medical University (Sheremetevsky Prospekt, 8, Ivanovo 1530128, Russian Federation)
[4] Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Barrikadnaya Street, 2/1, Building 1, Moscow 125993, Russian Federation)

Corresponding author:
Anna V. Lapshtaeva,
e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru

RESUME

Despite the continuous improvement of ongoing assisted reproductive technologies (ART programs), the rates of successful embryo implantation and clinical pregnancy vary greatly, and the frequency of early pregnancy losses remains significant. A key role in implantation and maintenance of pregnancy belongs to the balance of cytokines, disorders of which are an important risk factor for the failure of ART.

***The aim of the work** is to systematize modern ideas about the role of the cytokine network in the onset and maintenance of induced pregnancy and to assess the clinical significance of the cytokine profile as a tool for predicting and potentially correcting reproductive failures. The material for the analysis was publications indexed in the international databases as Web of Science, Scopus, PubMed and domestic database as RSCI, the search depth was 5 years (2020–2025).*

***Main provisions.** The cytokine network is a fundamental regulator of implantation and maintenance of induced pregnancy. The imbalance towards proinflammatory (Th1) cytokines such as TNF- α, IFN- γ, IL-1 β may be the most significant factor in implantation failures, early pregnancy losses, and pregnancy complications after ART. In contrast, adequate levels of anti-inflammatory and immunoregulatory (Th2/Treg) cytokines IL-10, TGF- β, IL-35, and adequate Treg activity create an optimal environment for embryo implantation and development, and correlate with favorable outcomes. A personalized approach based on the detection of cytokine imbalance and its targeted correction, including immunomodulation, the use of growth factors, intrauterine administration of Treg, represents a promising strategy to increase the effectiveness of ART and reduce the frequency of reproductive failures.*

***Conclusion.** The results of the analyzed studies make a significant contribution to reproductive immunology, offering scientifically based approaches to improve the effectiveness of ART and reduce the frequency of reproductive failures through the prism of managing the immune landscape of induced pregnancy.*

***Keywords:** cytokines, interleukins, growth factors, implantation, maternal-fetal tolerance, induced pregnancy, in vitro fertilization, implantation failures, infertility*

Received: 10.11.2025
Accepted: 26.03.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Lapshtaeva A.V., Sychev I.V., Viryasova A.A., Marmyleva V.S., Sychev D.A. Immunological landscape of induced pregnancy: cytokine network as predictor of assisted reproductive technology outcomes and target for personalized therapy. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 12-23. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.2

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии;
СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников;
СПКЯ – синдром поликистозных яичников;
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение;
CCL2 – CC-мотив хемокинового лиганда 2;
CXCL10 – интерферон-γ-индуцируемый белок-10;
ERα/ERβ – рецептор эстрогена α/β;
FOXP3^{+} – положительный маркер для регуляторных Т-клеток;
GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор;
GPER – эстрогеновый рецептор, сопряженный с G-белком;
IFN-γ – интерферон-γ;
IL – интерлейкин;
IL-1R1/IL-1R2 – рецептор интерлейкина-1 типа 1/2;
IL-1Ra – рецепторный антагонист интерлейкина-1;
M-CSF – макрофагальный колониестимулирующий фактор;
NK-клетки – натуральные киллеры;
NLRP3 – криопирин;
TGF-β – трансформирующий фактор роста-β;
Th1 – Т-хелпер 1 типа;
Th2 – Т-хелпер 2 типа;
Th17 – Т-хелпер 17 типа;
TNF-α – фактор некроза опухоли-α;
Treg – регуляторные Т-лимфоциты;
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

ВВЕДЕНИЕ

Гестационный процесс сопряжен со значительной гормонально-обусловленной трансформацией иммунного статуса материнского организма. Данная перестройка направлена на формирование оптимальных условий для развития полуаллогенного плодного яйца при одновременном сохранении эффективной защиты от патогенных микроорганизмов. Инициация иммунологического распознавания беременности запускает каскад системных и локальных адаптационных изменений в работе иммунитета, кульминацией которых становится формирование феномена материнско-фетальной толерантности [1-4].

Существенные изменения пропорций и функционального состояния эндометриальных эффекторов в синхронизации с гормональными сдвигами, являются неотъемлемой частью подготовки эндометрия к имплантации эмбриона [5-7]. Биологическая функция цитокинов при имплантации эмбриона включает координацию реципрокного взаимодействия бластоцисты и слизистой оболочки матки. Указанные сигнальные молекулы регулируют инвазивную и митотическую активность трофобластных клеток, являясь центральными регуляторами плацентации [3]. Наряду с этим, профиль экспрессии цитокинов, регистрируемый как на системном уровне, так и в локальной маточно-плацентарной области, является ключевым фактором, детерминирующим способность эмбриона к избеганию иммунного отторжения материнским организмом.

Достижения в области ВРТ, включая ЭКО и контролируемую овариальную стимуляцию, предоставили возможность преодолеть бесплодие. Однако, согласно современным данным, успешность этих методов остается ограниченной, а риски некоторых акушерских осложнений, таких как неудачи имплантации, ранние потери беременности, преэклампсия, выше по сравнению с естественным зачатием. Ключевым фактором, определяющим успех любой беременности, является сложное взаимодействие между развивающимся эмбрионом и материнской иммунной системой, которое должно сместиться от иммунного ответа к состоянию избирательной толерантности [1-3]. Цитокины, представляющие собой небольшие сигнальные белки, секретируемые иммунными (Т-лимфоциты, макрофаги, NK-клетки) и неиммунными (эндометрий, трофобласт) клетками, являются одними из ключевых регуляторов данного процесса. Доказано, что цитокины контролируют процессы имплантации (рецептивность эндометрия, аппозиция, адгезия и инвазия бластоцисты), плацентации (ангиогенез, инвазия трофобласта, ремоделирование спиральных артерий), иммунной толерантности (подавление материнских иммунных реакций, направленных против плода, при сохранении защиты от патогенов) [1-3]. При проведении циклов ВРТ, уровни различных цитокинов, хемокинов и иммунных факторов претерпевают динамические колебания, обусловленные гормональным влиянием на рецепторы иммунных клеток [1].

Процедуры ВРТ, включая стимуляцию суперовуляции яичников, манипуляции с гаметами и эмбрионами, а также перенос эмбрионов в среду, потенциально отличающуюся от естественной по гормональному и иммунному профилю, могут существенно влиять на тонко сбалансированную цитокиновую сеть эндометрия, а также оказывать системное действие [1, 3, 6]. Гормональные колебания, особенно высокие уровни эстрадиола, характерные для стимулированных циклов, непосредственно модулируют экспрессию цитокинов и хемокинов как стромальными, так и иммунными клетками эндометрия, нарушая естественную синхронизацию, необходимую для рецептивности эндометрия, так называемого «имплантационного окна» и последующей плацентации. Особое значение приобретает баланс между цитокинами провоспалительного (преимущественно Th1-типа – IFN-γ, TNF-α, и Th17-типа - IL-17) и противовоспалительного (Th2-типа – IL-4, IL-10, и Treg-ассоциированными – TGF-β, IL-35) типов. Успешная беременность ассоциирована со сдвигом в сторону Th2-ответа, в то время как нарушение этого баланса в сторону Th1-ответа часто наблюдается при неудачных имплантациях и ранних потерях беременности, особенно в контексте ВРТ [1, 5] и осложнений беременности [1, 2, 5]. Предполагается, что стимуляция яичников может по-разному

влиять на цитокиновый профиль эндометрия и периферической крови и может объяснять различия в исходах между циклами со свежими и криоконсервированными эмбрионами [5, 7]. На сегодняшний день, исследование профиля цитокинов в сыворотке крови, фолликулярной жидкости или среде культивирования эмбрионов рассматривается как потенциальный прогностический маркер успешности имплантации и течения беременности после ВРТ.

Несмотря на растущее понимание роли цитокинов в репродуктивных процессах, специфика их регуляции, динамики и паттернов экспрессии именно в контексте индуцированной беременности изучены недостаточно [2, 3, 6, 7]. Так, остаются неясными вопросы о том, как различные протоколы стимуляции влияют на локальный и системный цитокиновый профиль, можно ли использовать цитокины в качестве прогностических биомаркеров исходов ВРТ и риска развития осложнений беременности, а также открывает ли понимание этих механизмов пути для новых иммуномодулирующих стратегий. Несмотря на значительное число проведенных исследований по данной проблеме, отсутствие систематизации результатов ранее проведенных исследований послужило основанием для данной работы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизировать современные представления о роли цитокиновой сети в наступлении и поддержании индуцированной беременности и оценить клиническую значимость цитокинового профиля как инструмента для прогнозирования и предупреждения репродуктивных неудач.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для анализа послужили источники научной литературы, индексированные в международных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed и в отечественной базе данных РИНЦ. Отбор источников осуществлялся с использованием ключевых слов и их сочетаний на русском и английском языках: «цитокины» (“cytokines”), «индуцированная беременность» (“induced pregnancy”), «экстракорпоральное оплодотворение» (“*in vitro* fertilization”). Глубина поиска составила 5 лет (2020–2025 гг.). При отборе отечественных источников информации преимущество отдавалось результатам исследований, представленным в журналах, входящих в ядро РИНЦ. При отборе зарубежных публикаций предпочтение отдавалось журналам, индексируемым в Web of Science и Scopus. Библиографический поиск по ключевому словосочетанию «цитокины + индуцированная беременность» выявил 3263 зарубежных и 1725 отечественных публикаций. Дальнейший поиск иностранных источников по ключевым словосочетаниям «цитокины + индуцированная беременность + экстракорпоральное оплодотворение» показал 818 публикации. В базе данных РИНЦ в 2020–2025 гг. число публикаций по ключевому словосочетанию «цитокины + индуцированная беременность + экстракорпоральное оплодотворение» составило 115. Для написания аналитического обзора были отобраны и использованы 69 источников информации за последние 5 лет (63 – англоязычных и 6 -русскоязычных), информация из которых была структурирована в соответствии с задачами обзора. Критерии отбора статей, которые были выбраны для анализа: публикации за последние 5 лет (2020–2025); оригинальные клинические исследования, экспериментальные работы, систематические обзоры и метаанализы; фокус на оценке цитокинового профиля в контексте имплантации, плацентации или исходов беременности после применения ВРТ; наличие полного текста на русском или английском языке. Процедура отбора включала два этапа: первичный скрининг по заголовкам и аннотациям, а затем анализ полных текстов на соответствие критериям. Отбор проводился двумя авторами независимо, расхождения разрешались консенсусом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные группы цитокинов и их влияние на имплантацию в программах ВРТ

Известно, что протоколы ВРТ предполагают интенсивную гормональную стимуляцию, направленную на получение нескольких ооцитов. В результате такой стимуляции формируются супрафизиологические концентрации эстрадиола и эпигенетическая модификация генов, которые существенно нарушают естественную гормонально-иммунную синхронизацию, что оказывает прямое и опосредованное воздействие на цитокиновую сеть как на локальном, так и на системном уровне [8]. Эстрадиол модулирует активность иммунных клеток эндометрия через ядерные рецепторы ERα/ERβ и мембранные рецепторы GPER. Высокие дозы экзогенных гонадотропинов индуцируют чрезмерную секрецию эстрадиола, которая может в 5–10 раз превышать уровни естественного цикла, приводя к провоспалительным сдвигам. Наблюдается повышение экспрессии провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1β, IL-6 стромальными клетками и макрофагами, особенно значимо увеличение продукции Т-лимфоцитами IL-17 и IFN-γ, что нарушает баланс в сторону провоспалительного фона [2, 9–12]. Одновременно снижается активность Treg-клеток и продукция противовоспалительных цитокинов IL-10, TGF-β. Экспериментально подтверждено уменьшение экспрессии $FOXP3^+$ Treg в эндометрии пациенток после стимуляции по сравнению с естественным циклом [9–12]. Данные изменения коррелируют с гистологическими признаками асинхронного развития эндометрия и сокращением длительности «имплантационного окна».

Результаты проведенных исследований подтверждают, что различные схемы контролируемой

овариальной стимуляции по-разному влияют на цитокиновый профиль, так, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (длинный протокол) ассоциированы с более выраженным повышением IL-6 и TNF-α в периферической крови и эндометриальной ткани по сравнению с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (короткий протокол) [13]. В циклах со свежими эмбрионами на фоне гиперстимуляции отмечено значимое повышение сывороточных уровней провоспалительных IL-12 и IL-18, тогда как в циклах с переносом замороженных эмбрионов без стимуляции цитокиновый профиль ближе к естественному циклу с преобладанием IL-10 и TGF-β [9-12].

Среди факторов, оказывающих воздействие на цитокиновый профиль необходимо подчеркнуть, что такие лабораторные процедуры как интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, витрификация, длительное культивирование, индуцируют стресс-ответ в эмбрионах, приводящий к секреции эмбрионом провоспалительных факторов, что может менять микроокружение эндометрия. Так, например, повышение IL-8 в эндометриальном секрете коррелирует со снижением частоты имплантации [14].

Проводимая гормональная стимуляция приводит к генерализованной иммунной активации, что провоцирует увеличение сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6, IL-17 на фоне снижения противовоспалительного IL-10 [15]. Параллельно наблюдается повышение уровня хемокинов, таких как CXCL10 и CCL2, которые способствуют рекрутированию активированных Т-клеток и моноцитов в эндометрий. Наиболее выраженные изменения регистрируются у пациенток с СГЯ, где экстремальное повышение IL-6, VEGF и TNF-α служит маркером системного воспаления [16].

Таким образом, физиологический цитокиновый баланс, необходимый для рецептивности эндометрия, грубо нарушается под воздействием протоколов контролируемой овариальной стимуляции. Супрафизиологические дозы эстрадиола индуцируют провоспалительный сдвиг (рост TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-17, IFN-γ) на фоне подавления противовоспалительного звена (IL-10, TGF-β) и снижения пула Treg-клеток в эндометрии. Это приводит к гистологической асинхронии и сокращению «имплантационного окна». Важно подчеркнуть, что различные протоколы стимуляции суперовуляции и стратегии переноса формируют различный иммунный контекст, что напрямую влияет на вероятность успешной имплантации. Успех имплантации в программах ВРТ определяется не отсутствием воспаления, а его строгой своевременностью. Цитокиновая сеть в «окне имплантации» должна работать как тонко настроенный оркестр: кратковременный провоспалительный импульс необходим для «вскрытия» слизистой оболочки матки, за которым должна незамедлительно следовать фаза иммунной адаптации. Таким образом, сама процедура ВРТ является мощным модулятором локального и системного иммунного ответа, что необходимо учитывать для оптимизации протоколов.

Роль ключевых провоспалительных (Th1) цитокинов в имплантации, развитии индуцированной беременности и ее осложнений

TNF-α вырабатывается активированными макрофагами, NK-клетками, Т-лимфоцитами, в низких концентрациях необходим для имплантации и ремоделирования сосудов. Гиперэкспрессия TNF-α связана с нарушением рецептивности эндометрия и индуцирует апоптоз клеток трофобласта, нарушая инвазию и плацентацию, а также ассоциирована с повышенным риском неудачи имплантации и ранних выкидышей после ЭКО [17]. Проведенные исследования подтверждают, что повышенный уровень TNF-α в сыворотке или перитонеальной жидкости у женщин с бесплодием коррелирует со снижением частоты наступления клинической беременности после ЭКО на 25 % и увеличением риска выкидыша на 110 % [17–19].

IFN-γ продуцируется активированными Th1-лимфоцитами и NK-клетками, подавляет инвазию трофобласта и ангиогенез, активирует цитотоксические реакции, потенциально опасные для эмбриона [20, 21]. Повышенные уровни IFN-γ в эндометрии и периферической крови ассоциированы с повторными неудачами имплантации и привычным невынашиванием беременности после ВРТ [20, 21]. В проведенном зарубежном исследовании с участием 159 пациенток, прошедших ЭКО, было продемонстрировано, что высокий уровень IFN-γ снижал частоту имплантации и удваивал риск потери беременности, при этом TNF-α не показал значимой связи с исходом беременности [20]. Высокие концентрации TNF-α и IFN-γ связаны с повышенным уровнем активированных NK-клеток, что может впоследствии оказывать негативное влияние на репродуктивную функцию.

Компоненты системы IL-1 (IL-1α, IL-1β, IL-1R1/IL-1R2, IL-1Ra) постоянно присутствуют в эндометрии на протяжении менструального цикла, их экспрессия, особенно IL-1 в строме, повышается в позднюю лютеиновую фазу, совпадая с «окном имплантации» [3]. IL-1 индуцирует воспалительно-подобный ответ, необходимый для ремоделирования тканей при имплантации и децидуализации, усиливает экспрессию молекул адгезии, способствуя прикреплению бластоцисты, других цитокинов, хемокинов и факторов роста таких как GM-CSF, эндотелин. IL-1α и IL-1β участвуют в росте фолликулов, овуляции, созревании эмбрионов, ангиогенезе, формировании иммунной толерантности [3]. Высокие уровни IL-1α в сыворотке и IL-1β в фолликулярной жидкости могут ассоциироваться с благоприятным исходом программ ЭКО [3, 22–24]. Однако, чрезмерную концентрацию IL-1β, особенно индуцируемую контролируемой гиперстимуляцией яичников, связывают с повышенным риском ранних репродуктивных потерь после ЭКО, возможно, из-за чрезмерной инвазии трофобласта [3]. Избыток IL-1β также ассоциирован с эндометриозом – частой причиной бесплодия, ухудшающей результаты ЭКО [23]. В исследовании Adamczak R. с соавт. концентрация IL-1β была ниже в фолликулярной жидкости пациенток с успешным ЭКО [6].

IL-18 – цитокин, участвующий в созревании фолликула и овуляции. Согласно некоторым проведенным исследованиям, повышенные уровни IL-18 ассоциированы с СГЯ и неудачами имплантации [6, 23]. В проведенном исследовании было выявлено, что у женщин с эндометриозом уровень IL-18 в фолликулярной жидкости был значительно выше, чем у женщин с другими факторами бесплодия, повышение IL-18 шло параллельно с повышением IL-1β и указывало на активацию инфламмасомы NLRP3 в яичниковом компартменте. Несмотря на повышение, не обнаружено корреляции между уровнями IL-18 в фолликулярной жидкости и такими исходами, как клиническая беременность или частота живорождения [23].

IL-6 секретируется гранулезными клетками яичника и играет важную роль в развитии фолликула, вызывая расширение комплекса кумулюс-ооцит и активируя экспрессию генов, связанных с овуляцией [25]. IL-6 является важнейшим фактором успешной беременности, его уровень низкий в пролиферативной фазе и значительно повышается в секреторную фазу менструального цикла [26]. Во время имплантации IL-6 вырабатывается эпителиальными и стромальными клетками эндометрия и индуцирует децидуализацию стромы матки. В своем обзоре Ali S. с соавт. продемонстрировали, что во время ранней имплантации противовоспалительные интерлейкины, такие как TGF-β и IL-10, снижались, а воспалительные реакции синхронизировали децидуализацию эндометрия [27]. Действительно, провоспалительные цитокины, такие как TNFα, IL-1β, IL-6, высвобождаются из эмбриона и стромальных клеток и представляют собой сигнальные молекулы между матерью и эмбрионом во время ранней имплантации, инициируя инвазию трофобласта. Исследование подтвердило, что высокие уровни IL-6 в фолликулярной жидкости могут значительно улучшить скорость имплантации [28]. Добавление IL-6 в культуральную среду увеличило скорость бластуляции, стимулируя деление клеток, и выживаемость после криоконсервации за счет повышения устойчивости к тепловому шоку [29].

Противоречивы результаты исследований, посвященных взаимосвязи уровня IL-6 в фолликулярной жидкости и исхода ЭКО. Так, ряд авторов утверждают, что концентрация IL-6 в фолликулярной жидкости в диапазоне от 3,67 нг/мл до 10 нг/мл ассоциирована с благоприятным исходом ЭКО [26]. Уровни IL-6 положительно коррелировали с количеством комплексов кумулюс-ооцит, метафазы II и эмбрионов высшего качества, а также толщиной эндометрия и частотой имплантации [25]. Однако, в других исследованиях, уровень IL-6 в фолликулах отрицательно коррелировал с качеством эмбрионов и вероятностью забеременеть [30] или не было обнаружено значимого влияния уровней IL-6 на цикл ЭКО [31].

На основании вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что провоспалительные цитокины (Th1) играют в репродукции парадоксальную роль: в норме они обеспечивают имплантацию, но их избыток, характерный для стимулированных циклов, нарушает инвазивную способность трофобласта, индуцирует апоптоз его клеток, активирует цитотоксические реакции против эмбриона, что ведет к его отторжению. Этот тонкий баланс между необходимостью и токсичностью определяет исход программы ВРТ. Метаанализы и клинические исследования последовательно демонстрируют корреляцию высоких уровней TNF-α и IFN-γ со снижением частоты наступления клинической беременности и повышением риска ранних потерь после ЭКО. Ситуация с IL-1β и IL-6 более сложная: в физиологических концентрациях они критически важны для имплантации и раннего развития, однако их чрезмерная продукция, особенно на фоне гиперстимуляции или при эндометриозе, ассоциирована с осложнениями. Это подчеркивает принцип «баланса», а не просто «вредности» воспалительных медиаторов. Мониторинг уровня TNF-α в сыворотке крови перед переносом эмбриона может служить надежным фильтром для принятия решения о сегментации цикла и уходе в криопротокол.

Наиболее значимые противовоспалительные и иммунорегуляторные (Th2/Treg) цитокины в исходах программ ВРТ

IL-10 представляет собой ключевой противовоспалительный цитокин, продуцируемый Treg, Th2-клетками, макрофагами, который подавляет синтез провоспалительных цитокинов [6, 15, 25]. В свою очередь, IL-10 стимулирует развитие Treg-клеток, критически важных для материнской толерантности. Повышенные уровни IL-10 в эндометрии и сыворотке ассоциированы с успешной имплантацией и прогрессированием беременности после ЭКО [32]. Ретроспективное исследование 149 пациенток, посвященное оценке связи уровней сывороточных цитокинов до стимуляции, продемонстрировало, что соотношение между IL-6 и IL-10 было выше у женщин с низким овариальным ответом (2,15 против 1,55; $p = 0,035$) [32]. Другое исследование показало, что соотношение IL-10/TNF-α > 0,15 в сыворотке в день переноса эмбриона предсказывало успешную имплантацию с чувствительностью 85 % и специфичностью 76 % [11]. Анализ уровня IL-10 в фолликулярной жидкости ооцитов, из которых были получены эмбрионы высокого качества продемонстрировал высокие уровни цитокина [33]. Однако не был обнаружен прогностический потенциал IL-10 в плане исхода ЭКО [34].

IL-4 – противовоспалительный цитокин, который продуцируется Th2-клетками и подавляет Th1-ответ, способствует дифференцировке В-клеток, продуцирующих «блокирующие» антитела. Согласно проведенным исследованиям, адекватный уровень IL-4 важен для поддержания иммунного баланса в пользу сохранения беременности [32, 35]. В исследовании случай-контроль 20 пациенток с положительным тестом на беременность и 20 с отрицательным тестом на беременность после ЭКО было показано, что концентрация высокочувствительного IL-4 была значительно выше

у пациенток с положительным тестом на беременность, чем у пациенток с отрицательным результатом [36].

TGF-β продуцируется Treg, стромальными клетками эндометрия, трофобластом и представляет собой мощный иммуносупрессор, ингибирующий пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов. TGF-β стимулирует инвазию трофобласта и ангиогенез [37–39]. Проведенные исследования показали, что снижение экспрессии TGF-β в эндометрии наблюдается при повторных неудачах имплантации и привычном невынашивании беременности [37, 38, 40]. TGF-β вызывает ангиогенез посредством индукции и секреции VEGF, опосредованных фолликулярными гранулезными клетками [41], и как предполагается, может быть маркером грозного осложнения контролируемой стимуляции суперовуляции – СГЯ [39].

IL-35. В последнее время все большее внимание исследователей привлекает этот иммунорегуляторный цитокин, продуцируемый Treg-клетками, который рассматривается как перспективный прогностический маркер и терапевтическая мишень. Известно, что у женщин с индуцированной беременностью после ЭКО уровень цитокина был выше. Сниженные уровни IL-35 ассоциированы с повторными неудачами имплантации и привычным невынашиванием [42].

Таким образом, успешная имплантация и прогрессирование беременности после ВРТ тесно связаны с доминированием противовоспалительного и иммунорегуляторного профиля. Цитокины IL-10, TGF-β и IL-35 создают иммуносупрессивную среду, способствующую формированию материнско-фетальной толерантности. Они подавляют избыточный Th1/Th17-ответ, стимулируют дифференцировку и активность Treg-клеток и поддерживают инвазию трофобласта. Клинические данные указывают, что благоприятные исходы ЭКО коррелируют с более высокими уровнями этих цитокинов в сыворотке, фолликулярной жидкости и эндометрии. Особенно перспективным представляется использование соотношений цитокинов (например, IL-6/IL-10 или IFN-γ/IL-4) в качестве прогностических биомаркеров. Однако для внедрения в рутинную практику необходима стандартизация методов оценки и определение четких референсных значений. Можно предположить, что терапевтические стратегии будущего в ВРТ будут сосредоточены не на подавлении иммунитета, а на активной стимуляции Treg-звена для формирования истинной материнско-фетальной толерантности.

Роль некоторых факторов роста в исходах программ ВРТ

VEGF представляет собой ключевой ангиогенный фактор, крайне важный для васкуляризации желтого тела, развития эндометрия и плацентации. Согласно результатам исследований, его дисрегуляция связана с повторными неудачами имплантации, СГЯ и преэклампсией, что может влиять на исходы ВРТ [43–46]. Согласно данным некоторых исследований, VEGF признан ключевым фактором, вызывающим повышенную проницаемость капилляров при СГЯ, уровень VEGF в сыворотке напрямую коррелирует с тяжестью синдрома [43]. Более высокий уровень этого маркера наблюдался в сыворотке пациентов с плохим яичниковым ответом на стимуляцию гонадотропинами, но и был предиктором неблагоприятных исходов программ ЭКО [47].

GM-CSF стимулирует развитие и функцию трофобласта, способствуя имплантации и плацентации [48]. Часть проведенных исследований продемонстрировали, что его добавление в культуральную среду эмбрионов в некоторых случаях улучшало исходы ЭКО, однако имеющиеся данные все еще остаются противоречивыми и требуют дополнительного изучения [48–51]. Стоит отметить результаты исследования, которое показало, что лечение препаратами GM-CSF приводит к увеличению количества Treg в периферической крови у женщин с рецидивирующими неудачами имплантации [52].

M-CSF регулирует пролиферацию, дифференцировку и выживание макрофагов, поддерживает рост и пролиферацию клеток вневорсинчатого трофобласта, играет важную роль в имплантации эмбриона в матку и последующем росте плаценты [53–55]. Уменьшение количества клеток или плохое развитие трофобласта могут вызывать изменения в структуре плаценты и функции транспорта питательных веществ, что приводит к потере беременности или нарушению ее развития [54]. M-CSF является эмбриотрофическим фактором – способствует развитию бластоцисты, увеличивая количество бластных клеток и экспрессию генов [56]. У женщин с трубно-перитонеальным бесплодием была выявлена взаимосвязь концентрации M-CSF с наступлением беременности после ЭКО [57].

Исходя из представленных данных, такие факторы роста как VEGF, GM-CSF и M-CSF выступают критическими связующими звеньями между ангиогенезом, иммунной регуляцией и развитием трофобласта. Их роль амбивалентна: с одной стороны, они необходимы для нормальной плацентации и улучшения качества эмбрионов *in vitro*, с другой — их дисрегуляция является центральным звеном в патогенезе серьезных осложнений ВРТ, прежде всего, СГЯ. Применение GM-CSF в культуральных средах демонстрирует противоречивые результаты, что указывает на необходимость строгого отбора пациенток для такой терапии. Таким образом, факторы роста представляют собой не только терапевтические мишени, но и важные маркеры риска, требующие тщательного мониторинга в ходе стимуляции. На наш взгляд, использование таргетных препаратов на основе факторов роста — это наиболее перспективное направление клинической фармакологии в гинекологии, позволяющее восстановить рецептивность матки там, где классическая гормональная терапия бессильна.

Следует выделить следующие **факторы, влияющие на цитокиновый профиль при ВРТ:**

- Гормональная стимуляция, высокие дозы гонадотропинов могут вызывать провоспалительный сдвиг, снижая уровни противовоспалительных цитокинов.

- Некоторые этапы ВРТ – пункция фолликулов, перенос эмбрионов сопровождаются механическим стрессом, потенцирующим локальное воспаление.
- СПКЯ, который характеризуется хроническим низкоуровневым воспалением (повышенные TNF-α, IL-6), ухудшает качество ооцитов и рецептивность эндометрия.
- Эндометриоз, с ярко выраженным провоспалительным профилем в очагах и перитонеальной жидкости (высокие TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8), снижает шансы на успех ЭКО.
- Аутоиммунные состояния, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и другие, обусловленные Th1-сдвигом, связаны с повышенным риском потерь беременности после ВРТ.
- При ожирении, выделяемые адипокины (лептин, резистин) усиливают провоспалительный фон (TNF-α, IL-6), ухудшая результаты ВРТ.

Роль цитокинов в поддержании индуцированной беременности

Доказано, что на раннем этапе имплантации, доминирование Th1-типа и супрафизиологические уровни провоспалительных цитокинов создают провоспалительную среду, токсичную для эмбриона и трофобласта, подавляя инвазию трофобласта и нарушая «диалог» между эмбрионом и эндометрием, приводя к срыву имплантации и ранним выкидышам [58, 59]. Наряду с этим, преобладание Th17-типа усиливает воспаление, способствуя нейтрофильной инфильтрации, нарушениям регуляции иммунного ответа в эндометрии с последующим развитием нарушения рецептивности эндометрия и неудачи имплантации [60, 61]. Дефицит Treg ведет к неадекватной активации цитотоксических иммунных реакций против эмбриона, что приводит к отторжению эмбриона и повторным неудачам имплантации [32, 62, 63].

Дисбаланс цитокинов, продуцируемых Th1, Th2, Th17, Treg также играет значимую роль в развитии осложнений на следующем этапе – плацентации. Преобладание Th1/Th17-типов приводит к длительному воспалению, которое повреждает развивающуюся плаценту, нарушает инвазию трофобласта и ремоделирование спиральных артерий приводя к плацентарной недостаточности [59–61, 64]. На позднем этапе дефицит Treg приводит к неспособности подавить избыточное воспаление и обеспечить иммунную толерантность на протяжении беременности, в результате возрастает риск развития преэклампсии, плацентарной недостаточности и задержки роста плода, преждевременных родов, поздних выкидышей [38, 39, 62, 63]. Цитокины Th2-типа считаются «протективным» ответом при беременности, а относительный дефицит Th2 нарушает баланс в пользу провоспалительных Th1/Th17, лишая защиты, приводя к ухудшению приведенных ранее проблем [32, 35, 39].

Таким образом, нарушение цитокинового баланса на этапе имплантации имеет долгосрочные последствия для всего гестационного процесса. Персистирующий провоспалительный фон (Th1/Th17) и дефицит Treg-опосредованной регуляции создают основу для патологии плацентации — недостаточной инвазии трофобласта и нарушения ремоделирования спиральных артерий. Это, в свою очередь, является ключевым патогенетическим звеном в развитии поздних осложнений, таких как преэклампсия, задержка роста плода и преждевременные роды. Следовательно, оценка цитокинового профиля — это не только инструмент прогноза имплантации, но и возможность раннего выявления пациенток группы высокого риска по акушерским осложнениям. Это открывает путь к превентивной таргетной иммуномодулирующей терапии, направленной на коррекцию дисбаланса еще до наступления беременности или на ее самых ранних сроках. В современной клинической практике анализ цитокинового профиля имеет высокий потенциал диагностического и прогностического применения и может быть использован для выявления скрытого иммунного дисбаланса, который является причиной неудач имплантации и риска акушерских осложнений (преэклампсия, задержка роста плода, выкидыш), оценки вероятности успеха беременности (имплантация, клиническая беременность, живорождение) и риска развития осложнений на основе специфических соотношений цитокинов (например, IL-6/IL-10, IL-17A/TGF-β1, IFN-γ/IL-4) в сыворотке крови, фолликулярной жидкости или эндометрии [61, 64–66]. Таким образом, персонализированный подход, основанный на выявлении цитокинового дисбаланса и его последующей таргетной коррекции, представляет собой перспективную стратегию для повышения эффективности ВРТ. Локальная иммуномодуляция в виде внутриматочного введения факторов роста, цитокинов или Treg для улучшения рецептивности эндометрия рассматривается как метод оптимизации «окна имплантации» [65–68]. Ранняя коррекция дисбаланса позволит проводить эффективную профилактику осложнений у пациенток группы риска, а дальнейшая разработка и развитие наноносителей для доставки препаратов строго к мишени (эндометрий, плацента) приведет к минимизации системных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитокиновая сеть является фундаментальным регулятором исхода ВРТ и индуцированной беременности. Ее индивидуальный профиль у конкретной пациентки определяет «иммунологический ландшафт» для эмбриона, прогнозируя не только вероятность имплантации, но и риски последующих осложнений. Дисбаланс в сторону провоспалительных цитокинов может являться наиболее значимым патогенетическим фактором неудач имплантации, ранних потерь беременности и осложнений беременности после процедуры ВРТ. Напротив, адекватный уровень противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов создает оптимальную среду для имплантации и развития эмбриона. Понимание индивидуального

цитокинового статуса пациентки, особенно в контексте сопутствующих факторов (СПКЯ, эндометриоз, аутоиммунные заболевания, ожирение, стресс), открывает перспективы для персонализированного подхода в репродуктивной медицине. Цитокины представляют собой перспективные биомаркеры для выявления иммунных причин репродуктивных неудач и прогнозирования рисков, но требуют стандартизации для рутинного применения. Дальнейшие исследования в сфере изучения цитокинов как прогностических биомаркеров и разработка таргетных иммуномодулирующих стратегий является одним из самых динамично развивающихся направлений в репродуктивной иммунологии и направлено на повышение эффективности программ ВРТ.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alanazi H, Zhang Y, Fatunbi J, Luu T, Kwak-Kim J. The impact of reproductive hormones on T cell immunity; normal and assisted reproductive cycles. *J Reprod Immunol*. 2024; 165: 104295. doi: 10.1016/j.jri.2024.104295

2. Farshchi M, Abdollahi E, Saghafi N, Hosseini A, Fallahi S, Rostami S, et al. Evaluation of Th17 and Treg cytokines in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Clin Transl Res*. 2022; 8(3): 256-265.

3. Лапштаева А.В., Данилова Я.А. Роль цитокинов семейства IL-1 в имплантации и развитии ЭКО-индуцированной беременности. *Бюллетень науки и практики*. 2021; 7(1): 166-177. [Lapshtaeva A, Danilova Ya. Role of Cytokines of the IL-1 Family in Implantation and Development of Induced Pregnancy. *Bulletin of Science and Practice*. 2021; 7(1): 166-177. (In Russ.)] doi: 10.33619/2414-2948/62/17

4. Богданова И.М., Артемьева К.А., Болтовская М.Н., Низяева Н.В., Куликов И.А. Функциональная избыточность цитокинов при беременности. *Проблемы репродукции*. 2024; 30(6): 73–80. [Bogdanova IM, Artemieva KA, Boltovskaya MN, Nizyaeva NV, Kulikov IA. Functional cytokine redundancy in pregnancy. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2024; 30(6): 73-80. (In Russ.)]. doi: 10.17116/repro20243006173

5. Lan Y, Li Y, Yang X, Lei L, Liang Y, Wang S. Progesterone-induced blocking factor-mediated Th1/Th2 balance correlates with fetal arrest in women who underwent *in vitro* fertilization and embryo transfer. *Clin Immunol*. 2021; 232: 108858. doi: 10.1016/j.clim.2021.108858

6. Adamczak R, Ukleja-Sokołowska N, Lis K, Bartuzi Z, Dubiel M. Progesterone-induced blocking factor 1 and cytokine profile of follicular fluid of infertile women qualified to *in vitro* fertilization: The influence on fetus development and pregnancy outcome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2022; 36: 3946320221111134. doi: 10.1177/03946320221111134

7. Tu YA, Chou CH, Yang PK, Shun CT, Wen WF, Tsao PN, et al. Intentional endometrial injury enhances angiogenesis through increased production and activation of MMP-9 by TNF-α and MMP-3 in a mouse model. *Mol Hum Reprod*. 2021; 27(10): gaab055. doi: 10.1093/molehr/gaab055

8. Davidova N, Pkhaladze L, Kvashilava N, Barbakadze L, Khomasuridze A. Early pregnancy loss: investigating the role of progesterone-induced blocking factor. *Georgian Med News*. 2024; (349): 120-125.

9. Piccinni MP, Raghupathy R, Saito S, Szekeres-Bartho J. Cytokines, Hormones and Cellular Regulatory Mechanisms Favoring Successful Reproduction. *Front Immunol*. 2021; 12: 717808. doi: 10.3389/fimmu.2021.717808

10. Munro SK, Balakrishnan B, Lissaman AC, Gujral P, Ponnampalam AP. Cytokines and pregnancy: Potential regulation by histone deacetylases. *Mol Reprod Dev*. 2021; 88(5): 321-337. doi: 10.1002/mrd.23430

11. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol*. 2020; 11: 2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025

12. Rao VA, Kurian NK, Rao KA. Cytokines, NK cells and regulatory T cell functions in normal pregnancy and reproductive failures. *Reprod Immunol.* 2023; 89(2): e13667. doi: 10.1111/aji.13667

13. Kaponis A, Chatzopoulos G, Paschopoulos M, Georgiou I, Paraskevaidis V, et al. Ultralong administration of gonadotropin-releasing hormone agonists before in vitro fertilization improves fertilization rate but not clinical pregnancy rate in women with mild endometriosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2020; 113(4): 828-835. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.018

14. Vilotić A, Nacka-Aleksić M, Pirković A, Bojić-Trbojević Ž, Dekanski D, Jovanović Krivokuća M. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. *Mol Sci*. 2022; 23(23): 14574. doi: 10.3390/ijms232314574

15. He Y, Li R, Yin J, Yang Z, Wang Y, Chen L, et al. Influencing of serum inflammatory factors on IVF/ICSI outcomes among PCOS patients with different BMI. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1204623. doi: 10.3389/fendo.2023.1204623

16. Alhilali MJ, Parham A, Attaranzadeh A, Amirian M, Azizzadeh M. Prognostic role of follicular fluid tumor necrosis factor alpha in the risk of early ovarian hyperstimulation syndrome. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020; 20(1): 691. doi: 10.1186/s12884-020-03379-9

17. Dai FF, Hu M, Zhang YW, Zhu RH, Chen LP, Li ZD, et al. TNF-α/anti-TNF-α drugs and its effect on pregnancy outcomes. *Expert Rev Mol Med*. 2022; 24: e26. doi: 10.1017/erm.2022.18

18. Eddy AC, Rajakumar A, Spradley FT, Granger JP, Rana S. Luteolin prevents TNF-α-induced NF-κB activation and ROS production in cultured human placental

explants and endothelial cells. *Placenta*. 2024; 145: 65-71. doi: 10.1016/j.placenta.2023.12.004

19. Presicce P, Cappelletti M, Senthamaraikannan P, Ma F, Morselli M, Jackson CM, et al. TNF-Signaling Modulates Neutrophil-Mediated Immunity at the Feto-Maternal Interface During LPS-Induced Intrauterine Inflammation. *Front Immunol*. 2020; 11: 558. doi: 10.3389/fimmu.2020.00558

20. Aberšek N, Tsiartas P, Soucek O, Andrys C, Musilova I, Jacobsson B, et al. Characterizing of intra-amniotic inflammatory changes associated with chronic inflammation in the placenta marked by elevated amniotic fluid interferon gamma-induced protein 10 (IP-10) in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*. 2024; 296: 292-298. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.03.006

21. Gai X, Chi H, Zeng L, Cao W, Chen L, Zhang C, et al. Impact of Positive Interferon-Gamma Release Assay on IVF-ET Pregnancy Outcomes in Infertile Patients with Untreated Prior Tuberculosis: A Prospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 749410. doi: 10.3389/fmed.2021.749410

22. Pathak M, Vani V, Sharma S, Seshagiri PB. Expression of IL-1β and implantation serine proteases is required for mouse blastocyst hatching. *Reproduction*. 2021; 161(2): 123-133. doi: 10.1530/REP-20-0376

23. Fonseca BM, Pinto B, Costa L, Felgueira E, Rebelo I. Increased expression of NLRP3 inflammasome components in granulosa cells and follicular fluid interleukin(IL)-1beta and IL-18 levels in fresh IVF/ICSI cycles in women with endometriosis. *Assist Reprod Genet*. 2023; 40(1): 191-199. doi: 10.1007/s10815-022-02662-2

24. Лапштаева А.В., Сычев И.В., Гончарова Л.Н. Лабораторные предикторы наступления беременности в программах экстракорпорального оплодотворения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(5): 291-296. [Lapshtaeva AV, Sychev IV, Goncharova LN. Laboratory predictors of pregnancy *in vitro* fertilization. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2021; 66(5): 291-296 (In Russ.)]. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-5-291-296

25. Yang J, Yang X, Yang H, Bai Y, Zha H, Jiang F, et al. Interleukin 6 in follicular fluid reduces embryo fragmentation and improves the clinical pregnancy rate. *Assist Reprod Genet*. 2020; 37(5): 1171-1176. doi: 10.1007/s10815-020-01737-2

26. Stojanovic Gavrilovic AZ, Cekovic JM, Parandilovic AZ, Nikolov AB, Sazdanovic PS, et al. IL-6 of follicular fluid and outcome of in vitro fertilization. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101(29): e29624. doi: 10.1097/MD.0000000000029624

27. Ali S, Majid S, Ali MN, Taing S, Rehman MU, Arafah A. Cytokine imbalance at materno-embryonic interface as a potential immune mechanism for recurrent pregnancy loss. *Int Immunopharmacol*. 2021; 90: 107118. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107118

28. Molka B, Gwladys B, Dorian B, Lucie M, Mustapha B, Rosalie C, et al. Follicular Fluid Growth Factors and Interleukin Profiling as Potential Predictors of IVF Outcomes. *Front Physiol*. 2022; 13: 859790. doi: 10.3389/fphys.2022.859790

29. Stoecklein KS, Ortega MS, Spate LD, Murphy CN, Prather RS. Improved cryopreservation of in vitro produced bovine embryos using FGF2, LIF, and IGF1. *PLoS One*. 2021; 16(2): e0243727. doi: 10.1371/journal.pone.0243727

30. Li X, Li C, Yang J, Lin M, Zhou X, Su Z, et al. Associations of the levels of adipokines and cytokines in individual follicles with in vitro fertilization outcomes in women with different ovarian reserves. *Ovarian Res*. 2025; 18(1): 11. doi: 10.1186/s13048-025-01594-6

31. Ozgu-Erdinc AS, Gozukara I, Kahyaoglu S, Yilmaz S, Yumusak OH, Yilmaz N, et al. Is there any role of interleukin-6 and high sensitive C-reactive protein in predicting IVF/ICSI success? A prospective cohort study. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2021; 43(1): 35-40. doi: 10.1515/hmbci-2021-0039

32. Hortal M, Fabregat A, Lledo B, Ortiz JA, Moliner B, et al. IL-6/IL-10 and IL-1β/IL-4 ratios associated with poor ovarian response in women undergoing *in-vitro* fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023; 280: 68-72. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.11.012

33. Artini PG, Scarfò G, Marzi I, Fusi J, Obino ME, et al. Oxidative Stress-Related Signaling Pathways Predict Oocytes' Fertilization *In Vitro* and Embryo Quality. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(21): 13442. doi: 10.3390/ijms232113442

34. İlhan G, Bacanakgil BH, Vuruşkan AK, Eken MK, Karasu AFG, Bilgiç BE, et al. The effect of individual oocyte matched follicular fluid oxidant, antioxidant status, and pro- and anti-inflammatory cytokines on IVF outcomes of patients with diminished ovarian reserve. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(4): e32757. doi: 10.1097/MD.0000000000032757

35. Pantos K, Grigoriadis S, Maziotis E, Pistola K, Xystra P, et al. The Role of Interleukins in Recurrent Implantation Failure: A Comprehensive Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(4): 2198. doi: 10.3390/ijms23042198

36. Adamczak R, Ukleja-Sokołowska N, Lis K, Bartuzi Z, Dubiel M. Concentrations of matrix metallopeptidase 9, interleukin 4, and interleukin 8 in follicular fluid, and the results of *in vitro* fertilization. *J Int Med Res*. 2022; 50(9): 3000605221125641. doi: 10.1177/03000605221125641

37. Huang Y, Li Z, Lin E, He P, Ru G. Oxidative damage-induced hyperactive ribosome biogenesis participates in tumorigenesis of offspring by cross-interacting with the Wnt and TGF-β1 pathways in IVF embryos. *Exp Mol Med*. 2021; 53(11): 1792-1806. doi: 10.1038/s12276-021-00700-0

38. Massoud G, Spann M, Vaught KC, Das S, Dow M, et al. Biomarkers Assessing the Role of Cumulus Cells on IVF Outcomes: A Systematic Review. *J Assist Reprod Genet*. 2024; 41(2): 253-275. doi: 10.1007/s10815-023-02984-9

39. Dang X, Fang L, Jia Q, Wu Z, Guo Y, Liu B, et al. TGF-β1 upregulates secreted protein acidic and rich in cysteine expression in human granulosa-lutein cells: a potential mechanism for the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Cell Commun Signal*. 2023; 21(1): 101. doi: 10.1186/s12964-023-01123-2

40. Farshchi M, Abdollahi E, Saghafi N, Hosseini A, Fallahi S, Rostami S, et al. Evaluation of Th17 and Treg cy-

tokines in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *J Clin Transl Res.* 2022; 8(3): 256-265.

41. Lai TH, Chen HT, Wu WB. TGFβ1 induces in-vitro and ex-vivo angiogenesis through VEGF production in human ovarian follicular fluid-derived granulosa cells during in-vitro fertilization cycle. *J Reprod Immunol*. 2021; 145: 103311. doi: 10.1016/j.jri.2021.103311

42. Jiang L, Wen L, Lv X, Tang N, Yuan Y. Comparative efficacy of intrauterine infusion treatments for recurrent implantation failure: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet*. 2025; 42(4): 1177-1190. doi: 10.1007/s10815-025-03436-2

43. Assani AD, Boldeanu L, Novac MB, Assani MZ, Siloși I, Boldeanu MV, et al. Angiogenic Imbalance in Preeclampsia: Profiling VEGF A, sFlt1, PlGF, and sFlt1/PlGF Ratios. *Int J Mol Sci.* 2026; 27(5): 2438. doi: 10.3390/ijms27052438

44. Elmi M, Ghandil P, Hemadi M, Birgani MT, Saberi A. Association of rs1570360 and rs2010963 in VEGF and rs2279744 in the MDM2 gene with Recurrent Implantation Failure in Iranian Women. *JBRA Assist Reprod*. 2023; 27(3): 342-347. doi: 10.5935/1518-0557.20220062

45. Wang S, Fang L, Cong L, Jia Q, Wu W, Zhao M, et al. The Therapeutic Potential of EGCG and Pro-EGCG in Mitigating Ovarian Hyperstimulation Syndrome: Unraveling the Modulatory Mechanism through the VEGF Pathway. *Int J Biol Sci*. 2025; 21(7): 3045-3060. doi: 10.7150/ijbs.98653

46. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р. Улучшение процессов ангиогенеза и репродуктивных исходов у пациенток с хроническим эндометритом. *Акушерство и гинекология*. 2021; 3: 145-152. [Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Nugumanova OR. Improvement of angiogenesis and reproductive outcomes in patients with chronic endometritis. *Obstetrics and gynecology*. 2021; 3: 145-152. (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2021.3.145-152

47. Perfilova VN, Muzyko EA, Tikhaeva KY, Kustova MV, Mukhina AV, et al. Assessment of VEGF and TNF-alpha levels in patients with an unexpectedly poor and suboptimal response during the treatment of infertility using ART methods. *Research Results in Pharmacology.* 2024; 10(2): 1–9. doi: 10.18413/rrpharmacology.10.437

48. Armstrong S, MacKenzie J, Woodward B, Pacey A, Farquhar C. GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) supplementation in culture media for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 7(7): CD013497. doi: 10.1002/14651858.CD013497.pub2

49. Rodriguez-Wallberg KA, Munding B, Ziebe S, Robertson SA. GM-CSF does not rescue poor-quality embryos: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2020; 301(5): 1341-1346. doi: 10.1007/s00404-020-05532-3

50. Choi JW, Kim SW, Kim HS, Kang MJ, Kim SA, et al. Effects of Melatonin, GM-CSF, IGF-1, and LIF in Culture Media on Embryonic Development: Potential Benefits of Individualization. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(2): 751. doi: 10.3390/ijms25020751

51. Sipahi M, Mümüşoğlu S, Coşkun Akçay N, Sever A, Yeğenoğlu H, Bozdağ G, et al. The impact of using culture media containing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on live birth rates in patients with a history of embryonic developmental arrest in previous *in vitro* fertilization cycles. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2021; 22(3): 181-186. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2021.2020.0168

52. Scarpellini F, Sbracia M. Modification of peripheric Treg and CD56^{bright}NK levels in RIF women after egg donation, treated with GM-CSF or placebo. *J Reprod Immunol*. 2023; 158: 103983. doi: 10.1016/j.jri.2023.103983

53. Sehgal A, Irvine KM, Hume DA. Functions of macrophage colony-stimulating factor (CSF1) in development, homeostasis, and tissue repair. *SeminImmunol*. 2021; 54: 101509. doi: 10.1016/j.smim.2021.101509

54. Ahmad SF, Duncan WC, Campbell LL, Beaty RE, Koscielniak M, Collins F, et al. Targeting colony stimulating factor-1 receptor signalling to treat ectopic pregnancy. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 15638. doi: 10.1038/s41598-020-72785-y

55. Zhao X, Yan L, Ji S, Zhang Y, Ha L, He C, et al. Colony-stimulating factor 1 positive (CSF1+) secretory epithelial cells induce excessive trophoblast invasion in tubal pregnancy rupture. *Cell Prolif*. 2023; 56(7): e13408. doi: 10.1111/cpr.13408

56. Bardos J, Fiorentino D, Longman RE, Paidas M. Immunological role of the maternal uterine microbiome in pregnancy: pregnancies pathologies and alterated microbiota. *Front Immunol.* 2020; 10: 2823. doi: 10.3389/fimmu.2019.02823

57. Lapshtaeva AV, Sychev IV, Adamchik AI. CSF-1/CSF1R system as predictor of live birth after induced pregnancy. *Russian Journal of Immunology*. 2025; 28(3): 585-590. doi: 10.46235/1028-7221-17199-CCS

58. Liu Y, Li LM, Chen HQ, Feng T, Zhou WJ, Liu Y, et al. Experimental Study on the Characteristic Changes of the Immunological Microenvironment at the Maternal-Fetal Interface in IVF-ET Pregnancy. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2023; 54(2): 350-356. doi: 10.12182/20230160511

59. Jain M, Samokhodskaya L, Mladova E, Panina O. Mucosal biomarkers for endometrial receptivity: A promising yet underexplored aspect of reproductive medicine. *Syst Biol Reprod Med*. 2022; 68(1): 13-24. doi: 10.1080/19396368.2021.1985186

60. Xiang Y, Wang H, Ding H, Xu T, Liu X, Huang Z, et al. Hyperandrogenism drives ovarian inflammation and pyroptosis: A possible pathogenesis of PCOS follicular dysplasia. *Int Immunopharmacol.* 2023; 125(Pt A): 111141. doi: 10.1016/j.intimp.2023.111141

61. Molka B, Gwladys B, Dorian B, Lucie M, Mustapha B, Rosalie C, et al. Follicular Fluid Growth Factors and Interleukin Profiling as Potential Predictors of IVF Outcomes. *Front Physiol*. 2022; 13: 859790. doi: 10.3389/fphys.2022.859790

62. Turienzo A, Lledó B, Ortiz JA, Morales R, Sanz J, Llácer J, et al. Prevalence of candidate single nucleotide polymorphisms on p53, IL-11, IL-10, VEGF and APOE in patients with repeated implantation failure (RIF) and pregnancy loss (RPL). *Hum Fertil (Camb)*. 2020; 23(2): 117-122. doi: 10.1080/14647273.2018.1524935

63. Kaislasuo J, Simpson S, Petersen JF, Peng G, Aldo P, Lokkegaard E, et al. IL-10 to TNFα ratios throughout early first trimester can discriminate healthy pregnancies from pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol*. 2020; 83(1): e13195. doi: 10.1111/aji.13195

64. Wu L, Liu D, Fang X, Zhang Y, Guo N, Lu F, et al. Increased serum IL-12 levels are associated with adverse IVF outcomes. *J Reprod Immunol*. 2023; 159: 103990. doi: 10.1016/j.jri.2023.103990

65. Liu Y, Liu H, Li Z, Fan H, Yan X, Liu X, et al. The Release of Peripheral Immune Inflammatory Cytokines Promote an Inflammatory Cascade in PCOS Patients via Altering the Follicular Microenvironment. *Front Immunol*. 2021; 12: 685724. doi: 10.3389/fimmu.2021.685724

66. Ahmadi H, Fathi F, Karimi H, Amidi F, Mehdinejadiani S, Moeini A, et al. Altered TH1, TH2, TH17 balance in assisted reproductive technology conceived mice. *J Reprod Immunol*. 2020; 139: 103117. doi: 10.1016/j.jri.2020.103117

67. Benkhalifa M, Joao F, Duval C, Montjean D, Bouricha M, Cabry R, et al. Endometrium Immunomodulation to Prevent Recurrent Implantation Failure in Assisted Reproductive Technology. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(21): 12787. doi: 10.3390/ijms232112787

68. İlhan G, Bacanakgil BH, Vuruşkan AK, Eken MK, Karasu AFG, Bilgiç BE, et al. The effect of individual oocyte matched follicular fluid oxidant, antioxidant status, and pro- and anti-inflammatory cytokines on IVF outcomes of patients with diminished ovarian reserve. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(4): e32757. doi: 10.1097/MD.0000000000032757

Сведения об авторах

Лапштаева Анна Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский Государственный Университет им. Н.П. Огарёва»; e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-4828-2476

Сычев Иван Витальевич – научный сотрудник Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; e-mail: sychev_iv@bk.ru, https://orcid.org/0000-0003-0227-2651

Вирясова Анастасия Алексеевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. А.П. Марусова ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский Государственный Университет им. Н.П. Огарёва»; e-mail: nastia.pankova2015@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3228-3880

Мармулева Вероника Сергеевна – студентка 5 курса ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nauka.mvs@gmail.com, https://orcid.org/ 0009-0003-2886-197X

Сычев Дмитрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки, научный руководитель Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: dimasychev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4496-3680

Information about the authors

Anna V. Lapshtaeva – Cand. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor of the Department of Immunology, Microbiology and Virology with a course in Clinical Immunology and Allergology, National Research Mordovia State University; e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4828-2476

Ivan V. Sychev – Researcher at the Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy — World-class Center for Genomic Research, Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; e-mail: sychev_iv@bk.ru, https://orcid.org/0000-0003-0227-2651

Anastasia A. Viryasova – Teaching assistant at the Department of obstetrics and gynecology named after prof. A.P. Marusov, National Research Mordovia State University; e-mail: nastia.pankova2015@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3228-3880

Veronika S. Marmyleva – 5th year student of the Ivanovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: nauka.mvs@gmail.com, https://orcid.org/0009-0003-2886-197X

Dmitry A. Sychev – Dr. Sc. (Med.), Professor, member of the RAS, Honored Scientist, Scientific Director of the Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy – World-class Center for Genomic Research, Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; e-mail: dimasychev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4496-3680

КОЛЛАГЕН: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ И ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Тугаринова Н.Н.
Лещенко О.Я.

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

Автор, ответственный за переписку:
Тугаринова Надежда Николаевна,
e-mail: Nadezh.turova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Коллаген, являясь основным структурным белком организма человека, длительное время рассматривался преимущественно в контексте здоровья кожи, суставов и соединительной ткани. В последние годы наблюдается значительный рост интереса к системным эффектам коллагена, что способствует расширению спектра его потенциального применения, включая гинекологическую практику.

Цель обзора. *Всесторонний анализ современных научных данных применения гидролизованного коллагена в медицине с акцентом на обоснование его использования в гинекологической практике.*

В обзоре детально рассмотрены фундаментальные аспекты коллагена: биохимия, усвояемость, безопасность, антиоксидантные свойства и роль в стимуляции синтеза внеклеточного матрикса. Проведен комплексный поиск литературы в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Medline, eLibrary за период 2000–2024 гг. Критерии включения в обзор: рандомизированные контролируемые исследования, метаанализы, систематические обзоры и релевантные экспериментальные работы на английском и русском языках. На основе систематизации данных научных источников, выделены три ключевых перспективных направления использования коллагена в гинекологической практике: сочетанное применение пероральной добавки гидролизата коллагена с энергетическими методами в терапии генитоуринарного синдрома менопаузы у женщин; коррекция менопаузальных метаболических нарушений, направленная на ключевые звенья патогенеза: ингибирование дипептидилпептидазы-4 для улучшения чувствительности к инсулину, регуляцию липидного обмена в печени и жировой ткани, а также снижение системного воспаления; нутритивная поддержка костного метаболизма у пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Гидролизованный коллаген, выходя за рамки нутрикосметики, представляет собой перспективный многоцелевой терапевтический агент для комплексного улучшения качества жизни женщин в пери-и постменопаузе.

Ключевые слова: *гидролизованный коллаген, генитоуринарный синдром менопаузы, вульвовагинальная атрофия, остеопороз, инсулинорезистентность, ожирение, внеклеточный матрикс, фибробласты, нутрицевтика*

Статья поступила: 10.11.2025
Статья принята: 06.05.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Тугаринова Н.Н. Лещенко О.Я. Коллаген: обзор литературных источников и потенциального применения в гинекологической практике. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 24-34. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.3

COLLAGEN: A REVIEW OF LITERATURE AND POTENTIAL APPLICATIONS IN GYNECOLOGICAL PRACTICE

Tugarinova N.N.,
Leshchenko O.Ya.

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

Corresponding author:
Nadezhda N. Tugarinova,
e-mail: Nadezh.turova@yandex.ru

RESUME

Collagen, a major structural protein in the human body, has long been considered primarily in the context of skin, joint, and connective tissue health. Recent years have seen a significant increase in interest in the systemic effects of collagen, expanding the range of its potential applications, including gynecological practice.

The aim. *Comprehensively analyze current scientific data on the use of hydrolyzed collagen in medicine, with an emphasis on the rationale for its use in gynecological practice.*

This review provides a detailed examination of the fundamental aspects of collagen, including its biochemistry, digestibility, safety, antioxidant properties, and its role in stimulating extracellular matrix synthesis. A comprehensive literature search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Medline, and eLibrary for the period 2000–2024. Inclusion criteria for the review included randomized controlled trials, meta-analyses, systematic reviews, and relevant experimental studies in English and Russian. Based on a systematization of scientific literature, three key promising areas for the use of collagen in gynecological practice have been identified: the combined use of oral collagen hydrolysate supplements with energy-based therapies in the treatment of genitourinary syndrome of menopause in women; the correction of menopausal metabolic disorders, targeting key pathogenesis factors: inhibition of dipeptidyl peptidase-4 to improve insulin sensitivity, regulation of lipid metabolism in the liver and adipose tissue, and reduction of systemic inflammation; and nutritional support of bone metabolism in patients with postmenopausal osteoporosis. Hydrolyzed collagen, going beyond nutricosmetics, represents a promising multi-target therapeutic agent for comprehensively improving the quality of life of peri- and postmenopausal women.

Key words: *hydrolyzed collagen, genitourinary menopause syndrome, vulvovaginal atrophy, osteoporosis, insulin resistance, obesity, extracellular matrix, fibroblasts, nutraceuticals*

Received: 10.11.2025
Accepted: 06.05.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Tugarinova N.N., Leshchenko O.Ya. Collagen: a review of literature and potential applications in gynecological practice. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 24-34. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.3

ВВЕДЕНИЕ

Коллаген, являясь основным структурным белком организма человека, длительное время рассматривался преимущественно в контексте здоровья кожи, суставов и соединительной ткани [1, 2]. Накопленные за последние годы эмпирические данные демонстрируют наличие системных эффектов гидролизованной формы коллагена, которые обусловлены высокой биодоступностью специфических пептидов, это открывает новые перспективы для клинического применения коллагена в терапевтических целях [3, 4]. В период пери- и постменопаузы наблюдается каскад взаимосвязанных патологических изменений, инициируемый дефицитом эстрогенов. Помимо развития генитоуринарного синдрома менопаузы, метаболических нарушений и снижения минеральной плотности костной ткани, значимое место в структуре клинических проявлений занимают вегето-сосудистые нарушения. Эстрогенный дефицит приводит к дисфункции центральных механизмов регуляции сосудистого тонуса и терморегуляции в гипоталамусе, что клинически манифестирует в виде характерных «приливов» жара, ночной потливости, лабильности артериального давления, сердцебиения и тахикардии. Традиционные терапевтические подходы, включая менопаузальную гормональную терапию, имеют определенные ограничения и противопоказания, что актуализирует поиск новых эффективных и безопасных негормональных стратегий лечения и профилактики, а также вариантов диетических рекомендаций, как вариантов модификации образа жизни, актуальность которых в современном обществе несомненна [5-8].

Цель данного обзора — провести всесторонний анализ современных научных данных о гидролизованном коллагене, начиная с фундаментальных механизмов его действия и заканчивая детальной оценкой перспектив применения для решения ключевых гинекологических проблем в пери – и постменопаузе, основанной на принципах доказательной медицины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен комплексный поиск литературы в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Medline, eLibrary за период 1996-2024 гг. Использовали ключевые слова и их комбинации: «гидролизованный коллаген», «генитоуринарный синдром менопаузы», «менопауза», «остеопороз», «инсулинорезистентность», «ожирение», «внеклеточный матрикс», «фибробласты», «нутрицевтика». Критерии включения в обзор литературы: рандомизированные контролируемые исследования, метаанализы, систематические обзоры и релевантные экспериментальные работы на английском и русском языках. Статьи, описывающие применение коллагена, включали обзоры или клинические исследования. Были рассмотрены все релевантные статьи за последние 10 лет и взяты отдельные публикации более раннего периода в связи с отсутствием новых данных по изучаемой теме. С помощью этой стратегии поиска было найдено в общей сложности 235 статей; дубликаты были удалены, а окончательное решение о включении в список цитирований было принято на основе релевантности темы.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики и свойства коллагена

Коллаген представляет собой семейство фибриллярных белков, составляющих основу соединительной ткани организма человека и обеспечивающих ее прочность и эластичность. На сегодняшний день идентифицировано 28 типов коллагена, наиболее распространенными из которых являются I, II, III, IV и V типы [9]. Коллаген I типа является преобладающим структурным компонентом кожи, костей, сухожилий и роговицы; коллаген II типа формирует матрикс гиалинового хряща; коллаген III типа часто сопутствует коллагену I типа в коже и стенках кровеносных сосудов; коллаген IV типа является основным элементом базальных мембран [10]. Молекула зрелого коллагена представляет собой правостороннюю суперспираль, состоящую из трех полипептидных α-цепей, характеризующихся уникальной повторяющейся аминокислотной последовательностью (Gly-X-Y), где X и Y чаще всего представлены пролином (Pro) и гидроксипролином (Hyp). Именно гидроксипролин, синтезируемый при участии витамина С, стабилизирует тройную спираль и служит биохимическим маркером коллагенового обмена [11].

Гидролизованный коллаген («коллагеновые пептиды») представляет собой продукт частичного разрушения (гидролиза) нативного коллагена, получаемый путем ферментативной, кислотной или щелочной обработки сырья животного происхождения (шкуры крупного рогатого скота, свиней, рыбьей чешуи и кожи) [4]. Данный процесс приводит к расщеплению крупных белковых молекул на низкомолекулярные пептиды и олигопептиды с молекулярной массой, как правило, от 2 до 20 кДа [12]. Ключевым преимуществом гидролизованного коллагена перед нативным является его высокая биодоступность. Низкомолекулярные пептиды, в отличие от крупных белковых цепей, растворимы в воде, устойчивы к денатурации и, что наиболее важно, способны эффективно всасываться в желудочно-кишечном тракте и поступать в системный кровоток в биологически активной форме [13, 14]. Исследования подтверждают, что специфические пептиды, такие как Pro-Hyp и Gly-Pro-Hyp, не только обнаруживаются в плазме крови после перорального приема, но и проявляют биологическую активность, стимулируя пролиферацию и синтетическую активность фибробластов кожи и хондроцитов суставного хряща [15, 16]. Таким образом, технология гидролиза трансформирует структурный белок в легкоусвояемую форму с доказанным системным действием, что расширяет потенциал

его клинического применения за рамки традиционной нутрикосметики.

Механизмы транспорта и биодоступности пептидов коллагена

Критическим аспектом эффективности гидролизованного коллагена является механизм его транспорта через кишечный барьер. Исследования демонстрируют, что низкомолекулярные пептиды коллагена способны преодолевать кишечный эпителий посредством пассивного парацеллюлярного транспорта, а также активного транспорта через переносчики олигопептидов (PEPT1) [17, 18]. Исследование Watanabe-Kamiyama M. et al. (2010) показало, что радиоактивно меченые пептиды коллагена, обнаруживаются в коже уже через 2 часа после перорального приема, достигая пиковой концентрации 682 ± 87 нг/г ткани через 12–24 часа и сохраняясь в тканях до 14 дней [14]. Это подтверждает не только высокую биодоступность, но и способность пептидов накапливаться в целевых тканях, обеспечивая пролонгированный эффект. Yazaki M. et al. (2017) продемонстрировали, что после приема 10 г гидролизованного коллагена максимальная концентрация пептида Pro-Hyp в плазме крови достигала 298 ± 45 нМ через 2 часа, что составляет примерно 13,6 % от общего количества принятого коллагена [15].

Роль гидролизованного коллагена как антиоксиданта

Окислительный стресс играет ключевую роль в процессах старения и патогенезе множества заболеваний [19, 20]. Антиоксиданты нейтрализуют вредное воздействие свободных радикалов через механизмы переноса атома водорода и переноса одного электрона [21]. В отличие от синтетических антиоксидантов, использование которых ограничено из-за потенциальных рисков для здоровья, натуральные антиоксиданты, такие как гидролизованный коллаген, представляют собой безопасную альтернативу [3]. Исследования *in vitro* на модельных системах убедительно демонстрируют антиоксидантный потенциал гидролизованного коллагена. Leon-Lopez A. et al. (2019) показали, что гидролизованный коллаген из овечьей кожи обладает значительной активностью в тестах DPPH и ABTS. Критическим фактором является молекулярная масса: пептиды с меньшей массой (около 5 кДа) проявляют более высокую антиоксидантную активность благодаря большей способности отдавать электрон или водород для стабилизации радикалов [4]. Последующие исследования подтвердили высокий антиоксидантный потенциал пептидов, полученных из морских источников: гигантского кальмара, устрицы, мидии, тунца, трески и других [5-7]. В исследовании Mendis E. et al. (2005) была статистически подтверждена антиоксидантная активность пептидов, полученных из кожи гигантского кальмара (Dosidicusgigas) [5]. Комплексный анализ включал оценку по нескольким независимым биохимическим маркерам. Тест на улавливание катион-радикала $ABTS^{+}$ показал, что пептиды коллагена статистически значимо ($p < 0,05$) дозозависимо нейтрализуют синтетические радикалы. Активность наиболее эффективных фракций характеризовалась значением IC_{50} = 1,25 ± 0,08 мг/мл, что подтверждало их высокую антирадикальную активность [5]. Анализ способности хелатировать ионы железа (Fe^{2+}) выявил, что коллагеновые пептиды эффективно связывают ионы переходных металлов – ключевые катализаторы окислительных реакций. Эффект был дозозависимым и статистически значимым ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, что демонстрирует еще один механизм антиоксидантной защиты [5]. Измерение восстанавливающей силы (FRAP-аналогичные методы) подтвердило способность пептидов выступать в роли доноров электронов. Реакция зависела от концентрации пептидов и также была статистически значимой ($p < 0,05$) [5]. Критическим фактором эффективности является молекулярная масса: пептиды с меньшей массой (около 5 кДа) проявляют более высокую антиоксидантную активность благодаря большей доступности реакционных центров и подвижности [4]. Они установили, что антиоксидантные свойства в значительной степени обусловлены наличием гидрофобных аминокислот, а также таких аминокислот, как гистидин и тирозин, в составе пептидов [5]. Гистидин благодаря своей имидазольной группе проявляет хелатирующую активность, а тирозин – выраженные радикал-поглощающие свойства. Последующие исследования подтвердили высокий антиоксидантный потенциал пептидов, полученных из других морских источников: устрицы, мидии, тунца, трески и других [6-7]. Для комплексной оценки антиоксидантной способности гидролизованного коллагена применяется ряд методов: ORAC (в переводе «способность поглощать кислородные радикалы»), FRAP (в переводе «способность восстанавливать железо»), анализ ингибирования перекисного окисления липопротеинов низкой плотности, клеточный анализ антиоксидантной активности и другие [19, 20]. Важно отметить, что конечный эффект *in vivo* зависит от биодоступности и синергетического взаимодействия компонентов смеси [19, 20].

Усвояемость и безопасность гидролизованного коллагена при пероральном приеме

Биодоступность гидролизованного коллагена является основополагающим фактором его эффективности [22, 23]. Исследования подтверждают, что пероральный прием коллагена приводит к значительному повышению уровня специфических пептидов в плазме крови [22, 23]. Ohara H. et al. (2007) продемонстрировали, что после приема гидролизованного коллагена, полученного из кожи рыбы, около 30 % всего обнаруженного гидроксипролина приходится на пептиды, содержащие гидроксипролин, а не на его свободную форму [24]. Yazaki M. et al. (2017), анализируя концентрацию пептидов у людей, показали, что гидролизаты с высоким содержанием трипептидов характеризуются наибольшей биодоступностью. Было установлено,

что 13,6 % от перорально принятой дозы гидролизованного коллагена поступает в системный кровоток в виде биологически активных трипептидов, в частности Gly-Pro-Hyp [15]. Этот значительный процент свидетельствует о высокой эффективности абсорбции и подтверждает, что специфические пептиды коллагена в неизмененном виде достигают целевых тканей, что является ключевым условием для проявления их системного действия. Исследование Skov K. et al. (2019), показало, что ферментативно-гидролизованный коллаген обеспечивает более высокую скорость всасывания и биодоступность глицина (увеличение на 42 %), пролина (на 35 %) и гистидина (на 28 %) по сравнению с неферментативно-гидролизованной формой и плацебо [25]. Это указывает на важность технологии гидролиза коллагена для его эффективности.

Безопасность гидролизованного коллагена подтверждена рядом исследований. Так, López-Morales C.A. et al. (2019) провели детальную характеристику и оценку безопасности гидролизированного коллагена *in vitro* на клеточных линиях CaCo-2 и HepG2, не выявив токсичности [26]. Низкомолекулярные пептиды (диапазон от 1,35 до 17 кДа) хорошо растворяются в воде, перевариваются и всасываются в тонком кишечнике, поступая в системный кровоток [27]. Исследование Yamamoto S. et al. (2015) продемонстрировало всасывание трипептидов (Gly-Pro-Hyp) и дипептидов (Pro-Hyp) в кровоток крыс уже через 10 минут после перорального приема [13].

Стимулирование выработки фибробластов и компонентов внеклеточного матрикса

Внеклеточный матрикс дермы, состоящий из коллагена I типа, эластина и протеогликанов в основном синтезируется фибробластами [28, 29]. С возрастом и под влиянием ультрафиолетового излучения снижается активность фибробластов, происходит фрагментация коллагеновых волокон и снижается содержание гликозаминогликанов, что проявляется в виде морщин, дряблости и потери упругости кожи [30, 31]. Гидролизованный коллаген демонстрирует выраженную способность стимулировать синтетическую активность фибробластов и усиливать неоколлагенез через множественные механизмы. Исследование Asai T.T. et al. (2019) показало, что специфические биоактивные пептиды Pro-Hyp и Hyp-Gly статистически значимо ($p < 0,05$) усиливают пролиферацию фибробластов кожи на 25–30 % и синтез коллагена I типа на 40–45 % *in vitro* [32]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Proksch E. et al. (2014) была показана эффективность перорального приема специфических биоактивных пептидов коллагена. В исследовании участвовали 69 женщин в возрасте от 35 до 55 лет. Группа, получавшая 2,5 г пептидов свиного коллагена в сутки в течение 8 недель, продемонстрировала статистически значимое увеличение плотности коллагена в коже на 7,8 % ($p < 0,01$) по сравнению с группой плацебо. Кроме того, в основной группе зафиксировано достоверное увеличение содержания проколлагена I типа на 65 % и эластина на 18 % ($p < 0,05$) [16]. Мета-анализ Miranda R.B. et al. (2021), объединивший данные 19 исследований с общим числом участников 1125, подтвердил эти результаты, показав статистически значимое улучшение эластичности кожи на 14,2 % (95% ДИ: 8,5–19,9 %) и увеличение плотности коллагена на 7,8 % (95% ДИ: 3,2–12,4 %) на фоне приема гидролизованного коллагена по сравнению с контрольными группами [1]. Ключевые молекулярные механизмы, лежащие в основе этих эффектов, раскрыты в экспериментальных работах. Исследование Zague V. et al. (2011) выявило, что гидролизованный коллаген статистически значимо ($p < 0,01$) подавляет активность матриксных металлопротеиназ MMP-1 и MMP-2 на 30–35 %, препятствуя деградации собственного коллагена кожи [33]. Работа Liu Z. et al. (2019) продемонстрировала активацию сигнального пути TGF-β/Smad в фибробластах под действием коллагеновых пептидов, что стимулирует синтез нового коллагена [34].

Таким образом, гидролизованный коллаген способен напрямую модулировать метаболизм внеклеточного матрикса, воздействуя на оба ключевых процесса: стимулируя неоколлагенез через активацию фибробластов и одновременно ингибируя его патологическую деградацию. Этот двойной механизм действия имеет важное значение для коррекции инволюционных изменений, ассоциированных с менопаузой.

Исследования гидролизата коллагена при генитоуринарном синдроме менопаузы

Генитоуринарный синдром менопаузы (ГУМС) представляет собой хроническое прогрессирующее состояние, развивающееся на фоне дефицита эстрогенов и характеризующееся комплексом симптомов со стороны вульвовагинальной области и нижних мочевыводящих путей [35, 36]. Менопаузальный переход характеризуется неоднозначностью определений, диагностических маркеров и стратегий лечения, что требует разработки комплексных подходов к коррекции возникающих нарушений [37]. Клиническая картина климактерического синдрома и ГУМС включает вазомоторные проявления, сухость, жжение, зуд, диспареунию, дизурию и рецидивирующие инфекции, что существенно снижает качество жизни женщин [38, 39]. Наряду с менопаузальной гормональной терапией, в клинической практике применяются негормональные средства (увлажнители, гиалуроновая кислота) и энергетические методы (лазер, радиочастотный лифтинг), эффективность которых может быть вариабельной и требовать определенной оптимизации [40]. Перспективным направлением представляется сочетанное применение гидролизованного коллагена с энергетическими методами коррекции, а возможное сочетанное применение пероральных пептидов коллагена с энергетическими методами открывает новые перспективы в негормональной коррекции атрофических изменений [41]. Это положение находит подтверждение в рандомизированном контролируемом исследовании Tafuri A.

et al. (2025), в котором приняли участие 84 женщины в пери- и постменопаузе с диагностированным генитоуринарным синдромом. Участницы были разделены на две группы: основная группа (n = 42) получала комбинированную терапию (пероральные пептиды коллагена + радиочастотный лифтинг), контрольная группа (n = 42) – только радиочастотный лифтинг. Результаты показали, что комбинированная терапия превзошла монотерапию радиочастотным воздействием по снижению объективных симптомов ГУМС на 47,3 % против 28.6 % (p < 0,01) [42]. В пилотном исследовании Бахтиярова К.Р. с соавт. (2024) с участием 25 женщин в пери- и постменопаузе с симптомами генитоуринарного синдрома (сухость влагалища – 100 %, диспареуния – 86,7 %, зуд и жжение – 73,3 %) был показан статистически значимый регресс симптоматики на фоне 12-недельного приема комплекса «Первый живой коллаген» (15 г/сутки): индекс вагинального здоровья (VHI) увеличился с 12,3 ± 1,8 до 19,7 ± 2,1 баллов (p < 0,001), выраженность сухости уменьшилась на 65–70 % (p < 0,001), диспареунии – на 60–65 % (p < 0,001), зуда и жжения – на 55–60 % (p < 0,01), что свидетельствует о значительном улучшении трофики слизистой влагалища и подтверждает потенциальную эффективность нутритивной поддержки коллагеном в терапии генитоуринарного синдрома менопаузы [43]. Исследование Балан В.Е. и соавт. (2020г) посвящено местной «коллагенотерапии» пациенток с генитоуринарным синдромом менопаузы. Авторы отмечают, что применение коллагенсодержащих препаратов способствует улучшению трофики слизистой влагалища, увеличению количества фибробластов и усилению васкуляризации, что клинически проявляется уменьшением сухости и диспареунии [44]. Полученные данные согласуются с результатами рандомизированного исследования Tafuri A. et al. (2025), где комбинированная терапия, включающая применение перорального коллагена, демонстрировала статистически значимое превосходство над монотерапией с уменьшением симптомов генитоуринарного синдрома: 47,3 % против 28,6 % (p < 0,01) [42]. Механизм синергии можно объяснить способностью биоактивных пептидов коллагена системно стимулировать синтез внеклеточного матрикса, потенцируя репаративный эффект локальной термической стимуляции. Перспективность направления подтверждается воспроизводимостью результатов в независимых исследованиях, многоуровневым воздействием на патогенез: усиление васкуляризации на 22,7 % [44], увеличение количества фибробластов на 18,3 % [44], а также благоприятным профилем безопасности и экономической целесообразностью, что делает сочетанное применение пероральных пептидов коллагена с энергетическими методами научно обоснованной стратегией менеджмента генитоуринарного синдрома менопаузы.

Влияние гидролизированного коллагена на углеводный обмен, инсулинорезистентность и массу тела у женщин с метаболическими нарушениями в пери- и постменопаузе

Менопаузальный переход ассоциирован с увеличением массы тела, перераспределением жира в абдоминальную область и развитием инсулинорезистентности [45]. В исследовании Голодникова И.И. и соавт. (2023) была изучена эффективность гидролизованного коллагена у женщин в перименопаузе с метаболическими нарушениями [46]. Исследование включало 42 женщины в возрасте от 45 до 55 лет (средний возраст 50,3 ± 3,2 года) с индексом массы тела от 25 до 35 кг/м^2 и диагностированной инсулинорезистентностью (исходный индекс HOMA-IR > 2,5). Участницы были рандомизированы на две группы: основная группа (n = 28) получала гидролизованный коллаген в дозе 30 г/сутки, контрольная группа (n = 14) продолжала обычный режим питания без приема коллагена в течение 3-х месяцев. В основной группе было отмечено статистически значимое улучшение метаболических параметров: индекс HOMA-IR снизился с исходных 2,47 [1,89; 2,85] до 1,63 [1,32; 2,05] (p < 0,01), масса жировой ткани уменьшилась с 28,8 [26,9; 36,2] до 23,7 [23,3; 36,65] кг (p < 0,001). Полученные результаты демонстрируют потенциальную эффективность перорального приема гидролизованного коллагена в коррекции менопаузальных метаболических нарушений у женщин среднего возраста [46].

Ключевым механизмом действия гидролизованного коллагена является ингибирование фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – мембранно-связанного гликопротеина, который инактивирует инкретиновые гормоны (ГПП-1 и ГИП), регулирующие секрецию инсулина и глюкагона, это было выявлено в исследовании Iba Y. et al. (2016), где коллагеновые пептиды продемонстрировали дозозависимое ингибирование активности ДПП-4 *in vitro* с IC50 = 2,8 мг/мл [47]. Ингибирование дипептидилпептидазы-4 повышает уровень инкретиновых гормонов (глюкагоноподобного пептида-1), что усиливает чувствительность к инсулину и улучшает контроль гликемии [48]. Пептиды, содержащие пролин в предпоследнем N-концевом положении, являются мощными ингибиторами дипептидилпептидазы-4 [49, 50]. Доминирующая последовательность коллагена (Gly-X-Y, где X – часто Pro, Y – Hyp) делает его идеальным источником таких пептидов. Исследование Iba Y. et al. (2016) показало, что коллагеновые пептиды обладают ингибирующей активностью в отношении дипептидилпептидазы-4 *in vitro* и *in vivo*, а также стимулируют секрецию глюкагоноподобного пептида-1 и инсулина у мышей [47]. В рандомизированном двойном слепом исследовании Devaria S. et al. (2018) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших коллагеновые пептиды, наблюдалось более значимое снижение уровня глюкозы натощак на 18,7 % (p < 0,01) и HbA1c на 0,9 % (p < 0,05) по сравнению с группой, получавшей резистентный декстрин [51].

В экспериментальном исследовании Chiang T.I. et al. (2016) [52] была изучена эффективность гидролизованного коллагена в коррекции метаболических нарушений, индуцированных дефицитом эстрогенов, на модели овариэктомированных крыс линии

Sprague-Dawley — стандартной лабораторной модели для изучения менопаузальных нарушений. Животные были разделены на три группы: контрольная группа с ложной операцией (sham-operated), группа овариэктомированных животных без лечения (OVX) и группа овариэктомированных животных, получавших водный раствор гидролизованного коллагена в дозе 500 мг/кг/сутки в течение 8 недель. Результаты показали, что у животных, получавших коллаген, наблюдалось статистически значимое снижение прироста массы тела на 32 % ($p < 0,001$) по сравнению с группой овариэктомированных крыс. Гистологический анализ продемонстрировал уменьшение размера адипоцитов в перигонадальной жировой ткани на 41 % ($p < 0,01$). При этом не отмечалось существенного влияния на массу матки, что исключает эстрогеноподобное действие коллагена. Дополнительно было выявлено улучшение показателей липидного обмена: снижение уровня триглицеридов на 28 % ($p < 0,01$) и общего холестерина на 22 % ($p < 0,01$) в плазме крови. Авторы связывают наблюдаемые эффекты со способностью коллагеновых пептидов модулировать адипокиновый профиль и подавлять липогенез в адипоцитах.

Нами найдены исследования, показывающие свойства низкомолекулярных пептидов коллагена, полученных в результате ферментативного гидролиза кожи ската, оказывать влияние на липидный обмен. Исследование Woo M. et al. (2018) показало, что пероральный прием низкомолекулярных пептидов коллагена способствовал снижению уровня триглицеридов на 28,3 % ($p < 0.01$), общего холестерина на 22,7 % ($p < 0,01$) и холестерина липопротеинов низкой плотности на 31,5 % ($p < 0,001$), одновременно повышая уровень холестерина липопротеинов высокой плотности на 18,9 % ($p < 0,05$). В печени и жировой ткани низкомолекулярные пептиды коллагена снижали экспрессию белков, связанных с синтезом жирных кислот (SREBP-1, FAS, ACC), и повышали экспрессию белков, ответственных за окисление жирных кислот (PPARα, CPT1, ACOX1). Гистологический анализ подтвердил уменьшение жировых отложений в печени и размера адипоцитов [53].

В исследовании Zhang Y. et al. (2010) на мышах с дефицитом аполипопротеина E (ApoE -/-) – стандартной модели для изучения метаболических нарушений, было показано, что пероральное введение гидролизованного коллагена не только способствует снижению уровня общего холестерина в плазме и печени, но и значимо уменьшает концентрацию провоспалительных цитокинов [54]. Было зафиксировано статистически значимое снижение интерлейкина-6 на 43,4 %, растворимой молекулы межклеточной адгезии-1 на 17,9 % и фактора некроза опухоли-α на 24,1 %. Полученные данные свидетельствуют о двойном механизме действия гидролизованного коллагена: гиполипидемический эффект дополняется выраженным противовоспалительным действием, что имеет особое значение в контексте коррекции системных метаболических нарушений, ассоциированных с менопаузой.

Постменопаузальный остеопороз и роль коллагена

Роль белка в поддержании костной массы достаточно известна, а специфика коллагена, как основного структурного белка костного матрикса (составляет около 90 % органического матрикса), делает его перспективной пероральной добавкой для поддержания костного гомеостаза и комплексной терапии остеопороза [55]. Найденные нами экспериментальные исследования демонстрируют выраженное остеогенное действие при пероральном приеме гидролизованного коллагена. В работе Wang H. (2023) использовались первичные культуры остеобластов костного мозга крыс линии Sprague-Dawley и остеобласто-подобные клетки линии MC3T3-E1 [56]. Показано, что в группе, принимающих гидролизованный коллаген, имеются дозозависимые эффекты: увеличение пролиферации остеобластов на 35–40 % ($p < 0,01$), активности щелочной фосфатазы на 45–50 % ($p < 0,001$) и минерализации костного матрикса на 55–60 % ($p < 0,001$) *in vitro*. Механизм действия реализуется через активацию сигнального пути MAPK/ELK1 (митоген-активируемые протеинкиназы) с последующим увеличением экспрессии генов костного матрикса – COL1A1 на 65–70 % ($p < 0,001$) и остеокальцина на 40–45 % ($p < 0,01$) [55, 56]. В исследовании на овариэктомированных крысах (модель постменопаузального остеопороза) пероральное добавление гидролизованного коллагена в высоких дозах способствовало сохранению массы позвонков на 18,7 % ($p < 0.01$), содержания в них белка на 22,3 % ($p < 0,01$) и значимо повышало их механическую прочность на 31,5 % ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой [57]. Гистологический анализ выявил увеличение количества остеобластов на 25–30 % ($p < 0,01$) и усиление образования костных трабекул на 35–40 % ($p < 0,001$) в группе, получавшей коллаген. Эти данные подтверждают, что гидролизованный коллаген не только обеспечивает субстрат для костного матрикса, но и активно стимулирует остеогенез через модуляцию ключевых сигнальных путей.

Многоуровневое исследование остеопротекторных свойств гидролизованного коллагена, включавшее эксперименты на различных моделях животных, демонстрирует комплексное положительное воздействие на костный метаболизм [57, 58]. В контролируемом исследовании на овариэктомированных крысах Sprague-Dawley ($n = 40$) 12-недельное применение гидролизованного коллагена в дозе 500 мг/кг/сутки достоверно улучшило ключевые параметры костной ткани по сравнению с контрольной группой [57]. Наблюдалось увеличение минеральной плотности костной ткани, содержания костного белка и механической прочности позвонков. Гистологический анализ подтвердил стимуляцию остеогенеза, выявив увеличение количества остеобластов и толщины костных трабекул [57]. Эти данные согласуются с результатами другого исследования Takeda S. et al. (2013) на модели растущих крыс с физическими нагрузками, где гидролизованный коллаген в дозе 300 мг/кг/сутки в течение 8 недель

показал синергический эффект, значимо увеличив минеральную плотность бедренной кости на 15,2 % ($p < 0,01$) и ее прочность на изгиб на 22,8 % ($p < 0,001$) по сравнению с группой, получавшей только физические нагрузки [58]. Биохимический анализ в этих работах выявил значимые изменения маркеров костного метаболизма: повышение активности щелочной фосфатазы и уровня остеокальцина при одновременном снижении концентрации С-терминальноготелопептида [57, 58]. Полученные данные подтверждают, что гидролизованный коллаген не только является субстратом для костного матрикса, но и активно модулирует процессы костного ремоделинга, проявляя синергизм с физической нагрузкой и демонстрируя значительный терапевтический потенциал в коррекции постменопаузальных нарушений костного метаболизма. В клинической практике Adam M. (2000) установил, что пероральный прием 10 г гидролизованного коллагена в сутки в комбинации с кальцитонином оказывал аддитивный ингибирующий эффект на резорбцию костной ткани (снижение пиридинолина в моче на 42,7 % против 28,3 % при монотерапии, $p < 0,05$) по сравнению с монотерапией кальцитонином [59].

Тем не менее, не все клинические исследования однозначны, например, в плацебо-контролируемом исследовании Florencia Cuneo (2010) не было выявлено существенного влияния перорального приема гидролизованного коллагена на биохимические маркеры костного ремоделирования (СТХ, остеокальцин) у женщин в постменопаузе, группы были сформированы методом рандомизации и получали идентичные плацебо в течение 6 месяцев. Авторы отмечают, что отсутствие значимых изменений может быть связано с относительно короткой продолжительностью вмешательства и недостаточной дозировкой коллагена (2,5 г/сут.). Это указывает на необходимость дальнейших исследований для оптимизации доз, длительности приема и идентификации пациенток, наиболее чувствительных к пероральному приему гидролизированного коллагена [60].

Авторы метаанализа (2017) делают важный вывод: «хотя прямые доказательства увеличения минеральной плотности костной ткани у людей пока ограничены, гидролизованный коллаген оказывает значимое положительное влияние на биомаркеры костного образования и биохимические маркеры, связанные с синтезом коллагена» и подчеркивают, что гидролизованный коллаген может способствовать модулированию костного метаболизма в пользу формирования костей, что является важным аргументом для его использования в качестве нутритивной поддержки [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ научных источников позволяет сделать предположение о том, что гидролизованный коллаген представляет собой высокоперспективный, многофункциональный и безопасный нутрицевтик, потенциал которого в гинекологической практике только начинает раскрываться. При генитоуринарном синдроме менопаузы у женщин комбинация перорального приема специфических пептидов коллагена с вульвовагинальными энергетическими процедурами (радиочастотный лифтинг, CO_2, Yag-лазеры) открывает новые перспективы в негормональной коррекции атрофических изменений, позволяя добиться более выраженного и пролонгированного клинического эффекта. В коррекции менопаузальных метаболических нарушений у женщин прием перорального гидролизованного коллагена демонстрирует комплексное действие, направленное на ключевые звенья патогенеза: ингибирование дипептидилпептидазы-4 для улучшения чувствительности к инсулину, регуляцию липидного обмена в печени и жировой ткани, а также снижение системного воспаления. При постменопаузальном остеопорозе гидролизованный коллаген, являясь субстратом для костного матрикса и возможным стимулятором остеогенеза, может рассматриваться как важный компонент нутритивной поддержки, потенцирующий эффект основной терапии.

Таким образом, гидролизованный коллаген закономерно переходит из категории «средства для здоровья кожи» в категорию стратегического компонента для комплексного подхода к сохранению здоровья и качества жизни женщин в пери- и постменопаузе. Для внедрения терапевтических протоколов в рутинную клиническую практику необходимы дальнейшие масштабные рандомизированные клинические исследования, направленные на оптимизацию доз, режимов приема гидролизованного коллагена в существующих алгоритмах ведения пациенток с ГУМС в пери- и постменопаузе с различными проявлениями климактерического синдрома.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Miranda RB, Weimer P, Rossi RC, et al. Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2021; 60(12): 1449-1461. doi: 10.1111/ijd.15518

2. Esfandi R, Seidu B, Dutta S, et al. Antioxidant mechanisms of bioactive peptides. *Molecules.* 2020; 25(11): 2493. doi: 10.3390/molecules25112493

3. Aguirre-Cruz G, León-López A, Cruz-Gómez V, et al. Collagen Hydrolysates for Skin Protection: Oral Administration and Topical Formulation. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9(2): 181. doi: 10.3390/antiox9020181

4. León-López A, Morales-Peñaloza A, Martínez-Juárez VM, et al. Hydrolyzed Collagen-Sources and Applications. *Molecules.* 2019; 24(22): 4031. doi: 10.3390/molecules24224031

5. Mendis E, Rajapakse N, Byun HG, et al. Investigation of jumbo squid (Dosidicusgigas) skin gelatin peptides

for their in vitro antioxidant effects. *Life Sci.* 2005; 77(17): 2166-2178. doi: 10.1016/j.lfs.2005.03.016

6. Wang J, Wang Y, Tang Q, et al. Purification and characterization of a novel antioxidant peptide from silver carp muscle protein hydrolysates. *Food Chem.* 2013; 141(1): 84-90. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.02.089

7. Je JY, Park PJ, Kim SK. Antioxidant activity of a peptide isolated from Alaska pollack (Theragrachalcogramma) frame protein hydrolysate. *Food Res Int.* 2005; 38(1): 45-50. doi: 10.1016/j.foodres.2004.07.005

8. Kim SK, Ngo DH, Vo TS. Marine bioactives: sources and applications. In: Marine Proteins and Peptides: Biological Activities and Applications. *John Wiley and Sons, Ltd*; 2013: 3-20. doi: 10.1002/9781118375082.ch1

9. Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring HarbPerspect Biol.* 2011; 3(1): a004978. doi: 10.1101/cshperspect.a004978

10. Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem*. 2009; 78: 929-958. doi: 10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833

11. Gelse K, Pöschl E, Aigner T. Collagens-structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003; 55(12): 1531-1546. doi: 10.1016/j.addr.2003.08.002

12. Avila Rodríguez MI, Rodríguez Barroso LG, Sánchez ML. Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications. *J Cosmet Dermatol.* 2018; 17(1): 20-26. doi: 10.1111/jocd.12450

13. Yamamoto S, Hayasaka F, Deguchi K, et al. Absorption and plasma kinetics of collagen tripeptide after peroral or intraperitoneal administration in rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2015; 79(12): 2026-2033. doi: 10.1080/09168451.2015.1062714

14. Watanabe-Kamiyama M, Shimizu M, Kamiyama S, et al. Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. *J Agric Food Chem*. 2010; 58(2): 835-841. doi: 10.1021/jf9031487

15. Yazaki M, Ito Y, Yamada M, et al. Oral Ingestion of Collagen Hydrolysate Leads to the Transportation of Highly Concentrated Gly-Pro-Hyp and Its Hydrolyzed Form of Pro-Hyp into the Bloodstream and Skin. *J Agric Food Chem*. 2017; 65(11): 2315-2322. doi: 10.1021/acs.jafc.6b05679

16. Proksch E, Schunck M, Zague V, et al. Oral intake of specific bioactive collagen peptides reduces skin wrinkles and increases dermal matrix synthesis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014; 27(3): 113-119. doi: 10.1159/000355523

17. Wang L, Wang C, Wang C, et al. Transepithelial transport of collagen-derived peptides and their effects on skin fibroblast function. *J Agric Food Chem*. 2015; 63(35): 770-776. doi: 10.1021/acs.jafc.5b02772

18. Sontakke SB, Jung JH, Piao Z, et al. Dipeptide and tripeptide transporters in intestinal absorption of collagen hydrolysates. *Eur J Pharm Sci.* 2016; 93: 52-60. doi: 10.1016/j.ejps.2016.08.005

19. Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин в менопаузе в зависимости от этнической принадлежности. *Экология человека*. 2019; 6: 30-38. [Semyonova NV, Madayeva IM, Darenskaya MA, Kolesnikova LI. Lipid peroxidation and antioxidant defense system in menopausal women of different ethnic groups. *Human Ecology*.2019; 6: 30-38. (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2019-6-30-38

20. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16(4): 16-29. [Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: a pathophysiologist's view. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16(4): 16-29. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29

21. Никитина О.А., Даренская М.А., Семёнова Н.В., Колесникова Л.И. Система антиоксидантной защиты: регуляция метаболических процессов, генетические детерминанты, методы определения. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022; 42(3): 1-17. [Nikitina OA, Darenskaya MA, Semyonova NV, Kolesnikova LI. Antioxidant defense system: regulation of metabolic processes, genetic determinants, methods of determination. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2022; 42(3): 1-17. (In Russ.)]. doi: 10.18699/SSMJ20220301

22. Iwai K, Hasegawa T, Taguchi Y, et al. Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. *J Agric Food Chem*. 2005; 53(16): 6531-6536. doi: 10.1021/jf050206p

23. Ichikawa S, Morifuji M, Ohara H, et al. Hydroxyproline-containing dipeptides and tripeptides quantified at high concentration in human blood after oral administration of gelatin hydrolysate. *Int J Food SciNutr.*2010; 61(1): 52-60. doi: 10.3109/09637480903257711

24. Ohara H, Matsumoto H, Ito K, et al. Comparison of quantity and structures of hydroxyproline-containing peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates from different sources. *J Agric Food Chem.* 2007; 55(4): 1532-1535. doi: 10.1021/jf062834s

25. Skov K, Oxfeldt M, Thøgersen R, et al. Enzymatic Hydrolysis of a Collagen Hydrolysate Enhances Postprandial Absorption Rate-A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.*2019; 11(5): 1064. doi: 10.3390/nu11051064

26. López-Morales CA, Vázquez-Leyva S, Vallejo-Castillo L, et al. Determination of Peptide Profile Consistency and Safety of Collagen Hydrolysates as Quality Attributes. *J Food Sci*. 2019; 84(6): 1431-1440. doi: 10.1111/1750-3841.14609

27. 27. Osawa Y, Kojika E, Hayashi Y, et al. Absorption and metabolism of orally administered collagen hydrolysates evaluated by the vascularly perfused rat intestine and liver in situ. *Biomed Res (Tokyo)*. 2018; 39(1): 1-11. doi: 10.2220/biomedres.39.1

28. Fisher GJ, Varani J, Voorhees JJ. Looking older: Fibroblast collapse and therapeutic implications. *Arch Dermatol*. 2008; 144(5): 666-672. doi: 10.1001/archderm.144.5.666

29. Edgar S, Hopley B, Genovese L, et al. Effects of collagen-derived bioactive peptides and natural antioxidant compounds on proliferation and matrix protein synthesis by cultured normal human dermal fibroblasts. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 10474. doi: 10.1038/s41598-018-28492-w

30. Rippa AL, Kalabusheva EP, Vorotelyak EA. Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved. *Cells*. 2019; 8(6): 607. doi: 10.3390/cells8060607

31. Marcos-Garcés V, Molina Aguilar P, Bea Serrano C, et al. Age-related dermal collagen changes during development, maturation and ageing – A morphometric and comparative study. *J Anat*. 2014; 225(1): 98-108. doi: 10.1111/joa.12186

32. Asai TT, Yoshikawa K, Hirai T, et al. Food-Derived Collagen Peptides, Prolyl-Hydroxyproline (Pro-Hyp), and Hydroxyprolyl-Glycine (Hyp-Gly) Enhance Growth of Primary Cultured Mouse Skin Fibroblast Using Fetal Bovine Serum Free from Hydroxyprolyl Peptide. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(9): 2297. doi: 10.3390/ijms20092297

33. Zague V, de Freitas V, da Costa Rosa M, et al. Collagen hydrolysate intake increases skin collagen expression and suppresses matrix metalloproteinase 2 activity. *J Med Food*. 2011; 14(6): 618-624. doi: 10.1089/jmf.2010.0085

34. Liu Z, Li L, Xue B, et al. Collagen peptides promote photoaging skin cell repair by activating the TGF-β/Smad pathway and depressing collagen degradation. *Food Funct*. 2019; 10(9): 6126-6134. doi: 10.1039/c9fo00676a

35. Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric*. 2014; 17(5): 557-563. doi: 10.3109/13697137.2014.946279

36. Baumgart J, Nilsson K, Evers AS, et al. Sexual Dysfunction in Women on Adjuvant Endocrine Therapy after Breast Cancer. *Menopause*. 2013; 20(2): 162-168. doi: 10.1097/gme.0b013e31826560da

37. Лещенко О.Я. Менопаузальный переход: неоднозначность определений, диагностических маркеров и стратегий лечения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2025; 8(2): 106-113. [Leshchenko OYa. Menopausal transition: ambiguous definitions, diagnostic markers, and treatment strategies. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2025; 8(2): 106-113. (In Russ.)]. doi: 10.32364/2618-8430-2025-8-2-3

38. Gandhi J, Chen A, Dagur G, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215(6): 704-711. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.045

39. Nappi RE, Palacios S, Panay N, et al. Addressing Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for healthy aging in women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 561. doi: 10.3389/fendo.2019.00561

40. Лещенко О.Я. Эффективность $FRCO_2$-лазерной терапии у пациенток с генитоуринарным синдромом в перименопаузе. *Врач*. 2025; 36(S7): 67-68. [Leshchenko OYa. The effectiveness of $FrCO_2$ laser therapy in patients with perimenopausal genitourinary syndrome. *Doctor*. 2025; 36(S7): 67-68. (In Russ.)].

41. Лещенко О.Я. Эффективность FRCO2-лазерной терапии у пациенток с генитоуринарным синдромом в перименопаузе. В кн.: Санаторно-курортное лечение. *Материалы XI Международного конгресса. Москва. 2025*: 59-60. [Leshchenko OYa. The effectiveness of $FRCO_2$ laser therapy in patients with perimenopausal coronary syndrome. In: Sanatorium-resort treatment. *Materials of the XI International Congress. Moscow.* 2025: 59-60.(In Russ.)].

42. Tafuri A, De Morais N, Sorpreso ICE, et al. Oral Collagen Peptides and Vulvovaginal Radiofrequency Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause: A Pilot Randomized Study. *J Clin Med.* 2025; 14(3): 560. doi: 10.3390/jcm14030560

43. Бахтияров К.Р., Кузьмина П.И., Черкашина А.В. Применение живого коллагена при генитоуринарном менопаузальном синдроме. *Акушерство и гинекология*. 2024; (1): 123-129. [Bakhtiyarov KR, Kuzmina PI, Cherkashina AV. Application of live collagen in genitourinary menopausal syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2024; (1): 123-129. (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2023.289

44. Балан В.Е., и др. Коллагенотерапия пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом — новая возможность в арсенале врача. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020; 20(1): 34-41. [Balan VE, et al. Collagen therapy for patients with genitourinary menopausal syndrome is a new opportunity in the doctor's arsenal. *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2020; 20(1): 34-41. (In Russ.)].

45. Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, et al. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(6): 949-958. doi: 10.1038/ijo.2008.74

46. Голодников И.И. и др. Влияние гидролизованного коллагена на параметры углеводного обмена у женщин в перименопаузе с метаболическими нарушениями. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2023; 23(4): 45-52. [Golodnikov II. Et al. The effect of hydrolyzed collagen on carbohydrate metabolism parameters in perimenopausal women with metabolic disorders. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*.2023; 23(4): 45-52. (In Russ.)].

47. Iba Y, Yamada M, Nagaoka I, et al. Oral Administration of Collagen Hydrolysates Improves Glucose Tolerance in Normal Mice through GLP-1-Dependent and Independent Mechanisms. *J Med Food.* 2016; 19(8): 767-773. doi: 10.1089/jmf.2015.3649

48. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006; 368(9548): 1696-1705. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5

49. Nongonierma AB, FitzGerald RJ. Inhibition of Dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) by proline containing casein-derived peptides. *Journal of Functional Foods.* 2013; 5(4): 1909-1917. doi: 10.1016/j.jff.2013.08.006

50. Hatanaka T, Kawakami K, Uraji M. Inhibitory effect of collagen derived tripeptide on Dipeptidyl peptidase-IV activity. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2014; 29(6): 823-828. doi: 10.3109/14756366.2013.845820

51. Devaria S, Kumar S, Singh R. Collagen peptide supplementation improves glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Jour-*

nal of Nutritional Biochemistry. 2018; 55: 175-182. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.01.009

52. Chiang TI, Chang SJ, Chen CY. Hydrolyzed collagen improves metabolic parameters in ovariectomized rats: potential role in menopausal management. *Menopause*. 2016; 23(6): 670-678. doi: 10.1097/GME.0000000000000623

53. Woo M, Song YO, Kang KH, et al. Anti-obesity effects of collagen hydrolysate in ovariectomized rats. *Journal of Medicinal Food*. 2018; 21(7): 741-748. doi: 10.1089/jmf.2017.4111

54. Zhang Y, Kamo S, Hori M, et al. Chicken Collagen Hydrolysate Reduces Proinflammatory Cytokine Production in C57BL/6.KOR-ApoEshl Mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2010; 56(3): 208-210. doi: 10.3177/jnsv.56.208

55. Conigrave AD, Brown EM, Rizzoli R. Dietary protein and bone health: Roles of amino acid-sensing receptors in the control of calcium metabolism and bone homeostasis. *Annu Rev Nutr.* 2008; 28: 131-151. doi: 10.1146/annurev.nutr.28.061807.155349

56. Wang H. The Potential of Collagen Treatment for Comorbid Diseases. *Polymers (Basel)*. 2023; 15(5): 1210. doi: 10.3390/polym15051210

57. de Almeida Jacks E, et al. Dietary supplementation with hydrolyzed collagen improves bone metabolism and biomechanical parameters in ovariectomized mice: An *in vitro* and *in vivo* study. *Bone.* 2010; 47(Suppl 1): S1-S2. doi: 10.1016/j.bone.2010.04.246

58. Takeda S, Park JH, Kawashima E, et al. Hydrolyzed collagen intake increases bone mass of growing rats trained with running exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2013; 10: 35. doi: 10.1186/1550-2783-10-35

59. Adam M., Spacek P., et al. Postmenopausal osteoporosis. Treatment with calcitonin and a diet rich in collgen proteins. Casopis Lekaru Ceskych. 1996; 135(3): 74-78.

60. Cúneo F, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM, Morais SS, Amaya-Farfan J. Effect of dietary supplementation with collagen hydrolysates on bone metabolism of postmenopausal women with low mineral density. *Maturitas.* 2010. 65(3): 247-51. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.10.002

61. Daneault A, Prawitt J, Fabien Soule V, et al. Biological effect of hydrolyzed collagen on bone metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017; 57(9): 1922-1937. doi: 10.1080/10408398.2015.1038377

Сведения об авторах

Тугаринова Надежда Николаевна – аспирант ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: nadezh.turova@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0009-6073-8254

Лещенко Ольга Ярославна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» e-mail: loyairk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5335-1248

Information about the authors

Nadezhda N. Tugarinova – postgraduate student at the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: nadezh.turova@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0009-6073-8254

Olga Y. Leshchenko – Dr. Sc. (Med.), Chief Researcher at the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems»; e-mail: loyairk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5335-1248

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА
GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМОВ 3'-UTR ГЕНА *LEP* У ПОДРОСТКОВ

Немчинова Н.В.,
Баирова Т.А.,
Ершова О.А.,
Самбялова А.Ю.,
Клименко Е.С.,
Беляева Е.В.,
Рычкова Л.В.

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

Автор, ответственный за переписку:
Немчинова Надежда Владимировна,
e-mail: nemchinova.nad@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Введение. *Секретируемый жировой тканью гормон лептин считается важным регулятором метаболизма и энергетического гомеостаза. Некоторые полиморфизмы гена лептина могут быть фактором риска развития ожирения и других метаболических нарушений, при этом имеются этнические различия в распространенности и влиянии данных полиморфизмов на антропометрические параметры.*

Цель исследования. *Секвенирование фрагмента 128255194-128257652 (2458 п.н.) гена LEP (GRCh38/hg38, транскрипт NM_000230.3) для поиска полиморфизмов, ассоциированных с биохимическими и антропометрическими показателями у подростков с разным статусом веса.*

Материалы и методы. *В исследование включены подростки в возрасте от 11 до 17 лет с разным статусом веса. Подобраны условия амплификации и проведено секвенирование участка 128255194-128257652 гена LEP.*

Результаты и обсуждение. *В результате секвенирования найдено 4 полиморфизма: rs10954174, rs41434248, rs41457646, rs11761556. При сравнении групп выявлены статистически значимые различия в частотном распределении аллелей rs11761556 среди русских и бурят с нормальной массой тела. Частота встречаемости альтернативного аллеля G rs10954174 составила 1 во всех группах; альтернативный аллель A rs41434248 обнаружен только в основной группе русских с частотой 0,036; частота аллеля A rs41457646 составила в контрольной группе русских и бурят – 0,083 и 0,25, в основной группе русских и бурят – 0,107 и 0,091 соответственно; частота аллеля A rs11761556 составила в контрольной группе русских и бурят – 0,583 и 0,958, в основной группе русских и бурят – 0,643 и 0,727 соответственно. Все выявленные частоты согласуются с мировыми данными, согласно NCBI.*

Заключение. *Нами не выявлено значимых ассоциаций выявленных полиморфизмов с биохимическими и антропометрическими показателями у подростков с разным статусом веса. Для rs11761556 показаны статистически значимые различия в частотном распределении аллелей среди русских и бурят с нормальной массой тела.*

Ключевые слова: *лептин, ген LEP, полиморфизм, подростки, ожирение, русские, буряты*

Статья поступила: 10.02.2026
Статья принята: 30.04.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Немчинова Н.В., Баирова Т.А., Ершова О.А., Самбялова А.Ю., Клименко Е.С., Беляева Е.В., Рычкова Л.В. Анализ полиморфизмов 3'-UTR гена *LEP* у подростков. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 35-43. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.4

ANALYSIS OF 3'-UTR POLYMORPHISMS OF THE *LEP* GENE IN ADOLESCENTS

Nemchinova N.V.,
Bairova T.A.,
Ershova O.A.,
Sambyalova A.Yu.,
Klimenko E.S.,
Belyaeva E.V.,
Rychkova L.V.

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

Corresponding author:
Nadezhda V. Nemchinova,
e-mail: nemchinova.nad@gmail.com

RESUME

Background. *Leptin, a hormone secreted by adipose tissue, is considered as an important regulator of metabolism and energy homeostasis. Some leptin gene polymorphisms may be risk factors for obesity and other metabolic disorders, and there are ethnic differences in the prevalence and impact of these polymorphisms on anthropometric parameters.*

The aim. *To sequence fragment 128255194-128257652 (2458 bp) of the LEP gene (GRCh38/hg38, NM_000230.3) for identifying polymorphisms associated with biochemical and anthropometric parameters in adolescents with different weight status.*

Materials and Methods. The study included adolescents aged 11 to 17 years with different weight status. Amplification conditions were selected, and sequencing of fragment 128255194-128257652 of the LEP gene was performed.

Results. *Sequencing of the 128255194-128257652 region of the LEP gene revealed four polymorphisms: rs10954174, rs41434248, rs41457646, and rs11761556. When comparing the groups, statistically significant differences in the frequency distribution of the rs11761556 alleles were revealed among Russians and Buryats with normal body weight. The frequency of the alternative allele G rs10954174 was 1 in all groups; the alternative allele A rs41434248 was detected only in the main group of Russians with a frequency of 0.036; the frequency of the allele A rs41457646 in the control group of Russians and Buryats was 0.083 and 0.25, in the main group of Russians and Buryats – 0.107 and 0.091, respectively; the frequency of the allele A rs11761556 in the control group of Russians and Buryats was 0.583 and 0.958, in the main group of Russians and Buryats – 0.643 and 0.727, respectively. All the identified frequencies are consistent with world data, according to NCBI.*

Conclusions. *We found no significant associations between the identified polymorphisms and biochemical and anthropometric parameters in adolescents with different weight statuses. For rs11761556, statistically significant differences in the allele frequency distribution were demonstrated between Russians and Buryats with normal body weight.*

Key words: *Leptin, LEP gene, polymorphism, adolescents, obesity, Russians, Buryats*

Received: 10.02.2026
Accepted: 30.04.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Nemchinova N.V., Bairova T.A., Ershova O.A., Sambyalova A.Yu., Klimenko E.S., Belyaeva E.V., Rychkova L.V. Analysis of 3'-UTR polymorphisms of the *LEP* gene in adolescents. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 35-43. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.4

ВВЕДЕНИЕ

Лептин — секретируемый жировой тканью гормон, который считается важным регулятором метаболизма и энергетического гомеостаза. Лептин в основном действует в дугообразном ядре гипоталамуса, активируя нейроны, содержащие проопиомеланокортин (POMC), которые продуцируют анорексигенные молекулы, такие как αMSH (α-меланоцитстимулирующий гормон), и дезактивируя нейроны, содержащие орексигенный нейропептид Y (NPY) и агути-родственный пептид (AgRP). При низком уровне жира в организме или при голодании, когда запасы энергии низкие, уровень лептина снижается, что приводит к снижению активности нейронов POMC и повышению активности нейронов NPY и AgRP и, таким образом, к повышению аппетита и потреблению пищи [1, 2]. Образование лептина кодирует ген *LEP* протяженностью 16352 пары нуклеотидов, локализующийся на длинном плече 7 хромосомы и состоящий из 3 экзонов и 2 интронов. Мутации в гене *LEP* индуцируют моногенное ожирение [3]. Кроме того, некоторые полиморфизмы гена лептина могут быть фактором риска развития ожирения и других метаболических нарушений, при этом имеются этнические различия в распространенности и влиянии данных полиморфизмов на антропометрические параметры [4, 5].

Ранее нами проведено секвенирование фрагмента 128251456-128255353 (3898 п.н. – область, включающая конец первого интрона, второй интрон, второй и третий экзоны и начало 3'-UTR) гена *LEP* в группах подростков русских и бурят. В результате обнаружено 55 полиморфизмов, в т. ч. 26 ранее не зарегистрированных в GenBank [6-8]. В группе подростков с избыточной массой тела и ожирением нами было идентифицировано 14 не зарегистрированных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена *LEP* и 13 зарегистрированных SNP в базе данных GenBank. Rs28954118 и rs144755411 имели корреляционную связь с биохимическими показателями и антропометрическими параметрами [7]. Нами остались не секвенированы: начало гена *LEP*, являющееся низкополиморфным, и полиморфизмы, в котором достаточно изучены [5], а также область 3'-UTR гена *LEP* (рис. 1).

В связи с этим, целью данной работы явилось секвенирование фрагмента 128255194-128257652 (2458 п.н.) – 3'-UTR гена *LEP* для поиска полиморфизмов, ассоциированных с биохимическими и антропометрическими показателями у подростков с разным статусом веса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 48 подростков в возрасте от 11 до 17 лет, отобранных случайно из группы диспансерного осмотра, проведенного на территории Республики Бурятия и Иркутской области в 2015–2017 годах. Исследуемая выборка включает подростков с разным статусом веса, из них 21 русский и 27 бурят. Группы подростков русских и бурят разделены по основную и контрольную группу. В основную группу вошли подростки с избыточной массой тела и ожирением (SDS ИМТ > 1) – 29 подростков (14 русских и 15 бурят), в контрольную – с нормальной массой тела (SDS ИМТ < 1) – 19 подростков (7 русских и 12 бурят). Определялись биохимические показатели (общий холестерин, триглицериды, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП) и антропометрические параметры (рост, масса тела, окружность талии, толщина кожных складок в разных локациях). Сравниваемые группы подростков с разным статусом веса сопоставимы по полу: русские (χ^2 = 0,470; d.f. = 1; p = 0,493), буряты (χ^2 = 0,008; d.f. = 1; p = 0,928) и возрасту: русские (U = 6990; p = 0,371), буряты (U = 924; p = 0.060), при этом имеют статистически значимые отличия по антропометрическим показателям: весу — русские (U = 1054; p = 0,000), буряты (U = 191; p = 0,000); индексу массы тела (ИМТ) — русские (U = 260; p = 0,000), буряты (U = 22; p = 0,000); SDS ИМТ — русские (U = 217;

РИС. 1.
Скрин базы данных NCBI (дата обращения: январь 2026). Ранее секвенированный фрагмент гена LEP (красным цветом обозначены не секвенированные участки гена, зеленым цветом – секвенированные)

FIG. 1.
Screenshot of the NCBI database (accessed January 2026). There is a previously sequenced fragment of the LEP gene (unsequenced regions are shown in red, sequenced regions are shown in green)

p = 0,000), буряты (U = 2; p = 0,000). Этническая принадлежность определялась в результате опроса обследуемых об этнической принадлежности родственников I–III степени родства. Критериями исключения являлись возраст младше 11 лет и старше 17 лет, отсутствие информированного добровольного согласия на участие в исследовании, а также вторичный генез ожирения для основной группы (моногенное или синдромальное ожирение; ожирение при нейроэндокринных заболеваниях; ожирение, вызванное длительным приемом лекарственных препаратов).

Геномную ДНК выделяли из цельной венозной крови набором реагентов «ДНК сорб-В» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, РФ) в соответствии с инструкцией производителя. Праймеры подобраны с использованием программы «Primer-BLAST» [9], отсутствие дополнительных неспецифичных продуктов амплификации для данных праймеров проверялось с помощью сервиса BiSearch [10]. Олигонуклеотиды синтезированы в ЗАО «Евроген». Амплификацию фрагментов гена *LEP* проводили на амплификаторе «ДТ-Прайм» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) с использованием готовой смеси для ПЦР «Screen Mix» (ЗАО «Евроген», Россия). Детекцию продуктов амплификации осуществляли в 1,2 % агарозном геле, окрашенном бромистым этидием. Продукты ПЦР вырезали из геля и очищали с помощью спин-колонок или проводили ферментативную очистку с использованием набора реактивов ExS-Pure (Nimagen, Netherlands). Для подготовки образцов к секвенированию использовали набор «BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit» (Thermo Fisher Scientific, USA) согласно протоколу производителя набора реагентов. Очистку продуктов секвенирующей реакции проводили с использованием магнитных частиц «D-Pure™ DyeTerminator Cleanup Kit» (Nimagen, Netherlands). Прямое секвенирование по Сэнгеру проводили на генетическом анализаторе «НАНОФОР 05» (ООО «Синтол»). Данные о последовательности оценивали с помощью программы Unipro UGENE. Нуклеотидные последовательности были выравнены на эталонную последовательность из базы данных Национального центра биотехнологической информации NCBI–NG_007450.1, версия геномной сборки GRCh38/hg38, транскрипт NM_000230.3. Статистическую обработку данных проводили с помощью свободно распространяемой программы RStudio, используя библиотеки Stats и SNPassoc. Для оценки соответствия распределения генотипов ожидаемым значениям использовали равновесие Харди – Вайнберга (онлайн-калькулятор OEGE Hardy–Weinberg Equilibrium). Различия между группами определяли с помощью χ^2 и U-критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для изучения модели наследования использовали метод логистической регрессии.

Проведение данного исследования одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол заседания № 6 от 02.12.2015 г.). Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, Иркутск.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами были подобраны 7 пар праймеров на участок гена *LEP*. Характеристики праймеров представлены в таблице 1. На рисунке 2 представлено расположение подобранных олигонуклеотидов на фрагменте гена *LEP*.

Для каждой пары праймеров осуществляли подбор оптимальных условий амплификации, в том числе подбор количественного соотношения компонентов реакционной смеси для ПЦР и программы амплификации.

Количественное соотношение компонентов смеси для проведения ПЦР было рассчитано исходя из инструкции производителя набора реагентов «Screen Mix» (ЗАО «Евроген», Россия). Соотношение компонентов ПЦР-смеси представлено в таблице 2.

Для подбора условий амплификации провели постановку ПЦР для первых 3 пар праймеров (1F_LEP, 1R_LEP, 2F_LEP, 2R_LEP, 3F_LEP, 3R_LEP) с градиентом температур на этапе отжига праймеров: 56°C; 58,5°C; 60°C. Время этапа элонгации установлено в соответствии с длиной ожидаемых ПЦР-продуктов – 40 секунд. Наличие целевых продуктов амплификации и отсутствие или минимальное количество неспецифических продуктов амплификации было достигнуто при температуре отжига 60°C. Для оставшихся пар праймеров (4F_LEP, 4R_LEP, 5F_LEP, 5R_LEP, 6F_LEP, 6R_LEP, 7F_LEP, 7R_LEP) были применены условия амплификации, подобранные для первых 3 пар праймеров, при этом получены

ТАБЛИЦА 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ

TABLE 1

CHARACTERISTICS OF OLIGONUCLEOTIDES

Название	Праймер, 5′-3′	Длина фрагмента, п.н.
1F_LEP	GAAGACCACATCCACACACG	435
1R_LEP	TCTCCCTTCTGCCCAAACAT	
2F_LEP	GGAGTGCAGTTTCCAATCCC	640
2R_LEP	TGCTCTGAAGATCGCAGTCA	
3F_LEP	CACCCCCTGGAGAGAAGTTT	549
3R_LEP	AAAACACAGCAGCAGGATGG	
4F_LEP	ACTCCTTTAGCAGGTGGTCC	702
4R_LEP	TCTTTTCCAGAAAGCGCTCG	
5F_LEP	ACAGCAGGTGGGAAATGGTA	591
5R_LEP	AGGTGGTTGTGAGGATCTGG	
6F_LEP	TGAAGGGACCTTGAAGGGTAA	625
6R_LEP	GGAACGGCGACAGGAAACA	
7F_LEP	AGCCAGGTAATGAGGGACTG	411
7R_LEP	GGGAATTAGCCATTGTGCCA	

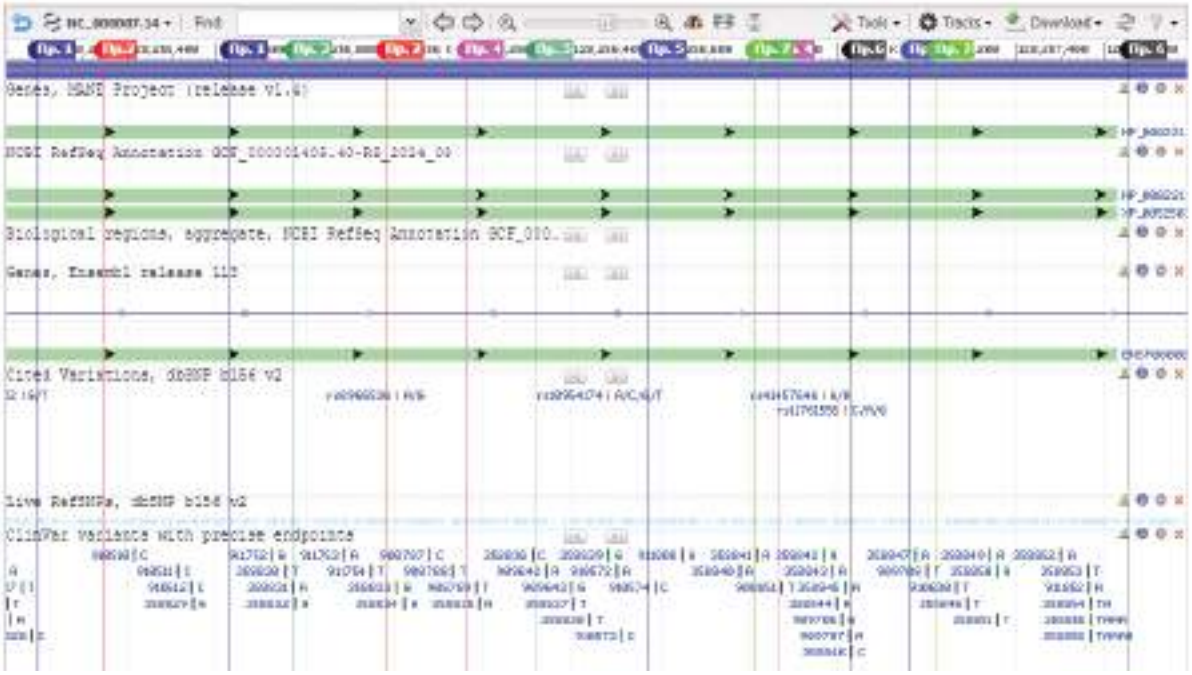


РИС. 2.
Скрин базы данных NCBI (дата обращения: январь 2026). Расположение 7 пар праймеров на фрагменте гена LEP. Указаны начало и конец каждого праймера

FIG. 2.
Screenshot of the NCBI database (accessed January 2026). The arrangement of 7 pairs of primers on the LEP gene fragment. The start and end of each primer are indicated

целевые продукты ПЦР при отсутствии неспецифических продуктов амплификации. Итоговая программа амплификации представлена в таблице 3. Таким образом, для всех 7 пар праймеров подобраны одинаковые соотношения компонентов ПЦР-смеси и единая программа амплификации.

Далее было проведено секвенирование участка 128255194-128257652 (2458 п.н.) гена *LEP* с использованием данных 7 пар праймеров. В результате секвенирования участка 128255194-128257652 гена *LEP* найдено 4 SNP: rs10954174, rs41434248, rs41457646, rs11761556. Частоты альтернативных аллелей идентифицированных SNP указаны в таблице 4.

По всем идентифицированным полиморфизмам частоты генотипов в группах исследования соответствовали ожидаемым, исходя из равновесия Харди – Вайнберга. При сравнении групп выявлены статистически значимые различия в частотном распределении аллелей rs11761556 среди русских и бурят контрольной группы ($\chi^2 = 5{,}625$; d.f. = 1; $p = 0{,}018$).

Статистический анализ ассоциаций полиморфных вариантов rs10954174 и rs41434248 с антропометрическими и биохимическими параметрами не проводился, т.к. альтернативный G-аллель rs10954174 выявлен у всех обследуемых, а SNP для rs41434248 наблюдался единично.

В нашем исследовании не выявлено статистически значимой корреляции между носительством референсных и альтернативных аллелей SNP rs41457646 и rs11761556 и антропометрическими или биохимическими параметрами у русских и бурят, независимо от их статуса веса.

ТАБЛИЦА 2

КОЛИЧЕСТВО КОМПОНЕНТОВ ПЦР-СМЕСИ

TABLE 2

NUMBER OF COMPONENTS OF THE PCR-MIX

Компонент	Количество, мкл на 1 образец ДНК
Стерильная вода	5,2
Screen Mix	2,0
ПЦР праймер 1	0,4
ПЦР праймер 2	0,4
ДНК-матрица	2,0
Общий объем ПЦР-смеси	10,0

Согласно логистической регрессии, для rs41457646 и rs11761556 нет статистической значимости ни для одной модели наследования (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе в результате секвенирования участка гена *LEP* идентифицировано 4 полиморфизма: rs10954174, rs41434248, rs41457646, rs11761556. Все четыре выявленных SNP расположены в 3'-UTR гена *LEP* и зарегистрированы в GenBank. Для rs41457646 и rs11761556 не показаны ассоциации с биохимическими и антропометрическими показателями.

В литературе и генетических базах данных встречаются упоминания выявленных полиморфизмов:

1. По данным NCBI (дата обращения: январь 2026), rs10954174 является доброкачественным вариантом в развитии моногенного несиндромного ожирения и ожирения, вызванного врожденным дефицитом лептина. Альтернативный аллель *G* rs10954174 довольно распространен во всем мире. Так, частота его встречаемости в мировой популяции составляет 0,97062, в европейской популяции – 0,99891, в популяции азиат – 0,972. В нашем исследовании частота аллеля *G* составила 1 во всех группах, что согласуется с мировыми данными о его высокой частоте встречаемости. В работе Sõber S. et al. показана ассоциация, близкая к значимой, для rs10954174 и диастолического артериального давления [11]. В работе Lombard Z. et al. сообщается о связи полиморфизма rs10954174 с индексом массы тела среди подростков-африканцев из Южной Африки [12].

2. Информация о rs41434248 не представлена в ClinVar. Согласно данным NCBI (дата обращения: январь 2026), частота встречаемости альтернативного аллеля *A* полиморфного варианта rs41434248 в мировой популяции составляет 0,024123, в европейской популяции – 0,027182, тогда как в популяции азиат – 0,0005. В нашем исследовании rs41434248 обнаружен только в группе русских с избыточной массой тела и ожирением с частотой 0,036, что несколько выше, чем в европейской популяции по данным NCBI. Так как в азиатских популяциях частота этого аллеля низкая, вероятно, размер нашей выборки не позволил ее обнаружить. Для rs41434248 не найдено публикаций в базах данных PubMed и Google Scholar по состоянию на январь 2026 года.

ТАБЛИЦА 3

ПРОГРАММА АМПЛИФИКАЦИИ

TABLE 3

AMPLIFICATION PROGRAM

	Стадия	Температура	Время инкубации	Количество циклов
1	Предварительная денатурация	95°	5 мин	1
2	Денатурация	95°	30 сек	40
	Отжиг	60°	30 сек	
	Элонгация	72°	40 сек	
3	Дополнительная элонгация	72°	10 мин	1
4	Хранение	4°		

ТАБЛИЦА 4

ЧАСТОТЫ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ АЛЛЕЛЕЙ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 4

FREQUENCY OF THE ALTERNATIVE ALLELE IN ADDITIONAL GROUPS

Выявленный SNP	Альтернативный аллель	Контрольная группа		Группа с избыточным весом или ожирением		χ^2, *p*
		Русские (*n*=7)	Буряты (*n*=12)	Русские (*n*=14)	Буряты (*n*=15)	
		1	2	3	4	
rs10954174 A>G	G	1,0	1,0	1,0	1,0	-
rs41434248 G>A	A	0	0	0,036	0	-
rs41457646 G>A	A	0,083	0,250	0,107	0,091	χ^2_{1-2}=0,554; p_{1-2}=0,457; χ^2_{1-3}=0,1190, p_{1-3}=0,7301; χ^2_{2-4}=1,0664; p_{2-4}=0,3018; χ^2_{3-4}=0,081, p_{3-4}=0,776
rs11761556 C>A	A	0,583	0,958	0,643	0,727	**χ^2_{1-2}=5,625, p_{1-2}=0,018**; χ^2_{1-3}=0,0000, p_{1-3}=1,000; χ^2_{2-4}=2,2330, p_{2-4}=0,1351; χ^2_{3-4}=0,109, p_{3-4}=0,742

Примечание: χ^2 – значение критерия χ^2, *p* – достигнутый уровень значимости.

3. Вариант rs41457646 классифицирован как вероятно доброкачественный в отношении моногенного несиндромного ожирения и ожирения, вызванного врожденным дефицитом лептина, согласно NCBI. Согласно данным базы NCBI по состоянию на январь 2026 года, частота альтернативного аллеля *A* rs41457646 в мировой популяции оценивается в 0,12670, в европейской популяции составляет 0,14374, в азиатской популяции – 0,130. В нашем исследовании частота аллеля *A* составила в контрольной группе – 0,083 и 0,25 русских и бурят, в основной группе – 0,107 и 0,091 русских и бурят соответственно, что сопоставимо с мировыми данными. Lin R. et al. не обнаружили взаимосвязи между rs41457646 и показателями глюкозы у беременных женщин [13]. Имеются данные о том, что ожирение при рождении связано с уровнем метилирования *LEP* в 12 месяцев, модифицированным генотипом rs41457646 [14].

4. По данным NCBI (дата обращения: январь 2026), rs11761556 является доброкачественным вариантом в отношении моногенного несиндромного ожирения и ожирения, вызванного врожденным дефицитом лептина. Частота встречаемости альтернативного аллеля *A* rs11761556, представленная в NCBI (дата обращения: январь 2025), в мировой популяции составляет 0,47621, в европейской популяции – 0,53647, в популяции азиат – 0,757. В нашем исследовании частота аллеля *A* составила в контрольной группе – 0,583 и 0,958 русских и бурят, в основной группе – 0,643 и 0,727 русских и бурят соответственно. Обнаруженные частоты сопоставимы с мировыми данными, при этом в контрольной группе бурят частота аллеля *A* несколько выше, чем представленная в NCBI. González-Rodríguez L. et al. отмечают, что у пациентов с нервной анорексией, придерживающихся ограничительного режима питания, которые имели генотип rs11761556 *CC* и более высокий балл опросника, оценивающего стремление к похудению, может быть нарушена сигнализация сытости из-за дефицита лептина, что, в свою очередь, может приводить к тому, что эти люди будут чувствовать постоянное стремление к похудению, несмотря на адекватное потребление калорий. Стремление к похудению, таким образом, может быть компенсаторной психологической реакцией на неспособность организма должным образом регулировать аппетит и вес через систему лептин-меланокортин [15]. Li H.M. et al. обнаружили связь между генотипом *AA* rs11761556 и легочной инфекцией при туберкулезе легких [16]. Musafer K.N.J. et al. сообщают о наличии ассоциации rs11761556 с риском развития сахарного диабета 2 типа в иракской популяции [17]. Напротив, единственное исследование, оценивавшее роль полиморфизма rs11761556 в отношении риска развития ожирения, не выявило соответствующей ассоциации [18].

В нашем исследовании при сравнении групп выявлены статистически значимые различия в частотном распределении аллелей rs11761556 среди русских и бурят с нормальной массой тела, что согласуется с данными литературы. По данным NCBI, частота альтернативного аллеля *A* полиморфного варианта rs11761556 у европейцев и азиат отличается (в европейской популяции – 0,53647, в популяции азиат – 0,757). В то же время нами не выявлены статистически значимые различия в частотном распределении аллелей rs41457646, rs11761556 между группой с нормальной массой тела и группой с избыточной массой тела/ожирением,

ТАБЛИЦА 5

МОДЕЛИ НАСЛЕДОВАНИЯ ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩЕГО ЭФФЕКТА RS41457646 И RS11761556 ГЕНА *LEP*

TABLE 5

INHERITANCE MODELS OF THE PREDISPOSING EFFECT OF *LEP* GENE (POLYMORPHISMS RS41457646 AND RS11761556)

Модель	Генотип	Ожирение и избыточная масса тела	Контроль	OR (95% CI)	Уровень значимости, *p*	AIC
rs41457646						
Кодоминантная	*G/G*	20 (80,0%)	11 (61,1%)	1,00	0,175	60,6
	G/A	5 (20,0%)	7 (38,9%)	2,55 (0,65–9,95)		
rs11761556						
Кодоминантная	*A/A*	12 (48,0%)	13 (72,2%)	1,00	0,273	61,9
	C/A	10 (40,0)	4 (22,2%)	0,37 (0,09–1,50)		
	C/C	3 (12,0%)	1 (5,6%)	0,31 (0,03–3,38)		
Доминантная	*A/A*	12 (48,0%)	13 (72,2)	1,00	0,108	59,9
	C/A-C/C	13 (52,0%)	5 (27,8)	0,36 (0,10–1,30)		
Рецессивная	*A/A-C/A*	22 (88,0%)	17 (94,4%)	1,00	0,461	61,9
	C/C	3 (12,0%)	1 (5,6%)	0,43 (0,04–4,52)		
Сверхдоминантная	*A/A-C/C*	15 (60,0%)	14 (77,8%)	1,00	0,214	60,9
	C/A	10 (40,0%)	4 (22,2%)	0,43 (0,11–1,69)		

Примечание: OR – отношение шансов, AIC – информационный критерий Акаике.

что согласуется с данными литературы для rs11761556 [18], при этом для rs41457646 не найдено публикаций, где бы проводили сравнение частот аллелей в группах с ожирением и без ожирения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования нами подобраны 7 праймеров для участка 128255194-128257652 (2458 п.н.) в 3'-UTR гена *LEP*, а также условия для проведения их амплификации. В результате секвенирования идентифицировано 4 SNP: rs10954174, rs41434248, rs41457646, rs11761556, все полиморфизмы представлены в NCBI. При сравнении групп выявлены статистически значимые различия в частотном распределении аллелей rs11761556 среди русских и бурят с нормальной массой тела. Полученные данные согласуются с имеющимися в литературе сведениями о различии частотного распределения альтернативных аллелей среди европейских и азиатских популяций. Нами не выявлено статистически значимых ассоциаций между исследованными SNP и биохимическими, а также антропометрическими показателями в выборке русских и бурятских подростков как в группе контроля (нормальная масса тела), так и в группе с избыточной массой тела/ожирением. Согласно логистической регрессии для rs41457646 и rs11761556 не найдено статистической значимости ни для одной модели наследования.

Финансирование

Работа выполнена в рамках госбюджетной темы «Ключевые закономерности формирования заболеваний детского и подросткового возраста как основа здоровьесберегающего подхода в современной педиатрии» (шифр темы FGMZ-2026-0017; регистрационный номер темы в ЕГИСУ № 126020216228-0).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Perakakis N, Farr OM, Mantzoros CS. Leptin in Leanness and Obesity: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(6): 745-760. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.069

2. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. О биологической роли лептина. *Научное обозрение. Биологические науки.* 2021; 1: 32-38. [Chaulin AM, Grigoreva YuV. On the biological role of leptin. *Scientific Review. Biological science*. 2021; 1: 32-38. (In Russ.)]. doi: 10.17513/srbs.1222

3. Панков Ю.А. Мутации в генах лептина и его медиаторов: индукция ожирения в сочетании с разной патологией. *Проблемы Эндокринологии.* 2013; 59(2): 49-59. [Pankov YuA. Mutations in the genes encoding for leptin and its mediators: induction of obesity with various concomitant pathological conditions. *Problems of Endocrinology*. 2013; 59(2): 49-59. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201359249-59

4. Bairqdar A, Ivanoshchuk D, Shakhtshneider E. Functionally Significant Variants in Genes Associated with Abdominal Obesity: A Review. *J Pers Med*. 2023; 13(3): 460. doi: 10.3390/jpm13030460

5. Rychkova L, Bairova T, Ievleva K, Balzhieva V, Rashidova M, Kolesnikova L. *LEP* rs2167270 and plasma leptin level in adolescents with overweight and obesity. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25(2): 18-54.

6. Баирова Т.А., Ершова О.А., Самбялова А.Ю., Беляева Е.В., Синьков В.В., Рычкова Л.В. Секвенирование фрагмента гена лептина у подростков с разным статусом веса. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023; 8(4): 92-100. [Bairova TA, Ershova OA, Sambyalova AYu, Belyaeva EV, Sinkov VV, Rychkova LV. Sequencing of a fragment of the leptin gene in adolescents with different weight status. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023; 8(4): 92-100. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.10

7. Ершова О.А., Баирова Т.А., Самбялова А.Ю., Беляева Е.В., Синьков В.В., Бальжиева В.В. и др. Ассоциация полиморфных вариантов гена лептина с антропометрическими параметрами и биохимическими показателями у подростков с разным статусом веса. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 49-60. [Ershova OA, Bairova TA, Sambyalova AYu, Belyaeva EV, Sinkov VV, Balzhieva VV, et al. Association of polymorphic variants of the leptin gene with anthropometric and biochemical parameters in adolescents with different weight status. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 49-60. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.6

8. Беляева Е.В., Баирова Т.А., Ершова О.А., Самбялова А.Ю., Синьков В.В., Бальжиева В.В. и др. Таргетное секвенирование гена *LEP* в различных этнических группах подростков с ожирением. *Генетика.* 2024; 60(11): 1531-1537. [Belyaeva EV, Bairova TA, Ershova OA, Sambyalova AYu, Sinkov VV, Balzhieva VV, et al. Targeted Sequencing of the *LEP* Gene in Various Ethnic Groups of Obese Adolescents. *Russian Journal of Genetics*. 2024; 60(11): 1531–1537.]. doi: 10.1134/S1022795424701084

9. Primer-BLAST. URL: https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi [date of access: May 28, 2025].

10. Primer Design and Search Tool. URL: https://bisearch.pbrg.hu/ [date of access: May 28, 2025].

11. Sõber S, Org E, Kepp K, Juhanson P, Eyheramendy S, Gieger C, et al. Targeting 160 candidate genes for blood pressure regulation with a genome-wide genotyping array. *PLoS One*. 2009; 4(6): e6034. doi: 10.1371/journal.pone.0006034

12. Lombard Z, Crowther NJ, van der Merwe L, Pitamber P, Norris SA, Ramsay M. Appetite regulation genes are associated with body mass index in black South African adolescents: a genetic association study. *BMJ Open*. 2012; 2(3): e000873. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000873

13. Lin R, Ju H, Yuan Z, Zhang C, Zeng L, Sun Y, et al. Effects of maternal and fetal LEP common variants on maternal glycemic traits in pregnancy. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 17710. doi: 10.1038/s41598-017-18117-z

14. Mansell T, Ponsonby AL, Collier F, Burgner D, Vuillermin P, Lange K, et al. Genetic variation, intrauterine growth, and adverse pregnancy conditions predict leptin gene DNA methylation in blood at birth and 12 months of age. *Int J Obes (Lond)*. 2020; 44(1): 45-56. doi: 10.1038/s41366-019-0472-3

15. González-Rodríguez L, González LM, García-Herráiz A, Mota-Zamorano S, Flores I, Gervasini G. Association of genetic variation in the leptin-melanocortin system with drive for thinness in patients with eating disorders: A pilot study. *Gene*. 2025; 949: 149364. doi: 10.1016/j.gene.2025.149364

16. Li HM, Wang LJ, Tang F, Pan HF, Zhang TP. Zhang Association of leptin and leptin receptor genes variants and pulmonary tuberculosis susceptibility, clinical manifestations in a Chinese population. *Microb Pathog*. 2022; 165: 105499. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105499

17. Musafer KN, Huyop FZ, Ewadh MJ, Supriyanto E, Al-Thuwaini TM, Al-Shuhaib MBS. The single nucleotide polymorphisms rs11761556 and rs12706832 of the leptin gene are associated with type 2 diabetes mellitus in the Iraqi population. *Arch Biol Sci*. 2021; 73(1): 93-101. doi: ABS210129005M

18. Bouafi H, Krami AM, Morjane I, Slaoui K, Harmak H, Charoute H, et al. Genetic association of *LEP* gene polymorphisms with obesity in Moroccan individuals: case-control study and updated meta-analysis. *Biochem Genet*. 2023; 61(5): 1758-1774. doi: 10.1007/s10528-023-10342-8

Сведения об авторах

Немчинова Надежда Владимировна – лаборант-исследователь лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: nemchinova.nad@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-9720-8750

Баирова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: tbairova38@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3704-830X

Ершова Оксана Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: oksana111088@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0690-4636

Самбялова Александра Юрьевна – младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: sambialova95@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5790-6282

Клименко Елизавета Станиславовна – младший научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: klimenko.elizabet@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-0979-8816

Беляева Елена Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: belyeva_irk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6050-5287

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

Information about the authors

Nadezhda V. Nemchinova –Research Assistant at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: nemchinova.nad@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-9720-8750

Tatyana A. Bairova – Dr. Sc. (Med.), professor, head of the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: tbairova38@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3704-830X

Oksana A. Ershova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: oksana111088@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0690-4636

Alexandra Yu. Sambyalova – Junior Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: sambialova95@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5790-6282

Elizaveta S. Klimenko – Junior Research Officer at the Laboratory for Microbiome and Microecology, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: klimenko.elizabet@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-0979-8816

Elena V. Belyaeva – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: belyeva_irk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6050-5287

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Director of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, https://orcid.org/0000-0002-0117-2563

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *COL1A1* И *MMP-9* С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ГРЫЖЕЙ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ I ТИПА

Теплякова О.В.[1, 2], Дмитренко Д.В.[1], Чайкин Д.А.[2], Чайкин А.А.[2], Тимечко Е.Е.[1], Васильева А.А.1, Лукьянова Н.А.[1], Наджафова Л.Э.[1]

[1] ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, Россия)
[2] ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Красноярск» (660058, г. Красноярск, ул. Ломоносова, 47, Россия)

Автор, ответственный за переписку: **Теплякова Ольга Валериевна,** e-mail: teplyakova-olga@ya.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Изучение генетической предрасположенности к развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и грыж пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) позволит улучшить раннюю диагностику и разработать персонализированные подходы к лечению этих распространенных заболеваний.*

Цель исследования. *Выявить ассоциацию полиморфных вариантов rs1107946 гена COL1A1 и rs17576 гена MMP-9 с ГЭРБ и ГПОД I типа.*

Методы. *Обследованы 23 здоровых добровольца контрольной группы, 31 пациент первой группы с ГПОД I типа, 40 пациентов второй группы с ГПОД I типа и ГЭРБ. Идентификация полиморфных вариантов осуществлялась методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием коммерческих наборов «SNP-скрин» («Синтол», Россия).*

Результаты. *Носительство аллеля A rs1107946 гена COL1A1 увеличивало шансы развития ГПОД I типа в 3,84 раза (ОШ = 3,840 [1,14–12,95], p = 0,040). Частота генотипа AG rs17576 гена MMP-9 в первой, второй и контрольной группах составила 38,71, 62,50, 34,78 % соответственно, что значимо отличалось от частоты носительства гомозиготных генотипов (AA и GG): χ^2 = 6,052; d.f. = 2; p = 0,049. Одновременное носительство аллеля A rs1107946 гена COL1A1 и аллеля G rs17576 гена MMP-9 ассоциировалось с повышенными шансами развития ГПОД I типа, однако полученный результат характеризовался широким доверительным интервалом (ОШ = 9,00; 95% ДИ 1,05–77,18; p = 0,030), что указывает на возможную нестабильность эффекта.*

Заключение. *Установлены ассоциативные связи носительства аллеля A rs1107946 гена COL1A1, а также одновременного носительства аллеля A rs1107946 гена COL1A1 и аллеля G rs17576 гена MMP-9 с развитием ГПОД I типа. У пациентов с ГЭРБ на фоне ГПОД I типа отмечена наибольшая частота носительства генотипа AG rs17576 гена MMP-9 (62,5 %).*

Ключевые слова: *грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, полиморфные варианты rs1107946 гена COL1A1, rs17576 гена MMP-9*

Статья поступила: 08.07.2025
Статья принята: 14.04.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Теплякова О.В., Дмитренко Д.В., Чайкин Д.А., Чайкин А.А., Тимечко Е.Е., Васильева А.А., Лукьянова Н.А., Наджафова Л.Э. Ассоциация полиморфных вариантов генов *COL1A1* и *MMP-9* с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы I типа. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 44-52. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.5

ASSOCIATION OF *COL1A1, MMR-9* GENES POLYMORPHISMS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND HIATAL HERNIA TYPE I

Teplyakova O.V.[1, 2], Dmitrenko D.V.[1], Chaykin D.A.[2], Chaykin A.A.[2], Timechko E.E.[1], Vasilieva A.A.[1], Lukyanova N.A.[1], Nadzhafova L.E.[1]

[1] Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Partizan Zheleznyak str., 1, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation)
[2] Clinical hospital "RZD-Medicine" of Krasnoyarsk city (Lomonosov str. 47, Krasnoyarsk, 660058, Russian Federation)

Corresponding author:
Olga V. Teplyakova,
e-mail: teplyakova-olga@ya.ru

RESUME

Background. *The study of the genetic predisposition to gastroesophageal reflux disease (GERD) and hiatal hernia (HH) will improve early diagnosis and personalize treatment approach.*
The aim. *To identify the association of polymorphic variants rs1107946 of the COL1A1 gene, rs17576 of the MMR-9 gene with GERD and HH type I.*
Materials and methods. *Twenty-three healthy volunteers of the control group, 31 patients with HH type I of the first group, 40 patients with HH type I and GERD of the second group were examined. Identification of polymorphic variants was carried out by real-time polymerase chain reaction using commercial SNP-screen kits (Synthol, Russia).*
Results. *Carriage of allele A rs1107946 COL1A1 gene increased the chances of developing HH type I by 3.84 times (p = 0.040). The frequency of the AG genotype rs17576 of the MMR-9 gene in the second group was 62.50 %, which is significantly different from the frequency of homozygous genotypes (AA and GG): p = 0.049. Simultaneous carriage of the A allele rs1107946 of the COL1A1 gene and the G allele rs17576 of the MMR-9 gene was associated with an increased chance of developing HH type I. However, the obtained result was characterized by a wide confidence interval (OR = 9.00; 95% CI 1.05–77.18; p = 0.030), indicating possible instability of the effect.*
Conclusion. *Associative relationships were established between the carrier of the A allele of the rs1107946 gene COL1A1, as well as the simultaneous carrier of the A allele of the rs1107946 gene COL1A1 and the G allele of the rs17576 gene MMR-9 with the development of HH type I. In patients with HH type I and GERD the highest frequency of AG rs17576 genotype of the MMR-9 gene (62.5 %) was noted.*

Keywords: *hiatal hernia, gastroesophageal reflux disease, polymorphic variants of rs1107946 gene COL1A1, rs17576 gene MMR-9*

Received: 08.07.2025
Accepted: 14.04.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Teplyakova O.V., Dmitrenko D.V., Chaykin D.A., Chaykin A.A., Timechko E.E., Vasilieva A.A., Lukyanova N.A., Nadzhafova L.E. Association of *COL1A1, MMR-9* genes polymorphisms with gastroesophageal reflux disease and hiatal hernia type I. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 44-52. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.5

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которой страдает до 35 % трудоспособного населения развитых стран мира, представляет собой одно из наиболее распространенных хронических заболеваний с многообразными пищеводными и внепищеводными клиническими проявлениями, а также риском развития тяжелых осложнений в виде пищевода Баррета и аденокарциномы [1]. Патогенез заболевания мультифакториален, однако ведущая роль в развитии несостоятельности антирефлюксного гастроэзофагеального барьера отводится формированию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) [2]. Медиастинальная миграция гастроэзофагеального перехода на фоне расширения пищеводного отверстия диафрагмы нарушает замыкательную функцию нижнего пищеводного сфинктера, увеличивает угол Гиса, ограничивает перистальтику пищевода, что имеет решающее значение для инициации патологического гастроэзофагеального рефлюкса [3].

Известно, что качественное или количественное нарушение синтеза коллагена является одним из ключевых факторов, предрасполагающих к формированию грыж [4]. Существует 28 различных типов коллагенов, из которых значение в патогенезе формирования грыж передней брюшной стенки доказано для типа I (зрелая и наиболее стабильная форма) и III (незрелая изоформа) [5, 6]. Выделяют две основные причины изменения соотношения коллагенов в соединительной ткани у пациентов с грыжами: первичный дефект синтеза коллагена или его чрезмерная деградация под действием матриксных металлопротеиназ [7, 8]. Применительно к ГПОД доказано патогенетическое значение снижения экспрессии коллагена типов I и III в биоптатах диафрагмально-пищеводной связки на фоне высокой продукции матриксной металлопротеиназы-2, выявлены неблагоприятные варианты гена *COL3A1*, кодирующего коллаген типа III [9].

Альфа-1 цепь коллагена типа I, кодируемая геном *COL1A1*, является его основным структурным компонентом, составляя две из трех цепей гетеротримера и играя важную роль в поддержании прочности соединительнотканных структур, в том числе связок и сухожилий. Одним из наиболее изученных полиморфных маркеров гена *COL1A1*, находящимся в области промотора и способным модифицировать его транскрипционную активность, является rs1107946 (C>A). Miyamoto-Mikami E. et al. по результатам исследования биоптатов четырехглавой мышцы бедра здоровых лиц молодого возраста доказали, что носители аллеля C rs1107946 (генотипы CC и CA) имели тенденцию к более высокому соотношению между альфа-1 и альфа-2 цепями коллагена типа I по сравнению с носителями генотипа AA. Значимо более высокий уровень экспрессии мРНК *COL1A1* в скелетных мышцах наблюдался у носителей генотипа CC rs1107946 по сравнению с *CA* и *AA* [10]. Установлена ассоциация носительства определенных генотипов rs1107946 гена *COL1A1* с высоким риском спортивных травм, включая вывих плеча, разрыв передней крестообразной связки коленного сустава и ахиллова сухожилия [11, 12].

Матриксные металлопротеиназы (ММР) обеспечивают деградацию компонентов внеклеточного матрикса, изменяя состояния межклеточных контактов, способствуя высвобождению ростовых факторов и регулируя таким образом процессы клеточной пролиферации и ремоделирования тканей. ММР-9 (желатиназа B), помимо гидролиза коллагеновых субстратов, также проявляет ферментативную активность в отношении эластина, аггрекана, фибронектина, желатина, витронектина, верзикана, декорина, α2-макроглобулина, proIL-1β, proTNF-α, proTGF-β, IL-2Rα, ангиотензинов I и II, плазминогена, что позволяет отнести ее к числу ключевых эффекторов ремоделирования внеклеточного матрикса [13, 14]. Экспрессия ММР, их стабильность и функциональная активность могут варьировать в зависимости от индивидуальных генетических особенностей. В частности, доказаны ассоциации замены незаряженной аминокислоты глютамин положительно заряженным аргинином в экзоне 6 гена ММР-9 (rs17576 *A* > *G*) с нарушением функции тазовых связок во время беременности, развитием пролапса органов малого таза, грыж межпозвонковых дисков [14, 15, 16].

Гипотетически, генетически детерминированные изменения структуры альфа-1 цепи коллагена типа I, а также активности ММР-9 с нарушением процессов ремоделирования внеклеточного матрикса могут способствовать несостоятельности диафрагмально-пищеводной связки с формированием ГПОД и развитием ГЭРБ. Анализ носительства однонуклеотидных вариантов генов *COL1A1* и *MMP-9* у пациентов с ГПОД и ГЭРБ позволит выявить генетическую предрасположенность к развитию этих мультифакториальных заболеваний, улучшить раннюю диагностику, разработать персонализированные подходы к профилактике и лечению, в том числе оперативному.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить ассоциацию полиморфных вариантов rs1107946 гена *COL1A1* и rs17576 гена *MMP-9* с ГЭРБ и ГПОД I типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана и лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России в соответствии с утвержденной комплексной темой научно-исследовательской работы «Стратегия междисциплинарного решения актуальных проблем неотложной и плановой абдоминальной хирургии» (номер государственной регистрации темы 122120100045-4). Дизайн исследования одобрен Локальным этическим

комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, протокол № 111/2022 от 18.04.2022 г.

Критериями включения пациентов в исследования являлись интраоперационная верификация ГПОД I типа, получение информированного согласия на участие в исследовании, включая анкетирование и генетические тесты, а также представление результатов исследования в обезличенном виде в рецензируемых профессиональных периодических изданиях, принадлежность к этнической группе европеоидов. Критериями невключения в исследование считали курение, регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов и/или аспирина, препаратов групп нитратов и β-блокаторов. Критерием исключения был отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Для исследования частоты носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов *COL1A1* (rs1107946), *MMP-9* (rs17576) пациенты с ГПОД I типа, госпитализированные в ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Красноярск» для планового оперативного лечения, были распределены в две клинические группы. Первая группа включала 31 пациента с ГПОД I типа без проявлений ГЭРБ, вторая – 40 пациентов с ГПОД I типа и установленным диагнозом ГЭРБ.

ГПОД I типа диагностировали инструментально и верифицировали интраоперационно с помощью протокола SPAIH [17]. Диагноз ГЭРБ устанавливался амбулаторно врачом-гастроэнтерологом в соответствии с действующими рекомендациями [2]. Помимо рутинных общеклинических методов в диагностике ГЭРБ использовался валидированный опросник GERD-q (сумма 8 и более баллов с 80 % вероятностью свидетельствуют о ГЭРБ) [18], а также инструментальные методы: фиброэзофагогастродуоденоскопия, суточная pH-метрия.

Контрольную группу (КГ) составили здоровые волонтеры (n = 23) без клинико-инструментальных проявлений ГЭРБ (GERD-q менее 8 баллов, отсутствие эзофагита), а также другой острой или хронической, в т. ч. инфекционной патологии, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании. Как и пациенты клинических групп, все обследованные контрольной группы принадлежали к этнической группе европеоидов. При оценке возраста обследованных установлены значимые межгрупповые различия, отражающие сложность набора группы здоровых добровольцев в возрасте старше 40 лет без проявлений ГЭРБ, а также другой острой или хронической патологии (табл. 1).

Забор 6 мл крови производили из кубитальной вены в вакуумные пробирки с раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты (Improvacuter, производства Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Китай). Тотальная ДНК крови была экстрагирована методом сорбции на силика-сорбенте с использованием коммерческого набора «S-Сорб» («Синтол», Москва, Россия, кат. номер: EX-516) в соответствии с протоколом производителя. Измерение концентрации тотальной ДНК осуществлялось при помощи флуориметра Qubit 4 Fluorometer (Thermo Fisher Scientific, США) и набора реагентов Equalbit dsDNA HS assay kit (Vazyme, Китай). Образцы, имеющие концентрацию ДНК ≤ 1 ng/μl исключались из дальнейшего исследования. Выделенная ДНК депонировалась в низкотемпературном морозильнике при -80°C до последующего анализа. Идентификация ОНВ осуществлялась методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием коммерческих наборов «SNP-скрин» (Синтол, Россия) для определения полиморфизмов *G1997T* гена *COL1A1* (rs1107946, кат. № NP-488-100), *Gln279Arg* гена *MMP-9* (rs17576, кат. № NP-508-100) в соответствии с протоколами производителя.

Статистический анализ проводился на языке программирования Python (версия 3.11.10) в среде разработки Spyder. Уровень значимости (p) был установлен менее 0,05. Анализ включал методы описательной статистики и проверку гипотез о наличии/отсутствии статистически значимой связи между двумя категориальными переменными: типом групп (пациенты и здоровые волонтеры) и выявленными генотипами.

ТАБЛИЦА 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ПО ВОЗРАСТУ И ПОЛУ

TABLE 1

DISTRIBUTION OF PATIENTS AND HEALTHY INDIVIDUALS BY AGE AND GENDER

Возраст / пол	Вся выборка n=94	Группы пациентов		Контрольная группа (КГ) n=23	p
		Первая (1) n=31	Вторая (2) n=40		
Возраст: M(σ), лет	39,63 (9,62)	40,96 (9,94)	41,4 (9,15)	34,78 (8,64)	p=0,020 p_{1vs2}=0,800 $p_{1vsКГ}$=0,007 $p_{2vsКГ}$=0,020
Пол:					
Женщины: n, (%)	83 (88,30)	26 (83,87)	35 (87,50)	22 (95,65)	p=0,400
Мужчины: n, (%)	11 (16,70)	5 (16,13)	5 (12,50)	1 (4,35)	

Примечания: КГ – контрольная группа; p – уровень значимости.

Анализ типа распределения данных проводился с использованием теста Шапиро – Уилка. Распределение по возрасту во всех выборках было нормальным ($p > 0,05$), количественные данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). Анализ различий по возрасту между исследуемыми выборками проводился с использовался параметрического теста Anova для трех и более независимых групп. Post-hoc попарные сравнения выполнялись с использованием *t*-теста с поправкой Бенджамини – Хохберга на множественные сравнения. Распределение частот номинальных данных (по полу) проводилось с использованием теста хи-квадрат (χ^2).

Частоты генотипов были рассчитаны как доля каждого варианта от общего числа обследованных в соответствующей группе или подгруппе. Для оценки статистически значимых различий между выборками пациентов и здоровых лиц использовали тест χ^2 с числом степеней свободы (d.f.), соответствующим размеру таблицы сопряжённости, тест хи-квадрат с поправкой Йетса (при необходимости) и точный критерий Фишера, реализованные в библиотеке scipy.stats языка Python. Для оценки ассоциативной связи между типом группы и бинарными генетическими факторами риска заболеваний рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом [95% ДИ], при наличии нулевых значений использовали псевдокаунт 1. Анализ ОШ был реализован с использованием функции odds_ratio из модуля scipy.stats.contingency.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наблюдаемая частота генотипов ОНВ rs1107946 *C>A COL1A1* в первой, второй и контрольной группах (табл. 2) соответствовала ожидаемой, исходя из равновесия Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,280$, d.f. = 2, $p = 0,59$; $\chi^2 = 2,910$, d.f. = 2, $p = 0,09$; $\chi^2 = 1,250$, d.f. = 2, $p = 0,26$ соответственно), в то время как для ОНВ rs17576 *A>G* гена *MMP-9* во второй группе была значимо смещена ($\chi^2 = 6,320$, d.f. = 2, $p = 0,01$). В контрольной и первой группах равновесие Харди – Вайнберга соблюдалось ($\chi^2 = 0,010$, d.f. = 2, $p = 0,91$; $\chi^2 = 0,004$, d.f. = 2, $p = 0,95$ соответственно), что свидетельствует об отсутствии систематических ошибок генотипирования. Отклонение от равновесия Харди – Вайнберга в частоте генотипов у пациентов второй группы может быть обусловлено ассоциацией ОНВ rs17576 *A>G* гена *MMP-9* с заболеваниями и, согласно общепринятым методологическим подходам, не рассматривается как критерий обязательного исключения варианта из дальнейших исследований [19].

Сравнительный анализ распределения генотипов ($\chi^2 = 7,680$; d.f. = 4; $p = 0,100$) и аллелей ОНВ rs1107946 *C>A* гена *COL1A1* ($\chi^2 = 3,980$; d.f. = 2; $p = 0,130$) не выявил значимых отличий между группами (табл. 2). Частота носительства аллеля А ОНВ rs1107946 гена *COL1A1* в группах пациентов с ГПОД I типа и ГЭРБ на фоне ГПОД I типа была увеличена (51,61 % и 42,50 % соответственно) по сравнению со здоровыми волонтерами (21,74 %), однако различия не достигали порога статистической значимости ($\chi^2 = 5,020$; d.f. = 2; $p = 0,08$). Вместе с тем, носительство аллеля А ОНВ rs1107946 гена *COL1A1* увеличивало шансы развития ГПОД I типа в 3,84 раза (ОШ = 3,840 [1,14–12,95], $p = 0,040$, табл. 2).

Распределение генотипов ($\chi^2 = 6,306$, d.f. = 4, $p = 0,180$) и аллелей ОНВ rs17576 *A>G* гена MMP-9 ($\chi^2 = 2,340$, d.f. = 2, $p = 0,310$) в выделенных группах значимо не отличалось. Наибольшая частота носительства аллеля *G* ОНВ rs17576 гена *MMP-9* наблюдалась во второй группе пациентов (65,0 %), однако различия не достигали порога статистической значимости ($\chi^2 = 4,816$, d.f. = 2, $p = 0,06$). При этом частота носительства генотипа *AG* в первой, второй и контрольной группах составила 38,71, 62,50, 34,78 % соответственно (табл. 2), что значимо отличалось от частоты носительства гомозиготных генотипов (*AA* и *GG*): $\chi^2 = 6,052$; d.f. = 2; $p = 0,049$.

Одновременное носительство аллеля *A* rs1107946 гена *COL1A1* и аллеля *G* rs17576 гена *MMP-9* ассоциировалось с повышенными шансами развития ГПОД I типа, однако полученный результат характеризовался широким доверительным интервалом (ОШ = 9,00; 95% ДИ 1,05–77,18; $p = 0,030$), что указывает на возможную нестабильность эффекта и необходимость продолжения исследований с увеличением объема выборок.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами впервые проведена оценка ассоциативной связи носительства ОНВ rs1107946 гена *COL1A1*, rs17576 гена *MMP-9* с ГПОД и ГЭРБ. Носительство аллеля А в промоторном регионе гена *COL1A1* (rs1107946) увеличивало шансы развития ГПОД I типа в 3,84 раза (ОШ = 3,840 [1,14–12,95], $p = 0,040$). Ранее Miyamoto-Mikami E. et al. обнаружено, что скелетные мышцы носителей аллеля С rs1107946 гена *COL1A1* отличались более высоким соотношением между альфа-1 и альфа-2 цепями коллагена типа I. По мнению исследователей, высокая экспрессия мРНК аллеля С способствует увеличению продукции альфа-1 цепи коллагена типа I, что фенотипически проявляется большей эластичностью скелетных мышц и снижением частоты их разрывов у профессиональных спортсменов [10, 20].

Частота генотипа *AG* rs17576 гена MMP-9 в первой, второй и контрольной группах составила 38,7, 62,5, 34,7 % соответственно, что значимо отличается от частоты носительства альтернативных генотипов (AA и *GG*): $\chi^2 = 6,052$; d.f. = 2; $p = 0,049$. Одновременное носительство аллеля А rs1107946 гена *COL1A1* и аллеля *G* rs17576 гена *MMP-9* ассоциировалось с повышенными шансами развития ГПОД I типа, однако полученный результат характеризовался широким доверительным интервалом (ОШ = 9,00; 95% ДИ 1,05–77,18; $p = 0,030$), что указывает на возможную нестабильность эффекта. Предыдущие исследования подтверждают, что ОНВ rs17576 гена *MMP-9* является функциональным и может влиять на ремоделирование тканей. Так, Mahmood A.K.

ТАБЛИЦА 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ rs1107946 ГЕНА *COL1A1*, rs17576 ГЕНА *MMP-9* У ПАЦИЕНТОВ С ГРЫЖАМИ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ I ТИПА И У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ (АБС. (%))

TABLE 2

DISTRIBUTION OF GENOTYPES AND ALLELES OF SINGLE NUCLEOTIDE VARIANTS OF GENES *COL1A1* (rs1107946), *MMP-9* (rs17576) IN PATIENTS WITH HIATAL HERNIAS OF TYPE I AND HEALTHY VOLUNTEERS (ABS. (%))

Генотипы / аллели	Группы пациентов		Контрольная группа (КГ) (*n*=23)	Результаты статистической обработки	
	Первая (1) (*n*=31)	Вторая (2) (*n*=40)		χ^2, d.f., *p*	ОШ, *p*, [95% ДИ]
	rs1107946 *C>A* гена *COL1A1*				
CC	15 (48,39)	23 (57,50)	18 (78,26)	χ^2=7,680, d.f.=4, *p*=0,100	
CA	14 (45,16)	17 (42,50)	4 (17,39)		
AA	2 (6,45)	0	1 (4,35)		
Наличие аллеля *A* (генотип *CA+AA*)	16 (51,61)	17 (42,50)	5 (21,74)	χ^2=5,020, d.f.=2, *p*=0,080	**$ОШ_{1vsКГ}$=3,840 $p_{1vsКГ}$=0,040 [1,14; 12,95]** $ОШ_{2vsКГ}$=2,660 $p_{2vsКГ}$=0,100 [0,80; 8,60] $ОШ_{1vs2}$=1,440 p_{1vs2}=0,480 [0,56; 3,71]
Отсутствие аллеля *A* (генотип *CC*)	15 (48,39)	23 (57,50)	18 (78,26)		
Частота аллеля *C*	44 (0,71)	63 (0,79)	40 (0,87)	χ^2=3,980, d.f.=2, *p*=0,130	
Частота аллеля *A*	18 (0,29)	17 (0,21)	6 (0,13)		
	rs17576 *A>G* гена *MMP-9*				
AA	17 (54,84)	14 (35,00)	14 (60,87)	χ^2=6,306, d.f.=4, *p*=0,180	
AG	12 (38,71)	25 (62,50)	8 (34,78)		
GG	2 (6,45)	1 (2,50)	1 (4,35)		
Наличие аллеля *G* (генотип *AG* + *GG*)	14 (45,16)	26 (65,0)	9 (39,13)	χ^2=4,816, d.f.=2, *p*=0,06	$ОШ_{1vsКГ}$=1,280 $p_{1vsКГ}$=0,780 [0,53; 3,83] $ОШ_{2vsКГ}$=2,890 $p_{2vsКГ}$=0,060 [1; 8,34] $ОШ_{1vs2}$=0,440 p_{1vs2}=0,140 [0,17; 1,16]
Отсутствие аллеля *G* (генотип *AA*)	17 (54,84)	14 (35,0)	14 (60,87)		
Частота аллеля *A*	46 (0,74)	53 (0,66)	36 (0,78)	χ^2=2,340, d.f.=2, *p*=0,310	
Частота аллеля *G*	16 (0,26)	27 (0,34)	10 (0,22)		
Одновременное носительство аллеля *A* rs1107946 гена *COL1A1* и аллеля *G* rs17576 гена *MMP-9*	9 (29,03)	8 (20,00)	1 (4,35)	χ^2=5,230, d.f.=2, *p*=0,070	**$ОШ_{1vsКГ}$=9,000 $p_{1vsКГ}$=0,030 [1,05; 77,18]** $ОШ_{2vsКГ}$=5,500 $p_{2vsКГ}$=0,140 [0,64; 47,15] $ОШ_{1vs2}$=1,630 p_{1vs2}=0,410 [0,55; 4,90]
Отсутствие одновременного носительства аллеля *A* rs1107946 гена *COL1A1* и аллеля *G* rs17576 гена *MMP-9*	22 (70,97)	32 (80,00)	22 (95,65)		

et al. установили ассоциативную связь между носительством аллеля *G* и интенсивностью тазовой боли при беременности [14]. Согласно результатам Chen H.Y. et al., генотипы *AG* и *GG* rs17576 гена *MMP-9* были ассоциированы с высоким риском пролапса тазовых органов у женщин Тайваня [21]. Jing R. et al. предположили, что аномальная активность *MMP-9* может способствовать деградации матрикса межпозвонкового диска и обнаружили, что носительство аллеля *G* rs17576 гена *MMP-9* ассоциировано с наиболее тяжелыми степенями дегенерации диска [16]. Kamal A. et al. выявили ассоциативную связь между носительством аллеля *G* и генотипа *GG* и риском развития системного васкулита – болезни Бехчета среди жителей Египта [22].

Таким образом, полученные результаты согласуются с данными литературы и могут быть использованы для выявления генетической предрасположенности к развитию таких мультифакториальных заболеваний, как ГПОД I типа и ГЭРБ. Вместе с тем, наше исследование имеет два существенных ограничения. Группа здоровых лиц была значимо моложе по сравнению с группами пациентов (табл. 1). Известно, что с возрастом ослабляется коллагеновый каркас фиксирующих пищевод связок, ухудшается микроциркуляция мышечных волокон диафрагмы и ее ножек, что повышает вероятность развития ГПОД и ГЭРБ [3]. Вторым ограничением является сравнительно небольшой объем выборок обследованных лиц, в связи с чем, вероятно, нами не выявлено значимых различий в частоте носительства минорных аллелей у пациентов в сравнении со здоровыми волонтерами. В связи с этим считаем целесообразным продолжение изучения роли носительства полиморфных вариантов rs1107946 гена *COL1A1* и rs17576 гена *MMP-9* в патогенезе ГПОД I типа и ГЭРБ, ее осложнений, а также при прогнозировании исходов лечения этих заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлены ассоциативные связи носительства аллеля *A* rs1107946 гена *COL1A1*, а также одновременного носительства аллеля *A* rs1107946 гена *COL1A1* и аллеля *G* rs17576 гена *MMP-9* с развитием ГПОД I типа. Выявлена наибольшая частота носительства генотипа *AG* rs17576 гена *MMP-9* (62,5 %) против частоты носительства гомозиготных генотипов (*AA* и *GG*) у пациентов с ГЭРБ на фоне ГПОД I типа.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhu X, Shen J. Anti-reflux mucosectomy (ARMS) for refractory gastroesophageal reflux disease. *Eur J Med Res.* 2024; 29(1): 185. doi: 10.1186/s40001-024-01789-5

2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И. и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024; 34(5): 111-135. [Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Maev IV, Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI, et al. Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024; 34(5): 111–135. (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135

3. Черкасов Д.М., Черкасов М.Ф., Татьянченко В.К., Старцев Ю.М., Меликова С.Г. Анатомические особенности и биомеханические свойства диафрагмы в патогенезе развития грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; 7: 29-35. [Cherkasov DM, Cherkasov MF, Tat'yanchenko VK, Startsev YuM, Melikova SG. Anatomical features and biomechanical properties of the diaphragm in pathogenesis of hiatal hernia. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2019; 7: 29-35 (In Russ.)]. doi: 10.17116/hirurgia201907129

4. Мурадян А.А., Нуритдинов И.Н., Благовестнов Д.А., Цулеискири Б.Т. Генетический фактор в дисбалансе коллагена как причина первичной и рецидивной вентральной грыж. *Вестник новых медицинских технологий*. 2024; 6: 39-48. [Muradyan AA, Nuritdinov IN, Blagovestnov DA, Tsuleiskiri BT. Genetic factor in collagen imbalance as a cause of primary and recurrent ventral hernias. *Bulletin of new Medical Technologies*. 2024; 6: 39-48. (In Russ.)]. Doi: 10.24412/2075-4094-2024-6-1-6

5. Ribeiro WG, Nascimento AC, Ferreira LB, Marchi DD, Rego GM, Maeda CT, et al. Analysis of tissue inflammatory response, fibroplasia, and foreign body reaction between the polyglactin suture of abdominal aponeurosis in rats and the intraperitoneal implant of polypropylene, polypropylene/polyglecaprone and polyester/porcine collagen meshes. *Acta Cir Bras.* 2021; 36(7): e360706. doi: 10.1590/ACB360706

6. Prasanna S, Sekaran PG, Sivakumar A, Govindan VK. Role of Collagen in the Etiology of Inguinal Hernia Patients: A Case-Control Study. *Cureus*. 2023; 15(8): e43479. doi: 10.7759/cureus.43479

7. Kumar L, Bisen M, Khan A, Kumar P, Patel SKS. Role of Matrix Metalloproteinases in Musculoskeletal Diseases. *Biomedicines*. 2022; 10(10): 2477. doi: 10.3390/biomedicines10102477

8. Bracale U, Peltrini R, Iacone B, Martirani M, Sannino D, Gargiulo A, et al. A Systematic Review on the Role of Matrix Metalloproteinases in the Patho-

genesis of Inguinal Hernias. *Biomolecules*. 2023; 13(7): 1123. doi: 10.3390/biom13071123

9. Dimou FM, Velanovich V. Dynamics of hiatal hernia recurrence: how important is a composite crural repair? *Hernia*. 2024; 28(5): 1571-1576. doi: 10.1007/s10029-024-03136-3

10. Miyamoto-Mikami E, Kumagai H, Tanisawa K, Taga Y, Hirata K, Kikuchi N, et al. Female Athletes Genetically Susceptible to Fatigue Fracture Are Resistant to Muscle Injury: Potential Role of *COL1A1* Variant. *Med Sci Sports Exerc*. 2021; 53(9): 1855-1864. doi: 10.1249/MSS.0000000000002658

11. Gibbon A, Raleigh SM, Ribbans WJ, Posthumus M, Collins M, September AV. Functional *COL1A1* variants are associated with the risk of acute musculoskeletal soft tissue injuries. *J Orthop Res*. 2020; 38: 2290-2298. doi: 10.1002/jor.24621

12. Bulbul A, Ari E, Apaydin N, Ipekoglu G. The Impact of Genetic Polymorphisms on Anterior Cruciate Ligament Injuries in Athletes: A Meta-Analytical Approach. *Biology (Basel)*. 2023; 12(12): 1526. doi: 10.3390/biology12121526

13. Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Чанг В.Л. и др. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины*. 2017; 45(4): 266-279. [Shadrina AS, Plieva YaZ, Kushlinsky DN, Morozov AA, Filipenko ML, Chang VL, et al. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *The Almanac of Clinical Medicine*. 2017; 45(4): 266-279. (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279

14. Mahmood AK, Moen A, Stafne SN, Robinson HS, Vøllestad NK, Salvesen KÅ, et al. The MMP9 rs17576 *A>G* polymorphism is associated with increased lumbopelvic pain-intensity in pregnant women. *Scand J Pain*. 2018; 18(1): 93-98. doi: 10.1515/sjpain-2017-0168

15. Li Y, Li Z, Li Y, Gao X, Wang T, Huang Y, et al. Genetics of Female Pelvic Organ Prolapse: Up to Date. *Biomolecules*. 2024; 14(9): 1097. doi: 10.3390/biom1409109716

16. Jing R, Liu Y, Guo P, Ni T, Gao X, Mei R, et al. Evaluation of Common Variants in Matrix Metalloproteinase-9 Gene with Lumbar Disc Herniation in Han Chinese Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018; 22(10): 622-629. doi: 10.1089/gtmb.2018.0080

17. Hutopila I, Copaescu C. Hiatal Hernia is More Frequent than Expected in Bariatric Patients. Intraoperative Findings during Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Chirurgia (Bucur)*. 2019; 114(6): 779-789. doi: 10.21614/chirurgia.114.6.779

18. Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30(10): 1030-1038. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x

19. Mirza G, Williams RR, Mohammed S, Clark R, Newbury-Ecob R, Baldinger S, et al. Refined genotype-phenotype correlations in cases of chromosome 6p deletion syndromes. *Eur J Hum Genet*. 2004; 12(9): 718-28. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201194

20. Saito M, Ginszt M, Semenova EA, Massidda M, Huminska-Lisowska K, Michałowska-Sawczyn M, et al. Is COL1A1 Gene rs1107946 Polymorphism Associated with Sport Climbing Status and Flexibility? *Genes (Basel)*. 2022; 13(3): 403. doi: 10.3390/genes13030403

21. Chen HY, Lin WY, Chen YH, Chen WC, Tsai FJ, Tsai CH. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse in Taiwanese women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 149(2): 222-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.12.014

22. Kamal A, Elgengehy FT, Abd Elaziz MM, Gamal SM, Sobhy N, Medhat A, et al. Matrix Metalloproteinase-9 rs17576 Gene Polymorphism and Behçet's Disease: Is There an Association? *Immunol Invest*. 2017; 46(5): 460-468. doi: 10.1080/08820139.2017.1296857

Сведения об авторах

Теплякова Ольга Валериевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; врач-хирург, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Красноярск»; e-mail: teplyakova-olga@ya.ru, https://orcid.org/0000-0003-0005-3316

Дмитренко Диана Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, заведующая лабораторией медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: mart2802@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4639-6365

Чайкин Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, врач-хирург, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Красноярск»; e-mail: conte4@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-0098-1761

Чайкин Александр Александрович – кандидат медицинских наук, врач-хирург, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Красноярск»; e-mail: chaiki@inbox.ru, https://orcid.org/0009-0009-0994-081X

Тимечко Елена Евгеньевна – младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: e.e.timechko@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4555-7457

Васильева Анастасия Александровна – младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный

медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: drroptimusprime@gmail.ru, https://orcid.org/0009-0008-3369-1537
Лукьянова Наталья Александровна – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: nalukyanovakrsk@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0477-3938
Наджафова Лейла Эльшадовна – член Студенческого научного общества кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: nadzhafova1980@mail.ru, https://orcid.org/0009-0009-9527-8999

Information about the authors
Olga V. Teplyakova – Dr. Sc. (Med.), professor, professor of the Department of General Surgery named after professor M.I. Gulman, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; surgeon, Clinical hospital «RZD-Medicine» of Krasnoyarsk city; e-mail: teplyakova-olga@ya.ru, https://orcid.org/0000-0003-0005-3316
Diana V. Dmitrenko – Dr. Sc. (Med.), professor, head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of the Institute of Postgraduate Education, head of the Laboratory of Medical Genetics, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: mart2802@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4639-6365
Dmitriy A. Chaykin – Cand. Sc. (Med.), surgeon, Clinical hospital «RZD-Medicine» of Krasnoyarsk city; e-mail: conte4@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-0098-1761
Aleksandr A. Chaykin – Cand. Sc. (Med.), surgeon, Clinical hospital «RZD-Medicine» of Krasnoyarsk city; e-mail: chaiki@inbox.ru, https://orcid.org/0009-0009-0994-081X
Elena E. Timechko – junior researcher at the Laboratory of Medical Genetics, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: e.e.timechko@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4555-7457
Anastasia A. Vasilyeva – junior researcher at the Laboratory of Medical Genetics, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: drroptimusprime@gmail.ru, https://orcid.org/0009-0008-3369-1537
Natalia A. Lukyanova – Cand. Sc. (Phys.-Math.), associate professor of the Department of Medical Cybernetics and Informatics, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: nalukyanovakrsk@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0477-3938
Leyla E. Nadzhafova – member of the Students' Scientific Society of the Department of General Surgery named after Professor M.I. Gulman, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: nadzhafova1980@mail.ru, https://orcid.org/0009-0009-9527-8999

КАРДИОЛОГИЯ
CARDIOLOGY

ТЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ АФФЕКТИВНО-РЕСПИРАТОРНЫХ ПАРОКСИЗМОВ С ДЛИТЕЛЬНЫМИ АСИСТОЛИЯМИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ПОСТОЯННОГО ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Полякова Е.Б.,
Трофимова Т. А.,
Соловьев В.М.,
Гарипов Р.Ш.,
Галкина Е.В.

Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Полякова Екатерина Борисовна,
e-mail: e_polyakova75@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Аффективно-респираторные приступы — рефлекторные синкопальные состояния раннего детского возраста, которые проявляются «закатываниями» ребенка при плаче, крике, недовольстве. Пароксизмы сопровождаются эпизодами асистолии до 30–70 сек и брадикардии с ЧСС 30–40 уд/мин. Чаще всего приступы проходят самостоятельно к 3–5 годам жизни, но при наличии обмороков, судорог иногда требуют имплантации электрокардиостимулятора. Особенности течения аффективно-респираторных приступов после имплантации пейсмекера изучены недостаточно.*

Цель работы. *Проанализировать течение тяжелых аффективно-респираторных приступов с длительными асистолиями у детей после имплантации элекрокардиостимулятора.*

Материалы и методы. *Мы обследовали 10 пациентов (в возрасте 14–43 месяцев с аффективно-респираторными приступами с потерей сознания и с имплантированным электрокардиостимулятором. Проводилась электрокардиография, холтеровское мониторирование, эхокардиография, у 3 пациентов имплантирован кардиомонитор ритма.*

Результаты. *У всех 10 детей приступы сопровождались потерей сознания, а провоцирующими факторами были крик, боль, плач. У 60 % детей приступы сопровождались судорогами. В момент аффективно-респираторных приступов с потерей сознания были зарегистрированы асистолии продолжительностью от 3 до 40 секунд. У 90 % детей после имплантации электрокардиостимулятора приступы прекратились, у 1 пациента продолжались до возраста 5 лет без потери сознания. У 1 пациента развилось послеоперационное осложнение — реактивный перикардит. В настоящее время у 7 пациентов пейсмекеры деимплантированы, у 3 – замена электрокардиостимулятора. У 6 из 7 пациентов после деимплантации ЭКС обмороки не рецидивировали, у одного пациента сохранялись синкопе рефлекторного генеза.*

Заключение. *Течение аффективно-респираторных приступов с длительными асистолиями после имплантации ЭКС сопровождается исчезновением тяжелых приступов у 100 % детей и купированием синкопальных состояний у 90 % детей. Осложнения имплантации ЭКС у детей с тяжелыми АРП отмечаются в 10 % случаев.*

Ключевые слова: *аффективно-респираторные приступы, инфантильные рефлекторные синкопе, аффективно-респираторные пароксизмы, асистолия, электрокардиостимулятор, дети*

Статья поступила: 24.06.2025
Статья принята: 09.04.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Полякова Е.Б., Трофимова Т. А., Соловьев В.М., Гарипов Р.Ш., Галкина Е.В. Течение тяжелых аффективно-респираторных пароксизмов с длительными асистолиями у детей после имплантации постоянного электрокардиостимулятора. Собственные результаты и анализ литературных данных. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 53-62. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.6

THE COURSE OF SEVERE BREATH-HOLDING SPELLS WITH PROLONGED ASYSTOLES IN CHILDREN AFTER PERMANENT PACEMAKER IMPLANTATION: OWN RESULTS AND LITERATURE REVIEW

Polyakova E.B.,
Trofimova T.A.,
Solovyov V.M.,
Garipov R.Sh.,
Galkina E.V.

Veltischev Research and Clinical Institute for pediatrics and pediatric surgery at the Pirogov Russian National Research Medical University (Ostrovityanova str., 1/6, 117997 Moscow, Russian Federation)

Corresponding author:
Ekaterina B. Polyakova,
e-mail: e_polyakova75@mail.ru

RESUME

Background. *The breath-holding spells are reflex syncope in children, which are manifested during crying, screaming, discontent. The ECG during paroxysms shows episodes of asystole up to 30–70 seconds and bradycardia with a heart rate of 30–40 beats/min. Breath-holding spells disappear by the age of 3–5, but severe paroxysms with syncope and seizures sometimes need the pacemaker implantation. The course of breath-holding spells with pacemaker implantation have not been poorly studied.*
The aim. *To analyze the course of severe breath-holding spells with prolonged asystoles in children after permanent pacemaker implantation.*
Materials and methods. *We included 10 patients (aged 14–43 months) with breath-holding spells and syncope and implanted pacemaker. Electrocardiography, Holter monitoring and echocardiography were performed, the heart rate monitor was implanted in 3 patients.*
Results. *Provoking factors were screaming, pain, crying. In 60 % syncope were accompanied by seizures and asystoles lasting from 3 to 40 seconds were recorded. In 90 % syncope stopped after the pacemaker implantation, excluding one. One patient has reactive pericarditis. Pacemakers have been removed from 7 patients and replaced in 3 patients. In 6 out of 7 patients after pacemaker extraction syncope did not recur, one patient has reflex syncope.*
Conclusion. *The course of the breath-holding spells with prolonged asystoles after pacemaker implantation is associated with the disappearance of severe seizures in 100 % of children and relief from the syncope in 90 % of children. Complications of after the pacemaker implantation in children with severe breath-holding spells occur in 10 %.*

Keywords: *breath-holding spells, infantile reflex syncope, reflex anoxic seizures, breath-holding attacks, asystole, pacemaker, children*

Received: 24.06.2025
Accepted: 09.04.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Polyakova E.B., Trofimova T.A., Solovyov V.M., Garipov R.Sh., Galkina E.V. The course of severe breath-holding spells with prolonged asystoles in children after permanent pacemaker implantation: own results and literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 53-62. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.6

АКТУАЛЬНОСТЬ

Аффективно-респираторные пароксизмы (АРП) относятся к рефлекторным синкопальным состояниям раннего детского возраста и проявляются «закатываниями» ребенка в типичных провоцирующих условиях [1-3]. Частота встречаемости АРП в детской популяции составляет от 0,1 % до 27 %, в среднем около 5 % по данным различных авторов [2-4]. АРП подразделяются на бледный и цианотический тип в зависимости от изменения цвета кожных покровов, также допускается и смешанный тип, при котором пароксизмы могут быть как с бледностью, так и с цианозом. Патогенез АРП заключается в дисбалансе вегетативной нервной системы в виде гиперсимпатикотонии (при цианотическом типе) или гиперпарасимпатикотонии (при бледном типе). У детей с аффективно-респираторными пароксизмами во время «закатываний» регистрируются эпизоды выраженной асистолии до 30–70 сек. и брадикардии с ЧСС 30–40 уд/мин. Несмотря на регистрирующиеся эпизоды брадиаритмий, в большинстве случаев АРП имеют благоприятный прогноз, не требуют специализированного лечения и в большинстве случаев проходят самостоятельно без лечения к 3–5 годам жизни [1-3]. Однако частые АРП до нескольких раз в сутки, сопровождающиеся потерей сознания, судорожным компонентом и непроизвольным мочеиспусканием, могут существенно влиять на качество жизни ребенка и его родителей. В связи с этим, одним из методов лечения пациентов с тяжелыми АРП с документированными длительными асистолиями является имплантация постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС). В ряде работ отмечается клиническая эффективность имплантации ЭКС у детей с АРП: у пациентов наблюдалось достоверное снижение частоты пароксизмов или их меньшая выраженность [5, 6]. Однако в настоящее время недостаточно изучены особенности течения АРП у детей после имплантации ЭКС, а русскоязычные источники практически отсутствуют. Кроме того, катамнез наблюдения за детьми с АРП после имплантации ЭКС в представленных работах преимущественно не превышает нескольких лет, а АРП в ряде случаев не всегда исчезают к этому возрасту.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать течение тяжелых АРП с длительными асистолиями у детей после имплантации ЭКС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 10 пациентов (30 % – мальчики) с имплантированным ЭКС по поводу документированной асистолии в момент АРП с потерей сознания. Возраст пациентов на момент первичного обследования составил от 12 до 36 месяцев (в среднем 24 ± 12 месяцев), на момент имплантации ЭКС – от 14 до 43 месяцев (в среднем 27 ± 13 месяцев). У 6 пациентов – смешанный тип АРП, у 3 – цианотический и у 1 – бледный. Проанализированы истории болезни, а также амбулаторные карты с момента манифестации АРП и первичного обследования.

Всем 10 пациентам ЭКС имплантированы в Детском научно-практическом центре нарушений сердечного ритма «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. Академика Ю.Е. Вельтищева» (г. Москва) в период с 2005 по 2011 гг. Однокамерная биполярная система ЭКС в режиме VVI была представлена в 8 случаях ЭКС производства Medtronic (США), по 1 случаю ЭКС производства Boston Scientific (США) и Abbott (США).

Всем детям проводился сбор анамнеза с детальной оценкой всех жалоб, тщательный анализ данных семейного анамнеза. В план обследования при первичной госпитализации были включены: общий анализ крови, электрокардиография (ЭКГ) в 12-ти стандартных отведениях (электрокардиограф – Schiller AG (Швейцария)), холтеровское суточное мониторирование (ХМ) в 3-х или 12-ти отведениях ((Schiller AG, (Швейцария); Кардиотехника 4000, 07-3/12 (Россия); Delmar Reynolds (Великобритания); MARS, (США)), эхокардиография с допплерографией сосудов (Phillips iE33, (Голландия). Все наши пациенты не имели структурной патологии сердечно-сосудистой системы, ЦНС и ЛОР-органов. У 3 пациентов (30 %) для регистрации ЭКГ в момент АРП применялся имплантируемый кардиомонитор (ИКМ) длительной регистрации ЭКГ производства Medtronic (США). Длительность катамнеза составила в целом от 14 до 20 лет (в среднем 17,5 ± 3,8 лет), с момента имплантации ЭКС длительность наблюдения за пациентами составила от 11 до 18 лет (в среднем 14,5 ± 3,5 лет).

Для статистической обработки данных были применены методы описательной статистики, которые представлены средним значением ± стандартное отклонение, категориальные данные представлены в виде %.

Проведенное исследование ретроспективное, когортное, нерандомизированное. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. Акад. Ю.Е. Вельтищева» (протокол № 7 от 10.09.2019). Родителями детей было подписано информированное согласие, форма которого утверждена этическим комитетом Института.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст манифестации АРП у пациентов варьировал от 7 до 18 месяцев (в среднем 12,5 ± 5,5 месяцев). У всех 10 пациентов отмечались типичные провоцирующие факторы условия развития АРП (крик, боль, плач неполучение желаемого). У всех детей приступы сопровождались потерей сознания, частота эпизодов АРП с обмороками колебалась от 3 раз в год до нескольких раз в сутки. У 6 детей (60 %) приступы сопровождались судорожным компонентом, проявляющимся тоническим напряжением мышц туловища и конечностей, а у 2 пациентов (20 %) отмечалось непроизвольное

мочеиспускание во время эпизодов потери сознания. Клинические и электрокардиографические характеристики детей с АРП и имплантированным ЭКС представлены в таблице 1.

В ходе мониторирования ЭКГ различными методами у больных в момент АРП с потерей сознания были зарегистрированы асистолии продолжительностью от 3 до 40 сек. Пример ЭКГ-изменений по данным ИКМ во время АРП с потерей сознания представлен на рис. 1. У 8 пациентов асистолия была обусловлена остановкой синусового узла, а у 2 — полной атриовентрикулярной блокадой.

До имплантации ЭКС все пациенты получали курсы нейрометаболической и кардиотрофической терапии: фенибут, глутаминовая кислота, Пиридитол®, Мексидол®, Элькар®, и Кудесан® в возрастной дозировке в течение периода времени от 2 до 6 месяцев без урежения обморочных состояний. Учитывая частые и тяжелые эпизоды АРП, сопровождающиеся потерей сознания, судорогами и непроизвольным мочеиспусканием, документированные в момент потери сознания асистолии, а также неэффективность медикаментозного лечения, рекомендовано проведение хирургического лечения. На момент имплантации ЭКС возраст всех пациентов превышал 14 месяцев. Семи пациентам была имплантирована эпикардиальная система электрокардиостимуляции, субксифоидальным доступом с фиксацией биполярного электрода к эпикардиальной поверхности правого желудочка. Трем пациентам была имплантирована эндокардиальная система ЭКС, доступом через подключичную вену, с фиксаций электрода в верхушечной части межжелудочковой перегородки.

У 9 пациентов (90 %) после имплантации ЭКС приступы АРП полностью прекратились, у 1 пациента (10 %) – продолжались в течение 4 лет до возраста 5 лет, но уже без потери сознания. У одного из наших пациентов – ребенка № 8 – с эпикардиальной системой ЭКС на 5 сутки после хирургического лечения развилось послеоперационное осложнение – реактивный перикардит, по поводу которого была проведена антибактериальная (цефтазидим) и противовоспалительная (нимесулид) терапии в возрастных дозировках с положительным эффектом в виде отсутствия нарастания количества выпота в перикарде. Однако в течение первого года катамнеза произошла хронизация процесса – у ребенка был диагностирован констриктивный перикардит, через 3 года и через 6 лет по данным ЭХО-КГ отмечалось утолщение листков перикарда левого желудочка, ограничение подвижности свободной стенки правого желудочка, фракция выброса на уровне 51–64 %. Пациент постоянно получает кардиопротективную терапию (каптоприл, спиронолактон), находится под наблюдением в кардиохирургическом центре до настоящего времени. При обследовании после имплантации ЭКС в течение первых 12–24 месяцев катамнеза у всех 10 пациентов в провоцирующих условиях, типичных для АРП, регистрировались эпизоды навязывания от пейсмекера длительностью от 2 навязанных

ТАБЛИЦА 1

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЕТЕЙ С АФФЕКТИВНО-РЕСПИРАТОРНЫМИ ПАРОКСИЗМАМИ И ИМПЛАНТИРОВАННЫМ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОМ

TABLE 1

CLINICAL AND ELECTROCARDIOGRAPHIC CHARACTERISTICS IN CHILDREN WITH BREATH-HOLDING SPELLS AND IMPLANTED PACEMAKER

Номер случая	Возраст манифеста АРП (мес.)	Максимальная зарегистрированная продолжительность асистолии в момент АРП (сек.)	Возраст имплантации ЭКС (мес)	Наличие рецидивов АРП после имплантации ЭКС	Система ЭКС	Представленность навязывания ЭКС (%)	Возраст деимплантации ЭКС (годы)	Наличие рецидивов синкопе после деимплантации ЭКС
1	14	12,59	39	Нет	Эпи	0,01	14	Нет
2	12	5,09	34	Нет	Эндо	0,10	14	Нет
3	18	3,08	43	Нет	Эндо	0,29	17	Нет
4	10	10,13	24	Нет	Эпи	0,40	13	Нет
5	7	9,50	20	Нет	Эпи	0,01	15	Нет
6	18	12,53	31	Нет	Эпи	0,60	–	Нет
7	12	3,38	26	Нет	Эпи	0,01	18	Да, рефлекторные синопе
8	11	7,35	24	Нет	Эпи	0,90	–	Нет
9	12	5,15	16	Нет	Эпи	0,01	–	Нет
10	7	40,00	14	Да, АРП без синкопе	Эндо	0,01	17	Нет

Примечания: Эпи – эпикардиальная стимуляция, эндо – эндокардиальная стимуляция.

комплексов до 10 сек. стимуляции, но у всех менее 1 % (табл. 1). Пример короткого эпизода навязывания ритма от ЭКС у пациента № 5 по данным ХМ представлен на рис. 2.

Все дети с АРП после имплантации ЭКС проходили обследование, включающее в себя ХМ, ЭХО-КГ, рентгенографию органов грудной клетки, контроль системы ЭКС не реже 1 раза в год. По истечении срока службы ЭКС у 7 пациентов в возрасте от 13 до 18 лет (в среднем 15,5 ± 2,5 лет) по результатам комплексного обследования не было выявлено эпизодов стимуляции, а также отсутствовали приступы АРП, что послужило основанием для деимплантации ЭКС (табл. 1). У троих детей принято решение о ревизии и замене системы ЭКС. У 6 из 7 пациентов после деимплантации ЭКС в течение периода наблюдения от 6 до 42 месяцев синкопальные состояния не рецидивировали, у одного пациента № 7 в подростковом возрасте появились синкопальные состояния с доказанным рефлекторным генезом: при проведении тилт-теста индуцировано рефлекторное предобморочное состояние со снижением систолического артериального давления до 76 мм. рт. ст. и диастолического артериального давления до 33 мм. рт. ст., что свидетельствует о вазодепрессорном варианте ортостатической пробы. Также у пациента № 8 с хроническим перикардитом через 3 года после хирургического лечения отмечались кратковременные единичные (всего 2) синкопальные состояния на фоне фебрильной лихорадки и ходьбы с последующей слабостью, после нормализации температуры – обмороки не рецидивировали и также были расценены как рефлекторные.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным патофизиологическим механизмом развития АРП служит дисбаланс вегетативной нервной системы. Развитие АРП также может быть обусловлено повышенной чувствительностью к гипоксии, возникающей из-за железодефицитной, сидеробластной анемии или транзиторной эритробластопении, а также

РИС. 1.
Фрагмент ИКМ пациента № 5 в возрасте 20 месяцев до имплантации ЭКС. Каскад асистолий до 9,5 сек. в момент АРП с потерей сознания

FIG. 1.
Fragment of ICM a 20-month-old patient's № 5 before the implantation of the PM. Cascade of asystoles lasting 9.5 seconds during the BHS with syncope

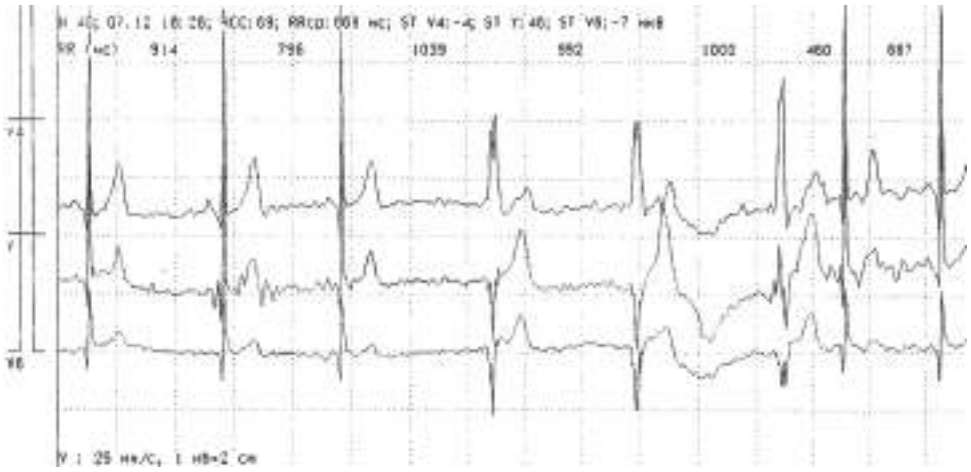


РИС. 2.
Фрагмент ХМ-ЭКГ пациента № 5 в возрасте 26 месяцев после имплантации ЭКС. Эпизод ритма ЭКС в режиме VVI с базовой ЧСС 60 имп/мин в дневное время

FIG. 2.
Fragment of the HM ECG of patient №5 at the age of 26 months after the implantation of the PM. Episode of pacemaker rhythm VVI with base heart rate 60 imp/min during the day time

дефицита селена, влияющего на баланс свободных радикалов кислорода [2]. АРП развиваются в результате остановки дыхания на фоне эмоционального возбуждения при плаче. Описанный в литературе типичный возраст манифестации АРП в 6–12 месяцев, совпадает с полученными в нашем исследовании результатами в 7–18 месяцев (в среднем 12,5 ± 5,5 месяцев). Обморочные состояния из-за гипоперфузии и гипоксемии головного мозга, наличие судорожного компонента и/или непроизвольного мочеиспускания являются признаками тяжелого течения АРП, что стало для нас определяющим для включения в группу исследования. В условиях, провоцирующих ситуаций боли, испуга или страха, ребенок кричит и плачет, гиперваготония запускает усиленный окулокардильный рефлекс, который и является непосредственной причиной асистолии. В случае гиперсимпатикотонии, при гневе и ярости у ребенка развивается гипервентиляция и гипокапния, что приводит к рефлекторному спазму голосовой щели и асистолии [7]. Чаще всего приступ длится от нескольких секунд до минуты, а длительность его более 60 сек. требует дополнительного обследования для исключения органических заболеваний ЦНС, ЛОР-органов и др. [3]. По данным литературы на фоне АРП регистрируются эпизоды асистолии от 2 до 70 сек. [8, 9], у наших детей зарегистрированная асистолия составила от 3 до 40 сек.

Имплантация постоянного ЭКС — метод лечения пациентов с симптомными брадиаритмиями, который применяется для профилактики аритмогенных синкопе при синдроме слабости синусового узла или атриовентрикулярных блокадах [10-12]. Вопрос об имплантации ЭКС у детей с АРП также рассматривался, что отражено в таблице 2, где представлены основные работы, посвященные применению хирургического лечения у детей с АРП [5, 6, 8, 13-15].

В литературе были опубликованы 2 исследования 2015 года, демонстрирующие клиническую эффективность имплантации ЭКС: у детей с АРП наблюдалось достоверное снижение частоты пароксизмов и их меньшая выраженность [5, 6], что по мнению части авторов связано в том числе с психосоциальными факторами в развитии АРП [5]. Показано, что клинические проявления АРП отмечаются у детей, матери которых менее эмоционально компетентны в результате имеющихся у них высокого уровня тревоги и алекситимии, а также низкого уровня эмоционального интеллекта в сравнении с матерями здоровых детей [16]. Частые эпизоды потери сознания, судорожный синдром и невозможность предсказать приступы ребенка вызывают выраженную тревожность у родителей, снижают качество жизни семьи и отрицательно влияют на поведение членов семьи [17]. По данным литературы после имплантации ЭКС пациентам с АРП отмечаются положительные эффекты в виде уменьшения частоты и продолжительности синкопе (табл. 2). Kolterer B. et al в своем исследовании отмечают явное снижение субъективного стресса у пациентов и их родителей, а также улучшение качества повседневной жизни после имплантации ЭКС детям с АРП [5]. Таким образом, имплантация ЭКС может рассматриваться не только как лечебная, но и как психосоциальная мера, направленная на восстановление контроля над ситуацией. По нашим данным имплантация ЭКС устранила полностью АРП у 90 % детей и вызвала выраженный положительный эффект в виде урежения пароксизмов и исчезновения обмороков у 100 % детей.

В 2000–2010-х годах показания к имплантации ЭКС у детей с АРП формулировались на основании ограниченного количества данных в научной литературе и были относительно лабильны (тяжесть состояния, включающую в себя высокую частоту синкопе, наличие судорог, снижение качества жизни семьи, рефрактерность к медикаментозной терапии и регистрация длительной асистолии). Некоторыми авторами имплантация ЭКС ранее рассматривалась как единственный и окончательный метод лечения частых тяжелых АРП [18].

ТАБЛИЦА 2

СРАВНЕНИЕ ДАННЫХ НАШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОВ У ДЕТЕЙ С АФФЕКТИВНО-РЕСПИРАТОРНЫМИ ПАРОКСИЗМАМИ

TABLE 2

COMPARISON OF OUR STUDY DATA AND LITERATURE DATA OF THE USE OF PACEMAKERS IN CHILDREN WITH BREATH-HOLDING SPELLS

Автор, год	Кол-во пациентов	Тип АРП	ЭКГ проявления/макс. длительность зарегистрированных асистолий во время АРП (сек.)	Медикаментозное лечение до имплантации ЭКС, эффект	Количество детей с синкопе после имплантации ЭКС	Длительность катамнеза после имплантации ЭКС (мес.)	Количество осложнений после имплантации ЭКС
McLeod K.A. et al, 1999 [13]	12	100% – бледный	40	–	2/11	8	4/12
Villain E. et al, 2000 [14]	11	54,5% – бледный, 45,5% – смешанный	25	Дифеманил (11/11), пропроналол или пиндолол (3/11), дизопирамид (1/11) без динамики	2/11	10-168	4/11
Kelly A.M. et al, 2001 [15]	10	80% – смешанный, 20% – бледный	24	Фенобарбитал, карбамазепин, фениитоин, примидон, теофиллин, белладонна, пропантелин, диазепам без динамики	2/10	38-168	4/10
Ergul Y. et al, 2011 [8]	2	50% – цианотический	70	–	–	–	–
Sartori S. et al, 2015 [6]	1	100% – смешанный	12	Препараты железа, пирацетам без динамики	0/1	18	0/1
Kolterer B. et al, 2015 [5]	7	57,1% – смешанный, 42,9% – бледный	20	–	1/7	7-91	0/7
Данные, полученные авторами	10	60% – смешанный 30% – цианотический, 10% – бледный	40	Аминофенилмасляная кислота (фенибут), глутаминовая кислота, пиритинол (Пиридитол™), этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол™), левокарнитин (Элькар™), убидекаренон (Кудесан™) без динамики	1/10	132-216	1/10

В литературе существует и противоположное мнение об отсутствии необходимости хирургического лечения детей с АРП, даже при экстремально длительных эпизодах асистолии при учете благоприятного прогноза пароксизмов. В самом большом метаанализе Sartori S. et al (2015) было проанализировано 47 публикаций об имплантации ЭКС у детей с АРП и показано, что ни длительность асистолии, ни частота пароксизмов не должны являться показанием к имплантации ЭКС, в большей мере необходимо ориентироваться на индивидуальную чувствительность к гипоксии [6]. Не было показано ассоциации АРП и внезапной сердечной смерти: у пациентов с асистолией до 20 сек. в момент АРП при катамнезе 7–12 лет ВСС не была зарегистрирована [19]. Постепенно накопленные данные исследований привели к пересмотру подходов к лечению АРП и более строгим показаниям для имплантации ЭКС при АРП в актуальных рекомендациях. Так, в рекомендациях Американской коллегии кардиологов, Американской кардиологической ассоциации и Общества по изучению сердечного ритма (ACC/AHA/HRS) от 2017 года по диагностике и лечению обмороков указано, что имплантация ЭКС может быть рассмотрена у пациентов с тяжелыми приступами бледного типа АРП с классом рекомендаций IIa [20]. Противоположная точка зрения представлена в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению синкопальных состояний от 2018 года, где указано, что даже при длительной асистолии рекомендуется избегать имплантации ЭКС в связи с относительно транзиторным и доброкачественным характером синдрома [21].

В настоящее время количество публикаций, посвящённых имплантации ЭКС пациентам с АРП, существенно сократилось. За последние десять лет представлены лишь единичные описания клинических случаев АРП, при этом фокус исследователей значительно сместился на изучение консервативной терапии АРП. Наше исследование относится к одному из самых объемных и включает самое продолжительное катамнестическое наблюдение (в среднем 14,5 лет).

Из существующих методов лечения АРП наиболее эффективными методами профилактики приступов являются разъяснительные беседы с родителями и нормализация психологического климата в семье. Показан хороший эффект применения у детей с АРП препаратов железа, как монотерапии вне зависимости от уровня железа, так и в сочетании с пирацетамом или леветирацетамом [22-24]. У детей нашей группы до имплантации ЭКС мы проводили курсы нейрометаболической и кардиотрофической терапии, которая дает положительный эффект у детей с различными нарушениями сердечного ритма и признаками вегетативной дисфункции [25]. Однако, по результатам нашего исследования выраженный эффект от применения препаратов нейрометаболического и кардиотрофического действия на течение тяжелых АРП с длительными асистолиями отсутствовал, однако важно учитывать, что наша терапия не включала препараты железа. Интерес к применению этих препаратов у детей с АРП значительно вырос после работы Zehetner A.A., в которой был проведен обзор базы данных Кокрановской библиотеки, включивший рандомизированные и квазирандомизированные контролируемые исследования, и была подтверждена эффективность терапии препаратами железа в дозе 5 мг/кг/сут. в течение 16 недель в виде отсутствия или уменьшения тяжести течения АРП, в том числе у детей без анемии [24]. За последнее десятилетие количество исследований, свидетельствующих об эффективности консервативной терапии АРП препаратами железа, значительно увеличилось и в настоящее время препараты железа в возрастной дозировке применяются в терапии АРП вне зависимости от наличия или отсутствия анемии [26-29].

Учитывая, что имеет место высокая вероятность ремиссии АРП к 3–5 летнему возрасту [21, 30], у детей с ЭКС с течением времени потребность в стимуляции исчезает и встает вопрос о деимплантации пейсмекера. В нашем центре с 2014 года ни одному пациенту не проведена постоянная электрокардиостимуляция по поводу АРП с документированной асистолией, а с 2020 года начаты деимплантации ЭКС у пациентов с АРП в анамнезе. В настоящий момент для ведения детей с АРП предпочтение отдается семейной психотерапии, в редких случаях с присоединением медикаментозной терапии, хотя в большинстве случаев дети с АРП без тяжелых частых обморочных состояний не нуждаются в терапии в связи с доброкачественным прогнозом при отсутствии органической патологии сердца и ЦНС. В нашей работе 3 пациентам с имплантированным ЭКС после истощения батареи была проведена ревизия и замена ЭКС, так как не было убедительных данных за отсутствие потребности в электрокардиостимуляции: у двоих детей отмечались эпизоды навязывания ритма от ЭКС после возрастной коррекции базовой ЧСС, а у родителей третьего ребенка имело место стойкое субъективное нежелание родителей оставить ребенка без ЭКС, однако, в последнем случае планируется госпитализация для решения вопроса о деимплантации пейсмекера. Перед удалением ЭКС пациенты проходит полное кардиологическое обследование, включая многосуточное ХМ, цель которого убедиться в полном отсутствии потребности в электрокардиостимуляции. Остальным семи из десяти детям нашей группы ЭКС уже деимплантирован, еще 1 пациент является кандидатом на деимплантацию в ближайшее время. Вопрос о деимплантации пейсмекера у детей с АРП не рассматривался в других исследованиях, по литературным данным была проведена только 1 деимплантация ЭКС по поводу осложнения – инфицирования электродов [13]. В нашем исследовании осложнения в виде реактивного перикардита развились только у 1 пациента и не потребовали проведения экстракции электродов. Независимо от актуализации обсуждения проведения деимплантации системы ЭКС, вопрос о возможности проведения экстракции электродов остается открытым, что требует дальнейшего изучения и наблюдения детей с АРП и ЭКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, течение АРП с длительными асистолиями после имплантации ЭКС сопровождается исчезновением тяжелых приступов у 100 % детей и купированием обморочных состояний у 90 % детей. Эпизоды навязывания ритма от ЭКС у детей с тяжелыми АРП регистрируются в 100 % случаев в течение первых 12–24 месяцев катамнеза, при продлении катамнеза в среднем на 14,5 лет – в 20 % случаев. Несмотря на наличие эффективности имплантации ЭКС при АРП, данный подход не должен являться выбором на сегодняшний день, поскольку АРП характеризуются благоприятным исходом и положительной динамикой на фоне консервативной терапии, включая психотерапевтические методы. По нашим данным осложнения имплантации ЭКС у детей с тяжелыми АРП отмечаются в 10 % случаев. Необходимо индивидуально подходить к решению вопроса о целесообразности имплантации ЭКС у детей с АРП, а также замены системы стимуляции или деимплантации ЭКС по истечению срока службы антиаритмического устройства.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khalilian MR, Tofighi S, Attar EZ, Nikkhah A, Hajipour M, Ghazavi M, et al. Prediction of breath-holding spells based on electrocardiographic parameters using machine-learning model. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2024; 29(1): e13093. doi: 10.1111/anec.13093

2. Flodine TE, Shah M, Mendez MD. *Breath-Holding Spells.* 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

3. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Breath-Holding Spells in Pediatrics: A Narrative Review of the Current Evidence. *Curr Pediatr Rev.* 2019; 15(1): 22-29. doi: 10.2174/1573396314666181113094047

4. Hellström Schmidt S, A Eklund E, Jan Pronk C. Nya handläggningsrutiner för affektanfall hos barn föreslås [Guidelines for uniform management of breath-holding spells]. *Lakartidningen.* 2024; 121: 23209. (In Swedish).

5. Kolterer B, Gebauer RA, Janousek J, Dähnert I, Riede FT, Paech C. Improved quality of life after treatment of prolonged asystole during breath holding spells with a cardiac pacemaker. *Ann Pediatr Card.* 2015; 8(2): 113-117. doi: 10.4103/0974-2069.154142

6. Sartori S, Nosadini M, Leoni L, de Palma L, Toldo I, Milanesi O, et al. Pacemaker in complicated and refractory breath-holding spells: When to think about it? *Brain Dev.* 2015; 37(1): 2-12. doi: 10.1016/j.braindev.2014.02.004

7. Bjerring B, Debes NM. Breath-holding spells in children. *Ugeskr Laeger.* 2020; 182(49): V07200504. (In Danish).

8. Ergul Y, Otar G, Nisli K, Dindar A. Permanent cardiac pacing in a 2.5-month-old infant with severe cyanotic breath-holding spells and prolonged asystole. *Cardiol J.* 2011; 18(6): 704-706. doi: 10.5603/cj.2011.0040

9. Khurana DS, Valencia I, Kruthiventi S, Gracely E, Melvin JJ, Legido A, et al. Usefulness of ocular compression during electroencephalography in distinguishing breath-holding spells and syncope from epileptic seizures. *J Child Neurol.* 2006; 21(10): 907-910. doi: 10.1177/08830738060210101301

10. Ревишвили А.Ш., Артюхина Е.А., Глезер М.Г., Базаев В.А., Баталов Р.Е., Бокерия Л.А. и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(4): 203-245. [Revishvili ASh, Artyukhina EA, Glezer MG, Bazaev VA, Batalov RE, Bokeria LA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Bradyarrhythmias and conduction disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(4): 4448. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4448

11. Shah MJ, Silka MJ, Silva JNA, Balaji S, Beach CM, Benjamin MN, et al. 2021 PACES expert consensus statement on the indications and management of cardiovascular implantable electronic devices in pediatric patients. *Cardiol Young*. 2021; 31(11): 1738-1769. doi: 10.1017/S1047951121003413

12. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2022; 24(1):71-164. doi: 10.1093/europace/euab232. Erratum in: *Europace.* 2022; 24(4):699. doi: 10.1093/europace/euac023

13. McLeod KA, Wilson N, Hewitt J, Norrie J, Stephenson JB. Cardiac pacing for severe childhood neurally mediated syncope with reflex anoxic seizures. *Heart.* 1999; 82(6): 721-725. doi: 10.1136/hrt.82.6.721

14. Villain E, Lucet V, Do Ngoc D, Bonnet D, Fraisse A, Kachaner J. Stimulation cardiaque dans les spasmes du sanglot de l'enfant. [Cardiac pacing in children with breath-holding spells]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2000; 93(5): 547-552. (In French).

15. Kelly AM, Porter CJ, McGoon MD, Espinosa RE, Osborn MJ, Hayes DL. Breath-holding spells associated with significant bradycardia: successful treatment with permanent pacemaker implantation. *Pediatrics.* 2001; 108(3): 698-702. doi: 10.1542/peds.108.3.698

16. Польская А.В., Чутко Л.С. Эмоциональные нарушения у матерей детей с АРП. *Медицина: теория и практика.* 2021; 6(4): 41-45. [Polskaya AV, Chutko LS. Emotional Disorders of Mothers of Children with BHP. *Medicine: Theory and Practice.* 2021; 6(4): 41-45. (In Russ.)].

17. Котов А.С., Фирсов К.В. Рефлекторные асистолические синкопе (клиническая лекция). *РМЖ*. 2023; 3: 31-34. [Kotov AS, Firsov KV. Reflex asystolic syncope (clinical lecture). *RMJ*. 2023; 3: 31-34 (in Russ.)].

18. Iyer A, Appleton R. Management of reflex anoxic seizures in children. *Arch Dis Child.* 2013; 98(9): 714–717. doi: 10.1136/archdischild-2012-303133

19. Коростовцев Д.Д. Аффективно-респираторные припадки. В: Гузева В.И. *Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей.* М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2007: 527. [Koros-

tovtsev DD. The breath-holding spells. V: Guzeva V.I. *Epilepsy and non-epileptic paroxysmal conditions in children.* M.: «Medical Information Agency»; 2007: 527. (In Russ.)].

20. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients with Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(5): e39-e110. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.003. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(16): 2102-2104. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.024

21. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018; 39(21): 1883-1948. doi: 10.1093/eurheartj/ehy037

22. Ghazavi MR, Salehi MM, Nasiri J, Yaghini O, Mansouri V, Hoseini N. The Comparison of Levetiracetam and Piracetam Effectiveness on Breath-Holding Spells in Children: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Adv Biomed Res.* 2021; 10: 47. doi: 10.4103/abr.abr_234_20

23. Abbasi E, Ghazavi A, Hassanvand Amouzadeh M, Valizadeh M, Matinkhah M. Evaluation of the Efficacy of Levetiracetam Plus Iron in Comparison with Iron Alone in Controlling and Reducing the Frequency of Breath-Holding Spells in Children Aged 6 Months to 5 Years. *Iran J Child Neurol*. 2020; 14(4): 43-53.

24. Zehetner AA, Orr N, Buckmaster A, Williams K, Wheeler DM. Iron supplementation for breath-holding attacks in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (5): CD008132. doi: 10.1002/14651858.CD008132.pub2

25. Школьникова М.А. *Жизнеугрожающие аритмии у детей*. М.: Нефтяник; 1999: 230. [Shkolnikova MA. *Life-Threatening Arrhythmias in Children*. Moscow: Neftyanik; 1999: 230. (In Russ.)].

26. Gürbüz G, Perk P, Çokyaman T, Gürbüz ÖB. Iron supplementation should be given in breath-holding spells regardless of anemia. *Turk J Med Sci*. 2019; 49(1): 230-237. doi: 10.3906/sag-1805-92

27. Bidabadi E, Poornabi Darzi S, Mashouf P, Shahraki T. Effectiveness of Iron Therapy on Breath Holding Spells in the Children. *Iran J Child Neurol.* 2019; 13(4):155-161.

28. Dai AI, Demiryürek AT. Effectiveness Oral Theophylline, Piracetam, and Iron Treatments in Children with Simple Breath-Holding Spells. *J Child Neurol*. 2020; 35(1): 25-30. doi: 10.1177/0883073819871854

29. Arslan M, Karaibrahimoğlu A, Demirtaş MS. Does iron therapy have a place in the management of all breath-holding spells? *Pediatr Int*. 2021; 63(11): 1344-1350. doi: 10.1111/ped.14685

30. Wang C, Liao Y, Wang S, Tian H, Huang M, Dong XY, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neurally mediated syncope in children and adolescents (revised 2024). *World J Pediatr.* 2024; 20(10): 983-1002. doi: 10.1007/s12519-024-00819-w

Сведения об авторах

Полякова Екатерина Борисовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. Акад. Ю.Е. Вельтищева; e-mail: e_polyakova75@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6028-1156

Трофимова Татьяна Александровна – врач функциональной диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; e-mail: belozertseva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5540-9565

Соловьев Владислав Михайлович – заведующий отделением клинической и интервенционной аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; e-mail: vmsolovyev@pedklin.ru, https://orcid.org/0000-0003-4608-0168

Гарипов Рустем Шамильевич – кардиоваскулярный хирург Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; e-mail: rust-garipov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-3394-326X

Галкина Елена Владимировна – врач-ординатор по специальности детская кардиология Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; e-mail: elenvlgalkina@gmail.com, https://orcid.org/0009-0008-3171-810X

Information about the authors

Ekaterina B. Polyakova – Cand. Sc. (Med), Senior Research Officer at the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology, Veltischev Research and Clinical Institute for pediatrics and pediatric surgery at the Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: e_polyakova75@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6028-1156

Tatyana A. Trofimova – functional diagnostics doctor of Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and pediatric surgery at the Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: belozertseva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5540-9565

Vladislav M. Solovyov – Head of the Department of Clinical and Interventional Arrhythmology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and pediatric surgery at the Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: vmsolovyev@pedklin.ru, https://orcid.org/0000-0003-4608-0168

Rustem Sh. Garipov – cardiovascular surgeon, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and pediatric surgery at the Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail rust-garipov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-3394-326X

Elena V. Galkina –resident doctor specializing in pediatric cardiology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and pediatric surgery at the Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: elenvlgalkina@gmail.com, https://orcid.org/0009-0008-3171-810X

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ
NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

ТУННЕЛЬНЫЕ СИНДРОМЫ СРЕДИННОГО НЕРВА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ

Кадочников Е.И.,
Стефаниди А.В.,
Костина У.С.,
Шпрах В.В.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Кадочников Егор Игоревич,
e-mail: libepi@bk.ru

РЕЗЮМЕ

В настоящее время в сфере неврологии, ортопедии и реабилитационной медицины большое значение придается исследованиям компрессионных невропатий верхних конечностей. Особое внимание уделяется патологиям, затрагивающим срединный нерв, который имеет важнейшее значение для обеспечения точности движений кисти и чувствительности ладонной поверхности пальцев. В случае существенной продолжительной компрессии нерва или при длительном отсутствии адекватного лечения повышается риск формирования стойкого неврологического дефицита.

Цель обзора литературы. *Систематизация научных публикаций и клинических исследований, направленных на рассмотрение вопроса компрессионной невропатии срединного нерва (синдрома круглого пронатора и синдрома запястного канала).*

Анализ источников позволяет говорить о том, что прогноз при таких заболеваниях, как синдром круглого пронатора и синдром запястного канала зависит от ряда ключевых факторов. Прежде всего, имеет значение, насколько быстро удастся поставить правильный диагноз. Одним из главных результатов является оценка роли электронейромилографии (ЭНМГ) в диагностике компрессионных невропатий. Стоит отметить, что ЭНМГ на ранних стадиях развития невропатии не всегда позволяет получить полную информацию о состоянии пациента. Нормальные результаты ЭНМГ на начальных этапах синдрома запястного канала или при динамических формах болезни не могут служить основанием для исключения диагноза. В таких случаях более ценными могут оказаться другие методы диагностики, например, ультразвуковая нейрография и ЭНМГ, проведённая по расширенным протоколам – они повышают точность и информативность обследования. При раннем выявлении компрессии нерва часто удаётся полностью избавиться от симптомов с помощью консервативных методов лечения. Однако, если нерв подвергся значительной компрессии или пациент долго не получал должной помощи, возникает опасность дегенерации нервных волокон. К хирургической декомпрессии обычно прибегают в двух случаях: когда консервативные методы не дали нужного эффекта или степень сдавливания нерва слишком велика.

Ключевые слова: *синдром запястного канала; синдром круглого пронатора; компрессия срединного нерва; туннельная невропатия; невропатия, диагностика синдрома запястного канала, лечение синдрома запястного канала, тест Фалена, тест Тинеля, тест Дуркана, проба Эдсона*

Статья поступила: 27.11.2025
Статья принята: 06.04.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Кадочников Е.И., Стефаниди А.В., Костина У.С., Шпрах В.В. Туннельные синдромы срединного нерва: современные подходы к диагностике и терапии. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 63-71. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.7

MEDIAN NERVE ENTRAPMENT SYNDROMES: CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND THERAPY

Kadochnikov E.I.,
Stefanidi A.V.,
Kostina U.S.,
Sprakh V.V.

Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education – Branch
of Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education,
664049, Irkutsk, Yubileyny, 100

Corresponding author:
Egor I. Kadochnikov,
e-mail: libepi@bk.ru

RESUME

Currently, research into compression neuropathies of the upper limbs is of great importance in the fields of neurology, orthopedics, and rehabilitation medicine. Particular attention is paid to pathologies affecting the median nerve, which is crucial for ensuring precise hand movements and sensitivity of the palmar surface of the fingers. In the case of significant prolonged nerve compression or prolonged lack of adequate treatment, the risk of persistent neurological deficit increases.

Purpose of the literature review. *To systematize scientific publications and clinical studies focusing on compression neuropathy of the median nerve (pronator teres syndrome and carpal tunnel syndrome).*

Analysis of sources suggests that the prognosis for conditions such as pronator teres syndrome and carpal tunnel syndrome depends on several key factors. First and foremost, it is important how quickly a correct diagnosis can be established. One of the main findings is the assessment of the role of electroneuromyography (ENMG) in the diagnosis of compression neuropathies. It is worth noting that ENMG in the early stages of neuropathy does not always provide complete information about the patient's condition. Normal ENMG results in the initial stages of carpal tunnel syndrome or in dynamic forms of the disease cannot serve as grounds for ruling out the diagnosis. In such cases, other diagnostic methods may be more valuable, such as ultrasound neurography and ENMG performed using extended protocols – these enhance the accuracy and informativeness of the examination. When nerve compression is detected early, it is often possible to completely eliminate symptoms using conservative treatment methods. However, if the nerve has undergone significant compression or the patient has not received proper care for a long time, there is a risk of nerve fiber degeneration. Surgical decompression is typically resorted to in two cases: when conservative methods have not produced the desired effect, or when the degree of nerve compression is too severe.

Keywords: *carpal tunnel syndrome; pronator teres syndrome; median nerve compression; entrapment neuropathy; neuropathy, diagnosis of carpal tunnel syndrome, treatment of carpal tunnel syndrome, Phalen test, Tinel test, Durkan test, Edson test*

Received: 27.11.2025
Accepted: 06.04.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Kadochnikov E.I., Stefanidi A.V., Kostina U.S., Sprakh V.V. Median nerve entrapment syndromes: current approaches to diagnosis and therapy. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 63-71. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.7

ВВЕДЕНИЕ

В современной неврологии, ортопедии и реабилитационной медицине значительное внимание уделяется изучению компрессионных невропатий верхних конечностей. Особого интереса заслуживают патологии, связанные со срединным нервом, играющим ключевую роль в обеспечении тонкой моторики кисти и чувствительности ладонной поверхности пальцев. Среди подобных нарушений наиболее часто встречаются два клинических варианта: синдром запястного канала (СЗК) и синдром круглого пронатора (СКП), они представляют собой дистальную и проксимальную формы туннельной невропатии срединного нерва [1]. С точки зрения клинической практики, СЗК и СКП можно рассматривать как различные проявления единого патологического процесса, связанного с нарушением проводимости срединного нерва. Последнее возникает из-за его механического раздражения и ишемии. Различие между этими формами важно не только с теоретической, но и с практической точки зрения, поскольку от правильной диагностики зависит выбор тактики лечения и прогноз для пациента.

В последние годы медицинские специалисты всё чаще рассматривают не отдельные случаи синдромов, а их взаимосвязь. Было обнаружено, что раздражение нерва в проксимальной области (например, в зоне круглого пронатора) может ухудшать его устойчивость к компрессии в дистальных отделах (в области запястья). Такое комбинированное поражение известно как синдром двойного сдавления (double-crush syndrome) [2]. Кроме того, происходят изменения в подходах к диагностике туннельных невропатий. Хотя электронейромиография (ЭНМГ) по-прежнему остаётся «золотым стандартом», всё более широкое распространение получает нейромышечное ультразвуковое исследование [3]. Этот метод позволяет в реальном времени визуализировать нерв и окружающие его ткани. Однако врачу необходимо учитывать не только сильные стороны каждого метода, но и их ограничения, особенно на ранних стадиях заболевания, когда ЭНМГ может не выявить изменений в нерве. Таким образом, диагностика и лечение компрессионных невропатий на ранних стадиях остаются актуальной задачей для неврологов и специалистов реабилитационной медицины [4]. Понимание общих механизмов и различий между СЗК и СКП помогает точно определить источник болевых ощущений и парестезий, а также разработать индивидуальный план лечения, который будет направлен на восстановление функций верхней конечности и улучшение качества жизни пациента.

ЦЕЛЬ ДАННОГО ОБЗОРА

Систематизация имеющихся знаний и формирование более глубокого понимания проблемы, использование полученных данных для повышения эффективности терапии.

Исследование основывается на анализе научной литературы, включая статьи, обзоры и клинические исследования. Подбор литературы проводился с использованием таких баз данных как PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, eLibrary, Cyberleninka, Центральная научная медицинская библиотека и Российская государственная библиотека во временном диапазоне последних десяти лет. Ключевыми словами для отбора источников были синдром запястного канала; синдром круглого пронатора; компрессия срединного нерва; туннельная невропатия; невропатия. Значимость исследования заключается в предоставлении комплексного обзора, который может быть полезен как для практикующих специалистов, так и для дальнейших научных исследований.

Эпидемиология и клинико-социальное значение

Распространённость СЗК в общей популяции оценивается в 1–5 %, при чем у женщин встречается в 3–4 раза чаще, чем у мужчин [5]. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет, что совпадает с периодом максимальной профессиональной активности. В реестрах профессиональной патологии СЗК занимает шестое место, а в отдельных профессиональных группах частота может достигать 14,5 %, ежегодная заболеваемость – около 150 на 100 000 населения [6]. Профессиональные факторы риска включают длительную статическую нагрузку и длительные повторные движения в лучезапястном суставе (музыканты, художники, программисты, теннисисты, работники, подвергающиеся локальной вибрации); кроме того, в этиопатогенезе играют роль эндокринно-метаболические и системные заболевания (гипотиреоз, сахарный диабет, ревматоидный артрит, амилоидоз), беременность, инфекционные процессы, травма запястья, объёмные образования и избыточная масса тела [7].

Синдром круглого пронатора (СКП) встречается значительно реже: по данным литературы на его долю приходится не более 1–2 % всех компрессионных нейропатий срединного нерва [8]. Однако низкая зарегистрированная частота может быть следствием недостаточной диагностики: клиническая картина нередко схожа с СЗК.

Экономическая значимость проблемы крайне велика: в развитых странах операции по декомпрессии нерва в запястном канале составляют около 40 % всех нейрохирургических вмешательств на верхней конечности, а период временной нетрудоспособности после операции может достигать 30 дней [7]. Поэтому ранняя диагностика и консервативное лечение СЗК и СКП остаются приоритетом современных терапевтических подходов и реабилитации.

Анатомия срединного нерва

Срединный нерв получил свое название благодаря своему центральному положению в дистальных отделах плечевого сплетения и на предплечье. Он формируется из медиальных и латеральных

пучков плечевого сплетения (корешки C5–T1) [8]. На уровне подмышечной области срединный нерв проходит спереди от подлопаточной мышцы и позади большой и малой грудных мышц. Выше локтевой ямки нерв спускается между плечевой мышцей и двуглавой мышцей плеча. Далее срединный нерв отдает ветви к круглому пронатору и внутрисуставные ветви к локтевому суставу [9]. В области локтевой (кубитальной) ямки нерв проходит глубже плечевой артерии и под апоневрозом двуглавой мышцы плеча, отдавая несколько мышечных ветвей к лучевому сгибателю запястья, длинной ладонной мышце и поверхностному сгибателю пальцев. Далее нерв спускается между двумя головками круглого пронатора. Примерно посередине между этими головками он отдает передний межкостный нерв (ПМКН), который иннервирует глубокие мышцы передней группы предплечья. Пройдя под круглым пронатором, срединный нерв проходит под сухожильной дугой и далее спускается по предплечью, отдавая ладонный кожный нерв, иннервирующий кожу ладони. После выхода из-под поперечной связки запястья (в запястном канале) нерв делится на две конечные ветви: возвратную (recurrent) ветвь, иннервирующую мышцы тенара, и ладонные пальцевые нервы, обеспечивающие чувствительность ладонной поверхности кисти и пальцев [10].

Невропатия срединного нерва

Компрессия срединного нерва может возникать на пяти различных участках по его ходу.

Первый — сдавление нерва надмыщелковым отростком плечевой кости и связкой Струтера. Связка Струтера представляет собой фиброзный тяж, идущий от медиального надмыщелка к костному выступу на медиальной поверхности дистального отдела плечевой кости, и встречается у 1–2 % людей [11], причем связка Струтера не всегда сопровождается наличием надмыщелкового отростка [12]. В одном исследовании из 60 препарированных рук эту связку выявили только в 6 случаях, при этом надмыщелковый отросток отсутствовал во всех наблюдениях [12]. Связка Струтера считается редким источником компрессионных невропатий верхней конечности: в метаанализе шести исследований (в общей сложности 513 обследованных пациентов) лишь в одном из них была задокументирована компрессия нерва данной связкой [13].

Второй участок — компрессия срединного нерва под апоневрозом двуглавой мышцы плеча. Выявлено, что утолщенный апоневроз двуглавой мышцы является фактором, способствующим сдавлению нерва, в некоторых случаях формируется добавочный («двойной») апоневроз, частично сдавливающий срединный нерв [9, 13].

Третий участок — компрессия нерва между двумя головками круглого пронатора. В недавнем исследовании изучили данные результатов обследования 50 пациентов, срединный нерв проходил между двумя головками круглого пронатора в 74 % случаев, под обеими головками – в 12 %, а у 14 % пациентов имелась только одна (плечевая) головка мышцы [14, 15]. Такие анатомические особенности способствуют сужению канала, в котором проходит нерв [15, 16]. Кроме того, наличие утолщенной сухожильной перемычки между двумя головками или высокого места прикрепления мышцы могут также рассматриваться как дополнительные факторы сдавления нерва [17, 18].

Четвертый участок компрессии — под сухожилием поверхностного сгибателя пальцев. Пациенты с такой формой поражения обычно предъявляют жалобы на локальную невропатическую боль и парестезии в проксимальном отделе предплечья [19].

Пятый участок компрессии – это карпальный (запястный) канал, где срединный нерв пережимается костями и поперечной запястной связкой. Синдром запястного канала – самая частая туннельная невропатия, встречающаяся заметно чаще проксимальных форм сдавления срединного нерва [20]. Основной «компрессионный» механизм СЗК заключается в повышении внутритуннельного давления. В норме давление в канале запястья невелико (2–10 мм рт. ст.), но при флексии – экстензии запястья оно возрастает в 8–10 раз [21, 22]. Постоянная компрессия нарушает венозный отток и кровоснабжение нерва, приводит к локальному эндоневральному отеку и постепенной демиелинизации волокон. В конечном итоге это вызывает ишемию срединного нерва и нарушение гемато-нервного барьера, что усугубляет аксональную дегенерацию.

Одновременно повторяющиеся движения и фиксированное положение кисти (особенно длительная флексия или экстензия) действуют как «тяговый» фактор, растягивая нерв и ещё больше повышая давление в канале.

Существует и «динамический» вариант СЗК: симптомы возникают при нагрузке или при специфическом положении руки, что приводит к компрессии и/или перерастяжению нерва и нарушению его продольного и поперечного скольжения [23, 24]. При этом дискомфорт стихает как только провоцирующее воздействие прекращается, а при повторении движений возвращается снова, при этом стандартные неврологические тесты в покое часто остаются нормальными [23, 24].

Важно отметить, что симптомы карпального синдрома и синдрома пронатора нередко встречаются в комбинации у одного пациента — явление, известное как синдром двойного сдавления. На практике это означает, что многие пациенты с СЗК имеют дополнительную компрессию срединного нерва (например, у круглого пронатора или в шейном отделе позвоночника), что взаимно усиливает неврологические симптомы.

Клиническая картина

При синдроме запястного канала пациенты часто сталкиваются с неприятными ощущениями в области первых трёх пальцев: в ночное время возникают парестезии, появляется чувство отёчности в кисти, а при сгибании запястья, усиливаются болевые ощущения [1, 25]. На более поздних этапах заболевания

наблюдается ослабление силы захвата и атрофия тенара. Характерным признаком является «симптом стряхивания» – для уменьшения онемения больные непроизвольно встряхивают кистью во время сна.

Синдром круглого пронатора проявляется болями и парестезиями в верхней части предплечья, которые распространяются на ладонь и пальцы. Дискомфорт усиливается при активном вращении предплечья внутрь или его сгибании. Часто при пальпации в области круглого пронатора отмечается локальная болезненность. Если в процесс вовлекается передний межкостный нерв, возникают проблемы со сгибанием дистальных фаланг первого и второго пальцев, а также становится невозможным сложить пальцы в «О-кольцо» (так называемый симптом «OK-sign») [26].

Ключевое отличие между этими двумя синдромами заключается в характере болевых ощущений и их провоцирующих факторах: при синдроме запястного канала боли возникают в дистальных отделах и преимущественно в ночное время, тогда как при синдроме круглого пронатора они локализуются в проксимальных отделах и связаны с физической нагрузкой.

Диагностика

Клинические тесты

Для выявления синдрома запястного канала применяют следующие тесты:

Фалена — пациенту необходимо соединить тыльные стороны ладоней, при этом максимально согнув запястья. Требуется сохранить данное положение примерно на минуту. В течение теста медицинский специалист внимательно следит за реакцией пациента, чтобы выявить возможные симптомы: онемение, ощущение покалывания или болезненные ощущения в руке, в особенности в области большого, указательного и среднего пальцев. Стандартная длительность процедуры составляет не более 60 секунд, однако врач вправе сократить время теста, если пациент чувствует себя некомфортно.

Тинеля — необходимо разместить ладонь одной руки на устойчивой и ровной поверхности в раскрытом положении. После этого следует осторожно выполнять лёгкие ритмичные постукивания по центральной части запястной складки (в месте прохождения срединного нерва) — использовать при этом можно либо пальцы второй руки, либо неврологический молоточек. Количество постукиваний должно составлять от пяти до семи. Для проведения теста следует использовать именно пальцы, а не твёрдый инструмент, это позволит избежать ложноположительных результатов. Тест Тинеля признаётся положительным, если во время манипуляции человек ощущает в большом, указательном, среднем пальцах или в радиальной части безымянного пальца покалывание, чувство «мурашек» или ощущение, схожее с лёгким электрическим разрядом.

Дуркана — при сдавливании области запястья, где проходит срединный нерв, возникают неприятные ощущения — покалывание или боль, которые распространяются на большой, указательный и средний пальцы, а также на половину безымянного пальца.

Хотя чувствительность и специфичность каждого из них может варьировать, совместное использование этих методов повышает точность диагностики. В случае синдрома круглого пронатора проводят пронаторно-флексорный тест, оценивают силу мышц-сгибателей второго и третьего пальцев, а также короткой отводящей и противопоставляющей мышцы первого пальца [27].

Электронейромиография (ЭНМГ)

ЭНМГ считается эталонным методом диагностики компрессионных нейропатий. Однако исследования последних лет показали, что на начальных стадиях заболевания этот метод не всегда информативен [28, 29]. Например, при лёгких формах синдрома запястного канала, когда поражение затрагивает только сенсорные волокна или носит периодический характер, стандартные показатели ЭНМГ могут оставаться в пределах нормы [30]. Причина заключается в том, что ЭНМГ выявляет лишь нарушения проводимости, тогда как начальные патологические изменения (отёк, ишемия, ухудшение скольжения нерва) имеют микроваскулярный характер и не влияют на скорость проведения импульса. В результате возможны ложноотрицательные результаты. Особенно сложно использовать ЭНМГ при динамическом синдроме запястного канала и проксимальных невропатиях. В случае синдрома круглого пронатора, где компрессия часто носит периодический характер, изменения в проводимости могут быть незначительными. Поэтому необходимо учитывать клиническую картину и применять визуализирующие методы исследования [31].

Таким образом, на ранних стадиях невропатии срединного нерва ЭНМГ не может служить единственным методом подтверждения диагноза и должна применяться в комплексе с другими подходами.

Ультразвуковая нейрография

Современные исследования демонстрируют, что ультразвуковое исследование периферических нервов обладает диагностической ценностью, сопоставимой с ЭНМГ при синдроме запястного канала, а в некоторых случаях даже превосходит её. УЗИ позволяет получить визуальное представление об анатомии нерва, измерить площадь его поперечного сечения, оценить степень утолщения, деформацию и реакцию сосудов [3, 32]. При синдроме круглого пронатора ультразвуковое исследование незаменимо: оно помогает определить зону сдавления, выявить вовлечение головок мышцы-пронатора круглого, визуализировать аномальные фиброзные перемычки и исключить другие возможные причины симптомов, такие как посттравматическая неврома или теносиновит.

Лечение

Консервативные стратегии

1. Образование и эргономика. Корректировка рабочих поз, минимизация статической флексии и экстензии запястья, а также ограничение повторяющихся

движений, связанных с вращением предплечья, — всё это является основой лечения обоих синдромов. Важную роль играют регулярные перерывы в работе [32].

2. Ортезирование при синдроме запястного канала. Использование ночных шин, которые фиксируют кисть в нейтральном положении, помогает уменьшить ночные симптомы и улучшить функцию у некоторых пациентов с лёгкой и умеренной формой заболевания [33, 34].

3. Инъекции глюкокортикостероидов при синдроме запястного канала. Такие инъекции могут временно облегчить симптомы и отсрочить необходимость хирургического вмешательства, однако их долгосрочная эффективность может варьироваться [34].

4. Нейродинамические техники, мануальные методы и кинезиотейпирование. Эти методики направлены на восстановление нормальной подвижности и функции срединного нерва. Они помогают устранить ограничения в его движении, улучшить скольжение в окружающих тканях и снизить симптомы компрессии. Систематические обзоры и рандомизированные контролируемые исследования показывают, что применение нейродинамических и мануальных методик у пациентов с лёгкой и умеренной формой синдрома запястного канала приводит к клинически значимому уменьшению боли и улучшению показателей проводимости [30, 33, 34]. В исследованиях у пациентов с сахарным диабетом мануальная терапия и нейромобилизация продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с физиотерапевтическими методами (ультразвуком и чрескожной электронейростимуляцией) в плане уменьшения симптомов и улучшения результатов нейродинамических тестов [35]. Добавление нейромобилизации к стандартной физической терапии ускоряет улучшение функции и отдельных нейрофизиологических параметров [36]. В случаях, когда симптомы синдрома запястного канала проявляются при определённых позах или физических нагрузках и ослабевают в состоянии покоя, терапевтический подход акцентируется на нескольких ключевых направлениях: проведении фасциального релиза, коррекции соматических нарушений в области запястья и пястно-фаланговых сочленений, активизации работы мышц-антагонистов, а также на поэтапной нейромобилизации срединного нерва [24, 36].

При синдроме компрессии переднего межкостного нерва применяется локальная мануальная техника, нацеленная на работу с мышцей pronator teres и фиброзными дугами [24, 36]. Особое внимание уделяется восстановлению нормального скольжения в каналах сухожилий сгибателей, после чего рекомендуются нейродинамические упражнения. Если рассматривать вопрос кинезиотейпирования, то современные исследования свидетельствуют о его умеренной эффективности в краткосрочной перспективе при начальных признаках СЗК [30, 37]. Применение тейпов способствует уменьшению болевых ощущений и парестезий, а также улучшению функциональных возможностей. Данный метод считается безопасным и может выступать в качестве дополнительного элемента в комплексной консервативной терапии [30, 38].

5. Медикаментозная терапия. Традиционно в качестве первых препаратов выбора выступают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), такие как диклофенак и ибупрофен, которые эффективно снимают боль и уменьшают воспаление [38, 39]. Однако необходимо учитывать, что продолжительное использование этих медикаментов может спровоцировать нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [40, 41].

В случаях, когда пациент испытывает умеренную или интенсивную боль, рациональным решением может стать комбинированная терапия, включающая невысокие дозы трамадола (опиоидного анальгетика в дозировке 37,5 мг) в сочетании с парацетамолом (325 мг) — препаратом, который считается одним из наиболее безопасных анальгетиков и антипиретиков [41]. Подобное сочетание позволяет существенно усилить обезболивающий эффект, минимизируя при этом вероятность возникновения побочных реакций [41].

Нередко при туннельных синдромах использование традиционных анальгетиков и НПВС не приносит ожидаемого облегчения. Причина этого может заключаться в том, что в основе формирования болевого синдрома лежит не ноцицептивный, а нейропатический механизм. В таких ситуациях требуется назначение лекарственных средств, специально предназначенных для купирования нейропатической боли. К ним относятся антиконвульсанты (например, прегабалин и габапентин), антидепрессанты (венлафаксин, дулоксетин), а также пластины, содержащие 5 % лидокаин [41].

Подбор конкретного препарата должен осуществляться с учётом клинической картины заболевания и индивидуальных особенностей пациента, включая вероятность развития побочных эффектов. Пациенту необходимо разъяснить, что препараты для лечения нейропатической боли отличаются от классических анальгетиков более медленным началом действия — ощутимый эффект может проявиться лишь через несколько дней или недель после начала терапии, поэтому важно соблюдать схему лечения и постепенно корректировать дозировку.

Хирургическое вмешательство

Хирургическое вмешательство при СЗК как открытое, так и эндоскопическая декомпрессия демонстрируют схожие результаты в долгосрочной перспективе. Выбор конкретного метода операции определяется профессиональным опытом хирурга и предпочтениями пациента [3]. Однако стоит учитывать, что у некоторых пациентов после операции сохраняются жалобы на боль и парестезии, особенно если у них имеются длительный анамнез заболевания, тяжёлая форма нейропатии, сахарный диабет или синдром «двойного сдавления» [2, 3, 26].

В случае СКП оперативное вмешательство показано при подтверждённой проксимальной компрессии (на основании клинических данных, результатов

ЭНМГ и, при необходимости, УЗИ), а также при отсутствии эффекта от консервативного лечения. Хирургическая процедура в этом случае предполагает рассечение фиброзных структур и декомпрессию в области мышцы *m. pronator teres* [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогноз при синдроме круглого пронатора и синдроме запястного канала определяется несколькими важными аспектами: оперативностью постановки диагноза, уровнем сдавливания нервного волокна и результативностью применяемого лечения. Чтобы добиться максимально благоприятных исходов, крайне важно вовремя выявить патологическое состояние и незамедлительно приступить к соответствующей терапии.

Одним из решающих факторов, определяющих прогноз, является именно степень компрессии нерва. Необходимо подчеркнуть, что ЭНМГ на начальных этапах развития невропатии может не дать полной картины заболевания. Даже если на ранних стадиях синдрома запястного канала или при динамических формах заболевания результаты ЭНМГ в пределах нормы, это не позволяет однозначно исключить диагноз. В подобных ситуациях более информативными могут оказаться ультразвуковая нейрография и ЭНМГ по расширенным протоколам, это повышает чувствительность диагностического метода.

Если компрессия нерва была обнаружена на ранней стадии, то зачастую консервативных методов лечения бывает достаточно для полного устранения симптомов. Однако при значительной компрессии нерва или при длительном отсутствии адекватного лечения существует риск дегенерации нервных волокон. В таких случаях симптоматика может стать стойкой, и потребуется более радикальное вмешательство.

Хирургическая декомпрессия обычно рассматривается как вариант лечения, если консервативные методы не принесли ожидаемого эффекта или если степень сдавливания нерва является значительной.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. McGurk K, Tracey JA, Daley DN, Daly CA. Diagnostic Considerations in Compressive Neuropathies. *J Hand Surg Glob Online*. 2022; 5(4): 525-535. doi: 10.1016/j.jhsg.2022.10.010

2. Ghali M, Ehlen QT, Kholodovsky E, Cacciatore J, Parrish J, Jenkins N, et al. Double Crush Syndrome: A Review of the Literature. *Hand (NY)*. 2025; 20: 15589447251352122. doi: 10.1177/15589447251352122

3. Miller LE, Hammert WC, Rekant MS, Fowler JR. Diagnostic Accuracy of Neuromuscular Ultrasound vs. Electrodiagnostic Studies for Carpal Tunnel Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis of Paired Accuracy Studies. *Hand (NY)*. 2025; 20(8): 1182-1189. doi: 10.1177/15589447241278972

4. Schmid AB, Fundaun J, Tampin B. Entrapment neuropathies: a contemporary approach to pathophysiology, clinical assessment, and management. PAIN Reports. 2020; 5(4): e829. doi: 10.1097/PR9.0000000000000829

5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Мононевропатии: клинические рекомендации. 2022 [Ministry of Health of the Russian Federation. Mononeuropathy: Clinical Guidelines. 2022. (In Russ.)].

6. Скоромец А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. Санкт-Петербург: Политехника; 2017. [Skoromets AA. Topical Diagnosis of Nervous System Diseases. Saint Petersburg: Polytechnica; 2017. (In Russ.)].

7. Spinner RJ, Carmichael SW, Spinner M. Partial median nerve entrapment in the distal arm because of an accessory bicipital aponeurosis. J Hand Surg Am. 1991; 16(2): 236-244. doi: 10.1016/s0363-5023(10)80103-0

8. Soubeyrand M, Melhem R, Protais M, Artuso M, Crézée M. Anatomy of the median nerve and its clinical applications. Hand Surg Rehabil. 2020; 39(1): 2-18. doi: 10.1016/j.hansur.2019.10.197

9. Flak M, Durmala J, Czernicki K, Dobosiewicz K. Double crush syndrome evaluation in the median nerve in clinical, radiological and electrophysiological examination. Stud Health Technol Inform. 2006; 123: 435-441.

10. Caetano EB, Sabongi Neto JJ, Vieira LA, Caetano MF, de Bona JE, Simonatto TM. Struthers' ligament and supracondylar humeral process: an anatomical study and clinical implications. Acta Ortop Bras. 2017; 25(4): 137-142. doi: 10.1590/1413-785220172504168330

11. Hagert E, Jedeskog U, Hagert CG, Marín Fermín T. Lacertus syndrome: a ten-year analysis of two hundred and seventy five minimally invasive surgical decompressions of median nerve entrapment at the elbow. Int Orthop. 2023; 47(4): 1005-1011. doi: 10.1007/s00264-023-05709-w

12. Caetano EB, Vieira LA, Sprovieri FA, Petta GC, Nakasone MT, Serafim BL. Anatomical variations of pronator teres muscle: predispositional role for nerve entrapment. Rev Bras Ortop. 2017; 52(2): 169-175. doi: 10.1016/j.rboe.2017.02.003

13. Olehnik WK, Manske PR, Szerzinski J. Median nerve compression in the proximal forearm. J Hand Surg Am. 1994; 19(1): 121-126. doi: 10.1016/0363-5023(94)90235-6

14. Olewnik Ł, Podgórski M, Polguj M, Wysiadecki G, Topol M. Anatomical variations of the pronator teres muscle in a Central European population and its clinical significance. Anat Sci Int. 2018; 93(2): 299-306. doi: 10.1007/s12565-017-0413-y

15. Hartz CR, Linscheid RL, Gramse RR, Daube JR. The pronator teres syndrome: compressive neuropathy of the median nerve. J Bone Joint Surg Am. 1981; 63(6): 885-890.

16. McCulloch RA, Maclean SBM, Dhaliwal J, Simons AW. Median nerve compression secondary to a high

insertion of pronator teres. Shoulder Elbow. 2010; 2(2): 124-126. doi: 10.1111/j.1758-5740.2010.00051.x

17. Guo B, Wang A. Median nerve compression at the fibrous arch of the flexor digitorum superficialis: an anatomic study of the pronator syndrome. Hand (NY). 2014; 9(4): 466-470. doi: 10.1007/s11552-014-9639-5

18. Vergara-Amador E, Castillo-Pérez S, Tovar-Cuéllar W. Endoscopic release of the median nerve in the proximal third of the forearm. A new approach. Rev Esp Cir Ortop Traumatol (Engl Ed). 2019; 63(6): 439-446. doi: 10.1016/j.recot.2019.05.001

19. Adler JA, Wolf JM. Proximal median nerve compression: pronator syndrome. J Hand Surg Am. 2020; 45(12): 1157-1165. doi: 10.1016/j.jhsa.2020.07.006

20. Afshar A. Pronator syndrome due to schwannoma. J Hand Microsurg. 2015; 7(1): 119-122. doi: 10.1007/s12593-013-0115-1

21. Rosario NB, De Jesus O. Electrodiagnostic Evaluation of Carpal Tunnel Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

22. Стефаниди А.В., Балабанова Н.В. Динамический туннельный синдром запястного канала: патофизиология, особенности остеопатической диагностики и лечения. *Российский остеопатический журнал.* 2021;(1):125-137. https://doi.org/10.32885/2220-0975-2021-1-125-137 [Stefanidi AV, Balabanova NV. Dynamic carpal tunnel syndrome: pathophysiology, features of osteopathic diagnosis and treatment. *Russian Osteopathic Journal*. 2021; (1): 125-137. (In Russ.)]. doi: 10.32885/2220-0975-2021-1-125-137

23. Omole AE, Awosika A, Khan A, Adabanya U, Anand N, Patel T, et al. An Integrated Review of Carpal Tunnel Syndrome: New Insights to an Old Problem. *Cureus*. 2023; 15(6): e40145. doi: 10.7759/cureus.40145

24. Bennett OM, Sears ED. The Impact of Reference Standard on Diagnostic Testing Characteristics for Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023; 11(7): e5067. doi: 10.1097/GOX.0000000000005067

25. Скоромец А.А., Герман Д.Г., Ирецкая М.В., Брандман Л.Л. Туннельные компрессионно-ишемические моно- и мультиневропатии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Skoromets AA, German DG, Iretskaya MV, Brandman LL. Tunnel Compression-Ischemic Mono- and Multineuropathies. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)].

26. Shields LBE, Iyer VG, Zhang YP, Shields CB. Proximal median nerve neuropathy: electrodiagnostic and ultrasound findings in 62 patients. *Front Neurol*. 2024; 15: 1468813. doi: 10.3389/fneur.2024.1468813

27. Donati D, Boccolari P, Tedeschi R. Manual Therapy vs. Surgery: Which Is Best for Carpal Tunnel Syndrome Relief? *Life (Basel)*. 2024; 14(10): 1286. doi: 10.3390/life14101286

28. Wielemborek PT, Kapica-Topczewska K, Pogorzelski R, Bartoszuk A, Kochanowicz J, Kułakowska A. Carpal tunnel syndrome conservative treatment: a literature review. *Postep Psychiatr Neurol*. 2022; 31(2): 85-94. doi: 10.5114/ppn.2022.116880

29. Кошенкова Е.Д., Белаш В.О. Возможности остеопатической коррекции компресионно-ишемической невропатии срединного нерва в области запястного канала. *Российский остеопатический журнал*. 2015; (3-4): 59-67. [Koshenkova ED, Belash VO. Possibilities of osteopathic correction of compression-ischemic neuropathy of the median nerve in the carpal tunnel. *Russian Osteopathic Journal*. 2015; (3-4): 59-67. (In Russian)]. doi: 10.32885/2220-0975-2015-3-4-59-67

30. Bennett OM, Sears ED. The Impact of Reference Standard on Diagnostic Testing Characteristics for Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023; 11(7): e5067. doi: 10.1097/GOX.0000000000005067

31. Oskouei AE, Talebi GA, Shakouri SK, Ghabili K. Effects of neuromobilization maneuver on clinical and electrophysiological measures of patients with carpal tunnel syndrome. *J Phys Ther Sci*. 2014; 26(7): 1017-22. doi: 10.1589/jpts.26.1017

32. Zaheer SA, Ahmed Z. Neurodynamic Techniques in the Treatment of Mild-to-Moderate Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023; 12(15): 4888. doi: 10.3390/jcm12154888

33. Talebi GA, Saadat P, Javadian Y, Taghipour M. Manual therapy in the treatment of carpal tunnel syndrome in diabetic patients: A randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med*. 2018; 9(3): 283-289. doi: 10.22088/cjim.9.3.283

34. Shields LBE, Iyer VG, Zhang YP, Shields CB. Proximal median nerve neuropathy: electrodiagnostic and ultrasound findings in 62 patients. *Front Neurol*. 2024; 15: 1468813. doi: 10.3389/fneur.2024.1468813

35. Михайлюк И.Г., Спирин Н.Н., Сальников Е.В. Эффективность кинезиотейпирования у пациентов с начальными проявлениями синдрома карпального канала. *Нервно-мышечные болезни*. 2016; 6(3): 28-35. [Mikhaylyuk IG, Spirin NN, Salnikov EV. Effectiveness of kinesiotaping in patients with initial manifestations of carpal tunnel syndrome. *Neuromuscular Diseases*. 2016; 6(3): 28-35. doi: 10.17650/2222-8721-2016-6-3-28-35. (In Russ.)].

36. Аль-Замиль М.Х. Карпальный синдром. Клиническая неврология. 2008; 1: 41-45. [Al-Zamil MH. Carpal Syndrome. *Clinical Neurology*. 2008; 1: 41-45. (In Russ.)].

37. Жулев Н.М. *Невропатии: руководство для врачей*. Санкт-Петербург: СПбМАПО, 2005; 415 с. [Zhulev NM. *Neuropathies: A Guide for Physicians*. St. Petersburg: SPbMAPO Publishing House; 2005; p.416. (In Russ.)].

38. Берзиньш Ю.Э. *Туннельные поражения нервов верхней конечности*. Рига: Зинатне, 1989; 212. [Berzins YuE. *Tunnel lesions of the nerves of the upper extremity*. Riga: Zinatne, 1989. 212. (In Russ.)].

39. Левин О.С. *Полиневропатии. Клиническое руководство*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005; 496 с. [Levin OS. *Polyneuropathies. Clinical Guide*. Moscow: Medical Information Agency LLC, 2005; 496 p. (In Russ.)].

40. Atroshi I, Larsson GU, Ornstein E, Hofer M, Johnsson R, Ranstam J. Outcomes of endoscopic surgery compared with open surgery for carpal tunnel syndrome among employed patients: randomised controlled trial. *BMJ*. 2006; 332(7556): 1473. doi: 10.1136/bmj.38863.632789.1F

41. Graham RG, Hudson DA, Solomons M, Singer M. A prospective study to assess the outcome of steroid injections and wrist splinting for the treatment of carpal tunnel syndrome. *Plast Reconstr Surg*. 2004; 113(2): 550-6. doi: 10.1097/01.PRS.0000101055.76543.C7

Сведения об авторах

Кадочников Егор Игоревич – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: libepi@bk.ru, https://orcid.org/0009-0002-8841-3661

Стефаниди Александр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры физической и реабилитационной медицины Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: stefanidiav@mail.ru, https://orcid.org/ 0000-0002-1447-7032

Костина Ульяна Сергеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: ulyana.kostina.igmapo@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5288-6964

Шпрах Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры неврологии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: shprakh_vv@igmapo.ru, https://orcid.org/0000-0003-1650-1275

Information about the authors

Egor I. Kadochnikov – postgraduate student of the Departament of Neurology and Neurosurgeon, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; e-mail: libepi@bk.ru, https://orcid.org/0009-0002-8841-3661

Alexander V. Stefanidi – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of physical medical rehabilitation, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; e-mail: stefanidiav@mail.ru, https://orcid.org/ 0000-0002-1447-7032

Ulyana S. Kostina – Cand. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of neurology and neurosurgeon, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; e-mail: ulyana.kostina.igmapo@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5288-6964

Vladimir V. Shprakh – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Neurology and Neurosurgeon, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; e-mail: shprakh_vv@igmapo.ru, https://orcid.org/0000-0003-1650-1275

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ
MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕРСИСТЕНЦИИ АДГЕЗИВНО-ИНВАЗИВНЫХ *ESCHERICHIA COLI* В ОРГАНИЗМЕ ХОЗЯИНА

Побегуц О.В., Авшалумов А.С., Михайлычева М.В., Горбачев А.Ю.

Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства (119435, г. Москва, Малая Пироговская, д. 1а, Россия)

Автор, ответственный за переписку: **Побегуц Ольга Владимировна,** e-mail: nikitishena@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Адгезивно–инвазивные Escherichia coli (AIEC), которые приобрели способность прикрепляться и проникать внутрь эпителиальных клеток, выживать и размножаться внутри макрофагов, а также провоцировать воспалительный процесс, привлекают особое внимание исследователей в связи с тем, что они рассматриваются в качестве одного из участников патогенеза такого тяжёлого хронического воспалительного заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как болезнь Крона (БК). AIEC представляют собой филогенетически разнообразную группу бактерий, не имеющую генетических детерминант, характерных для патогенных E. coli, и обладающую уникальной метаболической пластичностью, что позволяет им адаптироваться к различным условиям. В настоящее время, один из ключевых вопросов исследований заключается в том, являются ли AIEC триггером БК или же они лишь адаптируются к уже существующему воспалению, используя его для выживания и размножения на фоне сниженного иммунитета слизистой оболочки и нарушения барьерной функции кишечного эпителия. Отдельный интерес представляет изучение механизмов и причин трансформации комменсальных E. coli в патогенный фенотип AIEC.

***Целью данного обзора** является систематизация и анализ научных данных о ключевых молекулярных механизмах, обеспечивающих успешную колонизацию AIEC кишечника человека. В работе подробно рассматриваются стратегии AIEC преодолевать слой слизи, механизмы адгезии–инвазии и способность выживать и реплицироваться в макрофагах, пластичность метаболизма, позволяющая утилизировать альтернативные источники углерода, способность к образованию биопленок и устойчивость к антибиотикам и антимикробным пептидам.*

Для подготовки использовали обзорные и экспериментальные статьи, доступные в полном формате в базе данных PubMed, с использованием ключевого слова «адгезивно–инвазивные Escherichia coli» (AIEC). В качестве фильтра использовали статьи с 1998 года, когда появились первые публикации о AIEC.

***Ключевые слова:** адгезивно–инвазивные Escherichia coli (AIEC), воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона (БК), патогенез, механизмы адаптации, персистенция*

Статья поступила: 05.06.2025
Статья принята: 05.05.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Побегуц О.В., Авшалумов А.С., Михайлычева М. В., Горбачев А.Ю. Молекулярные механизмы персистенции адгезивно-инвазивных *Escherichia coli* в организме хозяина. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 72-86. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.8

MOLECULAR MECHANISMS OF PERSISTENCE OF ADHERENT-INVASIVE *ESCHERICHIA COLI* IN THE HOST ORGANISM

Pobeguts O.V.,
Avshalumov A.S.,
Mikhailycheva M.V.,
Gorbachev A.Yu.

Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency (Malaya Pirogovskaya, 1a, Moscow 119435, Russian Federation)

Corresponding author:
Olga V. Pobeguts,
e-mail: nikitishena@mail.ru

RESUME

Adherent–invasive Escherichia coli (AIEC), which have acquired the ability to adhere to and penetrate epithelial cells, survive and replicate within macrophages, and provoke inflammation, are attracting particular attention from researchers due to their role in the pathogenesis of Crohn's disease (CD), a severe chronic inflammatory disease of the gastrointestinal tract. AIEC represent a phylogenetically diverse group of bacteria that lack the genetic determinants characteristic of pathogenic E. coli and possess unique metabolic plasticity, allowing them to adapt to various conditions. Currently, one of the key research questions is whether AIEC trigger CD or simply adapt to existing inflammation, exploiting it to survive and replicate in the face of reduced mucosal immunity and impaired intestinal epithelial barrier function. Of particular interest is the study of the mechanisms and causes of the transformation of commensal E. coli into the pathogenic AIEC phenotype.

The aim of this review *is to systematize and analyze scientific data on the key molecular mechanisms that ensure successful colonization of the human intestine by AIEC. This paper examines in detail the strategies of AIEC to overcome the mucus layer, the mechanisms of adhesion and invasion, their ability to survive and replicate in macrophages, their metabolic plasticity that enables the utilization of alternative carbon sources, their ability to form biofilms, and their resistance to antibiotics and antimicrobial peptides.*

For this study, we used review and experimental articles available in full format in the PubMed database, using the keyword "adherent–invasive Escherichia coli" (AIEC). Articles dating back to 1998, when the first publications on AIEC appeared, were used as a filter.

Key words: *adherent–invasive Escherichia coli (AIEC), inflammatory bowel diseases, Crohn's disease (CD), pathogenesis, adaptation mechanisms, persistence*

Received: 05.06.2025
Accepted: 05.05.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Pobeguts O.V., Avshalumov A.S., Mikhailycheva M.V., Gorbachev A.Yu. Molecular mechanisms of persistence of adherent-invasive *Escherichia coli* in the host organism. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 72-86. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.8

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК), впервые описанная в 1932 году доктором Бериллом Кроном, представляет собой тяжёлое хроническое иммуноопосредованное гранулематозное воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта, с преимущественной локализацией в терминальном отделе подвздошной и толстой кишки. На сегодняшний день не существует методов таргетного лечения этой болезни, в основном оно сводится к лечению симптоматических проявлений, цель которых – снизить интенсивность воспалительного процесса [1]. Этиология БК является многофакторной, обусловленной взаимодействием между генетической восприимчивостью, факторами окружающей среды и аномальным составом кишечной микробиоты. Было показано, что несколько генетических полиморфизмов повышают риск развития БК. Среди них три полиморфизма в гене *NOD2,* который отвечает за внутриклеточное распознавание бактериального мурамилдипептида [2], а также мутации в генах *ATG16L1* и *IRGM*, участвующих в процессе аутофагии, необходимой для элиминации внутриклеточных бактерий [3]. Показано, что курение и диета с низким содержанием клетчатки и обогащенная жирами, как факторы окружающей среды, связаны с вероятностью возникновения БК [4]. В настоящее время активно изучается роль состава кишечной микробиоты в качестве причины или поддержания воспаления кишечника при БК. Было обнаружено, что одной из особенностей у пациентов с БК является снижение разнообразия кишечной микрофлоры: уменьшение полезных бактерий, таких как бактерии типа *Firmicutes*, и увеличение *Bacteroidetes* и *Pseudomonadota* [5]. Было показано, что процент содержания *Escherichia coli* (*E. coli*) от общего количества бактерий в слизистой оболочке у пациентов с БК существенно повышен и достигает 62 % по сравнению со здоровыми людьми без какой-либо патологии, для которых это значение не превышает 19 % [6, 7]. Оказалось, что эти *E. coli* способны успешно проникать через муциновый слой, прикрепляться к эпителиальным клеткам, преодолевать эпителиальный барьер, а также выживать и размножаться внутри макрофагов, несмотря на кислый pH, окислительный стресс, протеолитические ферменты и антимикробные соединения [8, 9]. Бактерии, обладающие такими свойствами, были отнесены к особой группе адгезивно-инвазивных *E. coli* (AIEC). Впервые AIEC были обнаружены A. Darfeuille-Michaud et al. в 1998 году в образце биопсии, взятом у пациента с БК. В этом первом отчёте 65 % образцов, взятых из пораженной подвздошной кишки при хроническом течении БК, и 100 % образцов, взятых при начальном диагностировании БК, содержали *E. coli* [9], и этот вид был доминирующей по численности бактерией. В дальнейшем было доказано, что AIEC имеют высокую степень связи с БК. Метаанализ 12 исследований показал, что распространённость AIEC среди пациентов с БК составляет ~30 % по сравнению с 9 % среди пациентов без диагноза БК [10]. Второй систематический метаанализ, включавший 13 исследований, привел к аналогичным выводам [11]. Было показано, что AIEC не обладают ни одним из известных генетических детерминант, характерных для энтероинвазивных, энтеропатогенных или энтеротоксигенных *E. coli* или *Shigella flexneri* (например, ген плазмиды *ipaC*, кодирующий инвазин, ген, кодирующий интимин энтеропатогенной *E. coli*). Активность AIEC сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов [12], т.е. выживая и размножаясь внутри макрофагов, они усугубляют воспалительный процесс, увеличивая количество клеток врожденного иммунитета, используемых ими для дальнейшего проникновения и размножения. Поскольку AIEC способствуют развитию воспалительного процесса, а также используют генетические особенности хозяина и преимущества окружающей среды, исследователи отнесли эту группу бактерий к патобионтам. Они отличаются от оппортунистических патогенов тем, что их влияние на организм хозяина опосредовано стимулированием иммунной системы [11]. По своим генетическим и фенотипическим характеристикам этот патотип оказался очень разнообразным. Несмотря на то, что большинство из них принадлежат к филогруппе B2, они могут включать все основные филогенетические группы (A, B1, B2, D и другие). Механизмы, которые определяют переход к адгезивно-инвазивному фенотипу, отвечают за проникновение через эпителиальный барьер и выживание внутри макрофагов, до сих пор недостаточно изучены.

Методы, используемые для определения и классификации AIEC, основаны на фенотипировании *in vitro*. После исключения патогенных *E. coli*, которые можно легко идентифицировать по содержанию характерных генов, штаммы AIEC определяются на основе их способности к адгезии (> 1 бактерии на клетку) и инвазии (≥ 0,1 % исходного инокулята), а также по выживаемости и/или репликации в макрофагах и их способности индуцировать высвобождение ФНО-α инфицированными макрофагами [9]. В обзоре собраны данные о механизмах колонизации и размножения AIEC в кишечнике организма хозяина на основе научных статей, доступных в поисковой системе Pubmed с диапазоном по годам от 1998 по 2025 год.

1. Колонизация AIEC и преодоление защитных барьеров кишечника

1.1. Стратегии проникновения AIEC через слизистый слой кишечника

Для колонизации AIEC необходимо преодолеть несколько защитных барьеров, первым из которых является слой слизи на поверхности кишечного эпителия, состоящий из гликопротеинов, называемых муцинами. У пациентов с БК было отмечено аномальное гликозилирование муцинов, из-за чего слизистый слой становился более проницаемым для бактерий [13]. На инфекционной модели с использованием клеточной линии T84 показано, что штамм LF82 (один из эталонных штаммов AIEC, выделенных от пациента с БК) при инфекции снижал экспрессию генов *MUC2* и *MUC5A*, ответственных

за секрецию муцинов [14]. Кроме того, штамм LF82 обладал муцинолитической активностью, обусловленной действием протеазы Vat, кодируемой геном *vat* [15]. Этот фермент относится к семейству сериновых протеаз SPATE (serine protease autotransporters of Enterobacteriaceae). Показано, что ген *vat* чаще встречается у *E. coli*, ассоциированных с БК, по сравнению с комменсалами, а также отмечено увеличение экспрессии гена *vat* в условиях *in vitro*, имитирующих тонкую кишку, что указывает на влияние анатомической микросреды на активацию экспрессии генов вирулентности у AIEC.

1.2. Адгезия

Вторым этапом колонизации кишечника является адгезия AIEC к клеткам эпителия. Показано, что центральную роль в процессе адгезии играют жгутики, а также пили I типа. Компоненты жгутика непосредственно участвуют в индукции воспалительного ответа через связывание с Toll-подобным рецептором 5 (TLR5), активатором врожденного иммунитета. Важно отметить, что гены, кодирующие компоненты «жгутиковой машины» также экспрессируется и комменсальными бактериями, не вызывая неконтролируемого воспаления, что свидетельствует о специфической регуляции экспрессии этих генов у AIEC во время колонизации. Действительно, было обнаружено, что экспрессия гена *fliC* зависит от микроокружения. В отличие от комменсальных штаммов *E. coli* экспрессия этого гена активируется в ответ на добавление солей желчных кислот [16]. Показано, что штамм AIEC со сверхэкспрессией гена *fliC* индуцировал неконтролируемый воспалительный ответ у мышей и приводил к быстрому выведению мутантного штамма из кишечника в отличие от штамма дикого типа. Исходя из этих фактов, предполагают, что AIEC способны тонко регулировать экспрессию генов жгутиковой машины, чтобы избежать чрезмерной активации иммунной системы, что позволяет им длительное время сохраняться в кишечнике [16]. Другим активатором врожденного иммунитета является липополисахариды (ЛПС), известно, что липид А взаимодействует с TLR4. Однако роль липополисахаридов в формировании AIEC пока совсем не изучена.

Одно из наиболее хорошо охарактеризованных взаимодействий AIEC с эпителиальной клеткой - взаимодействие компонента пилей 1 типа белка FimH с молекулой клеточной адгезии, связанной с карциноэмбриональным антигеном 6 (Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 (CEACAM6)) [17]. С помощью просвечивающей электронной микроскопии показано, что для связывания пилей I типа с CEACAM6 требуется выпячивание мембраны, в котором задействованы актиновые микрофиламенты и микротрубочки клетки-хозяина, окружающие бактерию в месте адгезии, и способствующие её поглощению эндоцитарной вакуолью. Определены полиморфизмы в гене *fimH*, отвечающие за более высокую способность прикрепляться к клеткам эпителия [18]. Изоляты AIEC, имеющие такие полиморфизмы в гене *fimH,* как оказалось, в основном относились к филогруппе B2, которая объединяет наиболее вирулентные штаммы AIEC. Barnich N. et al. идентифицировали маннозилированный гликозилфосфатидилинозитол, который предотвращал связывание белка CEACAM6 с *fimH* [19]. Авторы заметили, что добавление маннозы к среде культивирования или мутация в последовательности гена *fimH* в бактериях AIEC ингибировали их адгезию к энтероцитам от пациентов с БК. Dumych T. et al. показали, что олигоманнозные гликаны, экспонированные на клетках с ранним апоптозом, являются мишенями для связывания AIEC. Это означает, что апоптотические клетки могут служить потенциальными точками входа бактерий в эпителиальный слой. Интересно, что в физиологических условиях CEACAM6 не экспрессируется эпителиальными клетками подвздошной кишки, но активно экспрессируется в слизистой оболочке у пациентов с БК (рис. 1) [20].

Определен еще один белок, участвующий в адгезии AIEC, это хитиназа ChiA. Отмечено, что экспрессия гена *chiA* активируется во время инфицирования AIEC клеточной линии Caco-2 и макрофагов. Наблюдается более высокое содержание гена *chiA* в метагеноме пациентов с БК по сравнению со здоровыми людьми. На модели мышей с колитом, индуцированным декстрансульфатом натрия (DSS), колонизация мутантом LF82 с нокаутом гена *chiA* (LF82Δ*chiA*) была снижена в образцах подвздошной и толстой кишки по сравнению с диким типом LF82 [21]. Показано, что *chiA* связывается с *N*-гликозилированной хитиназой (CHI3L1), которая сверхэкспрессируется в толстой кишке во время воспаления, а также с муцином. Эффективность взаимодействия *chiA* с муцином была в 300 раз выше, чем у *chiA* с рекомбинантным человеческим белком CHI3L1. Было выявлено 5 консервативных полиморфизмов в гене *chiA* у AIEC, выделенных от больных БК, по сравнению с комменсальными штаммами. Показано, что связывание *chiA* с рекомбинантным человеческим белком CHI3L1 или муцином было более эффективно при наличии этих полиморфизмов.

1.3. Инвазия в клетки эпителия и жизненный цикл внутри эукариотической клетки

Следующим шагом в процессе патогенеза AIEC является инвазия в эпителиальные клетки. Предполагается, что одним из участников этого процесса является белок внешней мембраны – порин OmpA, который взаимодействует с белком Gp96, расположенным на апикальной поверхности эпителиальных клеток и отвечающий за стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР). У пациентов с БК была показана повышенная экспрессия гена, кодирующего белок Gp96 [22]. Учитывая, что стресс ЭПР часто связан с воспалительными реакциями, AIEC могут использовать его для усиления адгезии к эпителию кишечника при БК. Не обнаружено вариантов аминокислотной последовательности OmpA, которые можно было бы однозначно связать с вирулентными свойствами AIEC, хотя некоторые аминокислотные замены в последовательности поринов

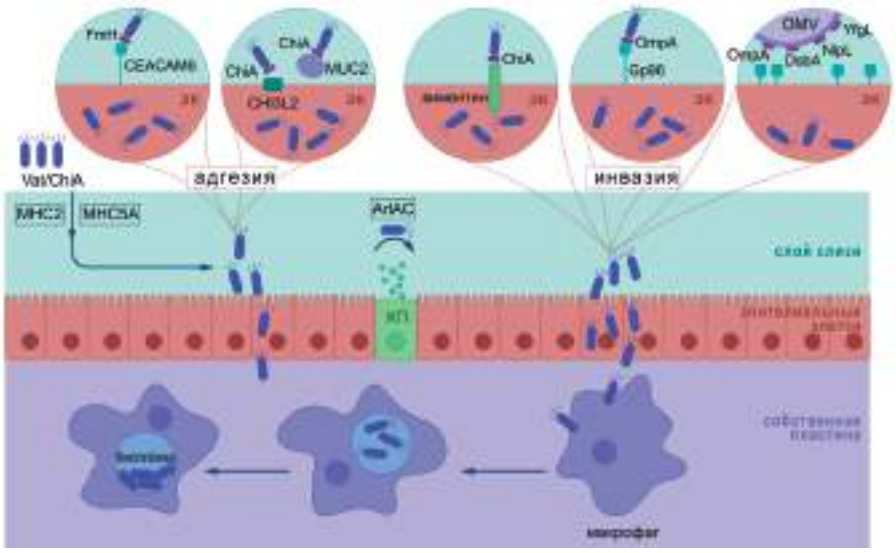


РИС. 1.
Схема, демонстрирующая механизмы, способствующие адгезии и инвазии AIEC в клетки эпителия (ЭК), выживанию в макрофагах и устойчивости к антимикробным пептидам, секретируемым клетками Панета (КП)

FIG. 1.
The diagram that demonstrates the mechanisms contributing to the AIEC adhesion and invasion of epithelium cells (EC), survival in macrophages and resistance to antimicrobial peptides, secreted by Paneth cells (PC)

OmpA, OmpC и OmpF коррелировали с повышенными показателями адгезии и инвазии AIEC [23].

Показано, что белок IbeA необходим для инвазии AIEC в эпителиальные клетки кишечника и М-клетки, а также для выживания в макрофагах [24]. Заражение мышей штаммом AIEC с нокаутом гена *ibeA* привело к снижению воспалительной реакции и менее тяжёлым патологическим последствиям по сравнению с диким типом. Транскриптомный анализ AIEC *in vivo* показал, что экспрессия гена *ibeA* активируется на ранней стадии заражения хозяина и возможным кандидатом для связывания с белком IbeA служит виментин (белок промежуточных филаментов) [25].

Кроме того, известны еще несколько белков в качестве участников инвазии AIEC. Среди них поверхностный липопротеин NlpI [26], периплазматическая оксидоредуктаза DsbA [27] и липопротеин YfgL, который участвует в инвазии AIEC LF82 вместе с поринами и везикулами внешней мембраны (OMV) [28]. Делеция гена *yfgL* у штамма LF82 привела к снижению способности проникать в эпителиальные клетки кишечника и уменьшению высвобождения везикул внешней мембраны. OMV, полученные из штамма AIEC LF82, содержали порины OmpA, OmpC, а также белок MalE, который является частью комплекса MalEFGK, участвующего в импорте мальтозы. Показано, что OMV, содержащие белок OmpA, способствуют процессу инвазии штамма LF82, обеспечивая слияние с клетками кишечного эпителия [28]. В работе Nadalian B. et al. изучали способность OMV, полученных из штамма AIEC LF82, вызывать иммунный ответ в клетке хозяина, приводящий к выработке провоспалительных цитокинов, а также изменять экспрессию генов, связанных с межклеточными соединениями. Исследование было проведено с использованием линии аденокарциномы толстой кишки человека Caco-2. Результаты показали, что OMV, полученные от AIEC, играют важную роль в развитии воспаления кишечника и нарушении функции эпителиального барьера, о чем свидетельствовали повышенный уровень экспрессии генов TLR, а также снижение уровня экспрессии генов, связанных с межклеточными соединениями [29].

По-видимому, AIEC могут использовать разнообразные механизмы адгезии и инвазии. Это разнообразие может зависеть от конкретных условий внутри кишечника хозяина и от геномного профиля самой бактерии.

Жизненный цикл AIEC внутри клетки изучен недостаточно, известны лишь некоторые механизмы, обеспечивающие их выживание. Штамм LF82 замедляет апоптоз инфицированных макрофагов за счет меркаптозилирования белков и деградации проапоптотической каспазы-3. Кроме того, AIEC влияют на систему убиквитинирования и протеасомной деградации, снижая уровень деубиквитиназы CYLD, которая удаляет убиквитин у транскрипционного фактора NF-κB. Это приводит к его стабилизации и активации, способствуя выживанию бактерий [30]. AIEC могут подавлять аутофагию, повышая уровень специфических микроРНК (miR-130a и miR-30c) в клетках эпителия, которые ингибируют механизмы регуляции процессов доставки и переваривания клеточных компонентов в лизосомах [31]. Кроме этого, AIEC могут нарушать «SUMOирование» — обратимую посттрансляционную модификацию, при которой похожий на убиквитин полипептид SUMO ковалентно связывается с белками-мишенями [32]. Это, в свою очередь, усиливает внутриклеточную репликацию AIEC и воспаление. Инфицированные AIEC эпителиальные клетки и макрофаги выделяют повышенное количество экзосом (30–100 нм), участвующих

в межклеточной коммуникации. Эти экзосомы способствуют активации внутриклеточной репликации AIEC в макрофагах [33]. Таким образом, AIEC используют комплекс стратегий для внутриклеточного выживания, включая подавление апоптоза, модуляцию убиквитинирования и ингибирование аутофагии, что в конечном итоге способствует их репликации и воспалительному процессу.

1.4. Нарушение AIEC барьерной функции кишечника

Эпителиальные клетки кишечника соединены плотными контактами, формируя апикальный соединительный комплекс, который создает избирательно проницаемый барьер. Этот барьер защищает организм от патогенных бактерий и их токсинов. У пациентов с БК отмечается нарушение барьерной функции, что является прогностическим фактором рецидивов при БК [34]. У пациентов с БК, являющихся родственниками первой степени родства, наблюдается бессимптомная дисфункция проницаемости кишечника, связанная с субклинической иммунной активацией. Это указывает на то, что дефект барьера может предшествовать клиническому проявлению заболевания или являться его ранним маркером. AIEC могут играть ключевую роль в нарушении целостности кишечного эпителия: установлено, что инфицирование AIEC приводит к делокализации адапторного белка плотных контактов ZO-1 и белка межклеточной адгезии E-кадгерина, а также влияет на дезорганизацию F-актина [35]. В работе Denizot J. показано, что штаммы AIEC изменяют функцию кишечного эпителиального барьера, вытесняя ZO-1 и E-кадгерин и повышая экспрессию порообразующего белка клаудина-2, что облегчает транслокацию бактерий (рис. 2) [36].

1.5. Способность AIEC выживать и размножаться в фаголизосомах макрофагов

Макрофаги распознают AIEC через липополисахариды, жгутики и пептидогликан с помощью TLR рецепторов. Это взаимодействие активирует сигнальные пути, ведущие к экспрессии генов, кодирующих провоспалительные цитокины ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-1β. Показано, что AIEC способны выживать и размножаться в фаголизосомах, не вызывая гибели клеток [37]. Макрофаги в большом количестве обнаруживаются в воспаленных тканях у пациентов с БК, что связано с тем, что при взаимодействии с макрофагами AIEC активируют секрецию цитокинов, тем самым стимулируя воспалительный процесс. Показано, что в свою очередь, высокий уровень цитокинов влияет на выживаемость AIEC в макрофагах – обработка макрофагов ФНО-α способствовала внутриклеточной репликации AIEC, в то время как инкубация макрофагов с антителами против ФНО-α, наоборот, нарушала внутриклеточную репликацию [38]. Механизмы взаимодействия AIEC с макрофагами, а также способность AIEC модулировать функциональную активность макрофагов, выживать и размножаться в условиях окислительной среды, пока плохо изучены. Известны лишь несколько генов, экспрессия которых растет в процессе фагоцитоза AIEC макрофагами в отличие от комменсальных *E. coli*. Среди них гены периплазматической сериновой эндопротеазы *htrA*, оксидоредуктазы d*sbA* и фактора вирулентности *gipA* [39]. В нашей лаборатории было показано, что порины внешней мембраны OmpA и OmpW, транскрипционные факторы PhoP и OmpR и универсальный белок стресса UspE необходимы для выживания в макрофагах [40]. Недавно Demarre G. et al. с помощью конфокальной микроскопии показали, что при заражении моноцитарной клеточной линии THP1 штаммом LF82 популяция AIEC внутри макрофагов гетерогенна: им удалось выявить активно и медленно реплицирующие клетки, а также персистирующие клетки, находящиеся в состоянии старвации [41]. Авторы предполагают, что LF82 адаптируется внутри макрофагов благодаря последовательным фенотипическим переключениям, которые связаны с активацией системы SOS-ответа. Как результат действия окислительной среды внутри фаголизосом, AIEC формируют персистеры, которые проявляют устойчивость к антибиотикам и к окислительной среде внутри макрофагов. Кроме того, при исследовании взаимодействия эталонного штамма LF82 с макрофагами было показано, что *E. coli* внутри фаголизосом образуют биопленки. Анализ экспрессии генов внутриклеточных AIEC позволил сделать вывод, что они используют сложную стратегию, включающую активацию синтеза экзополисахаридной матрицы (гены *csgD, adrA, dgcE, pdeH, ompR, rcsCBD,* контролирующие выработку экзополисахаридов, ген

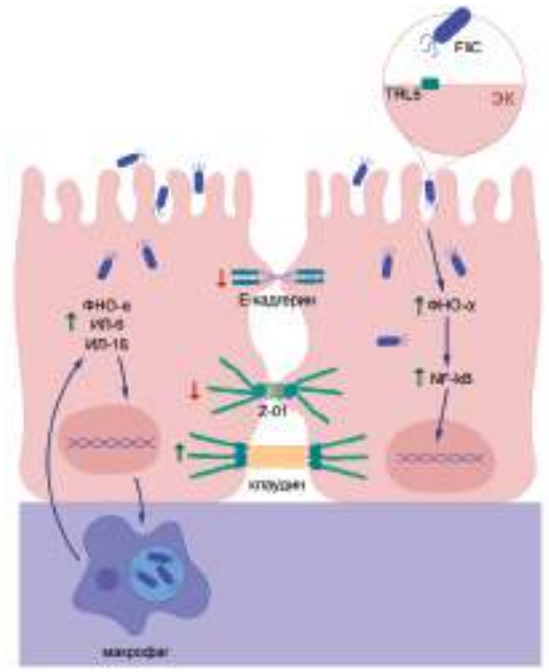


РИС. 2.
Схематическое изображение нарушения AIEC барьерной функции кишечника. ЭК – эпителиальная клетка

FIG. 2.
Schematic representation of intestinal barrier dysfunction by AIEC. EC is an epithelial cell

wza, отвечающий за транспорт полисахаридов, гены *wcaCDEFJ*, отвечающие за синтез колановой кислоты), системы связывания и удержания железа (йерсиниобактин), а также путей формирования биопленки (главный регулятор синтеза курли, гены *pgaABCD,* отвечающие за синтез и транспорт поли-бета-1,6-N-ацетил-глюкозамина) [42].

В работе Ting Yao et al. было обнаружено участие двухкомпонентной сигнальной системы RstAB в колонизации LF82 в кишечнике мышей в модели хронического колита и размножении бактерий в макрофагах. Сравнивая транскриптомы *rstAB*-мутантов и бактерий дикого типа при заражении макрофагов, авторы выявили 83 значимых дифференциально экспрессируемых гена. Показано, что RstA связывается с промоторами и активирует экспрессию генов *csgD* и *asr,* которые отвечают за формирование биопленки и защиту от кислотного стресса. Низкие значения pH являются сигналом, который RstAB воспринимает для активации экспрессии генов *csgD* и *asr* [43]. Несмотря на большое количество данных, механизмы выживания AIEC внутри фаголизосомы недостаточно изучены, в частности, не уделено внимание роли поверхностных мембранных структур, липополисахаридов и капсулы, которые могли бы быть потенциальной защитой в окислительной среде макрофагов.

1.6. Способность AIEC формировать биопленки

Обнаружено, что AIEC могут образовывать биоплёнки, формируя плотно упакованную бактериальную популяцию, устойчивую к антибиотикам и иммунному ответу [44]. Внеклеточные биоплёнки AIEC были обнаружены при исследовании AIEC с использованием экспериментальных моделей на мышах [24]. Показано также, что они могут формироваться под действием пропионата, который вырабатывается микрофлорой кишечника [45]. Известно, что сигма-фактор RpoE в ответ на осмотический стресс участвует не только в регуляции работы пилей I типа и жгутиков, но и напрямую способствует образованию биоплёнки у изолята LF82 в отличие от комменсальной *E. coli*. Chassaing B. et al. определили *waaWVL*-оперон как центральную группу генов, отвечающих за образование биоплёнки у AIEC как *in vitro*, так и *in vivo*. В регуляции этих генов участвует сигма-фактор RpoE [46]. С помощью метода транспозонного мутагенеза и высокопроизводительного секвенирования Elhenawy W. et al. показали, что AIEC использует систему секреции четвертого типа (T4SS) для формирования биоплёнки в кишечнике. T4SS — это секреторный белковый комплекс, связанный с механизмом конъюгации, который обычно включает одноэтапную систему секреции и использование пилей. T4SS необходима для транспортировки ДНК, секреции белков и формирования биоплёнки. В мышиной модели колонизации мутант AIEC с нокаутом генов, кодирующих компоненты T4SS, терял способность колонизировать кишечник [24]. Про внутриклеточные биопленки, которые AIEC могут формировать в макрофагах, сообщалось выше.

2. Устойчивость AIEC к антибиотикам и противомикробным пептидам

Штаммы *E. coli*, выделенные у пациентов с БК, как правило, более устойчивы к антибиотикам, чем штаммы *E. coli*, выделенные у здоровых людей, что, вероятно, связано с применением антибиотиков у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в процессе их лечения. Устойчивость к β-лактамным антибиотикам, а также к тетрациклинам, аминогликозидам и хинолонам, чаще встречается у штаммов AIEC по сравнению со штаммами, не обладающими адгезивно-инвазивными свойствами [47]. Fanelli G. et al. анализировали работу эффлюксных насосов, экспортирующих из клетки различные молекулы, включая антибиотики, в процессе инвазии AIEC в эпителиальные клетки и макрофаги [48]. В течение первых четырех часов инфекции экспрессия генов эффлюкса *emrK*, *mdtJ*, *acrE, mdtK, cusB* и *mdfA* значительно повышалась, независимо от типа клеток-хозяев. Экспрессия других генов эффлюксных насосов зависела от типа клеток. Например, экспрессия генов *fsr*, *mdtL* и *acrA* повышались только при инфицировании макрофагов, но снижалась или не менялась при инфицировании эпителиальных клеток AIEC.

Клетки Панета секретируют антимикробные пептиды (АМП) и секреторный IgA, что составляет первую линию защиты в кишечнике. Показано, что AIEC проявляют устойчивость к антимикробным пептидам. В работе McPhee J.B. et al. показано, что штамм AIEC NRG857 демонстрировал высокий уровень устойчивости к α-спиральным катионным АМП-LL-37, CP10A и CP28, α-дефензину HD5, β-дефензину HBD2 и мышиному MIG [49]. Авторы идентифицировали два гена *arlA* и *arlC*, участвующие в устойчивости к антибактериальным пептидам в изоляте NRG857. Ген *arlA* кодирует белок семейства Mig-14, участвующий в устойчивости к дефензину, в то время как ген *arlC* кодирует протеазу внешней мембраны, относящейся к семейству OmpT-протеаз.

3. Метаболические адаптации AIEC в кишечнике

Для того чтобы выжить, кишечные патогены используют различные механизмы, которые включают индукцию воспаления, прямое или косвенное уничтожение комменсалов или использование альтернативных источников углерода [50]. В последние годы получено большое количество данных, подтверждающих тот факт, что большинство энтеропатогенов оснащены набором специфических метаболических путей, позволяющих им использовать альтернативные источники углерода, которые способствуют выживанию и успешной конкуренции в организме хозяина. Показано, что они могут утилизировать этаноламин, образующийся в результате катаболизма фосфолипидов, фукозу, входящую в состав слизистой оболочки, 1,2-пропандиол, как продукт деградации фукозы или рамнозы, пропионат и некоторые другие метаболиты, недоступные для комменсальных бактерий. Известно, что AIEC прекрасно размножаются в воспаленной кишке, перепрограммируя метаболические пути. С одной

стороны, колонизация AIEC может вызывать сильное воспаление кишечника у некоторых генетически модифицированных мышей и усиливать воспаление в моделях колита [51], а с другой – использование условий воспаления позволяет конкурировать с другими бактериями. Известно, что во время воспаления увеличивается выработка оксида азота, который может вступать в реакцию с супероксидом, образуя пероксинитрит [52]. Из-за своей нестабильности пероксинитрит может разлагаться на нитрат или вступать в реакцию с органическими сульфидами и третичными аминами, высвобождая оксиды серы и азота. В отличие от строгих анаэробов, факультативные анаэробы, в том числе *E. coli*, могут использовать нитраты, оксиды серы и азота в качестве конечных акцепторов электронов при дыхании, что дает им метаболическое преимущество в воспалённом кишечнике. Кроме того, образующиеся оксиды вызывают окисление сахаров с образованием глюкаратов и уроновых кислот, которые также могут использовать в качестве источника углерода.

Kitamoto S. et al. используя мышиные модели колита, показали, что эталонный штамм AIEC LF82 в воспаленном кишечнике переключает свой метаболизм, активируя катаболизм L-серина, что повышает жизнеспособность и даёт преимущество в росте по сравнению с конкурентами. L-серин может быть источником энергии [53], выступать в качестве сигнальной молекулы, которая способствует активации экспрессии генов, отвечающих за реакцию на стресс, или использоваться в качестве предшественника при синтезе продуктов, участвующих в адаптации к стрессу.

К другим метаболитам кишечника, используемым AIEC в качестве источника питания, относятся фукоза и продукт её ферментации — 1,2-пропандиол. С помощью дегидратазы пропандиола PduC AIEC могут превращать 1,2-пропандиол в пропионат, который может быть далее метаболизирован в процессе метил-цитратного цикла (*prp*-оперон) в пируват, используемый в дальнейшем в цикле трикарбоновых кислот. Сравнительный геномный анализ показал, что *pdu*-оперон чаще встречается в геномах AIEC по сравнению с комменсальными штаммами *E. coli* [54]: он был обнаружен у 5 из 8 штаммов AIEC, в то время как он отсутствовал у всех 12 штаммов комменсальных *E. coli* при сравнительном геномном анализе. Метагеномные данные, полученные для 22 пациентов с БК по сравнению с данными от 24 здоровых участников, также показали значительно более высокое содержание гена *pduC* в микробиоте пациентов БК, большинство из которых относится к роду *Escherichia* [55]. В составе *pdu*-оперона присутствуют гены, кодирующие ферменты, способные утилизировать пропионат, т.е. AIEC имеют дополнительный метаболический путь утилизации пропионата, кроме метил-цитратного цикла.

Показано, что штаммы AIEC могут использовать этаноламин в качестве источника углерода и азота, который в большом количестве высвобождается из фосфатидилэтаноламина клеточных мембран энтероцитов [56]. Примечательно, что путь утилизации этаноламина активировался в присутствии других метаболитов, связанных с воспалением [57]. Обнаружено, что влияние этаноламина на AIEC усиливается благодаря ко-метаболизму аминокислот, глутатиона и 1,2-пропандиола.

Таким образом, AIEC обладают целым арсеналом альтернативных метаболических путей, позволяющих им в постоянно меняющихся условиях кишечника быстро переключать метаболические потоки, активируя наиболее выгодные в данном контексте пути. Как происходит регуляция таких переключений и какие сенсорные системы при этом работают – пока неизвестно.

4. Метаболиты кишечника в качестве индукторов генов вирулентности

Оказалось, что некоторые метаболиты кишечника могут влиять на экспрессию генов в AIEC, в частности, активировать гены вирулентности. В качестве таких индукторов могут выступать пропионат и этаноламин [40, 45, 57, 58]. В нашей лаборатории было показано, что вирулентные свойства AIEC значительно увеличивались при пятикратном пассировании на среде M9 в присутствии пропионата, в то время как длительное пассирование на среде M9 в присутствии глюкозы значительно снижало вирулентные свойства до значений, наблюдаемых для лабораторного штамма K12 MG1655, не обладающего адгезивно-инвазивными свойствами. Причем этот процесс был обратим, повторное пассирование на пропионат после глюкозы опять повышало способности к адгезии и инвазии. Появилась возможность сравнивать изогенные штаммы в двух, противоположных по вирулентности, состояниях. Сравнительный протеомный анализ мембранных белков для этих двух состояний показал, что при переходе от одного источника углерода к другому происходят значительные изменения мембранного протеома. Обнаружено, что пропионат активирует сигнальные пути Rcs и PhoP/Q, которые способствуют формированию защитных механизмов, приводящих к образованию биоплёнок и капсульной оболочки. Пропионат также вызывает увеличение уровня белков, связанных с транспортом, биосинтезом и модификацией липополисахаридов. Предполагается также, что определенные изоформы порина OmpA могут играть роль в формировании вирулентного фенотипа AIEC [58]. Пропионат образуется в кишечнике благодаря жизнедеятельности его микрофлоры. В зависимости от рациона питания и состава кишечной микробиоты концентрация короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике может варьироваться от 60 до 150 ммоль, при этом бутират, пропионат и ацетат присутствуют в почти постоянном молярном соотношении (рис. 3).

Пропионат обладает мощным иммуномодулирующим действием и снижает экспрессию провоспалительных факторов в толстой кишке у мышей с колитом [59]. Показано, что у пациентов с БК концентрация пропионата в стуле была обратно пропорциональна количеству *E. coli* в подвздошной кишке, что указывает либо на меньшее количество бактерий, вырабатывающих короткоцепочечные жирные кислоты, либо

на повышенный катаболизм короткоцепочечных жирных кислот, возможно, за счёт AIEC [60].

Известно, что кишечные патогены используют соли желчных кислот в качестве сигнала для регуляции экспрессии факторов вирулентности [61]. В частности, под действием солей желчных кислот AIEC активируют синтез длинных полярных фимбрий, что способствует их взаимодействию с пейеровыми бляшками и М-клетками [39]. Delmas J. et al. продемонстрировали, что соли желчных кислот усиливают способность штамма AIEC LF82 к адгезии и инвазии [62]. Этот процесс сопровождается активацией ряда метаболических путей, включая утилизацию этаноламина, 1,2-пропандиола и пропионата. Кроме того, под их влиянием повышается экспрессия генов *lpf*, кодирующих компоненты фимбрий, а также гена *gipA*, который относится к факторам вирулентности, поддерживающим выживаемость бактерий в пейеровых бляшках и репликацию *Salmonella typhimurium* внутри макрофагов [63]. По мнению авторов, пропионат или соли желчных кислот могут быть сигналом, способствующим формированию фенотипа AIEC из комменсальных штаммов.

Сам факт, что активация определенных метаболических путей может изменять вирулентные свойства AIEC, вызывает удивление. Изменение направления метаболических потоков приводит к значительным изменениям в протеоме, меняется представленность не только ожидаемых ферментов метаболизма, но и мембранных белков, транскрипционных факторов, компонентов фимбрий, никак не связанных с метаболическими потоками. Это наблюдение интригует и требует дальнейшего изучения. Появление возможности сравнивать изогенные штаммы AIEC в двух противоположных по вирулентным свойствам состояниях, даст более определенную картину о механизмах формирования вирулентного фенотипа в будущем.

5. Генетические маркеры AIEC и анализ однонуклеотидных полиморфизмов

Как только группа Darfeuille-Michaud A. et al. определили патотип AIEC в 2004 году [26], начался поиск уникальных генов, которые могли бы объяснить его фенотип и надежно классифицировать. В 2010 году были секвенированы первые геномы AIEC, и с тех пор было проведено множество сравнительных геномных исследований в попытке выяснить характеристики генома AIEC и идентифицировать генетический биомаркер [64]. Однако это оказалось непросто. Ни один ген или последовательность генов, уникальных и характеризующих патотип AIEC, до сих пор не идентифицированы. Определены только гены, более распространенные в штаммах AIEC по сравнению с неинвазивными штаммами *E. coli* (табл. 1).

Был также проведен анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в геномах AIEC. Первое исследование с использованием этой методологии состоялось в 2015 году, в которое были включены только штаммы филогруппы B2 [69]. Однако специфических SNPs для патотипа AIEC не было идентифицировано.

РИС. 3.
Метаболиты, которые могут использовать AIEC в качестве источника углерода для успешной колонизации кишечника

FIG. 3.
Metabolites that can use AIEC as a carbon source for the successful colonization of the intestine

Существуют только предположения, что изменения в последовательности трех генов *fimH, chiA* и *ompA* могут быть связаны с вирулентными свойствами AIEC [19, 22].

Сравнительный анализ генома трех штаммов AIEC и трех штаммов, не относящихся к AIEC, которые принадлежали к одной филогруппе и имели схожие последовательности геномов, выявил предполагаемые SNP, которые, по-видимому, являются уникальными для AIEC [70]. На основе этого была создана модель для прогнозирования фенотипа AIEC, которая была применена для 22 штаммов AIEC и 28 штаммов, не относящихся к этому патотипу. Она показала 84 % точности в прогнозировании фенотипа. Однако последующее исследование с использованием этой геномной модели показало, что модель сильно зависит от географического местоположения, в котором был выделен штамм [71].

Генетические детерминанты, способствующие колонизации кишечника мышей, были определены в штамме AIEC NRG857c при использовании транспозонного мутагенеза. Была получена библиотека мутантов (600 000 мутантов) [24]. Мышей C57BL/6N заражали пулом мутантов и через 3 дня после этого выделяли из содержимого кишечника выжившие бактерии. Количество каждого мутанта было определено относительно исходного инокулята с помощью глубокого секвенирования и аналитической программы ConARTIST. Около 50 % полученных транспозонных мутантов имели мутации в метаболических генах, а также в генах, кодирующих систему секреции 4-го типа (T4SS).

Поскольку не удалось найти биомаркер для патотипа AIEC, предполагают, что его фенотип может быть обусловлен комбинацией различных генов вирулентности, которые не обязательно должны быть одинаковыми для каждого штамма. Механизмы, способствующие колонизации AIEC и выживанию в макрофагах, могут различаться у разных штаммов даже в рамках одной филогруппы. Предполагается, что формирование адгезивно-инвазивного фенотипа может быть связано с постоянным давлением агрессивной среды

ТАБЛИЦА 1

СПИСОК ГЕНОВ, ЧАЩЕ ВСТРЕЧАЕМЫХ В ШТАММАХ AIEC ПО СРАВНЕНИЮ С ШТАММАМИ *E. COLI,* ПОЛУЧЕННЫМИ ОТ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ БЕЗ ПАТОЛОГИЙ

TABLE 1

LIST OF GENES MORE FREQUENTLY FOUND IN AIEC STRAINS COMPARED TO *E. COLI* STRAINS OBTAINED FROM HEALTHY INDIVIDUALS WITHOUT PATHOLOGIES

Ген	Белок	Функция	Ссылка
malX	ABC транспортер мальтоолигосахаридов	часть ABC транспортного комплекса, участвующего в поглощении мальтодекстринов. Связывает линейные мальтоолигосахариды, полученные из гликогена.	[65]
pic	транспортер сериновой протеазы	транспорт сериновой протеазы, проявляет муцинолитическую активность, тем самым, участвуя в колонизации бактерий	[66]
kpsMTII	Транспортеры липополисахаридов	формирование капсулы	[65]
papG	фимбрилярный адгезин	компонент пилей типа P, который преимущественно связывается с гликосфинголипидами клеток-хозяев	[66]
gipA	фактор вирулентности, специфичный для пейеровых бляшек	поддерживает выживаемость бактерий в пейеровых бляшках и репликацию внутри макрофагов	[67]
ibeA	белок инвазии	Инвазия в эпителиальные клетки	[68]
iss	фактор устойчивости к сыворотке	устойчивость к комплементу в сыворотке крови	[66]
chua	TonB-зависимый гем/гемоглобиновый рецептор	Транспорт гема и сидерофора	[66]
pduC	большая субъединица пропандиолдегидратазы	утилизация 1,2-пропандиола	[54]
colV,	колицин V	пептидный антибиотик, который убивает чувствительные к нему клетки	[66]
vat	протеаза	активность эндопептидазы серинового типа	[66]

в организме хозяина. Elhenawy W. et al. проследили адаптивную эволюцию AIEC в мышиной модели хронической инфекции и обнаружили, что в процессе колонизации и передачи от одного хозяина к другому AIEC меняли свой фенотип, который превзошел предковый штамм по своим вирулентным свойствам. Им удалось доказать, что AIEC могут легко адаптировать свой геном в результате селективного давления внешних факторов внутри организма хозяина, а также во время передачи от одного хозяина – другому. В результате формируются штаммы с различными фенотипами, наиболее устойчивые из них конкурируют с родительским штаммом и вытесняют его [72].

6. Экспериментальные модели на мышах с хронической инфекцией AIEC

Для изучения взаимодействия AIEC с организмом хозяина используют мышиные модели. Долгое время не удавалось добиться колонизации AIEC в кишечнике мышей. В связи с этим, в основном, использовались мыши, предварительно получившие декстрансульфат натрия (DSS), индуцирующий колит, или трансгенные линии мышей, адаптированные для колонизации AIEC, например, была создана линия мышей, экспрессирующих человеческие CEACAM. Инфекция AIEC при этом не носила хронический характер и приводила к гибели животных уже на 7 день после инфицирования [18]. В таких моделях инфекция AIEC сопровождалась острым воспалительным процессом, образованием отложений коллагена и, как следствие, фиброзом [73]. Однако, в 2013 году Small C.L.N. et al. все же удалось добиться колонизации неадаптированных обычных линий мышей [74], где было показано, что хроническая инфекция AIEC вызывает воспаление и фиброз кишечника, без предварительного введения мышам DSS или использования трансгенных мышей. Эта же группа ученых показала, что некоторые изоляты AIEC вызывали колит у животных [75]. До 2020 года никто не мог повторить успех этой группы ученых. Только в 2020 году английским ученым Ormsby M. et al. удалось колонизировать обычных мышей эталонным штаммом AIEC LF82 и добиться хронической инфекции [45]. Они показали, что для этого достаточно предварительно вводить мышам с питьевой водой пропионат натрия, который, как было показано, индуцирует вирулентные свойства AIEC [40]. Нам удалось повторить успех этих исследователей и создать модель хронической инфекции AIEC с использованием неадаптированных обычных линий мышей и пропионата [76].

7. Роль систем «токсин-антитоксин»

AIEC, как и все *E. coli*, имеют набор систем «токсин-антитоксин» (TA). Например, в геноме штамма AIEC NRG857 было определено 33 TA, относящихся к типам I, II, IV и V [77]. Экспрессия некоторых из этих генов повышалась при обработке NRG857 солями желчных кислот и при кислотном стрессе *in vitro*, а также при условиях, максимально приближенных к фаголизосомам макрофагов. Согласно базе данных TA (TADB 3.0) [78], в геномах LF82 содержится 16 TA как в хромосомах, так и в плазмидах. Предполагается, что TAs выполняют четыре важные функции в физиологии бактериальных клеток: замедление роста во время стресса, подавление фагов, поддержание мобильных генетических

элементов (MGE) и формирование биоплёнки [79, 80]. ТА системы могут играть роль в фенотипическом переключении AIEC в контексте нахождения в разных условиях в кишечнике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адгезивно-инвазивные *Escherichia coli* представляют собой гетерогенную группу бактерий, способных выживать в условиях воспаления благодаря высокой метаболической пластичности. Эти микроорганизмы демонстрируют разнообразные стратегии, позволяющие успешно колонизировать кишечник, включая внеклеточный и внутриклеточный образ жизни, существование в планктонной форме или в составе биопленок, а также фенотипическую изменчивость в ответ на внешние стимулы. Несмотря на многочисленные сравнительные геномные исследования, специфические генетические детерминанты, ответственные за адгезивно-инвазивный фенотип AIEC, до сих пор не идентифицированы. Вероятно, это обусловлено высокой фенотипической и генетической вариабельностью данных бактерий, зависящей от условий окружающей среды. Их адаптационный потенциал формируется под постоянным давлением со стороны организма хозяина, причем характер отбора может различаться в зависимости от индивидуальных особенностей штамма.

За 27 лет, прошедших с момента первого описания AIEC в 1998 году, были достигнуты значительные успехи в изучении их вирулентности, генетических и метаболических особенностей, обеспечивающих выживаемость *in vitro* и *in vivo*. Доказана ключевая роль AIEC в патогенезе БК. Тем не менее, многие вопросы остаются без ответа: каким образом комменсальные штаммы приобретают адгезивно-инвазивный фенотип, какие молекулярные механизмы лежат в основе их персистенции в кишечнике и как они регулируются. Мы полагаем, что перспективным направлением дальнейших исследований является более тщательное изучение молекулярных механизмов перехода комменсальных штаммов к фенотипу AIEC с использованием современных высокопроизводительных методов исследования, включающих одновременный анализ на уровне генома, транскриптома, протеома, анализ участия мембранных белков, ЛПС и капсулы, анализ участия метилирования и малых некодирующих РНК (sRNA) в регуляции такого перехода. Поскольку поиск отличий на уровне генома и транскриптома между штаммами AIEC и *E. coli* от здоровых пациентов не дали каких-либо определенных результатов, следует проводить исследования на изогенных штаммах, поскольку появилась возможность обратимо переводить один и тот же штамм из фенотипа AIEC в фенотип, не обладающий способностью к адгезии и инвазии. Перспективным направлением в исследовании AIEC является применение методов транспозонного мутагенеза (Tn-seq) для крупномасштабного скрининга. Этот подход позволяет системно идентифицировать гены и sRNA, необходимые для успешной колонизации кишечника, выживания внутри макрофагов и адаптации к условиям воспаленной среды. Несмотря на свой потенциал, транспозонный мутагенез для изучения AIEC до сих пор применялся ограниченно. Существующие публикации демонстрируют, что проведенные исследования часто имели низкое разрешение из-за большого расстояния между сайтами вставки транспозона. Это техническое ограничение не позволило с высокой точностью определить полный спектр генов, критически важных для вирулентности, а также выявить sRNA, которые, как известно, могут быть ключевыми посттранскрипционными регуляторами у бактерий в условиях стресса. Использование Tn-seq *in vivo* позволит получить исчерпывающий список генов, необходимых для колонизации кишечника, выявить и охарактеризовать функции sRNA, определить новые мишени для терапевтического воздействия, направленного на подавление колонизации AIEC.

Установленный факт влияния метаболитов кишечной среды на активацию генов вирулентности у AIEC свидетельствует о ключевой роли метаболизма в бактериальной патогенности и открывает перспективы для глубокого изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе этой взаимосвязи. Перспективными исследованиями могут быть идентификация конкретных метаболитов-регуляторов и их мишеней в бактериальных сигнальных путях, определение метаболических состояний и условий микросреды, необходимых для максимального достижения вирулентных свойств и исследование возможности управления вирулентностью бактерий через модуляцию их метаболических путей, что может стать основой для новых терапевтических стратегий.

В настоящее время отсутствует адекватная животная модель, способная воспроизвести ключевые аспекты ВЗК у человека, в частности, характерные для БК циклы рецидивов и ремиссий. Это существенно ограничивает возможности изучения патогенеза и доклинической оценки новых методов терапии. Необходима разработка животных моделей, максимально приближенных к клинической картине БК, включая ее хроническое рецидивирующее течение, исследование влияния AIEC на иммунный статус макроорганизма, с особым акцентом на анализ Т-клеточного ответа (например, Th1, Th17 ответов и регуляторных Т-клеток), уточнение молекулярных механизмов вирулентности AIEC, включая процессы адгезии, инвазии и внутриклеточного выживания, а также их адаптации в ответ на факторы воспаленной среды кишечника. Решение этих задач позволит не только установить точную роль AIEC в этиологии и патогенезе БК, но и откроет новые возможности для разработки таргетных стратегий профилактики и лечения, направленных на подавление патогенного потенциала AIEC или на коррекцию вызываемых ею иммунных нарушений.

Актуальной проблемой остается и отсутствие стандартизированных методов идентификации AIEC,

что требует разработки надежных диагностических инструментов. Основным методом идентификации до сих пор остается анализ адгезивно-инвазивных свойств с использованием Caco-2. Однако это метод не всегда доступен и трудоемок, необходимы более простые способы идентификации.

Финансирование

Обзорная статья выполнена в рамках гранта РНФ № 25-24-00126. https//rscf.ru/project/25-24-00126/

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017; 389(10080): 1741–1755. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1

2. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 411(6837): 599–603. doi: 10.1038/35079107

3. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat. Genet*. 2007; 39(2): 207–211. doi: 10.1038/ng1954

4. Levine A, Rhodes JM, Lindsay JO, Abreu MT, Kamm MA, Gibson PR, et al. Dietary Guidance for Patients with Inflammatory Bowel Disease from the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 8(6): 1381-1392. doi: 10.1016/j.cgh.2020.01.046

5. Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, et al. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol*. 2011; 11: 7. doi: 10.1186/1471-2180-11-7

6. López-Siles M, Camprubí-Font C, Gómez Del Pulgar EM, Mir MS, Busquets D, Sanz Y, et al. Prevalence, Abundance, and Virulence of Adherent-Invasive *Escherichia coli* in Ulcerative Colitis, Colorectal Cancer, and Coeliac Disease *Front Immunol*. 2022; 13:748839. doi: 10.3389/fimmu.2022.748839

7. Baumgart M, Dogan B, Rishniw M, Weitzman G, Bosworth B, Yantiss R, et al. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum. *ISME J.* 2007; 1: 403-418. doi: 10.1038/ismej.2007.52

8. Chervy M, Barnich N, Denizot J. Adherent-Invasive *E. coli*: Update on the Lifestyle of a Troublemaker in Crohn's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(10): 3734. doi: 10.3390/ijms21103734

9. Barnich N, Arthur JC, Buisson A, Campbell BJ, Carbonnel F, Chassaing B, et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* in Crohn's disease: the 25th anniversary *Gut*. 2026; 75(2): 411-424. doi: 10.1136/gutjnl-2025-335331

10. Nadalian B, Yadegar A, Houri H, Olfatifar M, Shahrokh S, Asadzadeh AH, et al. Prevalence of the pathobiont adherent-invasive *Escherichia coli* and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 36(4): 852–863. doi: 10.1111/jgh.15260

11. Dolatabadi RK, Feizi A, Halaji M, Fazeli H, Adibi P. The prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* and its association with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2021; 8: 730243. doi: 10.3389/fmed.2021.730243

12. Vazeille E, Buisson A, Bringer M-A, Goutte M, Ouchchane L, Hugot J-P, et al. Monocyte-derived macrophages from Crohn's disease patients are impaired in the ability to control intracellular adherent-invasive Escherichia coli and exhibit disordered cytokine secretion profile. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(5): 410-20. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv053

13. Strugala V, Dettmar PW, Pearson JP, Thickness and continuity of the adherent colonic mucus barrier in active and quiescent ulcerative colitis and Crohn's disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62(5): 762–769. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01665.x

14. Elatrech I, Marzaiol V, Boukemara H, Bournier O, Neut C, Darfeuille-Michaud A, et al. *Escherichia coli* LF82 differentially regulates ROS production and mucin expression in intestinal epithelial T84 cells: Implication of NOX1. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21(5): 1018–1026. doi: 10.1097/MIB.0000000000000365

15. Gibold L, Garenaux E, Dalmasso G, Gallucci C, Cia D, Mottet-Auselo B, et al. The Vat-AIEC protease promotes crossing of the intestinal mucus layer by Crohn's disease-associated *Escherichia coli*. *Cell. Microbiol*. 2016; 18(5): 617–631. doi: 10.1111/cmi.12539

16. Sevrin G, Massier S, Chassaing B, Agus A, Delmas J, Denizot J, et al. Adaptation of adherent-invasive *E. coli* to gut environment: Impact on flagellum expression and bacterial colonization ability. *Gut Microbes*. 2020; 11(3): 364-380. doi: 10.1080/19490976.2017.1421886

17. Boudeau J, Barnich N, Darfeuille-Michaud A. Type 1 pili-mediated adherence of *Escherichia coli* strain LF82 isolated from Crohn's disease is involved in bacterial invasion of intestinal epithelial cells. *Mol. Microbiol*. 2001; 39(5): 1272–1284. doi: 10.1111/j.1365-2958.2001.02315.x

18. Dreux N, Denizot J, Martinez-Medina M, Mellmann A, Billig M, Kisiela D, et al. Point mutations in FimH adhesin of Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* enhance intestinal inflammatory response. *PLoS Pathog*. 2013; 9(1): e1003141. doi: 10.1371/journal.ppat.1003141

19. Barnich N, Carvalho FA, Glasser AL, Darcha C, Jantscheff P Allez M, et al. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive *E. coli*, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J. Clin. Investig*. 2007; 117(6): 1566–1574. doi: 10.1172/JCI30504

20. Dumych T, Yamakawa N, Sivignon A, Garenaux E, Robakiewicz S, Coddeville B, et al. Oligomannose-Rich Membranes of Dying Intestinal Epithelial Cells Promote Host Colonization by Adherent-Invasive *E. coli*. *Front Microbiol*. 2018; 9: 742. doi: 10.3389/fmicb.2018.00742

21. Fargea M, Faure F, Douadi C, Chevarin C, Birer A, Sivignon A, et al. ChiA: a major player in the virulence of Crohn's disease-associated adherent and invasive *Escherichia coli* (AIEC). *Gut Microbes*. 2024; 16(1): 2412667. doi: 10.1080/19490976.2024.2412667

22. Rolhion N, Hofman P, Darfeuille-Michaud A. The endoplasmic reticulum stress response chaperone: Gp96, a host receptor for Crohn disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli*. *Gut Microbes*. 2011; 2(2): 115–119. doi: 10.4161/gmic.2.2.15725

23. Camprubí-Font C, Ruiz Del Castillo B, Barrabés S, Martínez-Martínez L, Martinez-Medina M. Amino acid substitutions and differential gene expression of outer membrane proteins in adherent-invasive *Escherichia coli*. *Front Microbiol*. 2019; 10: 1707. doi: 10.3389/fmicb.2019.01707

24. Elhenawy W, Hordienko S, Gould S, Oberc AM, Tsai CN, Hubbard TP, et al. High-throughput fitness screening and transcriptomics identify a role for a type IV secretion system in the pathogenesis of Crohn's disease-associated *Escherichia coli*. *Nat Commun*. 2021; 12: 2032. doi: 10.1038/s41467-021-22306-w

25. Zou Y, He L, Huang SH. Identification of a surface protein on human brain microvascular endothelial cells as vimentin interacting with *Escherichia coli* invasion protein IbeA. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 351(3): 625–630. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.091

26. Barnich N, Bringer M-A, Claret L, Darfeuille-Michaud A. Involvement of lipoprotein NlpI in the virulence of adherent invasive *Escherichia coli* strain LF82 isolated from a patient with Crohn's disease. *Infect Immun*. 2004; 72(5): 2484–2493. doi: 10.1128/IAI.72.5.2484-2493.2004

27. Bringer M-A, Rolhion N, Glasser A-L, Darfeuille-Michaud A. The oxidoreductase DsbA plays a key role in the ability of the Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* strain LF82 to resist macrophage killing. *J Bacteriol*. 2007; 189(13): 4860–4871. doi: 10.1128/JB.00233-07

28. Rolhion N, Barnich N, Claret L, Darfeuille-Michaud A. Strong decrease in invasive ability and outer membrane vesicle release in Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* strain LF82 with the yfgL gene deleted. *J Bacteriol.* 2005; 187(7): 2286-2296. doi: 10.1128/JB.187.7.2286-2296.2005

29. Nadalian B, Nadalian B, Reza Zali M, Yadegar A. Outer Membrane Vesicles Derived from Adherent-Invasive *Escherichia coli* Induce Inflammatory Response and Alter the Gene Expression of Junction-Associated Proteins in Human Intestinal Epithelial Cells Can. *J Infect Dis Med Microbiol*. 2024; 2024: 2701675. doi: 10.1155/2024/2701675

30. Abdelhalim KA, Uzel A, Gülşen Ünal N. Virulence determinants and genetic diversity of adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC) strains isolated from patients with Crohn's disease. *Microb Pathog*. 2020; 145: 104233. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104233

31. Larabi A, Dalmasso G, Delmas J, Barnich N, Nguyen HT. Exosomes transfer miRNAs from cell-to-cell to inhibit autophagy during infection with Crohn's disease-associated adherent-invasive *E. coli*. *Gut Microbes*. 2020; 11(6): 1677-1694. doi: 10.1080/19490976.2020.1771985

32. Dalmasso G, Nguyen HTT, Faïs T, Massier S, Barnich N, Delmas J, et al. Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* manipulate host autophagy by impairing SUMOylation. *Cells*. 2019; 8(1): 35. doi: 10.3390/cells8010035

33. Carrière J, Bretin A, Darfeuille-Michaud A, Barnich N, Nguyen HTT. Exosomes Released from Cells Infected with Crohn's Disease-associated Adherent-Invasive *Escherichia coli* Activate Host Innate Immune Responses and Enhance Bacterial Intracellular Replication. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22(3): 516-28. doi: 10.1097/MIB.0000000000000635

34. Michielan A, D'Incà R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 628157. doi: 10.1155/2015/628157

35. Wine E, Ossa JC, Gray-Owen SD, Sherman PM. Adherent-invasive *Escherichia coli*, strain LF82 disrupts apical junctional complexes in polarized epithelia. *BMC Microbiol*. 2009; 9: 180. doi: 10.1186/1471-2180-9-180

36. Denizot J, Sivignon A, Barreau F, Barreau F, Darcha C, Chan HFC, et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* induces claudin-2 expression and barrier defect in CEABAC10 mice and Crohn's disease patients. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012; 18(2): 294-304. doi: 10.1002/ibd.21787

37. Glasser AL, Boudeau J, Barnich N, Perruchot MH, Colombel JF, Darfeuille-Michaud A. Adherent invasive *Escherichia coli* strains from patients with Crohn's disease survive and replicate within macrophages without inducing host cell death. *Infect. Immun.* 2001; 69(9): 5529-5537. doi: 10.1128/IAI.69.9.5529-5537.2001

38. Bringer MA, Billard E, Glasser A-L, Colombel J-F, Darfeuille-Michaud A. Replication of Crohn's disease-associated AIEC within macrophages is dependent on TNF-α secretion. *Lab. Investig*. 2012; 92(3): 411–419. doi: 10.1038/labinvest.2011.156

39. Palmela C, Chevarin C, Xu Zh, Torres J, Sevrin G, Hirten R, et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2018; 67(3): 574-587. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314903

40. Pobeguts OV, Ladygina VG, Evsyutina DV, Eremeev AV, Zubov AI, Matyushkina DS, et al. Propionate Induces Virulent Properties of Crohn's Disease-Associated *Escherichia coli*. *Front Microbiol*. 2020; 11: 1460. doi: 10.3389/fmicb.2020.01460

41. Demarre G, Prudent V, Schenk H, Rousseau E, Bringer M-A, Barnich N, et al. The Crohn's disease-associated Escherichia coli strain LF82 relies on SOS and stringent responses to survive, multiply and tolerate antibiotics within macrophages. *PLoS Pathog*. 2019; 15(11): e1008123. doi: 10.1371/journal.ppat.1008123

42. Prudent V, Demarre G, Vaseil E, Veri M, Kenech'Du N, Ravet A, et al. Crohn's disease bacterial strain LF82 gathers biofilm communities to protect itself from phagolysosom-

al attack. *Commun Biol*. 2021; 4: 627. doi: 10.1038/s42003-021-02161-7

43. Yao T, Liu X, Li D, Huang Y, Yang W, Liu R, et al. Two-component system RstAB promotes the pathogenicity of adherent-invasive *Escherichia coli* in response to acidic conditions within macrophages. *Gut Microbes*. 2024: 16(1): 2356642. doi: 10.1080/19490976.2024.2356642

44. Ellermann M, Huh EY, Liu B, Carroll IM, Tamayo R, Sartor RS. Adherent-Invasive Escherichia coli Production of Cellulose Influences Iron-Induced Bacterial Aggregation, Phagocytosis, and Induction of Colitis. *Infect Immun*. 2015; 83(10): 4068-80. doi: 10.1128/IAI.00904-15

45. Ormsby MJ, Johnson SA, Carpena N, Meikle LM, Goldstone RJ, McIntosh A, et al. Propionic Acid Promotes the Virulent Phenotype of Crohn's Disease-Associated Adherent-Invasive *Escherichia coli*. *Cell Rep*. 2020; 30(7): 2297-2305.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2020.01.078

46. Chassaing B, Garénaux E, Carriere J, Rolhion N, Guérardel Y, Barnich N, et al. Analysis of the σE regulon in Crohn's disease-associated *Escherichia coli* revealed involvement of the waaWVL operon in biofilm formation. *J Bacteriol*. 2015; 197(8): 1451-65. doi: 10.1128/JB.02499-14

47. Martinez-Medina M, Strozzi F, Ruiz Del Castillo B, Serrano-Morillas N, Ferrer Bustins N, Martínez-Martínez L. Antimicrobial resistance profiles of adherent invasive Escherichia coli show increased resistance to β-lactams. *Antibiotics*. 2020; 9(5): 251. doi: 10.3390/antibiotics9050251

48. Fanelli G, Pasqua M, Colonna B, Prosseda G, Grossi M. Expression profile of multidrug resist efflux pumps during intracellular life of attached-patient-patients *Escherichia coli* strain LF82. *Front Microbiol*. 2020; 11: 1935. doi: 10.3389/fmicb.2020.01935

49. McPhee JB, Small CL, Reid-Yu SA, Brannon JR, Le Moual H, Coombes BK. Host Defense Peptide Resistance Contributes to Colonization and Maximal Intestinal Pathology by Crohn's Disease-Associated Adherent-Invasive *Escherichia coli*. *Infect. Immun*. 2014; 82: 3383-3393. doi: 10.1128/IAI.01888-14

50. Conway T, Cohen PS. Commensal and Pathogenic *Escherichia coli* Metabolism in the Gut. *Microbiol Spectr*. 2015; 3(3): 10.1128/microbiolspec.MBP-0006-2014. doi: 10.1128/microbiolspec.MBP-0006-2014

51. Viladomiu M, Kivolowitz C, Abdulhamid A, Dogan B, Victorio D, Castellanos J. IgA-coated *E. coli* enriched in Crohn's disease spondyloarthritis promote TH17-dependent inflammation. *Sci Transl Med*. 2017; 9(376): eaaf9655. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9655

52. McCafferty DM. Peroxynitrite and inflammatory bowel disease. *Gut*. 2000; 46(3): 436-9. doi: 10.1136/gut.46.3.436

53. Kitamoto S, Alteri CJ, Rodrigues M, Nagao-Kitamoto H, Sugihara K, Himpsl SD, et al. Dietary l-serine confers a competitive fitness advantage to Enterobacteriaceae in the inflamed gut. *Nat Microbiol*. 2020; 5(1): 116-125. doi: 10.1038/s4156

54. Rakitina DV, Manolov AI, Kanygina AV, Garushyants SK, Baikova JP, Alexeev DG, et al. Genome analysis of *E. coli* isolated from Crohn's disease patients. *BMC Genomics*. 2017; 18(1): 544. doi: 10.1186/s12864-017-3917-x

55. Viladomiu M, Metz ML, Lima SF, Jin W-B, Chou L, Guo C-J, et al. Adherent-invasive *E. coli* metabolism of propanediol in Crohn's disease regulates phagocytes to drive intestinal inflammation. *Cell Host Microbe*. 2021; 29: 607–619.e8. doi: 10.1016/j.chom.2021.01.002

56. Ormsby MJ, Logan M, Johnson SA, McIntosh A, Fallata G, Papadopoulou R, et al. Inflammation associated ethanolamine facilitates infection by Crohn's disease-linked adherent-invasive *Escherichia coli*. *Ebio Medicine*. 2019; 43: 325–332. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.03.071

57. Zhang S, Morgan X, Dogan B, Martin F-P, Strickler S, Oka A, et al. Mucosal metabolites fuel the growth and virulence of *E. coli*. *JCI Insight*. 2022; 7: e157013. doi: 10.1172/jci.insight.157013

58. Pobeguts OV, Galyamina MA, Mikhalchik EV, Kovalchuk SI, Smirnov IP, Lee AV, et al. The Role of Propionate-Induced Rearrangement of Membrane Proteins in the Formation of the Virulent Phenotype of Crohn's Disease-Associated Adherent-Invasive *Escherichia coli*. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(18): 10118. doi: 10.3390/ijms251810118

59. Tong L-C, Wang Y, Wang Z-B, Liu W-Y, Sun S, Li L, et al. Propionate Ameliorates Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis by Improving Intestinal Barrier Function and Reducing Inflammation and Oxidative Stress. *Front Pharmacol*. 2016; 7: 253. doi: 10.3389/fphar.2016.00253

60. Agus A, Richard D, Faïs T, Vazeille E, Chervy M, Bonnin V, et al. Propionate catabolism by CD-associated adherent-invasive *E. coli* counteracts its anti-inflammatory effect. *Gut Microbes*. 2021; 13: 1-18. doi: 10.1080/19490976.2020.1839318

61. Sistrunk JR, Nickerson KP, Chanin RB, Rasko DA, Faherty CS. Survival of the Fittest: How Bacterial Pathogens Utilize Bile to Enhance Infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016; 29(4): 819-836. doi: 10.1128/CMR.00031-16

62. Delmas J, Gibold L, Faïs T, Batista S, Leremboure M, Sinel C, et al. Metabolic Adaptation of Adherent-Invasive *Escherichia coli* to Exposure to Bile Salts. *Sci. Rep.* 2019; 9: 2175. doi: 10.1038/s41598-019-38628-1

63. Klumpp J, Fuchs TM. Identification of novel genes in genomic islands that contribute to Salmonella typhimurium replication in macrophages. *Microbiology*. 2007; 153: 1207-1220. doi: 10.1099/mic.0.2006/004747-0

64. Camprubí-Font C, Martinez-Medina M. Why the discovery of adherent-invasive *Escherichia coli* molecular markers is so challenging? *World J Biol Chem*. 2020; 11(1): 1-13. doi: 10.4331/wjbc.v11.i1.1

65. Céspedes S, Saitz W, Canto FD, Fuente M, Quera R, Hermoso M, et al. Genetic Diversity and Virulence Determinants of *Escherichia coli* Strains Isolated from Patients with Crohn's Disease in Spain and Chile. *Front Microbiol*. 2017; 8: 639. doi: 10.3389/fmicb.2017.00639

66. Camprubí-Font C, Ewers C, Lopez-Siles M, Martinez-Medina M. Genetic and Phenotypic Features to Screen for Putative Adherent-Invasive Escherichia coli. *Front Microbiol*. 2019; 10: 108. doi: 10.3389/fmicb.2019.00108

67. Vazeille E, Chassaing B, Buisson A, Dubois A, de Vallée A, Billard E, et al. GipA Factor Supports Colonization of Peyer's Patches by Crohn's Disease-associated *Escherich-*

ia Coli. *Inflamm. Bowel Dis*. 2016; 22: 68-81. doi: 10.1097/MIB.0000000000000609

68. Dogan B, Belcher-Timme HF, Dogan EI, Jiang ZD, DuPont HL, Snyder N, et al. Evaluation of *Escherichia coli* pathotypes associated with irritable bowel syndrome. *FEMS Microbiol Lett*. 2018; 365(22). doi: 10.1093/femsle/fny249

69. Deshpande NP, Wilkins MR, Mitchell HM, Kaakoush NO. Novel genetic markers define a subgroup of pathogenic *Escherichia coli* strains belonging to the B2 phylogenetic group. *FEMS Microbiol Lett*. 2015; 362(22): fnv193. doi: 10.1093/femsle/fnv193

70. Camprubí-Font C, Lopez-Siles M, Ferrer-Guixeras M, Niubó-Carulla L, Abellà-Ametller C, Garcia-Gil LJ, et al. Comparative genomics reveals new single-nucleotide polymorphisms that can assist in identification of adherent-invasive *Escherichia coli*. *Sci Rep*. 2018; 8: 2695. doi: 10.1038/s41598-018-20843-x

71. Camprubí-Font C, Bustamante P, Vidal RM, O'Brien CL, Barnich N, Martinez-Medina M. Study of a classification algorithm for AIEC identification in geographically distinct *E. coli* strains. *Sci Rep*. 2020; 10: 8094. doi: 10.1038/s41598-020-64894-5

72. Elhenawy W, Tsai CN, Coombes BK. Host-Specific Adaptive Diversification of Crohn's Disease-Associated Adherent-Invasive *Escherichia coli*. *Cell Host Microbe*. 2019; 25(2): 301-312.e5. doi: 10.1016/j.chom.2018.12.010

73. Imai J, Kitamoto S, Sugihara K, Nagao-Kitamoto H, Hayashi A, Morhardt TL, et al. Flagellin-mediated activation of IL-33-ST2 signaling by a pathobiont promotes intestinal fibrosis. *Mucosal Immunol*. 2019; 12: 632–643. doi: 10.1038/s41385-019-0138-4

74. Small CLN, Reid-Yu SA, McPhee JB, Coombes BK, Small C-LN, Reid-Yu SA, et al. Persistent infection with Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* leads to chronic inflammation and intestinal fibrosis. *Nat Commun*. 2013; 4: 1957. doi: 10.1038/ncomms2957

75. Small CL, Xing L, McPhee JB, Law HT, Coombes BK. Acute infectious gastroenteritis potentiates a Crohn's Disease pathobiont to fuel ongoing inflammation in the post-infectious period. *PLoS Pathog*. 2016; 12: e1005907. doi: 10.1371/journal.ppat.1005907

76. Трусов Н.В., Побегуц О.В., Галямина М.А., Смирнов И.П., и др. Способность адгезивно-инвазивной *Escherichia coli* от пациента с болезнью Крона колонизировать и вызывать воспаление в кишечнике мышей. *Вопросы питания*. 2025; 9495): 42–60. [Trusov NV, Pobeguts OV, Galyamina MA, Smirnov IP, et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* isolated from a Crohn's disease patient exhibits colonization capacity and pro-inflammatory effects in the murine intestine. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2025; 94 (5): 42–60. (In Russ.)]. doi: 10.33029/0042-8833-2025-94-5-42-60

77. Bustamante P, Vidal R. Repertoire and Diversity of Toxin—Antitoxin Systems of Crohn's Disease-Associated Adherent-Invasive *Escherichia coli*. New Insight of T His Emergent *E. coli* Pathotype. *Front. Microbiol*. 2020; 11: 807. doi: 10.3389/fmicb.2020.00807

78. Guan J, Chen Y, Goh Y-X, Wang M, Tai C, Deng Z, et al. TADB 3.0: An Updated Database of Bacterial Toxin-Antitoxin Loci and Associated Mobile Genetic Elements. *Nucleic Acids Res*. 2024; 52: D784-D790. doi: 10.1093/NAR/GKAD962

79. Równicki M, Lasek R, Trylska J, Bartosik D. Targeting Type II Toxin–Antitoxin Systems as Antibacterial Strategies. *Toxins*. 2020; 12: 568. doi: 10.3390/toxins12090568

80. Bustamante P, Ramos-Corominas M, Martinez-Medina M. Contribution of Toxin-Antitoxin Systems to Adherent-Invasive *E. coli* Pathogenesis. *Microorganisms*. 2024; 12(6): 1158. doi: 10.3390/microorganisms12061158

Сведения об авторах

Побегуц Ольга Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории протеомного анализа ФГБУ «Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина ФМБА России; e-mail: nikitishena@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5265-7627

Авшалумов Александер Сергеевич – лаборант-исследователь лаборатории протеомного анализа ФГБУ «Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина ФМБА России; e-mail: alexander.avshalumov@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0007-3114-8939

Михайлычева Мария Валерьевна – лаборант-исследователь лаборатории протеомного анализа ФГБУ «Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина ФМБА России; e-mail: mikhailycheva.mv@phystech.edu, https://orcid.org/0009-0007-6724-8050

Горбачев Алексей Юрьевич – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией протеомного анализа ФГБУ «Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина ФМБА России; e-mail: gorbachev.a@rcpcm.org, https://orcid.org/0000-0002-2743-5835

Information about the authors

Olga V. Pobeguts – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research at the Proteomic Analysis Laboratory, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; e-mail: nikitishena@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5265-7627

Sergey A. Avshalumov – laboratory research assistant at the Proteomic Analysis Laboratory, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; e-mail: alexander.avshalumov@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0007-3114-8939

Maria V. Mikhailycheva – laboratory research assistant at the Proteomic Analysis Laboratory, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; e-mail: mikhailycheva.mv@phystech.edu, https://orcid.org/0009-0007-6724-8050

Alexey Yu. Gorbachev – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research at the Proteomic Analysis Laboratory, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; e-mail: gorbachev.a@rcpcm.org. https://orcid.org/0000-0002-2743-5835

НОВЫЕ И РЕДКИЕ ПАТОГЕНЫ: ИДЕНТИФИКАЦИЯ ШТАММА *PSEUDOXANTHOMONAS KAOHSIUNGENSIS*

Белькова Н.Л.[1], Немченко У.М.[1], Сухорева М.В.[2], Смурова Н.Е.[1], Зугеева Р.Е.[1], Клименко Е.С.[1], Григорова Е.В.[1], Ситникова К.О.[1]

[1] ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)
[2] ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» (664009, г. Иркутск, ул. Советская, 57, Россия)

Автор, ответственный за переписку: **Белькова Наталья Леонидовна,** e-mail: nlbelkova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Представители рода Pseudoxanthomonas, ранее преимущественно выделяемые из разных загрязненных почв, в настоящее время описываются как новый оппортунистический патоген человека.*
Цель исследования. *Биологическая характеристика, филогенетический анализ и определение белкового спектра для идентификации штамма P. kaohsiungensis, потенциально нового и редкого патогена человека.*
Материалы и методы. *Объектом исследования стал штамм P. kaohsiungensis IMB-1, выделенный от ребенка, который проходил лечение в стационаре городского уровня. Выделение и культивирование штамма проводили на кровяном агаре. Изучали морфо-биохимические свойства. Для идентификации использовали рибосомную филогению; дополнительно получали белковые спектры с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии.*
Результаты. *Со среды обогащения из образца ликвора были изолированы мелкие серые колонии. Морфология клеток – грамотрицательные палочки, оксидазо- и каталазо-положительные. Идентификация с помощью тест-системы NEFERMtest 24 не дала однозначный результат. Культура была чувствительна при повышенном режиме дозирования к триметоприму-сульфаметоксазолу. Белковый спектр с низкой степенью оценки и сходимостью показал первичную идентификацию как Stenotrophomonas maltophilia. По результатам секвенирования по Сэнгеру была собрана последовательность гена 16S рРНК. Первичная идентификация по базе данных NCBI выявила максимальную гомологию с типовым штаммом P. kaohsiungensis J36, которая составила 99,8 %. Белковые спектры, полученные с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии, были обработаны с использованием специализированного программного обеспечения Microbe Analysis и сформирован референсный белковый профиль для идентификации штаммов вида P. kaohsiungensis.*
Заключение. *Трудности в бактериологической идентификации клинических значимых новых штаммов бактерий, отсутствие референсных белковых спектров в базах данных подтверждают золотой стандарт молекулярных методов секвенирования и рибосомной филогении для точной идентификации и характеристики патогена. Полученные результаты подчеркивают острую необходимость в усилении геномного мониторинга и обновлении баз данных для быстрой идентификации условных патогенов.*

Ключевые слова: *Pseudoxanthomonas kaohsiungensis, условно-патогенные микроорганизмы, устойчивость к антимикробным препаратам, рибосомная таксономия, MALDI-TOF масс-спектрометрия*

Статья поступила: 10.02.2026
Статья принята: 04.05.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Белькова Н.Л., Немченко У.М., Сухорева М.В., Смурова Н.Е., Зугеева Р.Е., Клименко Е.С., Григорова Е.В., Ситникова К.О. Новые и редкие патогены: идентификация штамма *Pseudoxanthomonas kaohsiungensis*. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 87-97. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.9

NEW AND RARE PATHOGENS: IDENTIFICATION OF A *PSEUDOXANTHOMONAS KAOHSIUNGENSIS*

Belkova N.L.[1],
Nemchenko U.M.[1],
Sukhoreva M.V.[2],
Smurova N.E.[1],
Zugeeva R.E.[1],
Klimenko E.S.[1],
Grigorova E.V.[1],
Sitnikova K.O.[1]

[1] Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazev str., 16, Irkutsk 664003 Russian Federation)
[2] Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital (Sovetskaya str., 57, Irkutsk 664009 Russian Federation)

Corresponding author:
Natalia L. Belkova,
e-mail: nlbelkova@gmail.com

RESUME

Background. *Although previously isolated from contaminated soils, new opportunistic human pathogens belonging to the genus Pseudoxanthomonas have been described. Analysis of the biological properties of a P. kaohsiungensis strain isolated from the blood indicated that it is a potential human pathogen in immunocompromised patients and not merely a bacterium that produces biosurfactants in the environment.*
The aim. *To conduct biological characterization, phylogenetic analysis, and protein spectroscopy to identify the P. kaohsiungensis strain, a potential new and rare human pathogen.*
Materials and Methods. *The P. kaohsiungensis strain IMB-1 was isolated from a child undergoing treatment in a city hospital. The strain was isolated and cultured on blood agar. Morphological and biochemical properties were studied. Ribosomal phylogeny was used for identification; additionally, protein spectra were obtained using MALDI-TOF mass spectrometry.*
Results. *Small gray colonies were isolated from an enrichment medium from cerebrospinal fluid sample. The cell morphology was Gram-negative rods, oxidase- and catalase-positive. Identification using the NEFERMtest system was inconclusive. The strain was susceptible to increased doses of trimethoprim-sulfamethoxazole. Protein spectrum with a low score and convergence indicated a primary identification as Stenotrophomonas maltophilia. A 1470-bp 16S rRNA gene sequence was assembled using Sanger sequencing. Primary identification using the NCBI database revealed 99.8 % homology to the type strain of the species P. kaohsiungensis. Protein spectra obtained using MALDI-TOF mass spectrometry were processed, and a reference protein profile was generated for identifying P. kaohsiungensis strains.*
Conclusion. *Difficulties in bacteriological identification of clinically significant new bacterial strains and the lack of reference protein spectra in databases highlight the importance of genomic tools for accurate pathogen identification and characterization and confirm the gold standard of molecular sequencing and ribosomal phylogeny. The obtained results highlight the urgent need to strengthen genomic monitoring and update databases for the rapid identification of opportunistic pathogens.*

Keywords: *Pseudoxanthomonas kaohsiungensis, opportunistic microorganisms, antimicrobial resistance, ribosomal taxonomy, MALDI-TOF mass spectrometry*

Received: 10.02.2026
Accepted: 04.05.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Belkova N.L., Nemchenko U.M., Sukhoreva M.V., Smurova N.E., Zugeeva R.E., Klimenko E.S., Grigorova E.V., Sitnikova K.O. New and rare pathogens: identification of a *Pseudoxanthomonas kaohsiungensis*. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 87-97. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.9

ОБОСНОВАНИЕ

Бактерии рода *Pseudoxanthomonas* впервые были выделены на предприятии по переработке отходов животного происхождения из экспериментальных биофильтров, используемых для очистки сточных газов. В 2000 году был описан новый род *Pseudoxanthomonas* с типовым штаммом *Pseudoxanthomonas broegbernensis* B1616/1^T, который отличался от родов *Xanthomonas*, *Stenotrophomonas* и *Xylella* на основании различий профилей жирных кислот и рибосомной таксономии [1]. К бактериям рода *Pseudoxanthomonas* относятся медленно растущие аэробные, оксидазоположительные грамотрицательные палочки, образующие выпуклые колонии желтовато-бежевого цвета [1, 2]. Основным резервуаром местообитания этих бактерий являются почвы разного типа и с разной степенью антропогенного загрязнения, пресные, морские и минеральные воды, некоторые виды растений [3]. Особое внимание представляют собой случаи выделения отдельных представителей и описания нового вида из клинического материала [2, 4, 5]. Поэтому если ранее представители рода *Pseudoxanthomonas* воспринимались как микроорганизмы, связанные с антропогенным загрязнением почв, то в настоящее время их рассматривают как новых оппортунистических патогенов человека [5, 6].

Бактерии вида *P. kaohsiungensis* впервые были выделены в 2005 году около города Kaohsiung (Гаосюн), расположенного на юге Тайваня из почвы загрязненной нефтью [7]. Выделенный штамм J36 хорошо рос на сложных питательных средах, не образовывал спор и был подвижен за счет одного полярного жгутика. Благодаря продукции внеклеточных веществ обладал эмульгирующей активностью и был устойчив к амикацину, гентамицину, канамицину и стрептомицину [7]. В 2018 году этот же вид был выделен из крови работника нефтеперерабатывающего завода города Kaohsiung [4]. Пациент в течение трёх лет проходил заместительную почечную терапию из-за пузырно-мочеточникового рефлюкса и жаловался на боль в груди. Длительность симптомов указывала на хроническую инфекцию, вызванную возбудителем с низкой вирулентностью. При этом возбудителя не удалось выделить из перикардиальной жидкости, поскольку чашки Петри с агаром уничтожали после трех дней инкубации, а вид *P. kaohsiungensis* характеризуется как медленно растущий. Микроорганизм был выделен только из посевов крови и идентифицирован с помощью MALDI-TOF [4] и до настоящего времени является единственным документально описанным клиническим случаем. Полученные данные свидетельствуют о том, что *P. kaohsiungensis* является потенциальным патогеном человека у пациентов с ослабленным иммунитетом, а не только бактерией, продуцирующей биосурфактанты в окружающей среде [4].

Таким образом, недостаточная изученность и потенциальная трудность идентификации видов рода *Pseudoxanthomonas* может приводить к недооценке вклада нетипичных возбудителей в развитие внутрибольничных инфекций, что диктует необходимость проведения регулярного микробиологического мониторинга для предотвращения развития инфекций при оказании медицинской помощи [8].

Целью настоящего исследования стали биологическая характеристика, филогенетический анализ и определение белкового спектра для идентификации штамма *Pseudoxanthomonas kaohsiungensis* – потенциального нового и редкого патогена человека.

МЕТОДЫ

Объект исследования

Объектом исследования стал штамм *P. kaohsiungensis* IMB-1, выделенный от ребенка, который проходил лечение в стационаре областного уровня (Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница). Информация о пациентах после получения бактериальных культур обезличивалась, т. к. основной целью исследования было изучение биологических свойств выделенных изолятов.

Идентификация микроорганизмов

Для лабораторного подтверждения клинического и эпидемиологического диагноза согласно МУК 4.2.4067-24 проводился отбор спинномозговой жидкости (СМЖ, ликвор) [9], отобранная проба доставлена в бактериологическую лабораторию для микроскопического и бактериологического исследования. При проведении прямой световой микроскопии биоматериала в 10 полях зрения микроорганизмы не были обнаружены.

Для бактериологического анализа 0,5 мл ликвора засевали в среду обогащения (сывороточный агар, СА, питательная среда, готовая к употреблению, производитель БиоВитрум, Россия) и доставляли в лабораторию. При посеве 3–4 капли СМЖ вносили непосредственно на питательные среды шоколадный агар (ША, питательная среда, готовая к использованию, производитель БиоВитрум, Россия) и кровяной агар (КА, питательная среда, готовая к использованию, производитель БиоВитрум™, Россия) в течение 1 ч после взятия образца. Посевы инкубировали при температуре 35–37°С в течение 24–48 часов в атмосфере, содержащей 5–10 % углекислого газа [9].

После контроля роста на плотных питательных средах проводили визуальную оценку выросших колоний. Готовили мазок по Граму, определяли оксидазную и каталазную активность, тест Хью-Лейфсона. Затем проводили дальнейшую идентификацию возбудителя и определение чувствительности к антимикробным препаратам (АМП).

Для проведения теста на каталазу использовали 3 % раствор перекиси водорода. С помощью инокуляционной петли отбирали колонии с поверхности питательной среды, помещали на предметное стекло, затем добавляли каплю раствора и смешивали с нанесенной на стекло культурой. Положительным результатом считали выделение пузырьков в капле.

В качестве положительного контроля использовался штамм *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, в качестве отрицательного контроля – *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615 (Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии (ФБУН ГНЦ ПМБ) Государственная коллекция патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКМП-Оболенск»).

Для проведения оксидазного теста использовали тест-полоски OXItest производства Erba Lachema (Чехия). Суточную культуру микроорганизма наносили деревянной зубочисткой на тест-полоску, учет результатов реакции проводили через 5–10 с после нанесения. Положительной реакцией считали окрашивание тест-полоски в синий или фиолетовый цвет за счет образования индофенола. При отрицательной реакции изменения цвета не происходило. В качестве контроля использовали *Pseudomonas aeruginosa* 27853 (положительный контроль) и *Escherichia coli* ATCC 25922 (отрицательный контроль) (Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии (ФБУН ГНЦ ПМБ) Государственная коллекция патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКМП-Оболенск»).

Тест Хью-Лейфсона (НИЦФ, Санкт-Петербург) предназначен для определения типа ферментации углевода (глюкозы и лактозы) грамотрицательными бактериями в аэробных и анаэробных условиях. Положительной реакцией считали разложение глюкозы и пожелтение среды. При ферментации кислота продуцируется в аэробных и анаэробных условиях (пожелтение всего столбика среды). При окислении кислота образуется только в открытой среде (пожелтение верхнего слоя среды), под слоем масла цвет среды не изменяется. Другие микроорганизмы не вызывают изменения среды под маслом и дают щелочную реакцию открытой среды.

Дальнейшую идентификацию культуры проводили с помощью тест-системы для идентификации неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ), NEFERMtest 24, производства Erba Lachema (Чехия).

Идентификацию масс-спектрометрическим методом MALDI-TOF проводили на приборе Smart MS 5020 (Zhuhai DL Biotech, Китай).

Определение чувствительности к АМП проводили согласно критериям EUCAST, v.15.0 [10]. Использовали диски с АМП производства HiMedia Laboratories Pvt. Ltd. (Индия) и Bio-Rad (Франция).

Белковое профилирование с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии

Для белкового профилирования культуру выращивали на кровяном агаре. Биомассу клеток анализируемого штамма из отдельной колонии суспендировали в 150 мкл деионизованной воды. К полученной суспензии добавляли 450 мкл 96 % этанола, центрифугировали на настольной центрифуге при 13 400 об/мин в течение 2 мин. Супернатант удаляли, к осадку добавляли 10 мкл 70 % муравьиной кислоты и перемешивали до его полного растворения. К полученному раствору добавляли равный объём ацетонитрила, аккуратно перемешивали и центрифугировали 2 мин при 13 400 об/мин. Надосадочную жидкость переносили в новую пробирку и использовали для дальнейших исследований.

Для приготовления мишени для белкового профилирования использовали коммерческий набор «MALDI-TOF проба» (Литех, Россия). В лунку мишени наносили 1 мкл супернатанта, подсушивали на воздухе, затем наносили 1 мкл матрицы (α-циано-4-гидроксикоричная кислота). Анализ проводили масс-спектрометрическим методом MALDI-TOF на приборе Smart MS 5020 (Zhuhai DL Biotech, Китай) в диапазоне масс 3 000–20 000 Да с первичной идентификацией согласно базе данных прибора (v. 20250409).

Полученные спектры подвергали обработке с использованием специализированного программного обеспечения Microbe Analysis v.1.1.1.1 для построения референсных профилей и последующей идентификации микроорганизмов.

Молекулярно-генетический анализ

Для выделения геномной ДНК культуру выращивали на кровяном агаре. С агаризованной среды снимали по штриху несколько колоний и использовали для выделения ДНК. Выделение ДНК чистой культуры исследуемого штамма проводили с помощью коммерческого набора реагентов «ДНК-сорб-В» (АмплиСенс®, Россия). Для этого бактериальные клетки суспендировали в 100 мкл стерильного физиологического раствора и обрабатывали лизирующим раствором при 65°C в течение 5 мин. ДНК осаждали на сорбенте, после чего трижды промывали от несвязанного материала. Очищенную ДНК элюировали в ТЕ-буфере.

Практически полноразмерную последовательность гена 16S рРНК получали путем проведения нескольких ПЦР с использованием консервативных бактериальных праймеров (табл. 1). Для получения перекрывающихся фрагментов использовали следующие пары праймеров: 27F–500R, 27F–1000R, 500F–1230R, 800F–1350R, 800F–1542R. Реакционную смесь для ПЦР готовили на основе коммерческого набора “Encyclo Polymerase” (Евроген, Россия), содержащего 50× смесь термостабильных ДНК-полимераз с «горячим стартом» и 10× Encyclo буфер. Дополнительно добавляли смесь дезоксинуклеозидтрифосфатов до конечной концентрации 0,2 мМ каждого, праймеры – до 1 пМ и матричную ДНК – до концентрации 0,5 нг/мкл. ПЦР проводили в амплификаторе «ДТпрайм» (ДНК-Технология, Россия) в следующем режиме: первый цикл 95°C, 5 мин; 25 циклов: 94°C, 30 с, 60°C, 30 с, 72°C, 30–60 с (в зависимости от длины амплифицируемого фрагмента); последний цикл 72°C, 5 мин.

ПЦР-продукты анализировали с помощью гель-электрофореза в 1 % агарозном геле, окрашенном бромистым этидием (10 мг/мл) для дальнейшей визуализации ДНК на трансиллюминаторе. Для определения размера ампликона использовали маркер молекулярного веса «GeneRuler 100 bp DNA Ladder» (Thermo Scientific, США), который имеет линейку фрагментов от 100 до 1500 п. н. с шагом 100 п. н. Вырезанные из агарозного геля ампликоны очищали методом вымораживания-оттаивания.

ТАБЛИЦА 1

СТРУКТУРЫ ПРАЙМЕРОВ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В РАБОТЕ, И РАЗМЕР СООТВЕТСТВУЮЩИХ АМПЛИКОНОВ

TABLE 1

STRUCTURES OF PRIMERS USED IN THE WORK AND THE SIZE OF THE CORRESPONDING AMPLICONS

Название праймера	Нуклеотидная структура (5'–3')	Длина ПЦР-продукта, п. н.
27F*	AGAGTTTGATCATGGCTCAG	493
500R	TTACCGCGGCTGCTGGFACG	
27F	AGAGTTTGATCATGGCTCAG	993
1000R*	CCTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGC	
500F	GTGCCAGCAGCCGCGGTAA	749
1230R*	CATTGTAGCTCGTGTGTAGCCC	
800F	AGGATTAGATACCCTGGTAGTC	572
1350R*	CTTGTACACACCGCCCGTC	
800F	AGGATTAGATACCCTGGTAGTC	764
1542R*	AAGGAGGTGATCCAGCCS	

Примечание: * – праймер, который использовали в сиквенсной реакции.

Сиквенсную реакцию каждого ампликона вели на одном из праймеров (табл. 1) с использованием набора реагентов «Brilliant Dye Cycle Sequencing Kit v. 3.1» (NimaGen, Нидерланды) в следующем режиме: первый цикл 96°C, 45 с; 25 циклов 96°C, 10 с; 50°C, 5 с; 60°C, 4 мин. Очистку продуктов сиквенсной реакции проводили методом переосаждения ДНК этанолом.

Секвенирование методом капиллярного электрофореза проводили на генетическом анализаторе «Нанофор-05» (Синтол, Россия).

Рибосомная таксономия

Коррекцию полученных последовательностей и сборку полного гена 16S рРНК проводили вручную в программе Bioedit v. 7.7 [11]. Видовую идентификацию исследуемого штамма проводили путем сравнительного анализа полученной последовательности гена 16S рРНК с последовательностями базы данных «16S ribosomal RNA sequences (Bacteria and Archaea)» NCBI (National Center for Biotechnology Information) с помощью инструмента BLASTn [12].

Для филогенетического анализа из базы данных LPSN (List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature) [13] были отобраны последовательности гена 16S рРНК типовых штаммов 27 видов рода *Pseudoxanthomonas* (табл. 2). Дополнительно из базы данных NCBI были выбраны последовательности гена 16S рРНК штаммов вида *P. kaohsiungensis*, длина которых больше 1400 п. н.

Множественное выравнивание последовательностей проводили в программе MEGA v.12 [14] с применением алгоритма ClustalW. Филогенетические деревья реконструировали в программе MEGA v.12 с применением метода ближайших соседей (англ., Neighbor-joining, NJ) [15]. Статистическую поддержку топологии деревьев оценивали методом бутстрэп с числом реплик – 1000. Для укоренения филогенетического дерева в качестве внешней группы использовали последовательность гена 16S рРНК *Bacillus subtilis* IAM 12118 (AB042061).

Исследование выполнено в рамках госзадания № 126020216227-3 (одобрено этическим комитетом ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ протокол № 9 от 15.12.2025 г.) с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» и УНУ «Коллекция микробиоты человека Иркутской области» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Культивирование штамма *P. kaohsiungensis* IMB-1

После непосредственного посева исследуемого образца ликвора на КА и ША роста через 24 часа не обнаружено. Посевы оставлены в термостате при 37°C в атмосфере, содержащей 5–10 % углекислого газа еще на 24 часа. Визуального роста также не обнаружено.

Образец ликвора был пересеян со среды обогащения после культивирования 24 часа при 37°C в атмосфере, содержащей 5–10 % углекислого газа на КА и ША. Еще через 24 часа на питательных средах обнаружены мелкие серые колонии. При дальнейших пересевах культура вырастала в аэробных условиях через 48 часов, образуя колонии серо-белого цвета.

В мазке по Граму – грамотрицательные палочки. Тесты на оксидазную и каталазную активность – положительные. Тест Хью-Лейфсона на окисление/ферментацию: окисление глюкозы – отрицательный, окисление лактозы – положительный, ферментация – отрицательный.

Идентификация с помощью тест-системы NEFERMtest 24:

OXI (Оксидаза) – положительный; URE (Уреаза) – отрицательный; LAC (Лактоза) – отрицательный; GAL (Галактоза) – отрицательный; ARG (Аргинин) – отрицательный; MAN (Маннитол) – отрицательный; MLT (Мальтоза) – отрицательный; ORN (Орнитин) – отрицательный; TRE (Трегалоза) – отрицательный; CEL (Целлобиоза) – отрицательный; LYS (Лизин) – отрицательный;

XYL (Ксилоза) – положительный; SUC (Сахароза) – отрицательный; AAM (Ацетамид) – отрицательный; ARA (Арабиноза) – положительный; INO (Инозитол) – отрицательный; BGL (ß-глюкозидаза) – положительный; AGA (α-галактозидаза) – положительный; GGT (γ-глутамилтрансфераза) – положительный; NAG (N-ацетил-ß-D-глюкозаминидаза) – отрицательный; BGA (ß-галактозидаза) – положительный; PHS (phosphatase production) – положительный; SCI (Цитрат Симмонса) – отрицательный; MAL (Малонат) – отрицательный; ESL (Эскулин) – положительный. Код профиля по Кодовой книге для НЕФЕРМтест24 100022764, что соответствовало видам *Chryseobacterium indologenes*, *Sphingomonas paucimobilis* и *Vibrio hollisae*.

Выбор АМП для определения чувствительности был ограничен предполагаемым видом микроорганизма – *Stenotrophomonas maltophilia,* к которому согласно критериям EUCAST для ДДМ рекомендован один антибиотик – триметоприм-сульфаметоксазол 1,25/23,75. Культура была чувствительна при увеличенной экспозиции к триметоприму-сульфаметоксазолу, зона задержки роста составила 26 мм.

Таким образом, рутинными методами провести корректную идентификацию с точным определением вида микроорганизма было невозможно.

Для дальнейшей идентификации использовали MALDI-TOF спектрометрию. Выделенный штамм культивировали в обычной атмосфере на КА в течение 48 часов, отбирали изолированные колонии серо-белого цвета.

Идентификация штамма *P. kaohsiungensis* IMB-1 с помощью масс-спектрометрии

MALDI-TOF масс-спектрометрия была использована для анализа белкового спектра штамма *P. kaohsiungensis* IMB-1 и его сравнения с актуальной базой данных прибора Smart MS 5020. Белковый спектр с низкой степенью

ТАБЛИЦА 2

СПИСОК ВИДОВ РОДА *PSEUDOXANTHOMONAS*[1], ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ДЛЯ РИБОСОМНОЙ ТАКСОНОМИИ

TABLE 2

LIST OF SPECIES OF THE GENUS PSEUDOXANTHOMONAS USED FOR RIBOSOME TAXONOMY

Название	Номенклатурный статус
Pseudoxanthomonas arseniciresistens Mohapatra et al. 2020	*Валидирован*
"Pseudoxanthomonas beigongshangi" Sun et al. 2021	*Не валидирован*
Pseudoxanthomonas broegbernensis Finkmann et al. 2000	*Валидирован*
"Pseudoxanthomonas byssovorax" Okeke and Lu 2011	*Не валидирован*
"Pseudoxanthomonas composti" Lin et al. 2019	*Не валидирован*
Pseudoxanthomonas daejeonensis Yang et al. 2005	*Валидирован*
Pseudoxanthomonas dokdonensis (Yoon et al. 2006) Lee et al. 2008	*Валидирован*
Pseudoxanthomonas gei Zhang et al. 2014	*Валидирован*
Pseudoxanthomonas helianthi Kittiwongwattana and Thawai 2016	*Валидирован*
"Pseudoxanthomonas humi" Akter et al. 2015	*Не валидирован*
"Pseudoxanthomonas icgebensis" Rani et al. 2010	*Не валидирован*
Pseudoxanthomonas indica Kumari et al. 2011	*Валидирован*
Pseudoxanthomonas japonensis Thierry et al. 2004	*Валидирован*
"Pseudoxanthomonas jiangsuensis" Wang et al. 2011	*Не валидирован*
Pseudoxanthomonas kalamensis Harada et al. 2006	*Валидирован*
Pseudoxanthomonas kaohsiungensis Chang et al. 2005	*Валидирован*
Pseudoxanthomonas koreensis Yang et al. 2005	*Валидирован*
Pseudoxanthomonas mexicana Thierry et al. 2004	*Валидирован*
Pseudoxanthomonas putridarboris Lee et al. 2017	*Валидирован*
Pseudoxanthomonas sacheonensis Lee et al. 2008	*Валидирован*
Pseudoxanthomonas sangjuensis Kim et al. 2015	*Валидирован*
Pseudoxanthomonas spadix Young et al. 2007	*Валидирован*
Pseudoxanthomonas suwonensis Weon et al. 2006	*Валидирован*
Pseudoxanthomonas taiwanensis Chen et al. 2002	*Валидирован*
Pseudoxanthomonas winnipegensis Bernard et al. 2020	*Валидирован*
Pseudoxanthomonas wuyuanensis Li et al. 2014	*Валидирован*
Pseudoxanthomonas yeongjuensis Yoo et al. 2007	*Валидирован*

1 в соответствии со списком LPSN, URL: https://lpsn.dsmz.de//

оценки от 1,41 до 1,49 и сходимостью от 49,76 до 52,59 % показал первичную идентификацию как *S. maltophilia* штаммы 300851, 105626 и 105622. Спектр отличался наличием дополнительных пиков разной интенсивности при разном соотношении масса/заряд (m/z) для отдельных частиц (рис. 1).

Для построения референсного профиля полученные спектры подвергали обработке с использованием специализированного программного обеспечения Microbe Analysis и депонировали в базу данных прибора, чтобы использовать для последующей идентификации бактерий этого вида.

Рибосомная таксономия штамма P. kaohsiungensis IMB-1

По результатам секвенирования полученных ампликонов была собрана последовательность гена 16S рРНК длиной 1470 п. н. Первичная идентификация по базе данных NCBI выявила максимальную гомологию с типовым штаммом *P. kaohsiungensis* J36, которая составила 99,8 % (табл. 3). Длина общего фрагмента составила 1422 п. н., в последовательности гена 16S рРНК *P. kaohsiungensis* IMB-1 определены три замены: A→C (102), T→C (639), G→C (1289).

Для уточнения таксономического положения была проведена рибосомная филогения, в которой были использованы не только последовательности гена 16S рРНК типовых штаммов рода *Pseudoxanthomonas*, но и имеющиеся в базе данных последовательности штаммов вида *P. kaohsiungensis*, не смотря на их длину. На момент проведения рибосомной таксономии род *Pseudoxanthomonas* включал 21 валидно зарегистрированный вид и шесть охарактеризованных, но не валидированных видов (табл. 2). Дополнительно были включены четыре последовательности штаммов, идентифицированных как *P. kaohsiungensis*: *P. kaohsiungensis* M9 (PV154027), *P. kaohsiungensis* MMS17-SY254 (MG385712), *P. kaohsiungensis* MadaFrogSkinBac.DB-.2342 (MF526104) и *P. kaohsiungensis* DBTP12 (OL468272).

На филогенетическом дереве последовательность гена 16S рРНК штамма *P. kaohsiungensis* IMB-1 попала

РИС. 1.
Белковый спектр штамма Pseudoxanthomonas kaohsiungensis IMB-1. В качестве референсного спектра приведен белковый спектр штамма Stenotrophomonas maltophilia 300851 из базы данных прибора Smart MS 5020

FIG. 1.
Protein spectrum of Pseudoxanthomonas kaohsiungensis strain IMB-1. The protein spectrum of Stenotrophomonas maltophilia strain 300851 from the Smart MS 5020 database is used as a reference spectrum

ТАБЛИЦА 3

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ШТАММА *P. KAOHSIUNGENSIS* IMB-1 НА ОСНОВАНИИ СРАВНЕНИЯ С РЕФЕРЕНСНЫМИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЯМИ ИЗ БАЗЫ ДАННЫХ NCBI

TABLE 3

IDENTIFICATION OF *P. KAOHSIUNGENSIS* STRAIN IMB-1 BASED ON COMPARISON WITH REFERENCE SEQUENCES FROM THE NCBI DATABASE

Название гомолога	Номер в базах данных Genbank / EMBL	Процент гомологии
Pseudoxanthomonas kaohsiungensis J36	NR_043070 / AY650027	99,8
Pseudoxanthomonas koreensis T7-09	NR_042972 / AY550263	99,1
Pseudoxanthomonas daejeonensis NBRC 101159	NR_113984 / AB681401	98,8
Pseudoxanthomonas suwonensis 4M1	NR_043276 / AY927994	98,5
Pseudoxanthomonas jiangsuensis waxT	NR_132712 / FJ796079	98,0
Pseudoxanthomonas broegbernensis B1616/1	NR_025306 / AJ012231	97,4
Pseudoxanthomonas icgebensis ICGEB-L15	NR_116834 / FJ838784	97,4
Pseudoxanthomonas sangjuensis 5GH38-5	NR_137263 / KJ607172	97,3
Pseudoxanthomonas japonensis NBRC 101033	NR_113972 / AB681337	97,1
Pseudoxanthomonas mexicana AMX 26B	NR_025105 / AF273082	97,0

в кластер, сформированный типовым штаммом этого вида и последовательностями других штаммов этого же вида (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В экспериментальном исследовании новый штамм, выделенный из образца ликвора ребенка, был идентифицирован как вид *Pseudoxanthomonas kaohsiungensis* на основе рибосомной таксономии. Следует отметить, что степень гомологии с типовым штаммом традиционно используется для оценки уровня таксономического сходства. Недавно были предложены обновленные пороговые значения для классификации прокариот и идентификации новых таксонов [16]. На массиве данных 19 556 типовых штаммов показано, что последовательности гена 16S рРНК одного и того же вида имели как минимум 97,2–100 % идентичности, а 90,1–99,0 % – для рода [16]. При этом отмечено, что границы пороговых значений перекрываются и должны интерпретироваться вместе с другими данными при описании вида [16]. Гомология гена 16S рРНК штамма IMB-1 с последовательностью типового штамма вида *P. kaohsiungensis* J36 *составила 99,8* %, что попадает в пороговые значения для классификации вида. Построение филогенетических взаимосвязей подтверждает эту идентификацию, на филогенетическом дереве последовательности гена 16S рРНК двух штаммов IMB-1 и типового J36 сформировали общий кластер.

Среди основных биологических свойств штамма IMB-1 следует отметить медленный рост на питательных средах, наличие таких ферментов как оксидаза, каталаза, ß-глюкозидаза, α-галактозидаза,

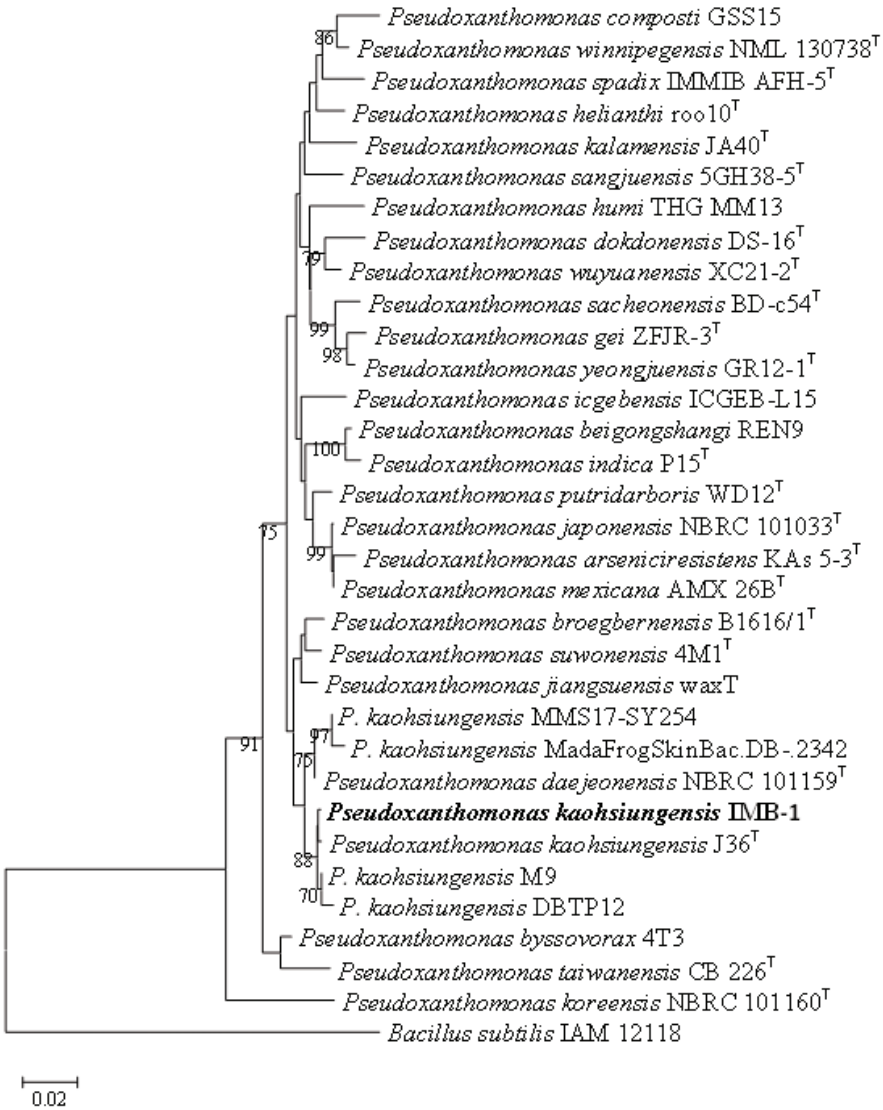


РИС. 2.
Рибосомная филогения бактерий рода Pseudoxanthomonas. Филогенетический анализ проведен с применением метода ближайших соседей, статистическую поддержку топологии деревьев оценивали методом бутстрэп с числом реплик – 1000. Масштаб обозначает 2 замены на каждые 100 п. н.

FIG. 2.
Ribosomal phylogeny of bacteria in the genus Pseudoxanthomonas. Phylogenetic analysis was performed using the neighbor-joining method; statistical support for tree topology was estimated using the bootstrap method with a replicate count of 1000. The scale bar represents two substitutions per 100 bp.

γ-глутамилтрансфераза, N-ацетил-ß-D-глюкозаминидаза и ß-галактозидаза, способность метаболизировать арабинозу и эскулин, продуцировать фосфатазу. При определении чувствительности к АМП диско-диффузионным методом согласно критериям EUCAST штамм показал чувствительность при повышенном режиме дозирования к триметоприму-сульфаметоксазолу. Типовой штамм этого вида выделен из почвы, загрязненной отходами нефтеперерабатывающего предприятия возле города Kaohsiung. Штамм продуцировал внеклеточные биосурфактанты, обладал эмульгирующей активностью и был устойчив к аминогликозидам [7]. Описан единственный клинический случай, когда через 13 лет после описания типового штамма вида *P. kaohsiungensis,* потенциально патогенный штамм был выделен из крови работника этого же нефтеперерабатывающего завода, демонстрируя нетипичную картину хронической инфекции, вызванную возбудителем с низкой вирулентностью [4]. Тестирование изолята на чувствительность к антибиотикам согласно клиническим и лабораторным стандартам (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) для бактерий, не относящихся к семейству Enterobacteriaceae, включая *Pseudomonas* spp., позволило определить промежуточную чувствительность к амикацину, азтреонаму и гентамицину, при этом МИК для этих АМП были 32, 16 и 8 мг/л соответственно [4].

Особый интерес представляют случаи выделения и идентификации новых штаммов бактерий рода *Pseudoxanthomonas* из клинического материала, когда ранее охарактеризованный на основе биологических и молекулярных свойств валидированный природный штамм оказывается близким по своим свойствам к штаммам, выделенным внутри больничной среды [2, 4, 5]. Thierry S. et al. были охарактеризованы мезофильные бактерии, выделенные из анаэробного реактора, мочи человека и загрязненной почвы [2]. Два изолята AMX 26BT и UR374_02 продемонстрировали 100 % сходство последовательности гена 16S рРНК, близкие хемотаксономические и биохимические свойства, на основании которых авторы описали новый вид *Pseudoxanthomonas mexicana*, включающий штаммы AMX 26BT (типовой штамм) и UR374_02 [2]. Следует отметить, что штамм *P. mexicana* UR374_02 был выделен из мочи 10-летнего мальчика с множественными катетеризациями и случайными инфекциями мочевыводящих путей в Германии [2]. В последующих исследованиях было показано, что *P. mexicana* может быть источником металло-β-лактамазы bla_{AIM-1}, редкого гена резистентности, который на сегодняшний день был обнаружен только у *Pseudomonas aeruginosa* [17]. Другим коллективом авторов были проанализированы 12 изолятов, полученные от десяти пациентов, которые были направлены в Национальную микробиологическую лабораторию Канады в течение 7 лет [5]. На основании данных полногеномного секвенирования, MALDI-TOF, анализа жирных кислот, авторы описали новый вид *Pseudoxanthomonas winnipegensis* sp. nov. Тестирование чувствительности к антимикробным препаратам показало, что все штаммы были чувствительны к большинству антибиотиков, но для некоторых штаммов *P. winnipegensis* наблюдались промежуточные/резистентные значения для меропенема и имипенема. МИК варьировали для большинства изученных антимикробных препаратов, для которых отсутствовали пороговые значения. Все штаммы имели высокие значения МИК по отношению к нитрофурантоину, обычно используемому для лечения инфекций мочевыводящих путей.

У нового штамма, выделенного в нашем исследовании из образца ликвора ребенка, принадлежность к виду *P. kaohsiungensis* однозначно подтверждена на основании рибосомной таксономии. Однако, белковые спектры, полученные с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии, с низкой степенью оценки указывали на вид *S. maltophilia,* что потребовало, после подтверждения видовой принадлежности секвенированием, вручную сформировать референсный белковый профиль для идентификации штаммов вида *P. kaohsiungensis*.

Очевидно, что требуются дополнительные исследования для определения истинной клинической значимости штамма *P. kaohsiungensis* IMB-1, также как и его патогенетического потенциала. Использование полногеномного секвенирования позволит определить основные маркеры патогенности, вирулентности, резистентности к антимикробным препаратам и стрессовым факторам окружающей среды, а также спрогнозировать метаболический профиль [18-21].

Описание биологических свойств и потенциальных маркеров патогенности, вирулентности и устойчивости к антимикробным препаратам для новых штаммов, идентифицированных в известных таксонах микроорганизмов, представляет актуальную информацию для клинических лабораторий и способствует выбору клинически значимых тестов для определения чувствительности к антимикробным препаратам. Информируя практикующих врачей о появлении новых вирулентных видов с нетипичными фенотипическими профилями, научные исследования способствуют пониманию этиологии и эпидемиологии заболеваний и подтверждаются результатами исследований влияния близлежащего или отдаленного микробиома в неинфекционных системах [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекции, вызванные бактериями рода *Pseudoxanthomonas*, являются редкими, и как правило, связаны с серьезными заболеваниями у пациентов с компрометированной иммунной системой. Не смотря на то, что бактерии рода *Pseudoxanthomonas* – не широко известные патогены, исследования их биологических свойств необходимы для понимания патогенетического потенциала к приобретению множественной лекарственной устойчивости и вирулентности.

Таким образом, трудности в бактериологической идентификации клинически значимых новых видов

бактерий, отсутствие референсных белковых спектров в базах данных диктуют необходимость применения геномных инструментов для точной идентификации и характеристики патогена и подтверждают золотой стандарт молекулярных методов секвенирования и рибосомной таксономии. Полученные результаты подчеркивают острую необходимость в усилении геномного мониторинга и обновлении баз данных для быстрой идентификации условных патогенов. Эти усилия необходимы для смягчения растущей угрозы устойчивости к противомикробным препаратам и улучшения стратегий инфекционного контроля.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках госзадания № 126020216227-3.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Finkmann W, Altendorf K, Stackebrandt E, Lipski A. Characterization of N_2O-producing *Xanthomonas*-like isolates from biofilters as *Stenotrophomonas nitritireducen* ssp. nov., *Luteimonas mephitis* gen. nov., sp. nov. and *Pseudoxanthomonas broegbernensis* gen. nov., sp. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol*. 2000; 50(1): 273–282. doi: 10.1099/00207713-50-1-273

2. Thierry S, Macarie H, Iizuka T, Geißdörfer W, Assih EA, Spanevello M, et al. *Pseudoxanthomonas mexicana* sp. nov. and *Pseudoxanthomonas japonensis* sp. nov., isolated from diverse environments, and emended descriptions of the genus *Pseudoxanthomonas* Finkmann et al. 2000 and of its type species. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol*. 2004; 54(6): 2245–2255. doi: 10.1099/ijs.0.02810-0

3. LPSN. URL https://lpsn.dsmz.de/genus/pseudoxanthomonas [date of access: January 28, 2026]

4. Kuo SF, Lee CH. An oil refinery worker at Kaohsiung, with *Pseudoxanthomonas kaohsiungensis* bloodstream infection presenting as chronic pericarditis and masquerading as tuberculosis pericarditis. *J. Microbiol. Immunol. Infect*. 2018; 51(4): 575–577. doi: 10.1016/j.jmii.2017.12.003

5. Bernard KA, Vachon A, Pacheco AL, Burdz T, Wiebe D, Beniac DR, et al. *Pseudoxanthomonas winnipegensis* sp. nov., derived from human clinical materials and recovered from cystic fibrosis and other patient types in Canada, and emendation of *Pseudoxanthomonas spadix* Young et al. 2007. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol*. 2020; 70(12): 6313–6322. doi: 10.1099/ijsem.0.004533

6. Wen C, Ai C, Lu S, Yang Q, Liao H, Zhou S. Isolation and Characterization of the Lytic *Pseudoxanthomonas kaohsiungensis* Phage PW916. *Viruses*. 2022; 14(8): 1709. doi: 10.3390/v14081709

7. Chang JS, Chou CL, Lin GH, Sheu SY, Chen WM. *Pseudoxanthomonas kaohsiungensis* sp. nov., a novel bacterium isolated from oil-polluted site produces extracellular surface activity. *Syst. Appl. Microbiol*. 2005; 28(2): 137–144. doi: 10.1016/j.syapm.2004.11.003

8. Костина А.В., Сырочев А.А., Костылева М.Н., Строк А.Б., Мартыненкова А.В. Вспышка инфекции, ассоциированной с *Ralstonia insidiosa*: описание серии случаев и эпидемиологического расследования в многопрофильном педиатрическом стационаре. *КМАХ*. 2025; 27(2): 249–257. [Kostina AV, Syrochev AA, Kostyleva MN, Strok AB, Martynenkova AV. An outbreak of *Ralstonia insidiosa* infection: a case series and an epidemiologic investigation in a pediatric hospital. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2025; 27(2): 249–257. (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmac.2025.2.249-257

9. Методические указания МУК 4.2.4067-24 «Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 27 сентября 2024 г.). [*Methodological guidelines MUK 4.2.4067-24 "Laboratory diagnostics of meningococcal infection and purulent bacterial meningitis"* (approved by the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing on September 27, 2024) (In Russ.)].

10. Российские рекомендации. *Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам*. Версия 2025-01. Год утверждения (частота пересмотра): 2025 (пересмотр ежегодно). – МАКМАХ, СГМУ: Смоленск. 2025: 208 с. [Russian recommendations. Determination of the *susceptibility of microorganisms to antimicrobial drugs*. Version 2025-01. Year of approval (revision frequency): 2025 (revision annually). – МАКМАН, SSMU: Smolensk. 2025: 208 p. (In Russ.)].

11. Bioedit v. 7.7. URL: https://bioedit.software.informer.com [date of access: January 23, 2026].

12. Boratyn GM, Camacho C, Cooper PS, Coulouris G, Fong A, Ma N, et al. BLAST: a more efficient report with usability improvements. *Nucleic Acids Res*. 2013; 41 (Web Server issue): W29-33. doi: 10.1093/nar/gkt282

13. Freese HM, Meier-Kolthoff JP, Sardà Carbasse J, Afolayan AO, Göker M. TYGS and LPSN in 2025: a Global Core Biodata Resource for genome-based classification and nomenclature of prokaryotes within DSMZ Digital Diversity. *Nucleic Acids Res*. 2026; 54(D1): D884-D891. doi: 10.1093/nar/gkaf1110

14. Kumar S, Stecher G, Suleski M, Sanderford M, Sharma S, Tamura K. MEGA12: Molecular Evolutionary Genetic Analysis Version 12 for Adaptive and Green Computing. *Mol. Biol. Evol*. 2024; 41(12): msae263. doi: 10.1093/molbev/msae263

15. Saitou N, Nei M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol. Biol. Evol*. 1987; 4(4): 406–425. doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040454

16. Hackmann TJ. Setting new boundaries of 16S rRNA gene identity for prokaryotic taxonomy. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol*. 2025; 75(4): 006747. doi: 10.1099/ijsem.0.006747

17. Kieffer N, Ebmeyer S, Larsson JDG. Evidence for *Pseudoxanthomonas mexicana* as the recent origin of the bla_{AIM-1} carbapenemase gene. *Int. J. Antimicrob.*

Agents. 2022; 59(4): 106571. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106571

18. Belkova N, Nemchenko U, Klimenko E, Smurova N, Zugeeva R, Sukhoreva M, et al. Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to Antibiotics During Long-Term Persistence in Patients with Cystic Fibrosis. *Antibiotics*. 2025; 14: 302. doi: 10.3390/antibiotics14030302

19. Kondratov IG, Ogarkov OB, Sinkov VV, Suzdalnitsky AE, Koshcheyev ME, Orlova EA, et al. Prediction of metabolic profile and virulence factors of facultative-anaerobic bacteria from tuberculous necrosis foci based on whole-genome sequencing data. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2025; 179(4): 446–449. doi: 10.1007/s10517-025-06508-6

20. Белькова Н.Л., Клименко Е.С., Немченко У.М., Григорова Е.В., Ситникова К.О., Зугеева Р.Е., и др. Биологические свойства и генетическая структура клинических изолятов комплекса видов *Klebsiella pneumoniae*. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(1): 91–101. [Belkova NL, Klimenko ES, Nemchenko UM, Grigorova EV, Sitnikova KO, Zugeeva RE, et al. Biological properties and genetic structure of clinic isolates of *Klebsiella pneumoniae* species. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 3(1): 91–101. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.6

21. Синьков В.В., Орлова Е.А., Огарков О.Б., Суздальницкий А.Е., Кондратов И.Г., Белькова Н.Л., и др. Геном *Staphylococcus epidermidis* из казеозного некроза туберкулемы. *Генетика*. 2024; 60(10): 129–134. [Sinkov VV, Orlova EA, Ogarkov OB, Suzdalnitsky AE, Kondratov IG, Belkova NL, et al. The Genome of *Staphylococcus epidermidis* Isolated from Caseous Tuberculoma. *Russian Journal of Genetics*. 2024; 60(10): 1451–1455. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0016675824100139

22. Munson E, Carroll KC. Update on Accepted Novel Bacterial Isolates Derived from Human Clinical Specimens and Taxonomic Revisions Published in 2020 and 2021. *J. Clin. Microbiol*. 2023; 61(1): e0028222. doi: 10.1128/jcm.00282-22

Сведения об авторах

Белькова Наталья Леонидовна – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией микробиома и микроэкологии Института микробиологии и эпидемиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: nlbelkova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-9720-068X

Немченко Ульяна Михайловна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии Института микробиологии и эпидемиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: umnemch@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7656-342X

Сухорева Марина Васильевна – заведующая бактериологической лабораторией ОГАУЗ Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница; e-mail: imdkb@imdkb.ru

Смурова Надежда Евгеньевна – лаборант-исследователь лаборатории микробиома и микроэкологии Института микробиологии и эпидемиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: nadinasmurova@mail.ru, https://orcid.org/0009-0004-3614-6631

Зугеева Раиса Евгеньевна – младший научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии Института микробиологии и эпидемиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: raya.zugeeva@mail.ru, https://orcid.org/0009-0000-8522-7359

Клименко Елизавета Станиславовна – младший научный сотрудник функциональной группы геномных исследований и биоинформационного анализа Института микробиологии и эпидемиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: klimenko.elizabet@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-0979-8816

Григорова Екатерина Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии Института микробиологии и эпидемиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: buxarowa.ekaterina@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-6588-2591

Ситникова Ксения Олеговна – лаборант-исследователь лаборатории микробиома и микроэкологии Института микробиологии и эпидемиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: butakovaksenia505@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7717-906X

Information about the authors

Natalia L. Belkova – Cand. Sc. (Biol.), Associated Professor, Leading Researcher at the Laboratory for Microbiome and Microecology, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: nlbelkova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-9720-068X

Uliana M. Nemchenko – Cand. Sc. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory for Microbiome and Microecology, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: umnemch@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7656-342X

Marina V. Sukhoreva – Chief of bacteriological laboratory, Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital; e-mail: imdkb@imdkb.ru

Nadezhda E. Smurova – Laboratory Assistant-Researcher at the Laboratory for Microbiome and Microecology, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: nadinasmurova@mail.ru, https://orcid.org/0009-0004-3614-6631

Raisa E. Zugeeva – Junior Researcher at the Laboratory for Microbiome and Microecology, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: raya.zugeeva@mail.ru, https://orcid.org/0009-0000-8522-7359

Elizaveta S. Klimenko – Junior Researcher at the Functional Group of Genomic Research and Bioinformatics Analysis, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: klimenko.elizabet@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-0979-8816

Ekaterina V. Grigorova – Cand. Sc. (Biol.), researcher at the Laboratory for Microbiome and Microecology, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: buxarowa.ekaterina@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-6588-2591

Kseniya O. Sitnikova – laboratory assistant-researcher at the Laboratory for Microbiome and Microecology, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: butakovaksenia505@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7717-906X

РАЗРАБОТКА МУКОЗАЛЬНОГО АДЪЮВАНТА НА ОСНОВЕ МУТАНТНОГО ИММУНОГЛОБУЛИН-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ДОМЕНА БЕЛКА А *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Волосникова Е.А.,
Есина Т.И.,
Волкова Н.В.,
Гайворонский С.И.,
Гогина Я.С.,
Рар А.А.,
Шимина Г.Г.,
Даниленко Е.Д.,
Щербаков Д.Н

ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (630559, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Волосникова Екатерина Александровна,
e-mail: volosnikova_ea@vector.nsc.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Разработка эффективных и безопасных адъювантов для мукозальных вакцин остается одной из ключевых задач современной иммунологии, поскольку традиционные адъюванты (например, соли алюминия) не обеспечивают достаточной стимуляции местного иммунитета, включая продукцию секреторного IgA. В связи с этим, получение новых доступных и эффективных адъювантов является актуальной задачей.*

Цель. *Разработка рекомбинантного белка A4Z на основе Z-домена белка A Staphylococcus aureus и исследование возможности его использования в качестве мукозального адъюванта на модели субъединичной вакцины.*

Материалы и методы. *Методами генной инженерии был сконструирован синтетический ген, кодирующий белок A4Z, состоящий из четырех повторов мутантного Z-домена белка А (с аминокислотными заменами N3A, N6D, N23T для снижения токсичности) и С-концевой гексагистидиновой последовательности. Для наработки белка использовали E. Coli штамм BL21(DE3). Очистку проводили с помощью двухстадийной хроматографии: аффинной и ионообменной. Острую токсичность оценивали на мышах CD-1 при внутрибрюшинном введении доз до 2 г/кг. Адъювантные свойства изучали на мышах Balb/c при интраназальной иммунизации конъюгатом белка A4Z с RBD-доменом спайкового белка SARS-CoV-2. Иммуногенность оценивали по титрам специфических IgG-антител в ИФА.*

Результаты. *Показано, что белок A4Z является практически нетоксичным (4 класс опасности), не вызывая гибели животных или значительных токсических эффектов даже в дозе 2 г/кг. Интраназальное введение конъюгата A4Z с RBD индуцировало высокий уровень специфических IgG-антител, титры которых статистически не отличались от таковых при внутримышечной иммунизации и достоверно ($p < 0,05$) превосходили титры в группах контроля (RBD без адъюванта или в комплексе с хитозаном).*

Заключение. *Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования белка A4Z в качестве мукозального адъюванта, способного усиливать гуморальный иммунитет. Дальнейшие исследования будут направлены на изучение его влияния на местный IgA-ответ и клеточный иммунитет.*

Ключевые слова: *мукозальные адъюванты, Z-домен белка A Staphylococcus aureus, интраназальная иммунизация, гуморальный иммунный ответ, RBD-домен SARS-CoV-2, малотоксичный адъювант*

Статья поступила: 02.09.2025
Статья принята: 27.04.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Волосникова Е.А., Есина Т.И., Волкова Н.В., Гайворонский С.И., Гогина Я.С., Рар А.А., Шимина Г.Г., Даниленко Е.Д., Щербаков Д.Н. Разработка мукозального адъюванта на основе мутантного иммуноглобулин-связывающего домена белка А *Staphylococcus aureus*. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 98-107. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.10

DEVELOPMENT OF MUCOSAL ADJUVANT BASED ON A MUTANT IMMUNOGLOBULIN BINDING DOMAIN OF PROTEIN A FROM *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Volosnikova E.A.,
Esina T.I.,
Volkova N.V.,
Gayvoronskiy S.I.,
Gogina Ya.S.,
Rar A.A.,
Shimina G.G.,
Danilenko E.D.,
Shcherbakov D.N.

State Research Center of Virology and Biotechnology "VECTOR", Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being (Koltsovo, Novosibirsk region 630559, Russian Federation)

Corresponding author:
Ekaterina A. Volosnikova,
e-mail: volosnikova_ea@vector.nsc.ru

RESUME

Background. *The development of efficient and safe adjuvants for mucosal vaccines remains one of the key challenges in modern immunology, as traditional adjuvants, such as aluminum salts, have been shown to be insufficient in stimulating local immunity, particularly the production of secretory immunoglobulin A (IgA). Therefore, the development of novel, potent and cost-effective adjuvants presents a significant opportunity.*

The aim. *Development of a recombinant A4Z protein based on the Z-domain of Staphylococcus aureus protein A and investigation of its potential use as a mucosal adjuvant in a subunit vaccine model.*

Materials and methods. *A synthetic gene encoding the A4Z protein was constructed using genetic engineering methods. The protein consists of four repeats of the mutant Z-domain of protein A (with N3A, N6D, N23T amino acid substitutions to reduce toxicity) and a C-terminal hexahistidine tag. The protein was expressed in the E. coli BL21(DE3) system. Purification was performed using a two-step chromatography process: affinity chromatography and ion-exchange chromatography. Acute toxicity was assessed in CD-1 mice following intraperitoneal administration of doses up to 2 g/kg. The adjuvant properties were studied in Balb/c mice via intranasal immunization with a conjugate of the A4Z protein and the SARS-CoV-2 spike protein's RBD domain. Immunogenicity was evaluated by measuring specific IgG antibody titers using ELISA.*

Results. *The A4Z protein was shown to be virtually nontoxic (hazard class 4), causing no animal mortality or significant toxic effects even at a dose of 2 g/kg. Intranasal administration of the A4Z conjugate with RBD induced high levels of specific IgG antibodies, the titers of which were not statistically different from those obtained with intramuscular immunization and significantly ($p < 0.05$) exceeded the titers in the control groups (RBD without adjuvant or in combination with chitosan).*

Conclusions. *These findings highlight the potential of A4Z as a promising mucosal adjuvant capable of enhancing humoral immunity. Further research should focus on investigating its effects on the local IgA response and cellular immunity.*

Key words: *mucosal vaccine adjuvants, Z-domain of Staphylococcus aureus protein A, intranasal immunization, humoral immune response, SARS-CoV-2 receptor-binding domain (RBD), low-toxicity, adjuvant*

Received: 02.09.2025
Accepted: 27.04.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Volosnikova E.A., Esina T.I., Volkova N.V., Gayvoronskiy S.I., Gogina Ya.S., Rar A.A., Shimina G.G., Danilenko E.D., Shcherbakov D.N. Development of mucosal adjuvant based on a mutant immunoglobulin binding domain of protein A from *Staphylococcus aureus*. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 98-107. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.10

ВВЕДЕНИЕ

Разработка эффективных и безопасных адъювантов для мукозальных вакцин остается одной из ключевых задач современной иммунологии. Традиционные адъюванты (например, соли алюминия) демонстрируют ограниченную эффективность при интраназальном введении, поскольку не способны индуцировать местный иммунный ответ, включая продукцию секреторного IgA – критического компонента защиты слизистых оболочек. В последние годы исследуются альтернативные подходы, включая использование производных бактериальных токсинов (LT-K63, B-субъединица холерного токсина) [1, 2], агонистов паттерн-распознающих рецепторов [3], природных полимеров (хитозан, глюканы, маннаны) [4, 5] и иммуностимулирующих белков [6]. Все большее количество работ посвящено адъювантам на основе полисахаридов и рекомбинантных белковых токсинов [7-10].

Важным преимуществом использования адъювантов на основе рекомбинантных белков перед природными полимерами, такими, например, как хитозан, является их высокая степень стандартизации и воспроизводимости. Хитозан, будучи природным полисахаридом, представляет собой гетерогенную смесь молекул с вариабельной молекулярной массой, степенью деацетилирования и пространственной структурой, что существенно затрудняет стандартизацию конечного продукта и приводит к вариабельности его адъювантных свойств [5]. В отличие от этого, рекомбинантные белковые адъюванты обладают строго определенной первичной структурой и могут быть охарактеризованы с высокой точностью с помощью современных аналитических методов (масс-спектрометрия, круговой дихроизм, ЯМР). Кроме того, белковые адъюванты позволяют осуществлять направленный молекулярный дизайн – точечные мутации, делеции доменов или создание химерных конструкций, что невозможно для природных полимеров. Это открывает возможности для регуляции иммуностимулирующих свойств и минимизации побочных эффектов [3, 11, 12]. Важно и то, что для рекомбинантных белков отработаны технологии промышленного масштабирования, что критично для перехода от лабораторных исследований к клиническому применению.

Использование рекомбинантных белков бактериального происхождения в качестве адъювантов не лишено сложностей. Во-первых, многие бактериальные белки обладают сложной третичной структурой и требуют специфических посттрансляционных модификаций для сохранения функциональной активности, что зачастую трудно воспроизвести в гетерологичных системах экспрессии. Во-вторых, такие белки часто проявляют цитотоксичность по отношению к клеткам-продуцентам, что значительно снижает выход целевого продукта. Особую проблему представляет эндотоксиновое загрязнение препаратов при использовании грамотрицательных экспрессионных систем, таких как *Escherichia coli*, требующее дополнительных стадий очистки. Кроме того, иммуностимулирующие белки бактерий могут вызывать нежелательные системные воспалительные реакции, что требует тщательного дизайна их рекомбинантных аналогов с сохранением адъювантных свойств при минимизации побочных эффектов [13].

В качестве кандидата для конструирования белкового адъюванта интерес представляет ассоциированный с клеточной стенкой белок A *Staphylococcus aureus* (SpA), способный взаимодействовать с Fc-областью антител и таким образом обеспечивать ускользание от B-клеточного ответа. В отличие от классических адъювантов, SpA демонстрирует уникальную способность усиливать как гуморальный, так и клеточный иммунитет, что было показано на моделях при системном введении [14].

В качестве модели для исследования адъювантных свойств в работе использовали белок RBD SARS-CoV-2. Такой выбор был обусловлен тем, что SARS-CoV-2 является примером респираторной инфекций и именно слизистые служат первым барьером на пути вируса. RBD является ключевой мишенью для нейтрализующих антител, поскольку именно этот домен непосредственно связывается с рецептором ACE2, обеспечивая проникновение вируса в клетки. Индукция устойчивого иммунного ответа против RBD на слизистых оболочках дыхательных путей может стать решающим фактором в предотвращении заражения SARS-CoV-2. Более того, формирование локального IgA-ответа в сочетании с системным иммунитетом критически важно для защиты не только от симптомного, но и от бессимптомного течения инфекции, что особенно ценно для контроля распространения патогена. Использование RBD в сочетании с мукозальным адъювантом открывает перспективы для создания вакцин нового поколения, способных блокировать передачу вируса на ранних этапах инфекционного процесса [15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка рекомбинантного белка A4Z на основе Z-домена белка A *Staphylococcus aureus* и исследование возможности его использования в качестве мукозального адъюванта на модели субъединичной вакцины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для конструирования рекомбинантной плазмиды pET-A4Z использовали рекомбинантный вектор pET21 и нуклеотидную последовательность гена 4Z кодирующего аминокислотную последовательность белка A4Z, включающего четыре мутантных Z-домена белка A *S. aureus*. Синтез нуклеотидной последовательности гена 4Z (в составе вектора pUC), а также олигонуклеотидных праймеров для ПЦР были проведены ООО «ДНК-Синтез» (Россия).

Амплификацию нуклеотидной последовательности гена 4Z для встройки в вектор pET21 проводили при помощи пары праймеров Zgene-F (5'-aaaaaCATATGGT GAAATATCATAAAAAGAAAAACATCTACAGCATTCGCA-3') и Zgene-R (5'- aaaaaaGCGGCCGCTTATTCTTGAACAGG-3'). В качестве матрицы выступала плазмида pUC-4Z. Праймеры Zgene-F и Zgene-R фланкировали полную нуклеотидную последовательность гена 4Z и содержали в своем составе последовательности узнавания рестриктаз FauNDI и CciNI. Полученный ПЦР-продукт и вектор pET21 обрабатывали рестриктазами FauNDI и CciNI (ООО «СибЭнзайм», Россия). Далее продукты гидролиза смешивали и лигировали при помощи ДНК-лигазы бактериофага T4 (ООО «СибЭнзайм», Россия) в течение 30 минут при комнатной температуре. Трансформацию компетентных клеток *E. coli* штамм Stbl3 (Invitrogen, США) продуктами лигирования проводили по методу Heat-shock. Соответствие встроенной последовательности теоретической подтверждали рестрикционным анализом и секвенированием по методу Сэнгера. После подтверждения наличия встройки плазмидой pET-A4Z трансформировали клетки *E. coli* штамм BL 21(DE3).

Культивирование штамма-продуцента *E. coli* DL21(DE3)/pET-A осуществляли в колбах Эрленмейера на среде LB (по Ленноксу) (1 % бактотриптона (BioFroxx, Германия), 0,5 % дрожжевого экстракта (ProCel 251MG, Франция), 0,5 % NaCl (Россия), pH 7,2) с добавлением ампициллина натриевой соли (neoFroxx, Германия) до концентрации 100 мкг/мл, с использованием шейкер-инкубатора (Excella E 25, Германия) при 37°C и скорости перемешивания 180 об/мин. Индукцию синтеза целевого белка осуществляли ИПТГ (изопропил-β-D-тиогалактозид (SuzhouYacoo Science Co.,Ltd., Китай) в конечной концентрации 0,1 мМ при достижении культурой оптической плотности $ОП_{600}$ = 1,2-1,4 о.е. Культивирование продолжали до стационарной фазы роста. После окончания культивирования клетки собирали центрифугированием в течение 15 минут при 7500 g, 4°C на центрифуге (Awel MF 48-R, Domel, Словения).

Биомассу штамма продуцента ресуспендировали в 10 мл лизирующего буфера (20 мМ Трис-HCl (Sigma-Aldrich, США), 1 мМ фенилметилсульфонилфторид (PMSF, GERBU, Германия), pH 8.0) на 1 г бактериальных клеток. Полученную суспензию обрабатывали ультразвуком в ледяной бане при 40 % амплитуде (Sonicator Q2000, Qsonica, США) интервалами по 5 секунд. Разрушение клеточных стенок вели до снижения оптической плотности на 47–53 % при длине волны 595 нм (ПЭ-5400УФ, Экросхим, Россия). Клеточный дебрис осаждали центрифугированием в течение 30 мин при 21 612 g, 4°C на центрифуге (Avanti J-30I, Beckman Coulter, США).

Для выделения белка супернатант разрушенной клеточной суспензии наносили на колонку IMAC Seplife FF (Sunresin New Materials, Китай), иммобилизированную ионами Ni^{2+} и уравновешенную буфером (20 мМ Трис-HCl, 300 мМ NaCl (х.ч., ГОСТ 4233-77, Россия), pH 8.0), используя хроматографическую систему среднего давления Akta pure 150 с программным обеспечением Unicorn 7.6 (Cytiva, Швеция). Объем сорбента подбирали из расчета 3 мл сорбента на 1 г биомассы бактериальных клеток. После нанесения сорбент промывали двумя объемами колонки (CV) этого же буфера с объемной долей неионогенного детергента Tergitol 15-S-9 (neoFroxx, Германия), 0,5 % для удаления остаточных белков клетки-хозяина и эндотоксинов [16, 17]. Элюцию целевого белка вели восходящим линейным градиентом концентрации имидазола (PanReac AppliChem ITW Reagents, Германия) от 0 до 300 мМ в буфере (20 мМ Трис-HCl, 300 мМ NaCl, pH 8.0). Фракции элюата, содержащие целевой белок, объединили и диализовали (SID 9652, Sigma, США) против буфера (20 мМ Трис-HCl, 50 мМ NaCl, pH 8.0) при 2–8°C в течение 18–22 часов.

Объединенную фракцию после диализа наносили на последовательно соединенные колонки с SP Seplife FF (Sunresin New Materials, Китай) и Q Seplife FF (Sunresin New Materials, Китай), уравновешенные буфером (20 мМ Трис-HCl, pH 8.0). После нанесения промывали колонки двумя CV буфера (20 мМ Трис-HCl, pH 8.0). Колонку с SP Seplife FF отсоединяли. Сорбировавшийся на колонке с Q Seplife FF белок А элюировали линейным градиентом концентрации хлористого натрия от 0 до 1 М в буфере (20 мМ Трис-HCl, pH 8.0). Чистоту целевого белка в полученных фракциях элюата определяли методом SDS-ПААГ электрофореза в денатурирующих условиях. Фракции, содержащие целевой белок, с чистотой более 95 % объединяли и диализовали (SID 9652, Sigma, США) против буфера (20 мМ Трис-HCl, 100 мМ NaCl, pH 8.0) при 2–8°C в течение 18–22 часов. Раствор белка подвергали стерилизующей фильтрации через шприцевой фильтр с мембраной из полиэфирсульфона (PES) и размером пор 0,22 мкм (Jet Biofil, Китай), и хранили при температуре 2–8°C.

Анализ содержания целевого белка проводили методом электрофореза в денатурирующих условиях в 12 % полиакриламидном геле (ПААГ) с додецилсульфатом натрия (SDS) (A-1502, Applichem, Германия), гель окрашивали раствором кумасси R-250 (D6104592, Applichem, Германия). Содержание целевого белка в бактериальных клетках, чистоту полупродуктов и конечного препарата оценивали денситометрией гелей с использованием системы визуализации GelDoc Go с программным обеспечением Image Lab ("Bio-Rad Laboratories", США).

Количественное определение белка проводили методом Лоури без предварительного осаждения белка по ГФ XIV, том 1, ОФС.1.2.3.0012.15 «Определение белка» (Метод 2, колориметрический).

Исследование параметров летальных доз проводили на 23 самцах аутбредных мышей CD-1 возрастом 9 недель, с массой тела 20–22 г, полученных из питомника ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (р.п. Кольцово Новосибирской области). Препарат вводили внутрибрюшинно в объеме 1 мл на мышь в дозах 0,1; 1; 10; 50; 100; 140 мг/кг по три животных на каждую дозу. Пяти животным была введена максимально возможная доза – 2 г/кг (80 мг/мышь) в объеме

0,5 мл [18]. Содержание и манипуляции с животными осуществляли с соблюдением принципов гуманного отношения к лабораторным животным согласно Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. В течение первых суток и один раз в день в течение 7 суток после введения препаратов животных взвешивали (весы электронные SCOUTII, OHAUS, США), проводили клинический осмотр.

Получение конъюгатов рекомбинантного белка A4Z и рекомбинантного рецептор-связывающего домена (RBD) спайкового белка SARS-CoV-2 (вариант B.1.617.2 (Delta), полученного в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, проводили с помощью сульфосукцинмидил-4-[N-малеимидометил]-циклогексан-1-карбоксилата (Sulfo-SCMM, Thermo Fisher Scientific, США). При проведении реакции конъюгирования к субстанции белка RBD добавляли Sulfo-SCMM в соотношении 1 : 1 моль/моль, инкубировали смесь в течение 2 часов при 2–8°C, после чего добавляли субстанцию рекомбинантного белка A в количестве 1 : 1 моль/моль, инкубировали смесь в течение 2 часов при 2–8°C. Амидные группы восстанавливали добавлением боргидрида натрия (Sigma-Aldrich, США) в соотношении 1 : 10 моль/моль (белок RBD : боргидрид натрия). Непрореагировавшие компоненты удаляли с помощью гель-фильтрации на сефакриле S-200 (Cytiva, Швеция).

Получение конъюгатов рекомбинантного RBD с хитозаном проводили с использованием 1-этил-3-[3-диметиламинопропил]карбодиимид гидрохлорида (EDC, Thermo Fisher Scientific, США). При проведении реакции конъюгирования к субстанции белка RBD добавляли сшивающий агент EDC в соотношении 1 : 1 моль/моль, инкубировали смесь в течение 2 часов при 2–8°C, после чего добавляли водорастворимый хитозан (ООО «БИОПРОГРЕСС», Россия) в соотношении 1 : 1 моль/моль и продолжали инкубацию в течение 2 часов при 2–8°C. Непрореагировавшие компоненты удаляли с помощью гель-фильтрации на сефакриле S-200.

Исследование иммуногенности проведено на 50 самках мышей линии Balb/c возрастом 6 недель, с массой тела 18–22 г, полученных из питомника ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Животные были распределены случайным образом на группы по 10 особей в каждой. Для индукции иммунного ответа мышам опытных групп вводили интраназально двукратно с интервалом 14 суток конъюгат белка RBD с белком A в количестве 50 мкг (по RBD) в суммарном объеме 20 мкл/мышь. Мыши группы сравнения получали инъекции RBD внутримышечно в тех же дозах в объеме 200 мкл/мышь по аналогичной схеме. Мышам контрольной группы вводили физиологический раствор интраназально в объеме 20 мкл.

Забор крови у мышей проводили на 10 день после второй иммунизации пастеровской пипеткой из ретроорбитального синуса в объёме 0,5 мл. Процедура выполнялась на анестезированных с помощью углекислого газа животных [19]. Полученные сыворотки крови хранили при температуре (6 ± 2) °C не более 7 дней. Для более длительного хранения сыворотки замораживали при температуре -20°C. После забора крови мышей подвергали эвтаназии путём цервикальной дислокации. В работе соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2024 ред.). Протокол исследования (№ 2 от 14 февраля 2024 г.) одобрен Комитетом по биоэтике ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Титры специфичных антител в сыворотках крови определяли методом иммуноферментного анализа. В качестве антигена использовали RBD (вариант B.1.617.2 (Delta)). Сорбцию антигенов (200 нг/лунку) проводили в буфере 0,1 M $NaHCO_3$. Для выявления антител использовали конъюгат антимышиных антител с пероксидазой хрена в рабочем разведении 1:2000 (Sigma–Aldrich, США). Для регистрации уровня оптической плотности после добавления хромогенного субстрата TMB (3,3′,5,5′-Tetramethylbenzidine) и остановки реакции добавлением 1M соляной кислоты использовали мультимодальный ридер Thermo Scientific Varioskan LUX при длине волны 450 нм. Титр определяли по значению максимального разведения, при котором сигнал оптической плотности превышал значение оптической плотности лунок с отрицательным контролем более, чем в три раза.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8.0, при этом $p < 0,05$ считали показателем статистической значимости. Статистическую значимость различий среди разных групп животных определяли с помощью двустороннего непараметрического U-критерия Манна – Уитни с 95% доверительным интервалом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашей работе за основу было решено взять аминокислотную последовательность Z-домена белка A *S. aureus* размером 58 а.о. Для увеличения иммуногенности в структуру финального белка ввели 4 повтора этого домена (VDNKFNKEQQNAFYEILHLPNLNEEQ RNAFIQSLKDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPK), разделенных линкерами состава QAPKVDAKFD из 10 а.о. Кроме того, для снижения токсичности в последовательность Z-домена вносили ряд аминокислотных замен – остатки аспарагина в позициях 3, 6, и 23 в каждом Z-домене заменили на остатки аланина, аспарагиновой кислоты и треонина соответственно (рис. 1а). Помимо этого, на С-конце белка была заложена последовательность из шести гистидинов для последующей очистки при помощи металл-хелатной хроматографии. Далее, для получения рекомбинантного белка в прокариотической системе экспрессии, была синтезирована полная нуклеотидная последовательность спроектированного гена, кодирующая все четыре мутантных Z-домена. После синтеза, полученный ген был использован для ПЦР-амплификации и клонирования

в составе вектора pET21, с целью получения экспрессионной плазмиды pET-A4Z (рис. 1б).

Разработанной плазмидой pET-A4Z, трансформировали *E. coli* штамма BL21(DE3). Анализ биомассы клеток клонов-трансформантов при помощи электрофореза в ПААГ показал наличие белка, совпадающего по массе с расчётной (примерно 31–34 кДа) (рис. 2).

Культивирование

Культивирование штамма-продуцента *E. coli* BL 21(DE3)/pET-A4Z после добавления индуктора изопропил-D-1-тиогалактопиранозида (ИПТГ) в концентрации 0,1 мМ в течение 6–7 ч обеспечило накопление целевого белка в биомассе клеток. По данным электрофореза, уровень экспрессии белка A4Z достигал 22–23 % от суммы клеточных белков (рис. 2а), при этом выход влажной биомассы составлял 5,2–5,4 г с 1 л культуральной жидкости.

Содержание целевого белка в бесклеточном экстракте на стадии лизиса свидетельствует о том, что подобранные условия культивирования обеспечивают синтез растворимой формы белка A4Z.

Очистка рекомбинантного белка A4Z

Наличие последовательности из шести остатков гистидина (6His) на С-конце белка позволило провести очистку белка металл-хелатной аффинной хроматографией, при этом элюция целевого белка наблюдалась при низкой концентрации имидазола в подвижной фазе (от 0 до 200 мМ), что обуславливает полное отсутствие имидазола в уравновешивающем буфере. При других условиях целевой белок частично не связывался с сорбентом и был обнаружен в потоке жидкости, проходящей через колонку.

В ходе ионообменной хроматографии белок A4Z сорбировался на анионообменной Q Seplife FF, тогда как примесные белки удерживались на катионообменной SP Seplife FF либо не связывались с сорбентами.

В результате двухстадийной хроматографической очистки была получена субстанция белка A4Z с чистотой 98,4 % (определено электрофоретически) (рис. 2б). Конечную концентрацию белка определяли методом Лоури. Удельный выход целевого белка составляет 10 ± 0,5 мг с 1 г биомассы.

Определение параметров летальных доз при однократном внутрибрюшинном введении

Для оценки токсичности рекомбинантного белка A4Z проводили внутрибрюшинное введение полученного белка самцам мышей CD-1. Было показано, что в диапазоне доз от 0,1–140 мг/кг белок не вызывал гибели животных, проявления внешних признаков интоксикации, снижения массы тела (данные не представлены).

При введении препарата в дозе 2 г/кг у двух животных из пяти зафиксировано незначительное снижение массы тела на первые сутки (на 6,0–6,5 %). Других признаков интоксикации не обнаружено. Ко вторым суткам масса мышей начинала нарастать и на третьи сутки была выше исходной.

Индивидуальные данные показателей динамики массы тела мышей, которым вводили препарат в максимальной дозе 2 г/кг, приведены в таблице 1.

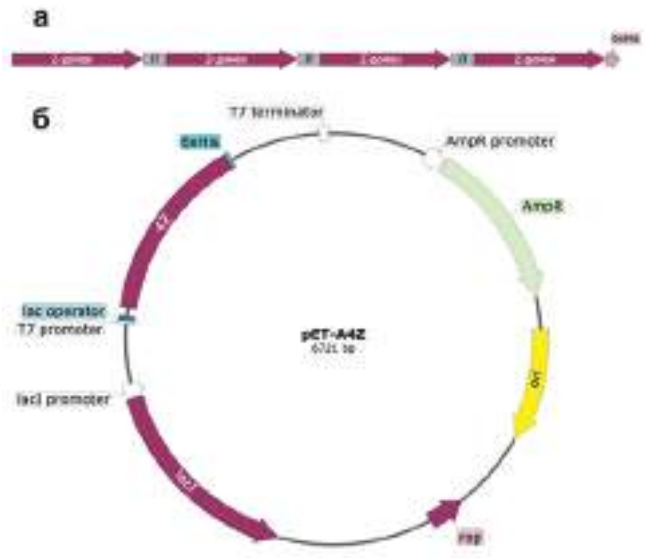


РИС. 1.

Дизайн белка A4Z. Схематическая структура белка A4Z (а). Карта плазмиды pET-A4Z (б)

FIG. 1.

Design of the A4Z protein. Schematic representation of the A4Z protein structure (a). Map of the pET-A4Z plasmid (б)

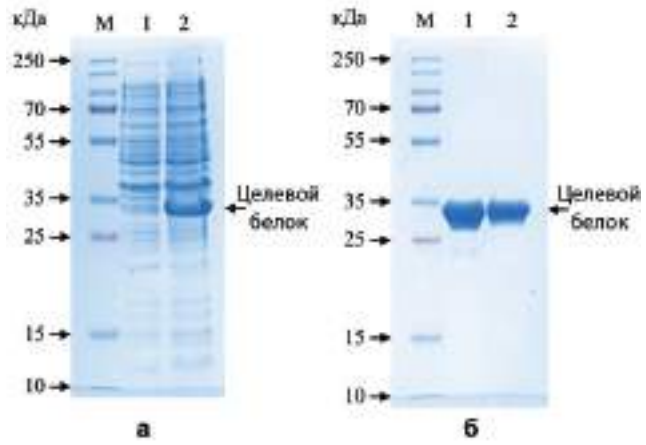


РИС. 2.

Электрофореграмма лизатов клеток биомассы штамма-продуцента E. coli BL 21(DE3)/pET-A4Z (а) и очищенного рекомбинантного белка A4Z (б). Электрофорез в 12 % SDS-ПААГ, окрашивание кумасси R250. Дорожки (а): М – маркер молекулярных масс белков (10–250 кДа); 1 – лизат клеток биомассы до индукции; 2 – лизат клеток биомассы через 7 ч индукции ИПТГ. Дорожки (б): М – маркер молекулярных масс белков (10–250 кДа); 1 – объединенная фракция элюции с IMAC Seplife; 2 – объединенная фракция элюции с Q Seplife – субстанция рекомбинантного белка A4Z

FIG. 2.

Electrophoregram of biomass cell lysates from E. coli BL21(DE3)/pET-A4Z producing strain (a) and purified recombinant A4Z protein (б). Electrophoresis in 12 % SDS-PAGE, Coomassie R250 staining. Lanes (a): 1 – cell lysates before induction, 2 – cell lysates after 7 h of IPTG induction. Lanes (б): M – protein molecular weight marker (10–150 kDa), 1 – combined fraction resulting from elution using IMAC Seplife, 2 – combined fraction resulting from elution using Q Seplife – recombinant protein A4Z substance

ТАБЛИЦА 1

ПОКАЗАТЕЛИ МАССЫ ТЕЛА МЫШЕЙ ПОСЛЕ ВНУТРИБРЮШИННОГО ВВЕДЕНИЯ СУБСТАНЦИИ БЕЛКА A4Z В ДОЗЕ 2 Г/КГ

TABLE 1

BODY MASS INDICES OF MICE AFTER INTRAPERITONEAL ADMINISTRATION OF THE A4Z PROTEIN SUBSTANCE AT A DOSE OF 2 G/KG

Препарат	Масса животных, г							
	Исх.	1 сут.	2 сут.	3 сут.	4 сут.	5 сут.	6 сут.	7 сут.
Субстанция белка A4Z	20,0	18,8	19,8	23,2	24,8	25,6	26,8	28,6
	21,8	22,2	24,1	25,4	27,0	27,9	28,2	29,5
	22,3	23,1	24,9	26,4	28,3	29,5	30,7	31,9
	21,5	21,9	23,5	24,5	26,5	27,1	27,9	28,5
	20,0	18,7	19,4	21,8	23,0	24,8	25,7	26,7

Согласно классификации токсичности веществ при введении в брюшную полость животного (по К.К. Сидорову) [20] белок A4Z относится к практически нетоксичным веществам.

Согласно проекту классификации токсичности химических веществ в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 при введении препарата в брюшную полость животного белок A4Z можно отнести к 4 классу токсичности – малотоксичные [21].

Для изучения адъювантных свойств были получены конъюгаты A4Z с белком RBD, в качестве препарата сравнения были использованы конъюгаты RBD с водорастворимым хитозаном. Стерильный препарат конъюгата белка A4Z с RBD вводили интраназально двукратно мышам Balb/c из расчета дозы RBD 50 мкг на животное. Интервал введения составил 14 суток. Мыши групп сравнения получали инъекции RBD внутримышечно в тех же дозах с аналогичным интервалом либо конъюгата RBD с хитозаном интраназально. Мышам контрольной группы вводили интраназально физиологический раствор.

Интраназальная иммунизация мышей конъюгатами рекомбинантного белка A4Z и RBD привела к индукции высоких титров специфических IgG. Значения среднего реципрокного титра антител для групп, иммунизированных конъюгатом A4Z интраназально и RBD внутримышечно, достоверно не различались и составляли 10^5 (рис. 3), однако значительно превышали показатели группы, получавшей интраназально RBD без адъюванта ($p < 0,05$, рис. 3). При этом титры в контрольной группе (RBD без адъюванта) были ненулевыми и сопоставимыми с уровнем, наблюдаемым при использовании RBD в комплексе с хитозаном.

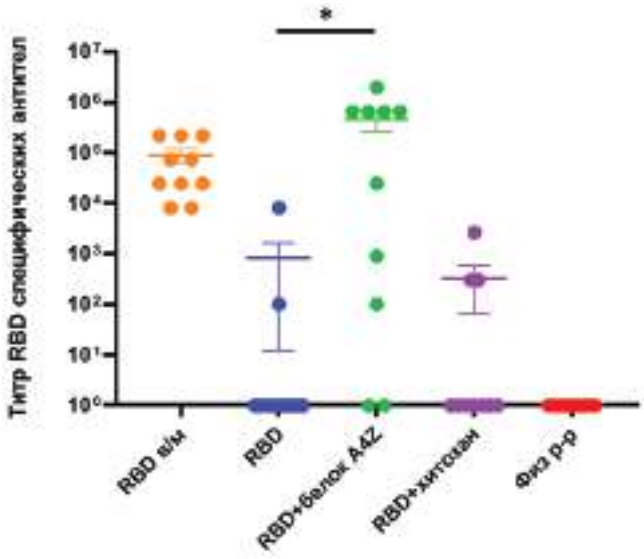


РИС. 3.

Реципрокные титры специфических антител у мышей Balb/c, иммунизированных конъюгатами RBD.

*RBD, в/м – внутримышечное введение антигена; RBD, и/н – интраназальное введение антигена; RBD+белок A4Z, и/н – интраназальное введение конъюгата A4Z с RBD; RBD+хитозан, и/н – интраназальное введение конъюгата хитозана с RBD; Физ р-р, и/н – интраназальное введение физиологического раствора. Для оценки значимости межгрупповых различий применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни с критическим уровнем статистической значимости (p), равным 0,05. * – статистически значимые отличия по отношению к группе (без адъюванта), $p \leq 0,05$.*

FIG. 3.

Reciprocal titers of specific antibodies in Balb/c mice immunized with RBD conjugates.

*RBD, i.m. – intramuscular antigen administration; RBD, i.n. – intranasal antigen administration; RBD+A4Z, i.n. – intranasal administration of A4Z conjugated with RBD; RBD+chitosan, i.n. – intranasal administration of chitosan conjugated with RBD; Saline solution, i.n. – intranasal administration of saline solution. The nonparametric Mann – Whitney U-test was used to evaluate the significance of differences between the groups, with a critical statistical significance threshold (p) set at 0.05. * – statistically significant differences compared to the group without adjuvant, $p \leq 0.05$.*

ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка эффективных и безопасных адъювантов для мукозального введения является критически важной задачей для создания вакцин нового поколения, особенно против таких респираторных патогенов, как SARS-CoV-2. В данном исследовании мы предложили и экспериментально обосновали использование

рекомбинантного мутантного белка на основе иммуноглобулин-связывающего домена белка А *S. aureus* (A4Z) в качестве перспективного мукозального адъюванта.

Ключевым достижением нашей работы стала успешная разработка высокоэффективной схемы получения и очистки рекомбинантного белка A4Z в системе экспрессии *E. coli*. Несмотря на описанные в литературе сложности, связанные с токсичностью бактериальных белков для клеток-продуцентов и сложностью их очистки от эндотоксинов [16], нам удалось добиться высокого выхода (22–23 % от общего пула белков) и высокой чистоты конечного продукта (98,4 %). Это было достигнуто за счет оптимизации условий культивирования, использования детергента Tergitol 15-S-9 на стадии IMAC-хроматографии для удаления эндотоксинов [16, 17] и применения последующей двухстадийной ионообменной хроматографии. Полученные результаты демонстрируют возможность масштабируемого и воспроизводимого производства данного белка, что является существенным преимуществом по сравнению с гетерогенными природными полимерами, такими как хитозан [5].

Важнейшим свойством любого адъюванта, особенно предназначенного для клинического применения, является его безопасность. Проведенные исследования острой токсичности показали, что белок A4Z является практически нетоксичным и соответствует 4 классу опасности по ГОСТ 12.1.007-76 [21] даже при высокой дозе 2 г/кг. Отсутствие значительной потери массы тела и гибели животных свидетельствует о том, что внесенные аминокислотные замены (N3A, N6D, N23T) успешно снизили потенциальную токсичность белка А, сохранив при этом его функциональные свойства.

Центральным результатом нашего исследования стала демонстрация адъювантного действия белка A4Z при интраназальном введении. Конъюгат A4Z с RBD-доменом спайкового белка SARS-CoV-2 индуцировал высокий уровень специфических IgG-антител, титры которых статистически не отличались от таковых при внутримышечной иммунизации чистым антигеном, и значимо превосходили титры при интраназальном введении несвязанного RBD. Этот факт доказывает, что A4Z эффективно преодолевает барьер слизистых оболочек и стимулирует системный гуморальный ответ. При этом стоит отметить, что интраназальное введение конъюгата RBD с хитозаном показало более низкую эффективность в наших экспериментах, что подчеркивает преимущество стандартизированного белкового адъюванта.

В перспективе необходимо исследовать способность адъюванта A4Z индуцировать не только системный IgG-, но и мукозальный IgA-ответ, а также оценить формирование клеточного иммунитета (Th1/Th17-ответ). Кроме того, представляет интерес изучение перекрестной нейтрализующей активности сывороток против различных вариантов SARS-CoV-2.

Полученные данные позволяют рассматривать рекомбинантный белок A4Z в качестве перспективного, безопасного и эффективного адъюванта для мукозальных вакцин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования был успешно разработан и охарактеризован новый рекомбинантный мукозальный адъювант A4Z на основе мутантного иммуноглобулин-связывающего домена белка А *S. aureus*. Продемонстрирована эффективность разработанной схемы его получения в системе экспрессии *E. coli*, обеспечивающей высокий выход, до 22–23 % от общего пула белков. Методами хроматографии была получена стандартизированная субстанция белка, свободная от эндотоксиновых загрязнений и степень очистки (98,4 %) целевого продукта. Исследование острой токсичности показало, что белок A4Z является практически нетоксичным и относится к 4 классу опасности (малотоксичные вещества) даже при экстремально высокой дозе 2 г/кг, что подтверждает безопасность его применения. Ключевым результатом работы стала демонстрация мощной адъювантной активности белка A4Z при интраназальном введении. Установлено, что конъюгат A4Z с RBD-доменом SARS-CoV-2 индуцирует высокий уровень специфических IgG-антител, статистически не отличающийся от ответа при внутримышечной иммунизации и достоверно превышающий титры в группах контроля, получавших антиген без адъюванта или в комплексе с хитозаном. Полученные данные позволяют рассматривать рекомбинантный белок A4Z в качестве высокоперспективного, безопасного и эффективного адъюванта для разработки мукозальных вакцин нового поколения, способных индуцировать стерилизующий иммунитет на слизистых оболочках — первом барьере на пути респираторных патогенов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания, Тема ГЗ-23/26 «Разработка и изучение новых адьювантных систем».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wiedinger K, Pinho D, Bitsaktsis C. Utilization of cholera toxin B as a mucosal adjuvant elicits antibody-mediated protection against *S. pneumoniae* infection in mice. *Ther. Adv. Vaccines*. 2017; 5(1): 15-24. doi: 10.1177/2051013617691041

2. Aradottir Pind AA, Molina Estupiñan JL, Magnusdottir GJ, Del Giudice G, Jonsdottir I, Bjarnarson SP. LT-K63 Enhances B Cell Activation and Survival Factors in Neonatal Mice That Translates into Long-Lived Humoral Immunity. *Front. Immunol.* 2020; 11: 527310. doi: 10.3389/fimmu.2020.527310

3. Ong GH, Lian BSX, Kawasaki T, Kawai T. Exploration of Pattern Recognition Receptor Agonists as Candidate

Adjuvants. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 11: 745016. doi: 10.3389/fcimb.2021.745016

4. Benito-Villalvilla C, Soria I, Subiza JL, Palomares O. Novel vaccines targeting dendritic cells by coupling allergoids to mannan. *Allergo J. Int.* 2018; 27(8): 256-262. doi: 10.1007/s40629-018-0069-8

5. Mehrabi M, Montazeri H, Mohamadpour Dounighi N, Rashti A, Vakili-Ghartavol R. Chitosan-based Nanoparticles in Mucosal Vaccine Delivery. *Arch. Razi Inst.* 2018; 73(3): 165-176. doi: 10.22092/ari.2017.109235.1101

6. Díaz-Dinamarca DA, Salazar ML, Castillo BN, Manubens A, Vasquez AE, Salazar F, et al. Protein-Based Adjuvants for Vaccines as Immunomodulators of the Innate and Adaptive Immune Response: Current Knowledge, Challenges, and Future Opportunities. *Pharmaceutics.* 2022; 14(8): 1671. doi: 10.3390/pharmaceutics14081671

7. Sarkar I, Garg R, van Drunen Littel-van den Hurk S. Selection of adjuvants for vaccines targeting specific pathogens. *Expert Rev. Vaccines.* 2019; 18(5): 505-521. doi: 10.1080/14760584.2019.1604231

8. Omidian H, Gill EJ, Dey Chowdhury S, Cubeddu LX. Chitosan Nanoparticles for Intranasal Drug Delivery. *Pharmaceutics.* 2024; 16(6): 746. doi: 10.3390/pharmaceutics16060746

9. Lebens M, Terrinoni M, Karlsson SL, Larena M, Gustafsson-Hedberg T, Källgård S, et al. Construction and preclinical evaluation of mmCT, a novel mutant cholera toxin adjuvant that can be efficiently produced in genetically manipulated Vibrio cholerae. *Vaccine.* 2016; 34(18): 2121-2128. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.002

10. Liang X, Zhou J, Wang M, Wang J, Song H, Xu Y, et al. Progress and prospect of polysaccharides as adjuvants in vaccine development. *Virulence*. 2024; 15(1): 2435373. doi: 10.1080/21505594.2024.2435373

11. Lavelle EC, Ward RW. Mucosal vaccines — fortifying the frontiers. *Nat. Rev. Immunol*. 2022; 22(4): 236-250. doi: 10.1038/s41577-021-00583-2

12. Shams N, Jaydari A, Najafi H, Hataminejad M, Khanizadeh S, Pouladi I. An Overview of the types of adjuvants used in the vaccination industry and their mechanisms of action. *Viral Immunol*. 2024; 37(7): 324-336. doi: 10.1089/vim.2024.0032

13. Kumar S, Sunagar R, Gosselin E. Bacterial Protein Toll-Like-Receptor Agonists: A Novel Perspective on Vaccine Adjuvants. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1144. doi: 10.3389/fimmu.2019.01144

14. Hu H, Liu S, Hon K, Psaltis AJ, Wormald PJ, Vreugde S. Staphylococcal protein A modulates inflammation by inducing interferon signaling in human nasal epithelial cells. *Inflamm. Res*. 2023; 72(2): 251-262. doi: 10.1007/s00011-022-01656

15. Focosi D, Maggi F, Casadevall A. Mucosal vaccines, sterilizing immunity, and the future of SARS-CoV-2 virulence. *Viruses*. 2022; 14(2): 187. doi: 10.3390/v14020187

16. Kiesewetter A, Gupta A, Heinen-Kreuzig A, Greenhalgh T, Stein A. Improved endotoxin removal using ecofriendly detergents for intensified plasmid capture. *Biotechnol. Prog.* 2023; 39(6): e3375. doi: 10.1002/btpr.3375

17. Silva F, Sitia L, Allevi R, Bonizzi A, Sevieri M, Morasso C, et al. Combined Method to remove endotoxins from protein nanocages for drug delivery applications: The case of human ferritin. *Pharmaceutics*. 2021; 13(2): 229. doi: 10.3390/pharmaceutics13020229

18. Миронов А.Н., Бунатян Н.Д., Васильев А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1.* М.: Гриф и К; 2012. [Mironov AN, Bunyatyan ND, Vasilyev AN. *Guidelines for Conducting preclinical studies of drugs*. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ.)].

19. Дьякон А.В., Хрыкина И.С., Хегай А.А., Дьяченко И.А., Мурашев А.Н., Ивашев М.Н. Метод забора крови у животных. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013; 11(2): 84-85. [Dyakon AV, Hrykina IS, Hegai AA, Dyachenko A, Murashev AN, Ivashev MN. Method of blood sampling in animals. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2013; 11(2): 84-85. (In Russ.)].

20. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии: (Справочник). М.: Медицина; 1977. [Izmerov NF, Sanotskii IV, Sidorov KK. *Single-exposure toxicometry parameters for industrial poisons: (Reference Book)*. M.: Meditsina; 1977. (In Russ.)].

21. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парантеральных способах введения. *Химико-фармацевтический журнал.* 2003; 37(3): 139-141. [Berezovskaya IV. Classification of Substances with respect to acute toxicity for parenteral administration. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2003; 37(3): 139-141. (In Russ.)]. doi: 10.1023/A:1024586630954

Сведения об авторах

Волосникова Екатерина Александровна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая отделом разработки технологий и пилотного производства биопрепаратов ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора; e-mail: volosnikova_ea@vector.nsc.ru, https://orcid.org/0000-0001-5028-5647

Есина Татьяна Игоревна – научный сотрудник отдела разработки технологий и пилотного производства биопрепаратов ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора; e-mail: esina_ti@vector.nsc.ru, https://orcid.org/0000-0001-9006-8313

Волкова Наталья Вячеславовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной и синтетической биологии ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора; e-mail: volkova_nv@vector.nsc.ru, https://orcid.org/0000-0001-5010-9424

Гайворонский Сергей Игоревич – стажер-исследователь лаборатории молекулярной и синтетической биологии ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора; e-mail: gajvoronskij_si@vector.nsc.ru, https://orcid.org/0009-0004-0276-7229
Гогина Яна Станиславовна – старший научный сотрудник отдела разработки технологий и пилотного производства биопрепаратов ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора; e-mail: gogina_yas@vector.nsc.ru, https://orcid.org/0000-0001-8986-0477
Рар Анастасия Анатольевна – инженер-микробиолог отдела разработки технологий и пилотного производства биопрепаратов ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора; e-mail: rar_aa@vector.nsc.ru, https://orcid.org/0009-0000-2652-8434
Шимина Галина Григорьевна – научный сотрудник отдела биологических исследований ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора; e-mail: shimina_gg@vector.nsc.ru, https://orcid.org/0000-0002-1078-7033
Даниленко Елена Дмитриевна – кандидат биологических наук, директор Института медицинской биотехнологии ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора; e-mail: danilenko_ed@vector.nsc.ru, https://orcid.org/0000-0001-5026-1602
Щербаков Дмитрий Николаевич – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярной и синтетической биологии ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора; e-mail: dnshcherbakov@gmail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8023-4453

Information about the authors
Ekaterina A. Volosnikova – Cand. Sc. (Biol.), Leading Researcher, Head of the Department of Technology Development and Pilot Production of Biopreparations, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being; e-mail: volosnikova_ea@vector.nsc.ru, https://orcid.org/0000-0001-5028-5647
Tatiana I. Esina – Researcher, Department of Technology Development and Pilot Production of Biopreparations, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being; e-mail: esina_ti@vector.nsc.ru, https://orcid.org/0000-0001-9006-8313
Natalia V. Volkova – Cand. Sc. (Biol.), Researcher, Laboratory of Molecular and Synthetic Biology, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being; e-mail: volkova_nv@vector.nsc.ru, https://orcid.org/0000-0001-5010-9424
Sergey I. Gayvoronskiy – Intern Researcher, Laboratory of Molecular and Synthetic Biology, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being; e-mail: gajvoronskij_si@vector.nsc.ru, https://orcid.org/0009-0004-0276-7229
Yana S. Gogina – Senior Researcher, Department of Technology Development and Pilot Production of Biopreparations, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being; e-mail: gogina_yas@vector.nsc.ru, https://orcid.org/0000-0001-8986-0477
Anastasiya A. Rar – Engineer Microbiologist, Department of Technology Development and Pilot Production of Biopreparations, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being; e-mail: rar_aa@vector.nsc.ru, https://orcid.org/0009-0000-2652-8434
Galina G. Shimina – Researcher, Department of Biological Studies, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being; e-mail: shimina_gg@vector.nsc.ru, https://orcid.org/0000-0002-1078-7033
Elena D. Danilenko – Cand. Sc. (Biol.), director of the Institute of Medical Biotechnology, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector» of Rospotrebnadzor, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being; e-mail: danilenko_ed@vector.nsc.ru, https://orcid.org/0000-0001-5026-1602
Dmitry N. Shcherbakov – Cand. Sc. (Biol.), Leading Researcher, Head of the Laboratory of Molecular and Synthetic Biology, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being; e-mail: dnshcherbakov@gmail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8023-4453

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ВЛИЯНИЕ N,N-ДИМЕТИЛИМИДДИКАРБОИМИДА ДИАМИДА (МЕТФОРМИНА ГИДГОХЛОРИДА) НА ОСТЕОГЕННУЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Слесарева Т.А.[1, 2],
Горбатовская Е.Е.[1, 2],
Дылева Ю.А.[1],
Долматова С.Е.[1, 2],
Фанаскова Е.В.[1],
Двадцатов И.В.[1],
Гусев С.М.[1],
Груздева О.В.[1, 2]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, г. Кемерово, бульвар им. акад. Л.С. Барбараша, стр. 6, Россия)
[2] ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Слесарева Тамара Александровна,
e-mail: soloveva081296@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *На сегодняшний день не разработано специфических методов профилактики и терапии коронарного кальциноза. Анализ литературы показал, что использование определённых фармакологических препаратов у пациентов с ишемической болезнью сердца существенно снижает риск развития данного патологического состояния. Препараты, механизм действия которых заключается в регуляции клеточного метаболизма, могут служить перспективным средством для управления остеогенной дифференцировкой мультипотентных клеток в сердечно-сосудистой системе и, как следствие, предотвращать появление массивного кальциноза сосудов сердца.*
Цель. *Оценить влияние разных концентраций N, N-диметилимиддикарбоимида диамида (ДМКД) на остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток (МСК) эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ).*
Методы. *МСК получали из биоптатов ЭЖТ, взятых во время операции коронарного шунтирования. Культуры клеток пассировали до 3-го пассажа, после чего проводили иммунофенотипирование и остеогенную дифференцировку. Для дифференцировки МСК использовали остеогенную среду нативно и с добавлением 10, 50 и 100 мкмоль ДМКД. Оценку остеогенеза проводили по измерению уровня в супернатантах клеточных культур белков (RUNX2, остеопонтина, щелочной фосфатазы) и окрашивания клеточных культур с последующим определением интенсивности окраски.*
Результаты. *На протяжении дифференцировки клетки, инкубирующиеся в среде с добавлением 50 мкмоль ДМКД демонстрировали высокие уровни синтетической активности остеогенных белков. Остеобласты, дифференцировавшиеся с добавлением 50 мкмоль ДМКД, синтезировали в 1,1 раза больше кальция по сравнению с МСК, инкубирующихся с другими концентрациями ДМКД, и в 1,3 раза больше, чем в контрольных культурах ($p = 0,001$).*
Вывод. *Добавление ДМКД в среды для дифференцировки МСК ЭЖТ пациентов с ИБС значительно усиливает синтез ключевых маркеров остеобластной дифференцировки. Особенно выраженное влияние было отмечено при концентрации 50 мкмоль препарата.*

Ключевые слова: *мезенхимальные стволовые клетки, N,N-диметилимиддикарбоимид диамид, остеогенная дифференцировка, эпикардиальная жировая ткань, кальцификация коронарных артерий, метформин*

Статья поступила: 12.12.2025
Статья принята: 04.05.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Слесарева Т.А., Горбатовская Е.Е., Дылева Ю.А., Долматова С.Е., Фанаскова Е.В., Двадцатов И.В., Гусев С.М., Груздева О.В. Влияние N,N-диметилимиддикарбоимида диамида (метформина гидгохлорида) на остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток эпикардиальной жировой ткани. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 108-117. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.11

EFFECT OF N,N-DIMETHYLIMIDEDICARBOIMIDE DIAMIDE (METFORMIN HYDROCHLORIDE) ON OSTEOGENIC DIFFERENTIATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS OF EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE

Slesareva T.A.[1, 2], Gorbatovskaya E.E.[1, 2], Dyleva Yu.A.[1], Dolmatova S.E.[1, 2], Fanaskova E.V.[1], Dvadtsatyov I.V.[1], Gusev S.M.[1], Gruzdeva O.V.[1, 2]

[1] Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Academician L.S. Barbarash Blvd., 6, Kemerovo 650002, Russian Federation)

[2] Kemerovo State Medical University (Voroshilova str., 22a, Kemerovo 650056, Russian Federation)

Corresponding author:
Tamara A. Slesareva,
e-mail: soloveva081296@mail.ru

RESUME

Background. *To date, no specific methods for the prevention and treatment of coronary artery calcification have been developed. A literature analysis demonstrates that the use of certain pharmacological agents in patients with coronary artery disease significantly reduces the risk of developing this pathological condition. Drugs whose mechanism of action involves regulating cellular metabolism may serve as a promising tool for managing osteogenic differentiation of multipotent cells in the cardiovascular system and, consequently, preventing the development of massive calcification of cardiac vessels.*

The aim. *To evaluate the effect of different concentrations of N,N-dimethylimidicarboimide diamide (DMDC) on the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) derived from epicardial adipose tissue (EAT).*

Methods. *MSCs were isolated from EAT biopsies collected during coronary artery bypass grafting. Cell cultures were passaged to the third passage, after which immunophenotyping and osteogenic differentiation were performed. For MSC differentiation, osteogenic medium was used, either native or supplemented with 10, 50, and 100 µmol DMDC. Osteogenesis was assessed by measuring protein levels (RUNX2, osteopontin, alkaline phosphatase) in cell culture supernatants and staining the cell cultures with subsequent determination of staining intensity.*

Results. *Throughout differentiation, cells incubated in medium supplemented with 50 µmol DMDC demonstrated high levels of osteogenic protein synthesis. Osteoblasts differentiated with 50 µmol DMDC synthesized 1.1 times more calcium than MSCs incubated with other DMDC concentrations, and 1.3 times more than in control cultures ($p = 0.001$).*

Conclusion. *Adding DMDC to the differentiation medium for EAT-MSCs from patients with coronary artery disease significantly enhances the synthesis of key markers of osteoblast differentiation. A particularly pronounced effect was observed at a concentration of 50 µmol of the drug.*

Keywords: *mesenchymal stem cells, N,N-dimethylimidicarboimide diamide, osteogenic differentiation, epicardial adipose tissue, vascular calcification, metformin*

Received: 12.12.2025
Accepted: 04.05.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Slesareva T.A., Gorbatovskaya E.E., Dyleva Yu.A., Dolmatova S.E., Fanaskova E.V., Dvadtsatyov I.V., Gusev S.M., Gruzdeva O.V. Effect of N,N-dimethylimidedicarboimide diamide (metformin hydrochloride) on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells of epicardial adipose tissue. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 108-117. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.11

ОБОСНОВАНИЕ

В России, как и во всем мире, несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия, сердечно-сосудистая патология по-прежнему занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности. По данным Росстата, число умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) россиян в 2023 году составило 46 % от всех случаев смерти. Из них на ишемическую болезнь сердца (ИБС) приходилось больше половины – 52 % [1].

Значимой патологией, осложняющей течение ИБС, является кальцификация коронарных артерий (ККА). Известно, что практически треть пациентов, получающих оперативное лечение, направленное на реваскуляризацию миокарда, имеют выраженный кальциноз артерий сердца [2]. По данным большинства авторов, в возрастной категории старше 70 лет ККА встречается более чем у 90 % мужчин и более чем у 67 % женщин [3]. ККА приводит к снижению податливости сосудов, аномальным вазомоторным реакциям и нарушению перфузии миокарда и, как следствие, к ухудшению течения и увеличению риска неблагоприятных исходов ИБС [4].

На сегодняшний день специфических способов профилактики и лечения развития ККА не существует. Однако данные литературы показывают, что прием некоторых лекарственных средств пациентами с ИБС значительно снижает частоту развития тяжелого кальциноза сосудов сердца [5]. Так, показано, что N,N-диметилимиддикарбоимид диамид (метформина гидрохлорид) (ДМКД) демонстрирует потенциал для управления остеогенной дифференцировкой мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и может играть роль в профилактике кальцификации коронарных артерий [5-7]. Это может быть обусловлено как плейотропными, противовоспалительными, антиоксидантными свойствами препарата, его способностью влиять на липидный обмен, так и непосредственным взаимодействием с клетками-предшественниками остеобластов, локализующихся в сердечно-сосудистой системе (ССС) и участвующих в формировании кальцинированной бляшки. Имеются исследования, показывающие, что ДМКД подавляет экспрессию основных ключевых остеогенных транскрипционных факторов в гладкомышечных клетках сосудов [8]. На основании этих данных была выдвинута гипотеза о возможности модуляции процессов кальцификации коронарных сосудов посредством влияния разных концентраций ДМКД на остеогенную дифференцировку мультипотентных клеток, резидентно присутствующих с ССС.

Мультипотентные клетки в сердечно-сосудистой системе присутствуют в составе стромально-васкулярной фракции эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) – МСК. Данные литературы свидетельствуют о том, что МСК из ЭЖТ способны мигрировать в зону повреждения сосуда и способствовать восстановлению посредством дифференцировки в гладкомышечные клетки и перициты, а также оказывать паракринный эффект [9]. K. Boström et al. показали, что в пораженных атеросклерозом артериях присутствуют МСК [10]. Однако, являясь мультипотентными, МСК способны к дифференцировке еще как минимум в трех ортодоксальных направлениях, включая остеогенное, в зависимости от воздействующих на них внешних факторов [11]. Ранее нами было показано, что МСК, полученные из ЭЖТ пациента с ИБС, способны к дифференцировке в остеобласты и экспрессируют остеогенные гены даже при культивировании в среде, не содержащей остеоиндукторы [12].

Эти и другие исследования показывают, что МСК ЭЖТ являются источниками остеобластов в сердечно-сосудистой системе и участвуют в формировании кальцифицированной бляшки. Возможность модулирования остеогенной дифференцировки МСК ЭЖТ может стать таргетной мишенью для фармакокоррекции ККА. Для того, чтобы определить возможность управления остеогенной дифференцировкой МСК ЭЖТ посредством воздействия фармакологических препаратов, мы исследовали влияние разных концентраций ДМКД на остеогенную дифференцировку МСК ЭЖТ.

Таким образом, **целью данного исследования** являлось оценить влияние разных концентраций ДМКД на остеогенную дифференцировку МСК ЭЖТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Жировая ткань была получена от пациентов с ИБС (20 образцов от разных пациентов) во время открытой операции на сердце прямой реваскуляризации миокарда методом коронарного шунтирования (КШ). Этапы исследования, предусматривающие непосредственное участие пациентов, были выполнены в соответствии с этическими стандартами Национального комитета по исследовательской этике, а также с положениями Хельсинкской декларации 1964 года и последующих редакций. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ (протокол № 12 от 13.03.2025). От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. Средний возраст пациентов составлял 63 ± 5 года. ЭЖТ получали из левых отделов сердца зоны ее наибольшего присутствия в количестве 3–5 г. Методика выделения МСК из ЖТ описана нами ранее [13].

Культивирование клеток с ДМКД

Для исследования влияния ДМКД на МСК ЭЖТ использовали Metformin hydrochloride (Sigma-Aldrich, США), в разведении с остеогенной средой (MSCgo™ Osteogenic Differentiation Medium, Sartorius, Германия) для культивирования МСК. Среда с ДМКД приготавливалась непосредственно перед использованием. На основании данных литературы, экспериментальными концентрациями препарата были определены 10 мкмоль, 50 мкмоль, 100 мкмоль.

Иммунофенотипирование клеток (проточная цитометрия)

Для исследования уровня экспрессии поверхностных антигенов использовались клетки 2-го, 3-го и 4-го

пассажа, культивирующиеся в базальной среде с добавлением ДМКД, в качестве контроля использовали клетки, культивирующиеся в среде без добавления ДМКД. В работе использовали следующие комбинации конъюгированных моноклональных антител и изотипических контролей к ним: FITC anti-human CD90 (Thy1) Antibody -328108 и FITC Mouse IgG1, к Isotype Ctrl (FC) Antibody – 400110; Pacific Blue™ anti-human CD45 Antibody — 304029 и Pacific Blue™ Mouse IgG1, к Isotype Ctrl Antibody – 400151; APC anti-human HLA-DR Antibody — 327022 и APC Mouse IgG2b, к Isotype Ctrl Antibody — 401210; PE anti-human CD105 Antibody — 323206 и PE Mouse IgG1, к Isotype Ctrl (FC) Antibody — 400114; APC/Cyanine7 anti-human CD73 (Ecto-5'-nucleotidase) Antibody -344022 и APC/Cyanine7 Mouse IgG1, к Isotype Ctrl Antibody — 400127. Окрашенные пробы ресуспендировали в PBS и анализировали на проточном лазерном цитометре CytoFlex (Beckman Coulter, США) в программе CytExpert 2.1 (Beckman Coulter, США).

Остеогенная дифференцировка МСК

Для остеогенной дифференцировки клетки 3-го пассажа переносились в 24-луночный и в 6-ти луночные планшеты, предварительно покрытые фибронектином 10 мг/мл (ПанЭко, Россия) в количестве $1*10^4$/лунка и культивировались в базальной среде до достижения конфлюэнтности. Далее формировалось 4 экспериментальные культуры, культивирующиеся в остеогенной среде (MSCgo™ Osteogenic Differentiation Medium Sartorius, Германия) (контроль), остеогенной с добавлением 10 мкмоль ДМКД, остеогенной с добавлением 50 мкмоль ДМКД, остеогенной с добавлением 100 мкмоль ДМКД. Замену среды производили каждые 3 дня.

Иммуноферментный анализ

Для получения супернатантов дифференцированных МСК клетки культивировались в 6-ти луночных планшетах. Перед проведением анализа культуры были предварительно лизированы для высвобождения внутриядерных и цитоплазматических белков, не секретируемых во внеклеточное пространство. Для этого каждая лунка промывалась 3 раза 1х PBS и обрабатывалась лизирующим буфером RIPA (Strong) (Servicebio Китай) в расчете 250 мкл/лунка в течении 5-ти минут. Далее производился сбор клеток, и инкубация на льду в течении 30 мин. Полученный лизат центрифугировался. Затем супернатант, содержащий белки, был отделен от клеточного дебриса и заморожен при -80^0C до проведения анализа. Были исследованы уровень белковой экспрессии ALP (тканенеспецифичная форма щелочной фосфатазы), RUNX2 (транскрипционный фактор RUNX), OPN (секретируемый фосфопротеин 1/остеопонтин) методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Alkaline Phosphatase ELISA Kit, Human RUNX2 ELISA Kit, Osteopontin Human ELISA Kit фирмы FineTest (Китай) согласно протоколам производителей. Анализ проводился в 3-х повторах для каждого образца.

Окрашивание ализариновым красным и фотометрическое определение интенсивности кальцификации

Для подтверждения прошедшей остеогенной дифференцировки на 21-е сутки культивирования производили окрашивание культур ализариновым красным. Для этого клетки в 24-луночном планшете промывали PBS и добавляли 500 мкл 4 % параформальдегида на 30 минут. Далее после промывки PBS добавляли 500 мкл 2 % раствора ализаринового красного (Ленреактив, Россия) на 1 час с инкубацией в темноте. Далее каждая лунка однократно промывалась 1 мл PBS и результаты фиксировались микро- и макрофотографией. Затем для фотометрического определения интенсивности окрашивания в каждую лунку 24-луночного планшета с окрашенными клетками добавляли 250 мкл уксусной кислоты 10 % (Ленреактив, Россия). Надосадочную жидкость собирали в эпиндорф и добавляли 75 мкл 10 % гидроксида аммония (Alfa Aesar, Германия) и 100 мкл полученного раствора переносили в 96 планшет для последующего измерения оптической плотности на микропланшетном ридере в 3-х повторах (Erba LisaScan, Чехия) при длине волны 450 нм. Для определения концентрации ализаринового красного связавшегося с кальцием, строили калибровочный график путем измерения оптической плотности растворов ализаринового красного в концентрациях от 200 до 3,125 мкмоль/л.

Статистический анализ

Полученные данные собирались в базу с помощью Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Ричмонд, США). Статистическая обработка, графическое представление выполнено в программе GraphPad Prism 8 (Dotmatics, США). Данные представлены в виде медианы и 25% и 75% процентиля: Me [25%;75%]. Сравнение 3-х и более зависимых выборок производили с использованием непараметрического критерия Краскела – Уоллиса, значимыми считали скорректированные значения $p < 0{,}0125$. Для оценки различий количественных признаков при сравнении двух зависимых групп с отличным от нормального распределения был использован непараметрический U-тест Манна – Уитни. Критический уровень значимости $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Популяция клеток, полученных из ЭЖТ и использованная в эксперименте, соответствовала критериям Международного общества клеточной терапии для МСК [14]. Мы получили адгезивные фибробластоподобные клетки, экспрессирующие специфические поверхностные маркеры CD73, CD90 и CD105, не экспрессирующие CD45, HLA-DR и способные дифференцироваться в остео- и адипогенном направлении (рис. 1).

Анализ влияния разных концентраций ДМКД на остеогенную активность МСК ЭЖТ пациентов с ИБС

Активность остеогенеза была оценена на 3-е, 7-е и 21-е сутки дифференцировки МСК ЭЖТ путем определения уровней остеогенных белков в супернатантах клеточных культур методом иммуноферментного анализа.

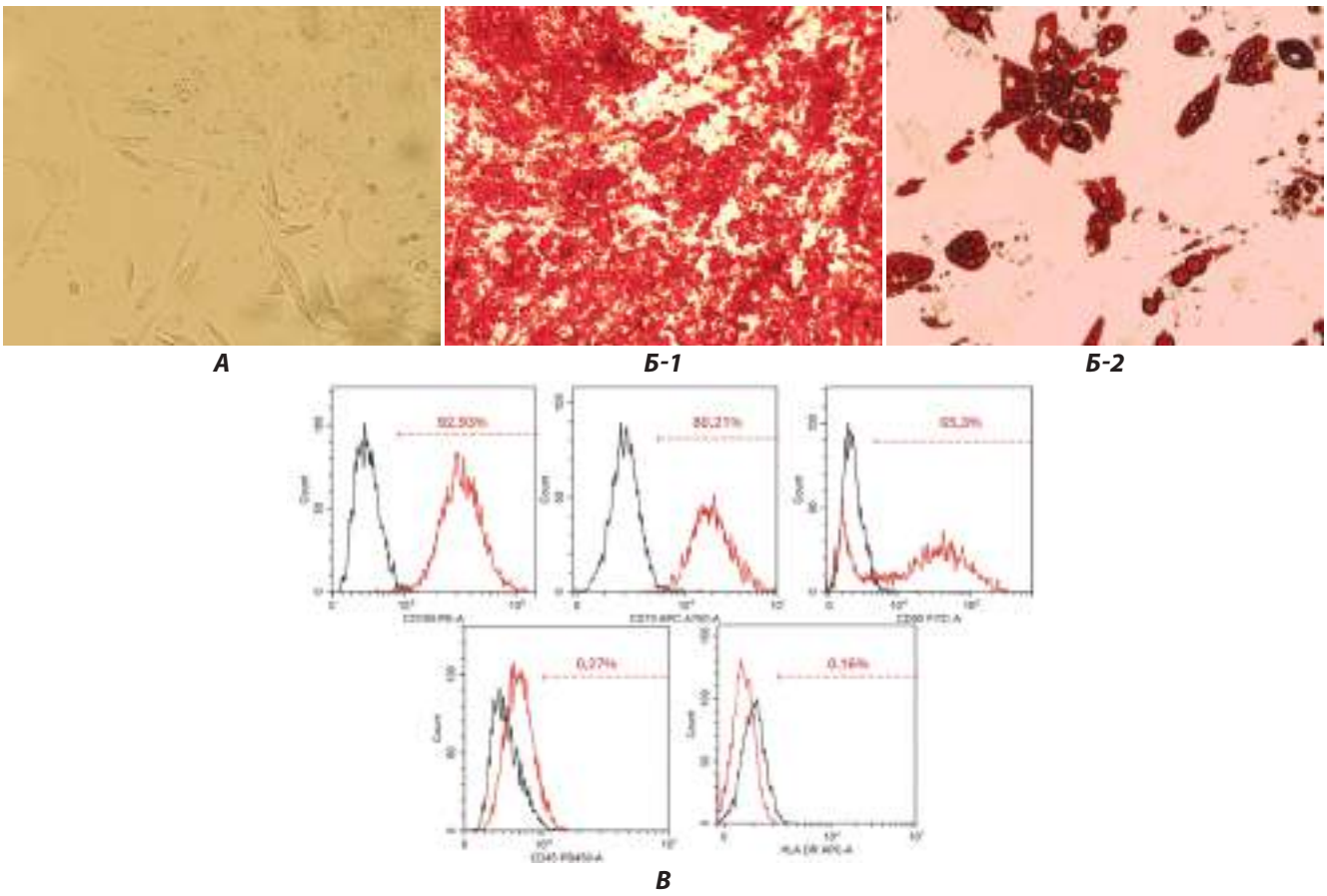


РИС. 1.
Характеристика МСК ЭЖТ пациентов с ИБС: А) веретенообразная адгезивная культура клеток; Б-1) микрофотографии окрашивания ализариновым красным остеобластов, полученных из МСК; Б-2) микрофотографии окрашивания OilRed адипоцитов, полученных из МСК; В) Гистограммы, количество клеток, экспрессирующих поверхностные маркеры

FIG. 1.
Characteristics of EAT MSCs from patients with coronary heart disease: A) spindle-shaped adhesive cell culture; Б-1) micrographs of alizarin red staining of osteoblasts obtained from MSCs; Б-2) micrographs of OilRed staining of adipocytes obtained from MSCs; B) histograms, number of cells expressing surface markers

Было установлено, что добавление разных концентраций ДМКД в остеогенную среду изменяет уровень синтезируемых МСК остеогенных белков (рис. 2). Культивирование МСК с ДМКД в концентрации 50 мкмоль значимо увеличило уровень раннего маркера остеогенеза RUNX2 в супернатантах на 3-и и 15-е сутки культивирования (p = 0,001) в сравнении с контролем и другими концентрациями препарата. Однако к 21-м суткам изучаемые культуры МСК синтезировали RUNX2 в примерно одинаковом количестве.

Один из наиболее важных костных белков внеклеточного матрикса — остеопонтин синтезировался наиболее активно в МСК, культивирующихся с добавлением 50 мкмоль ДМКД (p = 0,001). Интересно, что уровень остеопонтина в супернатантах МСК, культивирующихся в среде с 10 и 100 мкмоль ДМКД, практически не различался. А клетки, не обработанные ДМКД, синтезировали остеопонтин в меньшем количестве по сравнению с клетками, культивирующимися с добавлением разных концентраций ДМКД, (p = 0,001). Уровень щелочной фосфатазы был максимальным также в супернатантах клеточных культур МСК, культивирующихся с добавлением 50 мкмоль ДМКД. На 3-и сутки дифференцировки уровень ALPL в культуре с 50 мкмоль ДМКД был практически в 3 раза больше, чем в МСК, культивирующихся с 10 мкмоль ДМКД, и в 2 раза больше, чем в контроле. К 15-м и 21-м суткам клетки с 50 мкмоль ДМКД синтезировали ALPL активнее, чем другие культуры (p = 0,001).

Анализ влияния разных концентраций ДМКД на минерализацию внеклеточного матрикса остеобластами, полученными из МСК ЭЖТ пациентов с ИБС

При визуальной оценке минерализации внеклеточного матрикса ярких отличий в результатах окрашивания культур остеобластов, культивирующихся с разными концентрациями ДМКД и контролем, не обнаружено. Однако при фотометрическом определении установлено, что концентрация ализаринового красного, а, следовательно, количество кальция в культурах, культивирующихся с ДМКД, больше, чем в контрольной культуре. Кроме этого, достоверно установлено, что остеобласты, дифференцировавшиеся с добавлением 50 мкмоль ДМКД, синтезировали практически в 1,1 раза больше кальция во внеклеточное пространство по сравнению с МСК, инкубирующихся с другими концентрациями ДМКД, и в 1,3 раза больше, чем в контрольных культурах (рис. 3).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что ДМКД, в концентрациях 10, 50, и 100 мкмоль, усиливает остеогенный потенциал МСК ЭЖТ пациентов с ИБС. Наиболее выраженный эффект наблюдается при культивировании клеток с добавлением 50 мкмоль препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день ДМКД, более известный как метформина гидрохлорид, является широко используемым препаратом для лечения сахарного диабета, в том числе и у пациентов с ИБС [15]. За более чем 60 лет использования этого препарата было установлено, что помимо своего основного класс-эффекта, он обладает множеством плейотропных воздействий [16]. На сегодняшний день доказано, что прием ДМКД ассоциируется со снижением тяжести сердечно-сосудистых заболеваний благодаря его влиянию на факторы риска, такие как улучшение липидного профиля, нормализация артериального давления, противовоспалительные и антитромботические эффекты [17]. Исследования показывают снижение частоты инфаркта миокарда, смерти от ИБС и другие положительные эффекты у пациентов, принимающих ДМКД [18]. Кроме этого, установлена корреляция между приемом ДМКД и снижением частоты встречаемости ККА – патологического состояния, значительно усугубляющего течение ИБС и ухудшающего прогноз оперативного лечения пациентов с нарушением кровоснабжения миокарда [5]. Антикацифицирующий эффект ДМКД в сердечно-сосудистой системе может опосредоваться как его противоспалительным и антиатерогенным действием, так и взаимодействием с мультипотентными клетками, которые опосредуют образование кальцината в стенке сосуда посредством дифференцировки в остеобласты [19-21].

Мы исследовали влияние разных концентраций ДМКД на мультипотентные клетки в ССС – МСК ЭЖТ и получили результаты, свидетельствующие о том, что *in vitro* воздействие препарата на данные клетки способно усиливать их остеогенный потенциал. Это выражалось и в увеличении синтеза специфических костных белков клетками и в повышении эффективности синтеза кальция во время и после дифференцировки МСК в остеобласты. Это согласуется с уже имеющимися результатами исследований с МСК других локализаций. Так, Zhao X. et al. показали, что добавление ДМКД в диапазоне концентраций 10–200 мкмоль значительно увеличивало экспрессию остеогенных генов, активность щелочной фосфатазы, минерализацию матрикса в МСК, полученных из молочных зубов [22]. Lei T. et al. установили, что культивирование МСК пуповинной связки с добавлением от 1-го до 1000 мкмоль ДМКД приводило к увеличению экспрессии остеогенных генов *ALP, OCN* и *RUNX2* и снижению экспрессии адипогенных генов *PPARγ* [23]. Приведенные выше исследования демонстрировали дозозависимый эффект ДМКД на остеогенную дифференцировку МСК. Мы же получили

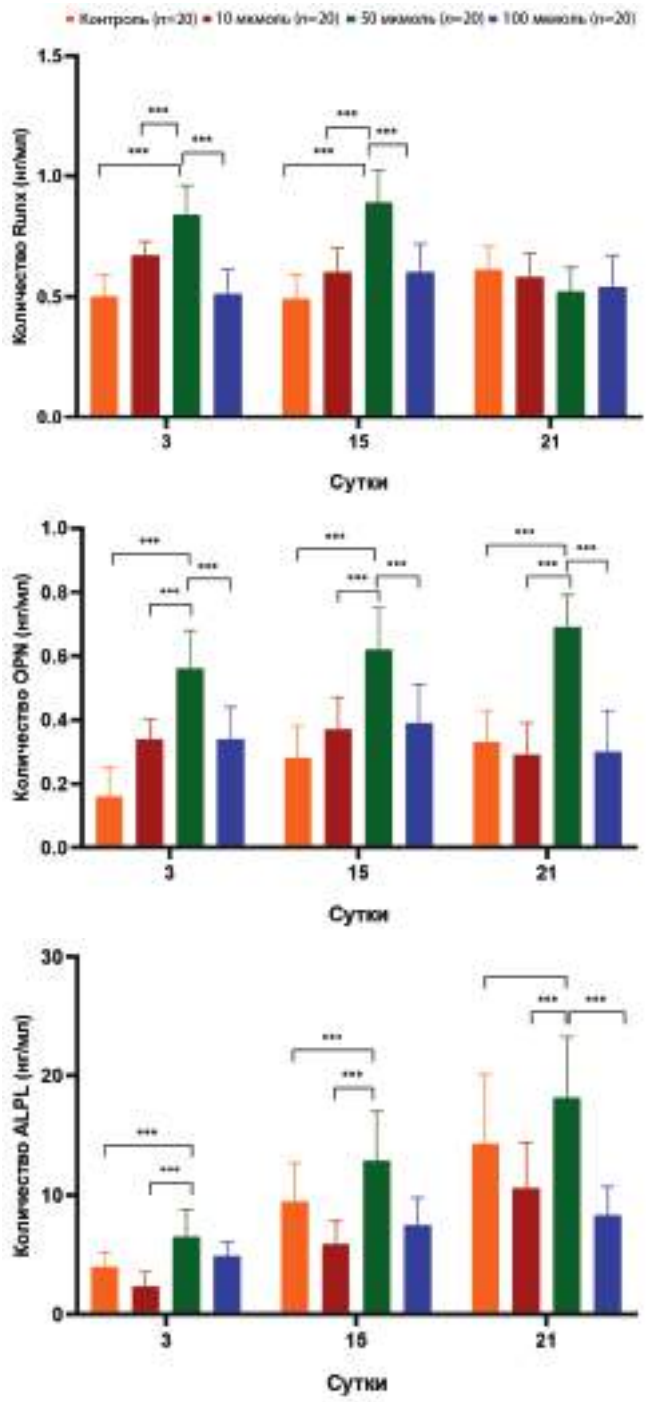


РИС. 2.
Уровень остеогенных белков в супернатантах МСК ЭЖТ пациентов с ИБС, культивирующихся с разными концентрациями ДМКД
Примечания: *RUNX2 (транскрипционный фактор RUNX), OPN (секретируемый фосфопротеин 1/остеопонтин), ALP (тканенеспецифичная форма щелочной фосфатазы) «***» – p = 0,001, «**» – p = 0,01, n – количество пациентов.*

FIG. 2.
Level of osteogenic proteins in supernatants of EAT-MSCs from patients with coronary heart disease, cultured with different concentrations of DMDC
Note. *RUNX2 (transcription factor RUNX), OPN (secreted phosphoprotein 1/osteopontin), ALP (tissue-non-specific form of alkaline phosphatase) "***" – p = 0.001, "**" – p = 0.01, n – number of patients.*

нелинейную зависимость эффекта от дозы концентрации ДМКД: 10 и 100 мкмоль не вызывали значимого увеличения синтеза костных белков в клетках по сравнению с контролем, тогда как добавление 50 мкмоль препарата привело к интенсификации остеогенеза в культурах. Это может объясняться в первую очередь локализацией МСК – данное исследование сосредоточено на ЭЖТ пациентов с ИБС, в то время как приведенные выше исследования направлены на изучение МСК молочных зубов и пуповины. Во-вторых, наше

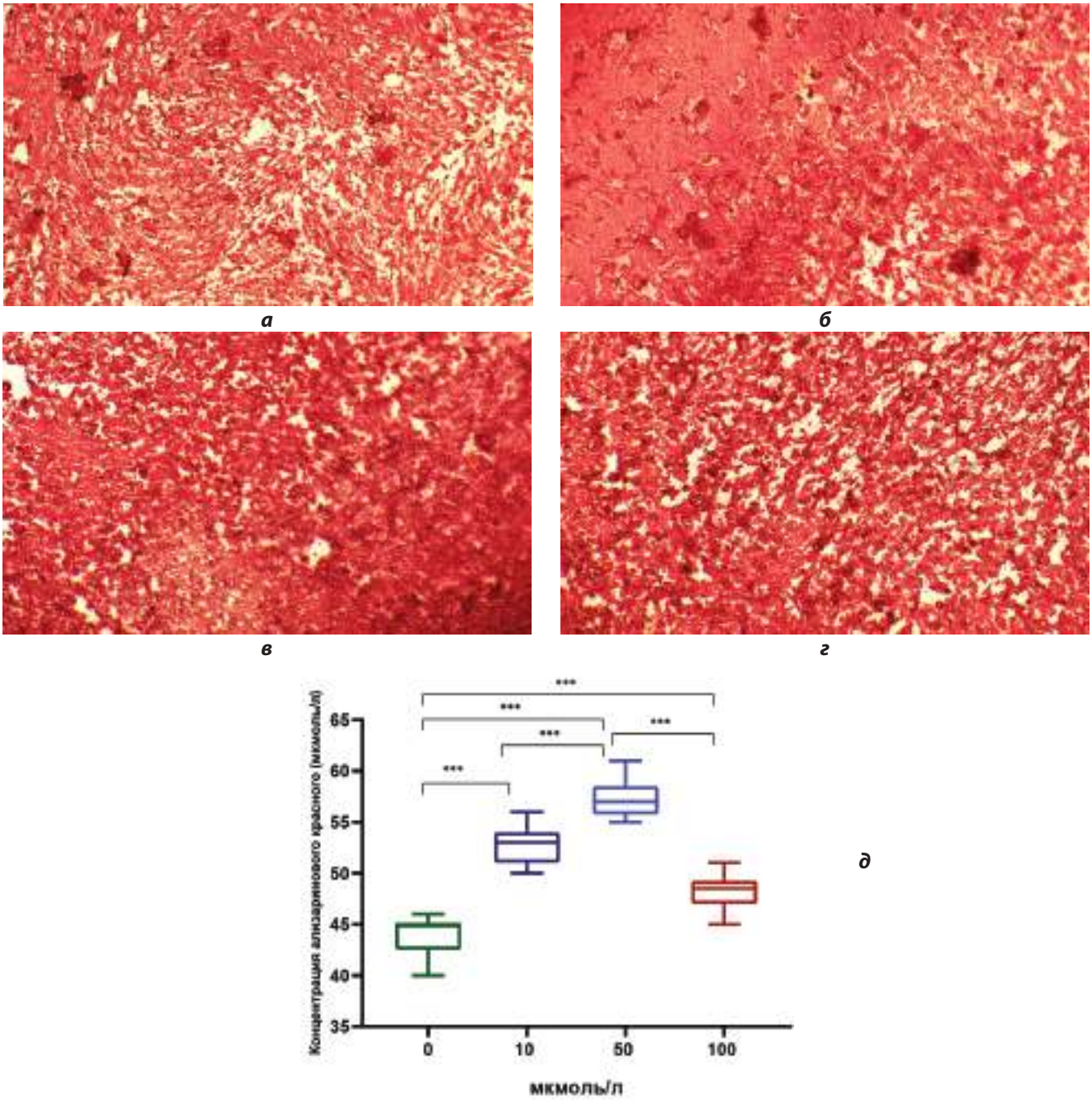


РИС. 3.
Микро- и макрофотографии окрашивания ализариновым красным остеобластов, полученных из МСК ЭЖТ пациентов с ИБС, и количественное измерение интенсивности окрашивания культур
Примечание: *а) МСК с добавлением 10 мкмоль ДМКД, б) МСК с добавлением 50 мкмоль ДМКД, в) МСК с добавлением 100 мкмоль ДМКД, г) МСК без добавления ДМКД (контроль), д) фотометрическое измерение концентрации ализаринового красного, связавшегося с кальцием, синтезированным остеобластами, «***» – p = 0,001.*

FIG. 3.
Micro- and macrophotographs of alizarin red staining of osteoblasts obtained from EAT MSCs of patients with coronary heart disease and quantitative measurement of the staining intensity of the cultures
Note. *a) MSCs with the addition of 10 μmol DMDC, б) MSCs with the addition of 50 μmol DMDC, в) MSCs with the addition of 100 μmol DMDC, г) MSCs without the addition of DMDC (control), д) photometric measurement of the concentration of alizarin red bound to calcium synthesized by osteoblasts, "***" – p = 0.001.*

исследование сосредоточено на донорах старшего возраста, имеющих заболевания сердца, в то время как Zhao X. et al, Lei T. et al. изучали клетки доноров детского возраста и формирующихся внутриутробно.

Ключевой фактор транскрипции, определяющий дифференцировку МСК в остеобласты и являющийся критически важным для ранних стадий остеогенеза, – белок RUNX2 [24] синтезировался в МСК ЭЖТ на протяжении всей дифференцировки. Установлено, что добавление 50 мкмоль ДМКД к МСК ЭЖТ пациентов с ИБС значительно усилило синтез данного маркера в клетках. Существующие на сегодня исследования по влиянию ДМКД на экспрессию и синтез RUNX2 противоречивы. Одни работы свидетельствуют о том, что в гладкомышечных сосудистых клетках и интерстициальных клетках аортального клапана ДМКД вызывает снижение экспрессии данного гена и синтеза соответствующего белка, другие – в костной ткани ДМКД усиливает остегенез посредством повышения активности RUNX2 [25-27]. Также мы оценили влияние ДМКД на синтез остеопонтина МСК ЭЖТ во время остеобластной дифференцировки. Остеопонтин — это гликопротеин внеклеточного матрикса, широко распространённый в костной ткани и других видах соединительной ткани. Он играет важную роль в регуляции остеогенеза, ремоделировании костей, межклеточного взаимодействия [28]. Синтез остеопонтина остеобластами начинается еще на ранних стадиях созревания и сохраняется на протяжении всей жизни клетки [29]. Мы увидели, что добавление разных концентраций ДМКД в среду для дифференцировки МСК значимо увеличило синтез данного белка клетками по сравнению с контролем уже на 3-и сутки. Однако к 21-м суткам дифференцировки его уровень в МСК, культивирующихся с 10 и 100 мкмоль ДМКД, стал не отличимым от контрольных клеток. Интересно, что добавление 50 мкмоль препарата в среду для МСК привело к значительной активации синтеза остеопонтина в них, которая сохранялась на протяжении всей дифференцировки. Аналогичные данные были получены и в результате исследования щелочной фосфатазы, она играет ключевую роль в костной минерализации и является важным маркером активности остеобластов [30]. Количество щелочной фосфатазы, синтезируемой исследуемыми нами МСК, увеличивалось в период их дифференцировки и стало максимальным по превращению их в остеобласты, т.е. на 21-е сутки. Установлено, что в конце эксперимента остеобласты, которые дифференцировались в присутствии 50 мкмоль ДМКД, активнее синтезировали щелочную фосфатазу по сравнению с контролем и остеобластами, созревающими при 10 и 100 мкмоль препарата. Созревание остеобластов в исследуемых культурах также было подтверждено анализом минерализации внеклеточного матрикса. Измерение интенсивности окрашивания ализариновым красным показало, что отложение соединений кальция наблюдалось во всех культурах. Тем не менее, наибольшее количество красителя, связавшегося с кальцием, было отмечено в остеобластах, обработанных ДМКД в концентрации 50 мкмоль. Феномен, при котором 50 мкмоль ДМКД вызывает более сильную остеогенную дифференцировку, чем 10 и 100 мкмоль, вероятно, связан с достижением оптимальной концентрации для активации ключевых путей дифференцировки без возникновения токсичных или ингибирующих эффектов. Это подчеркивает важность точной дозировки при использовании ДМКД для регуляции клеточных процессов. По всей видимости, для МСК ЭЖТ концентрация ДМКД более 100 мкмоль является токсичной или частично ингибирующей жизнедеятельность. Необходимы дополнительные исследования данного феномена для понимания возможностей применения ДМКД в коррекции ККА.

ВЫВОД

В ходе проведенного исследования выявлено, что добавление ДМКД в среды для дифференцировки МСК из ЭЖТ пациента с ИБС значительно усиливает синтез ключевых маркеров остеобластной дифференцировки, таких как RUNX2, остеопонтин и щелочная фосфатаза. Особенно выраженное влияние было отмечено при концентрации 50 мкмоль препарата, которая способствовала повышенной активности этих маркеров и более интенсивной минерализации внеклеточного матрикса. Полученные результаты могут служить базой для дальнейших исследований в поиске таргетной терапии и профилактики ККА.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойцов С.А. Состояние кардиологической помощи в субъектах Центрального, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов Российской Федерации. *Cardioweb.ru*. 2023. [Boytsov SA. Sustainable cardiological care for the subjects of the Central, Ural, Siberian and Far Eastern Federal Districts of the Russian Federation. *Cardioweb.ru*. 2023. (In Russ.)]. URL: https://cardioweb.ru/files/glavny-kardiolog/2023/Boytsov [date of access: 02.11.2025].

2. Bourantas CV, Zhang YJ, Garg S, Mack M, Dawkins KD, Kappetein AP, et al. Prognostic implications of severe coronary calcification in patients undergoing coronary artery bypass surgery: an analysis of the SYNTAX study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015; 85(2): 199- 206. doi: 10.1002/ccd.25545

3. Майоров Г.Б., Курбанов С.К., Власова Э.Е., Галяутдинов Д.М., Васильев В.П., Ширяев А.А. и др. Проблема кальциноза при коронарной болезни сердца: вопросы диагностики, прогноза и выбора лечения. *Кардиологический вестник*. 2018; 13(4): 4-10. [Mayorov GB, Kurbanov SK, Vlasova EE, Galyautdinov DM, Vasiliev VP, Shiryaev AA, et al. Calcification in coronary heart disease:

issues of diagnosis, prognosis and choice of treatment. *Russian Cardiology Bulletin*. 2018; 13(4): 4-10. (In Russ.)]. doi: 10.17116/Cardiobulletin2018130414

4. Liu W, Zhang Y, Yu CM, Ji QW, Cai M, Zhao YX, et al. Current understanding of coronary artery calcification. *J Geriatr Cardiol*. 2015; 12(6): 668-75. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.06.012

5. Lu Y, Wang Y, Weng T, Chen Z, Sun X, Wei J, et al. Association between Metformin Use and Coronary Artery Calcification in Type 2 Diabetic Patients. *J Diabetes Res*. 2019; 2019: 9484717. doi: 10.1155/2019/9484717

6. Smieszek A, Tomaszewski KA, Kornicka K, Marycz K. Metformin promotes osteogenic differentiation of adipose-derived stromal cells and exerts pro-osteogenic effect stimulating bone regeneration. *J Clin Med*. 2018; 7(12): 482. doi: 10.3390/jcm7120482

7. Cao X, Li H, Tao H, Wu N, Yu L, et al. Metformin inhibits vascular calcification in female rat aortic smooth muscle cells via the AMPK-eNOS-NO pathway. *Endocrinology*. 2013; 154(10): 3680-9. doi: 10.1210/en.2013-1002

8. Phadwal K, Koo E, Jones RA, Forsythe RO, Tang K, et al. Metformin protects against vascular calcification through the selective degradation of Runx2 by the p62 autophagy receptor. *J Cell Physiol*. 2022; 237(11): 4303-4316. doi: 10.1002/jcp.30887

9. Rao KS, Spees JL. Harnessing Epicardial Progenitor Cells and Their Derivatives for Rescue and Repair of Cardiac Tissue After Myocardial Infarction. *Curr Mol Biol Rep*. 2017; 3(3): 149-158. doi: 10.1007/s40610-017-0066-6

10. Boström KI, Yao J, Guihard PJ, Blazquez-Medela AM, Yao Y. Endothelial-mesenchymal transition in atherosclerotic lesion calcification. *Atherosclerosis*. 2016; 253: 124-127. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.046

11. Kostina A, Lobov A, Semenova D, Kiselev A, Klausen P, Malashicheva A. Context-Specific Osteogenic Potential of Mesenchymal Stem Cells. *Biomedicines*. 2021; 9(6): 673. doi: 10.3390/biomedicines9060673

12. Учасова Е.Г., Дылева Ю.А., Слесарева Т.А., Белик Е.В., Понасенко А.В., Великанова Е.А. и др. Остеогенный потенциал мезенхимальных стволовых клеток эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025; 24(1): 86-95. [Uchasova EG, Dyleva YuA, Slesareva TA, Belik EV, Ponasenko AV, Velikanova EA, et al. Osteogenic potential of mesenchymal stem cells of epicardial adipose tissue in patients with coronary heart disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025; 24(1): 86-95. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2025-1-86-95

13. Слесарева Т.А., Учасова Е.Г., Дылева Ю.А., Горбатовская Е.Е., Белик Е.В., Матвеева В.Г. и др. Возрастные особенности иммунофенотипа мезенхимальных стволовых клеток периваскулярной жировой ткани у пациентов с пороками сердца. *Гены и Клетки*. 2025; 20(2): 141-151. [Slesareva TA, Uchasova EG, Dyleva YuA, Gorbatovskaya EE, Belik EV, Matveeva VG, et al. Age-related features of the immunophenotype of mesenchymal stem cells of perivascular adipose tissue in patients with heart defects. *Genes and Cells*. 2025; 20(2): 141–151. (In Russ.)]. doi: 10.17816/gc643445

14. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006; 8(4): 315-7. doi: 10.1080/14653240600855905

15. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*. 2011; 50(2): 81-98. doi: 10.2165/11534750-000000000-00000

16. Turkistani A, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alexiou A, Papadakis M, et al. Pharmacological characterization of the antidiabetic drug metformin in atherosclerosis inhibition: A comprehensive insight. *Immun Inflamm Dis*. 2024; 12(8): e1346. doi: 10.1002/iid3.1346

17. Davidsen L, Jensen MH, Cook ME, Vestergaard P, Knop FK, et al. Metformin treatment is associated with reduced risk of hypoglycaemia, major adverse cardiovascular events, and all-cause mortality in patients with post-pancreatitis diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2024; 190(1): 44-53. doi: 10.1093/ejendo/lvad175

18. Bu Y, Peng M, Tang X, Xu X, Wu Y, Chen AF, et al. Protective effects of metformin in various cardiovascular diseases: Clinical evidence and AMPK-dependent mechanisms. *J Cell Mol Med*. 2022; 26(19): 4886-4903. doi: 10.1111/jcmm.17519

19. Schernthaner G, Brand K, Bailey CJ. Metformin and the heart: Update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure. *Metabolism*. 2022; 130: 155160. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155160

20. Qiu X, Xu Q, Xu T, Wan P, Sheng Z, Han Y, et al. Metformin alleviates β-glycerophosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells via AMPK/mTOR-activated autophagy. *Exp Ther Med*. 2021; 21(1): 58. doi: 10.3892/etm.2020.9490

21. Deng M, Su D, Xu S, Little PJ, Feng X, Tang L, et al. Metformin and Vascular Diseases: A Focused Review on Smooth Muscle Cell Function. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 635. doi: 10.3389/fphar.2020.00635

22. Zhao X, Pathak JL, Huang W, Zhu C, Li Y, Guan H, et al. Metformin enhances osteogenic differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth through AMPK pathway. *J Tissue Eng Regen Med*. 2020; 14(12): 1869-1879. doi: 10.1002/term.3142

23. Lei T, Deng S, Chen P, Xiao Z, Cai S, Hang Z, et al. Metformin enhances the osteogenesis and angiogenesis of human umbilical cord mesenchymal stem cells for tissue regeneration engineering. *Int J Biochem Cell Biol*. 2021; 141: 106086. doi: 10.1016/j.biocel.2021.106086

24. Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by Runx2. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 658: 43-9. doi: 10.1007/978-1-4419-1050-9_5

25. Phadwal K, Koo E, Jones RA, Forsythe RO, Tang K, Tang Q, et al. Metformin protects against vascular calcification through the selective degradation of Runx2 by the p62 autophagy receptor. *J Cell Physiol*. 2022; 237(11): 4303-4316. doi: 10.1002/jcp.30887

26. Phadwal K, Tan X, Koo E, Zhu D, MacRae VE. Metformin ameliorates valve interstitial cell calcification by promoting autophagic flux. *Sci Rep*. 2023; 13: 21435. doi: 10.1038/s41598-023-47774-6

27. Liang G, Feng Y, Jiang Y, Qu F. The Potential Therapeutic Role of Metformin in Diabetic and Non-Diabetic Bone Impairment. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15(10): 1274. doi: 10.3390/ph15101274

28. Si J, Wang C, Zhang D, Wang B, Zhou Y. Osteopontin in Bone Metabolism and Bone Diseases. *Med Sci Monit*. 2020; 26: e919159. doi: 10.12659/MSM.919159

29. Malaval L, Follet H, Farlay D, Gineyts E, Rizzo S, Thomas C, et al. OPN, BSP, and Bone Quality-Structural, Biochemical, and Biomechanical Assessment in OPN-/-, BSP-/-, and DKO Mice. *Calcif Tissue Int*. 2024; 115(1): 63-77. doi: 10.1007/s00223-024-01217-0

30. Seung Min. The Role of Alkaline Phosphatase in Bone Mineralization: Mechanisms and Clinical Implications. *Bioceram Dev App*. 2024; 14(2): 257. doi: 10.37421/2090-5025.2024.14.257

Сведения об авторах

Слесарева Тамара Александровна – научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; аспирант кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»; e-mail: soloveva081296@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0749-4093

Горбатовская Евгения Евгеньевна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; старший преподаватель кафедры медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»; e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-0500-2449

Дылева Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории исследования гомеостаза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-6890-3287

Софья Евгеньевна Долматова – лаборант-исследователь лаборатории исследований гомеостаза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; ассистент кафедры медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»; e-mail: soniad_30_09@mail.ru, https://orcid.org/0009-0008-2997-4497

Фанаскова Елена Викторовна – кандидат медицинских наук, врач-трансфузиолог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; e-mail: fanaev@kemcardio.ru, https://orcid.org/0000-0003-2705-3252

Двадцатов Иван Викторович – кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; e-mail: halivopulo@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2243-1621

Гусев Сергей Михайлович – врач сердечно-сосудистый хирург ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; e-mail: gusesm@kemcardio.ru, https://orcid.org/0000-0002-7668-6411

Груздева Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, заведующая лабораторией исследований гомеостаза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; заведующая кафедрой медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»; email: o_gruzdeva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7780-829X

Information about the authors

Tamara A. Slesareva – researcher at the Homeostasis Research Laboratory of the Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; postgraduate student of the Department of Pathological Physiology, Kemerovo State Medical University; e-mail: soloveva081296@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0749-4093

Evgeniya E. Gorbatovskaya – Cand. Sc. (Med), junior researcher at the Homeostasis Research Laboratory of the Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; senior lecturer of the Department of Medical Biochemistry, Kemerovo State Medical University; e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-0500-2449

Yulia A. Dyleva – Cand. Sc. (Med), senior researcher at the Homeostasis Research Laboratory of the Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-6890-3287

Sofia E. Dolmatova – laboratory assistant at the Laboratory of Homeostasis, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases; assistant of the Department of Medical Biochemistry, Kemerovo State Medical University; e-mail: soniad_30_09@mail.ru, https://orcid.org/0009-0008-2997-4497

Elena V. Fanaskova – Cand. Sc. (Med), transfusion physician, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; e-mail: fanaev@kemcardio.ru, https://orcid.org/0000-0003-2705-3252

Ivan V. Dvadtsatov – Cand. Sc. (Med), cardiovascular surgeon, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; e-mail: halivopulo@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2243-1621

Sergey M. Gusev – cardiovascular surgeon, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; e-mail: gusesm@kemcardio.ru, https://orcid.org/0000-0002-7668-6411

Olga V. Gruzdeva – Dr. Sc. (Med.), professor, professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Homeostasis Research Laboratory of the Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Head of the Department of Medical Biochemistry, Kemerovo State Medical University; e-mail: o_gruzdeva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7780-829X

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЕННОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЁЛОЙ ФОРМОЙ COVID-19 И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ КОАГУЛОПАТИИ

Гайдукова Т.В.[1], Бурдиенко Т.О.[1], Фефелова Е.В.[1], Терешков П.П.[1], Лукьянов С.А.[2], Цыбиков Н.Н.[1]

[1] ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» (672000, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д. 39 «а», Россия)
[2] Государственное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая инфекционная больница» (672030, Забайкальский край, г. Чита, ул. Труда, д. 21, Россия)

Автор, ответственный за переписку: **Бурдиенко Татьяна Олеговна,** e-mail: Tatyana.mishkileeva@mail.ru

РЕЗЮМЕ

SARS-CoV-2 — один из немногих вирусов, вызывающих нарушение свёртывания крови. Патогенез коагулопатий при COVID-19 полиэтиологичен: цитокиновый шторм, нетоз, дисфункция ренин-ангиотензиновой системы, тромботическая микроангиопатия, ДВС-синдром и гипофибринолиз. Однако роль иммунной системы в развитии этих нарушений описана недостаточно.

Цель. *Охарактеризовать роль врожденного звена иммунной системы в развитии коагулопатий у пациентов с тяжёлой формой COVID-19.*

Методы. *В исследование была включена когорта из 103 пациентов с тяжелым течением COVID-19, получавших антикоагулянтную терапию и проходивших лечение в г. Чита. Для оценки состояния системы гемостаза проводился тест тромбодинамики, определение концентрации фибриногена, D-димера, тканевого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена-1. Все пациенты с SARS-CoV-2 были стратифицированы на четыре подгруппы в зависимости от состояния системы гемостаза. Содержание тканевого фактора, D-димера, tPA, PAI-1, уровень миелопероксидазы (MPO), матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2) и 9 (ММП-9), цистатина С определяли методом проточной цитометрии.*

Результаты. *В группах с выраженной гиперкоагуляцией и гиперкоагуляцией наблюдалось повышение уровня фибриногена с параллельным ростом концентрации tPA и резким увеличением содержания PAI-1. При этом, максимальные значения TF зафиксированы у пациентов с гипокоагуляцией.*

Уровень ММП-2 был ниже значений контрольной группы у всех больных с COVID-19, но прогрессивно нарастал от нормокоагуляции к гипокоагуляции, достигая максимума в последней. Концентрации MMP-9 и MPO были повышены во всех группах, достигая пика в группе с нормокоагуляцией. Концентрация цистатина С была повышена у всех пациентов.

Заключение. *Тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с развитием тромботической коагулопатии, которая определяется формированием порочного круга «тромбовоспаления», где нарушения гемостаза и системная воспалительная реакция взаимно усиливают друг друга.*

Ключевые слова: *металлопротеиназа-2, металлопротеиназа-9, миелопероксидаза, цистатин С, D-димер, тканевой активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена-1, тканевой фактор*

Статья поступила: 20.08.2025
Статья принята: 16.04.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Гайдукова Т.В., Бурдиенко Т.О., Фефелова Е.В., Терешков П.П., Лукьянов С.А., Цыбиков Н.Н. Некоторые показатели врожденного звена иммунной системы у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 и их роль в развитии коагулопатии. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 118-128. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.12

INDICATORS OF THE INNATE IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH SEVERE COVID-19 AND THEIR ROLE IN THE DEVELOPMENT OF COAGULOPATHY

Gaydukova T.V.[1],
Burdienko T.O.[1],
Fefelova E.V.[1],
Tereshkov P.P.[1],
Lukyanov S.A.[2],
Tsybikov N.N.[1]

[1] Chita State Medical Academy (Gorky Str., 39a, Chita 672000, Russian Federation)
[2] Regional clinical infectious diseases hospital (Trud Str. 21, Chita 672030, Russian Federation)

Corresponding author:
Tatyana O. Burdienko,
e-mail: Tatyana.mishkileeva@mail.ru

RESUME

SARS-CoV-2 is one of the few viruses that cause blood coagulation disorders. The pathogenesis of coagulopathies in COVID-19 is polyetiological: cytokine storm, NETosis, dysfunction of the renin-angiotensin system, thrombotic microangiopathy, disseminated intravascular coagulation (DIC), and hypofibrinolysis. However, the role of the immune system in the development of these disorders remains insufficiently described.

The aim. *To characterize the role of the innate immune system in the development of coagulopathies in patients with severe COVID-19.*

Methods. *The study included a cohort of 103 patients with severe COVID-19 receiving anticoagulant therapy and undergoing treatment in Chita, Russia. Hemostasis was assessed using thrombodynamics testing, as well as measurement of fibrinogen, D-dimer, tissue plasminogen activator (tPA), and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). All patients with SARS-CoV-2 were stratified into four subgroups based on their hemostatic status. Levels of tissue factor (TF), D-dimer, tPA, PAI-1, myeloperoxidase (MPO), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and cystatin C were determined by flow cytometry.*

Results. *In the pronounced hypercoagulation and hypercoagulation groups, elevated fibrinogen levels were observed, along with a parallel increase in tPA concentration and a sharp rise in PAI-1 levels. Meanwhile, maximal TF-values were recorded in patients with hypocoagulation. MMP-2 levels were lower than those in the control group in all COVID-19 patients, but progressively increased from normocoagulation to hypocoagulation, reaching a maximum in the latter group. MMP-9 and MPO concentrations were elevated across all groups, peaking in the normocoagulation group. Cystatin C concentration was increased in all patients.*

Conclusion. *Severe COVID-19 is associated with the development of thrombotic coagulopathy, driven by the formation of a vicious cycle of "thromboinflammation," in which hemostatic disorders and systemic inflammatory response mutually reinforce each other.*

Keywords: *matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, myeloperoxidase, cystatin C, D-dimer, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, tissue factor*

Received: 20.08.2025
Accepted: 16.04.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Gaydukova T.V., Burdienko T.O., Fefelova E.V., Tereshkov P.P., Lukyanov S.A., Tsybikov N.N. Indicators of the innate immune system in patients with severe COVID-19 and their role in the development of coagulopathy. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 118-128. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.12

ОБОСНОВАНИЕ

Патогенез коагулопатий при COVID-19 носит полиэтиологический характер, в который может быть вовлечен целый ряд тромбогенных механизмов. К числу ключевых из них относятся цитокиновый шторм, синдром активации макрофагов, массивный нетоз, каскадное изменение системы комплемента, дисфункция ренин-ангиотензиновой системы, а также различные формы тромботической микроангиопатии, включая антифосфолипидный синдром, ДВС-синдром и состояние гипофибринолиза [1].

Наиболее частым механизмом активации каскада свертывания крови является путь, инициируемый тканевым фактором (TF). При вирусных инфекциях в развитии коагулопатии кроме цитокинов, играет роль активация специфических для вирусов Toll-подобных рецепторов, которые в свою очередь вызывают аномальную экспрессию TF [2].

Действие провоспалительных цитокинов, повышение уровня ангиотензина-2, фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1α), компонентов комплемента и др. являются известными факторами, способствующими сверхэкспрессии тканевого фактора [3]. При этом наблюдается высвобождение прокоагулянтного ингибитора активатора плазминогена, который, так же является значимым условием в тромбогенезе COVID-19 [4].

Одновременно воспаление, в сочетании с повреждением эндотелиальных клеток приводит к массовому высвобождению фактора фон Виллебранда и активаторов плазминогена [5].

Многочисленные исследования выявили связь между тяжелым течением COVID-19 и некоторыми показателями свёртываемости крови, например, высоким уровнем D-димера, укорочением протромбинового времени, снижением числа тромбоцитов [6]. Данные изменения свидетельствуют о гиперкоагуляционном состоянии, характеризующим клиническую картину реанимационных пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, что может способствовать микротромбозу сосудов легких и развитию дыхательной недостаточности.

Важную роль в физиологии легких играют металлопротеиназы. Анализ выживаемости показал, что смертность от COVID-19 была связана с повышенным уровнем матриксных металлопротеиназ 2 и 9. Возраст, гипертония, ИМТ, а также уровни MMP-2 и MMP-9 были более значимыми предикторами смертности во время госпитализации, чем показатели SAPS3 (система прогнозирования смертности пациентов в отделении интенсивной терапии) и SOFA (шкала оценки тяжести органной недостаточности) при поступлении в больницу. У пациентов с COVID-19 и гипертонией уровень MMP-2 был выше, чем у пациентов с COVID-19 без гипертонии, хотя и ниже, чем у группы здоровых добровольцев [7].

Коагулопатия при COVID-19 характеризуется доминированием гиперкоагуляции даже на фоне терапии низкомолекулярными гепаринами в различных дозах. Степень гиперкоагуляции напрямую связана с выраженностью системного воспалительного ответа и метаболических нарушений, обусловленных дисфункцией печени и почек [8]. Специфическим биомаркером поражения функции почек служит цистатин С, хотя его так же рекомендуют использовать при прогнозировании тяжести воспалительного процесса [9], так как он является ингибитором металлопротеиназ и способен снижать уровень воспалительной реакции.

Парадоксальная гипокоагуляция также имеет место быть у пациентов с тяжелым течением болезни. Данное состояние связывают с высоким уровнем в крови С-реактивного белка, который, связывает прокоагулянтные фосфолипиды [10], проявляя тем самым антикоагулянтные свойства. Аналогичные свойства проявляют и антифосфолипидные антитела [11].

Известно, что при многих воспалительных инфекциях активированные нейтрофилы высвобождают миелопероксидазу в рамках естественного иммунного ответа, что способствует выработке хлорноватистой кислоты (HOCl), ослабляющей ретракцию сгустка и фибринолиз в кровотоке [12]. Кроме этого, при чрезмерном воспалении хлорноватистая кислота конкурирует с O_2 в местах связывания гема, снижая насыщение кислородом и способствуя окислению гемоглобина, гемового железа, разрушению гема и последующему высвобождению свободного железа, которое вызывает токсическое повреждение тканей за счет дополнительного образования активных форм кислорода и потребление оксида азота [13].

Для более глубокого понимания механизмов нарушения системы гемостаза при новой коронавирусной инфекции, необходимы дополнительные сведенья, которые расширяя знания о патогенезе заболевания, клиническом ведении пациентов и вариантах лечения, приведут к разработке более точных терапевтических стратегий для пациентов, инфицированных различными коронавирусами.

ЦЕЛЬ

Охарактеризовать роль врожденного звена иммунной системы в развитии коагулопатии у пациентов с тяжёлой формой COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общая численность когорты исследования составила 103 человека. Большинство пациентов (n = 80) проходили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии моностационара, созданного на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» в г. Чита. Протокол исследования получил одобрение Локального этического комитета 21 января 2021 года (выписка из протокола № 107).

Критериями включения в исследование: согласие пациента на исследование, подтвержденный диагноз COVID-19 (U 07.1), тяжелое поражение легочной

ткани по данным КТ-исследования (КТ-3, КТ-4). **Критерии невключения:** беременность, неподтвержденный диагноз COVID-19, наличие ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, острая сердечно-сосудистая патология, терминальная стадия онкопатологии и декомпенсированная почечная и печеночная недостаточность. **Критерии исключения:** несоблюдение протокола и преаналитического этапа исследования, отказ от участия в исследовании.

Диагностика и лечение больных с COVID-19 осуществлялись в соответствии с актуальной версией Временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [14]. У включенных в исследование лиц, был выявлен Уханьский штамм SARS-CoV-2.

Деление пациентов с новой коронавирусной инфекцией на группы осуществлялось на основании результатов тромбодинамического исследования: выраженная гиперкоагуляция, гиперкоагуляция, нормокоагуляция, гипокоагуляция [15]. Возраст всех обследуемых находился в диапазоне от 46 до 78 лет, из них 69 % было мужчин ($n = 71$), а 31 % составляли женщины ($n = 32$). Анализ коморбидного фона выявил высокую частоту сердечно-сосудистой патологии и метаболических расстройств (табл. 1).

Контрольную группу сформировали из лиц, проходивших диспансерное обследование в 2018 году – 23 человека в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Чита». Всем пациентам проводили тест тромбодинамики, выявивший у всех нормокоагуляцию. Группы были сопоставимы по возрасту (H = 3,51, d.f = 4, $p = 0,29$), полу ($\chi^2 = 0,38$, d.f = 4, $p = 0,71$), наличию коморбидной патологии (гипертонической болезни, диабету и др.), индексу массы тела (H = 7,7, d.f = 4, $p = 0,083$).

Клиническая картина тяжелого течения COVID-19 у пациентов, включенных в исследование, характеризовалась синдромами интоксикации и лихорадки, которые наблюдались у абсолютного большинства пациентов (70 % – синдром интоксикации, 59 % – лихорадка). При этом, у 45 % пациентов лихорадка была фебрильной (38,1–39,0°C), а у 30 % – пиретической (39,1–39,5°C), что свидетельствует о выраженном системном воспалительном ответе. Среди респираторных симптомов доминировали признаки поражения нижних дыхательных путей: одышка – 70 % случаев (ключевой симптом дыхательной недостаточности), кашель (сухой у 59 %, с мокротой у 38 %), боли в грудной клетке – 9 %. Отмечалось наличие кардиоваскулярных нарушений, таких как тахикардия – 68 % пациентов, что отражает компенсаторную реакцию на дыхательную недостаточность и интоксикацию. Брадикардия встречалась редко (6 %). Внелегочные проявления: миалгия – 35 %, отеки нижних конечностей – 12 %, жидкий стул – 18 %, снижение обоняния – 15 %, назальные симптомы (заложенность носа, ринорея) встречались редко – по 3 %.

Взятие крови выполняли на 7–8 день заболевания, когда наблюдалось усугубление клинических проявлений заболевания. Все пациенты с новой коронавирусной инфекцией получали терапевтические дозы низкомолекулярных гепаринов в соответствии с инструкцией и ВМР до регресса клинической симптоматики. Взятие крови проводили перед очередным введением низкомолекулярных гепаринов, согласно общим рекомендациям по взятию проб для лабораторных

ТАБЛИЦА 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ПО НАЛИЧИЮ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ, %/АБС.

TABLE 1

CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH THE CONCOMITANT PATHOLOGY, %/ABC.

Показатели	Группа 1 Выраженная гиперкоагуляция, % / абс. (*n*=24)	Группа 2 Гиперкоагуляция, % / абс. (*n*=17)	Группа 3 Нормокоагуляция, % / абс. (*n*=18)	Группа 4 Гипокоагуляция, % / абс. (*n*=21)	Контроль, % / абс. (*n*=23)	Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие
Гипертоническая болезнь	70,8/17	70,5/12	66,6/12	71,4/15	69,6/16	χ^2=4,10, d.f.=4, p<0,91.
ИБС	37,5/9	41,1/7	33,3/6	33,3/7	34,8/8	χ^2=1,38, d.f.=4, p=0,71.
Атеросклероз	54,2/13	52,9/9	55,5/10	57,1/12	52,2/12	χ^2=2,36, d.f.=4, p=0,87.
Ожирение	25,0/6	23,5/4	27,7/5	23,8/5	26,71/6	χ^2=1,99, d.f.=4, p=0,97.
Сахарный диабет 2 типа	8,3/2	5,9/1	5,5/1	4,8/1	4,3/1	χ^2=3,41, d.f.=4, p=0,83.

исследований [16], тем самым минимизировав влияние антикоагулянтов на гемостаз.

Коагуляционный гемостаз оценивали методом тромбодинамики с определением средней скорости роста сгустка (V), рассчитанной на 15–25-й мин. (мкм/мин.), задержки роста сгустка (Tlag) (мин.), начальной (Vi) (вблизи активаторной области) и стационарной (вдали от активной поверхности) (Vst) скорости его роста (мкм/мин.), плотности (D, усл. ед.) и размера основного сгустка (CS) на 30-й мин. исследования (мкм), а также образования спонтанных сгустков на приборе «Регистратор Тромбодинамики Т-2» (фирмы «Гемакор», Москва).

Наиболее значимые нарушения гемостаза наблюдаются в группе пациентов COVID-19 с выраженной гиперкоагуляцией: скорость роста сгустка (V = 45,0 мкм/мин.) и начальная скорость (Vi = 69,5 мкм/мин.) достоверно превышали показатели не только группы клинического сравнения ($p < 0,01$), но и других групп пациентов. Наибольший размер сгустка (CS = 1528,0 мкм) и плотность (D = 31803,0 усл.ед.) также зафиксированы в этой группе, что свидетельствует об интенсивном тромбообразовании. Удлинение времени спонтанного образования сгустка (Tsp = 13,7 мин.) указывает на латентную гиперкоагуляцию, которая после старта процесса приводит к наиболее агрессивному тромбообразованию. У пациентов с гиперкоагуляцией также демонстрировались значимые отклонения от нормы, но менее выраженные, чем в предыдущей группе. Так, параметры V (30,1 мкм/мин.) (H = 118,80, $p < 0,01$), Vi (61,1 мкм/мин.) (H = 106,16, $p < 0,01$) и CS (1313,0 мкм) (H = 110,20, $p < 0,01$) этой когорты были статистически значимо выше, чем в группе клинического сравнения и группе нормокоагуляции (уровень статистической значимости для всех показателей был $p < 0,01$), но ниже, чем при выраженной гиперкоагуляции ($p < 0,01$). Группа нормокоагуляции по большинству параметров (V, Vst, CS) не имела статистически значимых отличий от первой группы ($p > 0,05$ для всех изучаемых показателей), что подтверждает адекватность работы системы гемостаза у этих пациентов. Группа пациентов с гипокоагуляцией характеризуется угнетением фибринообразования. Наблюдались минимальные значения скорости роста сгустка (V = 16,1 мкм/мин.), стационарной скорости (Vst = 16,1 мкм/мин.) и размера сгустка (CS = 863,0 мкм), которые были достоверно ниже (аналогичных показателей во всех других группах ($p < 0,01$).

Определение уровня фибриногена по Клаусу проводили в ГУЗ «Городская клиническая больница № 1 г. Читы» на анализаторе Sysmex CA-600 с помощью тромбина, фермента, превращающего фибриноген в фибрин («Multifibren U», Siemens).

Измерение концентраций тканевого фактора (TF), D–димера, активатора плазминогена тканевого типа (tPA), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI–1) проводили на проточном цитофлюориметре Cyto FLEX LX (Beckman Coulter, США) с помощью панели LEGENDplex TMHuman Thrombosis Mixand Match SubpanelСША. Уровень миелопероксидазы (MPO), матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2), матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), цистатина С определяли с использованием мультиплексной панели LEGENDplex™ Human Vascular Inflammation Panel, США.

Для статистической обработки данных использовался пакет программ Jamovi (версия 2.7.6). Анализ проводился в соответствии с руководящими принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями SAMPL по статистическому анализу в публикуемой литературе. Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для признаков, распределение которых отличалось от нормального, данные представлены в формате медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Статистический анализ включал однофакторный дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Для попарного сравнения групп применялся метод Данна (пост-хок тест Давсса – Стила – Кричлоу – Флигнера). Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$. Сравнение номинальных переменных между группами выполнялось с использованием критерия хи-квадрат Пирсона на основе таблиц сопряженности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании показателей гемостаза у пациентов с COVID-19 (табл. 2) выявлены значительные изменения ключевых показателей системы гемостаза по сравнению с контрольной группой. Так, общее количество фибриногена было повышено во всех группах пациентов, достигая максимума при состояниях гиперкоагуляции (в 2,2 раза выше, чем в группе контроля, $p < 0,001$). Параллельно с этим, наблюдалось увеличение концентрации tPA, особенно при гиперкоагуляции (в 4,3 раза, $p < 0,001$), что отражает с одной стороны механизмы саногенеза – активацию фибринолиза, с другой – развившуюся эндотелиальную дисфункцию. Однако, резкое увеличение при гиперкоагуляции уровня PAI-1 (в 10 раз, $p < 0,001$), указывает на подавление фибринолитической системы.

При этом, наиболее выраженный рост D-димера – до 15 раз от нормы в группе с выраженной гиперкоагуляцией ($p < 0,001$), подтверждает массивное образование и лизис сгустков в этой группе больных. TF (инициатор свертывания) был повышен во всех группах, максимально (в 3,4 раза) – при гипокоагуляции ($p < 0,001$), что отображает процесс коагулопатии потребления, когда скорость потребления факторов свертывания начинает превышать скорость их синтеза.

Анализ маркеров деградации внеклеточного матрикса и активности нейтрофилов у пациентов в критическом состоянии с COVID-19 выявил диссоциированные изменения (табл. 3).

Уровень ММП-2 был единственным показателем, уровень которого оказался ниже данных группы контроля во всех группах пациентов с COVID-19 (снижение

в 4–9,5 раз). Однако межгрупповой анализ показал, что концентрация ММП-2 прогрессивно нарастала от состояния нормокоагуляции к гипокоагуляции, достигая в последней максимальных значений (в 8 раз выше, чем при нормокоагуляции). ММП-9, напротив, была повышена во всех группах (от 2,1 до 6 раз) по сравнению с показателями группы контроля, достигая максимума в группе нормокоагуляции. Значения МРО также были выше у всех больных COVID-19 по сравнению с группой контроля, демонстрируя пиковые значения в группе нормокоагуляции (в 22 раза выше контроля), что указывает на максимальную активацию полиморфноядерных лейкоцитов у данной группы пациентов. Цистатин С превышал значения контрольной группы у всех обследуемых пациентов (в 17–31 раз), что отражает как нарастание активности ингибиторов протеаз, так и тяжелое поражение почек на фоне системного воспаления.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тяжелая форма COVID-19 ассоциирована со значительным дисбалансом в системе гемостаза, который создает предпосылки для формирования гиперкоагуляции, сочетающейся с дисфункцией фибринолитической системы. Наибольшая часть реакций организма человека на инфицирование вируса связанна

ТАБЛИЦА 2

ПОКАЗАТЕЛИ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ ME [Q1; Q3]

TABLE 2

PARAMETERS OF COAGULATION HEMOSTASIS IN COVID-19 PATIENTS AND CONTROLS (ME [Q1; Q3])

Показатели	Группа 1 Выраженная гиперкоагуляция (*n*=24)	Группа 2 Гиперкоагуляция (*n*=17)	Группа 3 Нормокоагуляция (Tlag<1,5; *n*=18)	Группа 4 Гипокоагуляция (Tlag >1,5; *n*=21)	Контроль (*n*=23)	Критерий Краскела-Уоллиса
Фибриноген по Клаусу, гр/л	4,38 [3,59; 5,29]	4,03 [3,53; 4,31]	2,83 [2,37; 3,16] **p_1<0,001** **p_2<0,001**	3,73 [3,47;3,92] **p_3<0,001**	1,95 [1,71;2,38] **p_1<0,001** **p_2<0,001** **p_3=0,002** **p_4<0,001**	H=67,2 *p*<0,001
tPA, пг/мл	5420 [2393 ;15578]	4946 [4034; 7582]	2788 [1401; 3683] **p_1=0,010** **p_2=0,022**	5484 [2672; 7609] **p_3=0,053**	1284 [1146; 1425] **p_1<0,001** **p_2<0,001** **p_3=0,035** **p_4<0,001**	H=35,0 *p*<0,001
PAI-1, нг/мл	399 [170; 699]	375 [316; 535]	144 [114; 216] **p_1=0,028** **p_2<0,001**	159 [60; 453]	40 [17; 62] **p_1<0,001** **p_2<0,001** **p_3<0,001** **p_4<0,001**	H=50,4 *p*<0,000
PAI-1, пг/мл	398902 [170547; 699352]	375098 [316038; 534627]	143755 [113936; 216140] p_1=0,028 p_2<0,001	159420 [59997; 452674]	39508 [17028; 62195] **p_1<0,001** **p_2<0,001** **p_3<0,001** **p_4<0,001**	H=50,4 *p*<0,000
D-димер, пг/мл	6729 [4187; 14108]	4939 [4455; 5610] **p_1=0,045**	3056 [2551; 3799] **p_1<0,001** **p_2=0,049**	4432 [3335; 6747] **p_1=0,045** **p_3=0,049**	445 [383; 505] **p_1<0,001** **p_1<0,001** **p_3<0,001** **p_4<0,001**	H=59,5 *p*<0,001
TF, пг/мл	149 [110; 176]	221 [130; 281] **p_1=0,004**	219 [185; 294] **p_1=0,004**	263 [245; 296] **p_1<0,001**	76,8 [65,1; 85,8] **p_1<0,001** **p_2<0,001** **p_3<0,001** **p_4<0,001**	H=64,7 *p*<0,001

Примечания: в таблице указаны значения $p \le 0,05$; p_1 – значимые статистические различия при сравнении с первой группой; p_2 – значимые статистические различия при сравнении со второй группой; p_3 – значимые статистические различия при сравнении с третьей группой; p_4 – значимые статистические различия при сравнении с четвертой группой.

с развитием геморрагических лихорадок, но известно лишь несколько вирусов, вызывающих ответную реакцию в виде тромбоза. Так, реакция на инфицирование цитомегаловирусом связана с тромбообразованием, а на заражение ветряной оспой – как с тромбозом, так и с кровотечением [4]. Однако риск тромбоэмболии, связанный с респираторными вирусными заболеваниями, в популяции человека минимален.

Согласно результатам метаанализа, проведенного Jiménez D. et al (2021), среди пациентов с COVID-19 была выявлена значительная распространенность венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), достигающая 17,0 % от общего числа обследованных пациентов. При детальном анализе структуры тромботических осложнений установлено, что тромбоз глубоких вен (ТГВ) диагностировался у 12,1 % пациентов, тогда как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) наблюдалась в 7,1 % случаев [18] Полученные данные убедительно свидетельствуют о выраженной прокоагулянтной активности системы гемостаза как о фундаментальном патогенетическом механизме COVID-19, что подчеркивает необходимость тщательного мониторинга гемостатических нарушений у данной категории больных.

На фоне применения антикоагулянтной терапии мы выявили повышение уровня D-димера от 7 до 15 раз, гиперфибриногенемию. Учитывая, что D-димер является продуктом деградации фибрина, стабилизированного XIIIa, его высокий уровень свидетельствует о внутрисосудистом образовании фибрина, локальном или распространенном.

Воспаление представляет собой гомеостатическую физиологическую реакцию, направленную на элиминацию патогенных агентов, нейтрализацию продуктов тканевого метаболизма и удаление клеточного детрита с целью последующего восстановления тканевой архитектоники и физиологической функции посредством процессов деградации и репарации [19]. Значительную роль в развитии воспаления играют реакции врожденного звена иммунной системы.

Матриксная металлопротеиназа-2 и матриксная металлопротеиназа-9 участвуют в схожих видах протеолитической активности, расщепляя денатурированные коллагены, желатины и различные молекулы внеклеточного матрикса, такие как коллагены IV, V и XI типов, эластин, ламинин, витронектин и аггрекан [*20*].

ММР-2 в основном вырабатывается макрофагами и эндотелиальными клетками, а ММР-9 – нейтрофилами и эозинофилами [21]. Высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β, TNF-α и TGF-β, способствует экспрессии ММР [22]. Хотя есть данные, что уровень ММП-2 не индуцируется цитокинами и факторами роста [23].

ТАБЛИЦА 3

ПОКАЗАТЕЛИ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КАРТИНЫ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА, ME [Q1; Q3]

TABLE 3

LEVELS OF SELECTED BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES (ME [Q1; Q3]) DEPENDING ON THE COAGULATION HEMOSTASIS PROFILE

Показатели	Группа 1 Выраженная гиперкоагуляция (*n*=24)	Группа 2 Гиперкоагуляция (*n*=17)	Группа 3 Нормокоагуляция (Tlag<1,5; *n*=18)	Группа 4 Гипокоагуляция (Tlag >1,5; (*n*=21)	Контроль (n=23)	Критерий Крускал-Уоллиса
ММР-2, нг/мл	7,96 [5,88; 10,4]	12,4 [9,32; 17,9]	4,81 [3,94; 5,33] **p_1=0,012** **p_2<0,001**	37,3 [10,3; 52,2] **p_1=0,001** **p_2=0,048** **p_3<0,001**	45,7 [36,1; 54,1] **p_1<0,001** **p_2<0,001** **p_3<0,001**	H=67,0 *p*<0,001
ММР-9, нг/мл	318 [273; 613]	141 [50,4; 203] **p_1=0,002**	380 [217; 636] **p_2=0,012**	198 [141; 245] **p_1<0,001** **p_3=0,027**	66,5 [46, 4;84] **p_1<0,001** **p_3<0,001** **p_4<0,001**	H=55,3 *p*<0,001
MPO, пг/мл	479 [216; 758]	176 [118; 233] **p_1=0,012**	817 [727; 1344] **p_1=0,053** **p_2<0,001**	295 [156; 440] **p_3<0,001**	37,0 [25; 50] **p_1<0,001** **p_2<0,001** **p_3<0,001** **p_4<0,001**	H=61,0 *p*<0,001
Cystatin C, пг/мл	363 [258; 429]	211 [154; 225] **p_1<0,001**	376 [249; 721] **p_2=0,005**	242 [165; 396]	12,1 [10,0; 13,0] **p_1<0,001** **p_2<0,001** **p_3<0,001** **p_4<0,001**	H=61,1 *p*<0,001

Примечания: в таблице указаны значения $p \le 0,05$; p_1 – значимые статистические различия при сравнении с первой группой; p_2 – значимые статистические различия при сравнении со второй группой; p_3 – значимые статистические различия при сравнении с третьей группой; p_4 – значимые статистические различия при сравнении с четвертой группой.

MMP-2 обладает уникальным механизмом активации, включающим концентрационно-зависимый автолиз (усиливаемый гепарином) и окисление свободными радикалами [24]. Важно, что активация может происходить внутриклеточно. В условиях патологической гипоксии, приводящей к нарушению энергетического обмена и усилению перекисного окисления липидов, это вызывает внутриклеточный переход MMP-2 в активное состояние. Результатом становится протеолитическое повреждение клетки, что, в частности, ведет к развитию эндотелиальной дисфункции. Этот механизм потенциально объясняет парадоксальное снижение внеклеточного уровня MMP-2 при одновременном усилении его деструктивной роли в патогенезе.

Матриксные металлопротеиназы играют комплексную и многогранную роль в патогенезе коагулопатии, ассоциированной с критическими состояниями, такими как сепсис или тяжелое течение COVID-19.

Матриксные металлопротеиназы (MMP) выступают ключевыми модуляторами в патогенезе формирующегося единого процесса тромбовоспаления (thromboinflammation), интегрируя прямые и опосредованные взаимодействия между системами протеолиза, гемостаза и воспаления.

В рамках формирующегося патофизиологического континуума «тромбовоспаления» матриксные металлопротеиназы (MMP) выступают в роли ключевых модуляторов, интегрирующих и опосредующих прямые и непрямые взаимодействия между системами протеолиза, гемостаза и воспаления.

К их центральным механизмам действия относятся прямое протеолитическое расщепление ключевых факторов коагуляционного каскада и их ингибиторов, что ведет к нарушению баланса системы гемостаза [25]; модуляция функции тромбоцитов посредством активации их поверхностных рецепторов и усиления агрегационного потенциала [26]; а также усиление системного воспалительного ответа. Последнее, в свою очередь, приводит к подавлению физиологических антикоагулянтных путей (таких как система протеина С и антитромбина) и индукции экспрессии тканевого фактора на моноцитах и эндотелиальных клетках. Susanna Monaco et al (2007), изучая протеолитическую активность матриксной металлопротеиназой-2 при температуре 37°C показали, что бычий фибриноген после его инкубации с желатиназой А становится неспособным формировать фибриновые сгустки [27].

Кроме этого, MMP (особенно MMP-2, -3, -9), расщепляя белки базальной мембраны сосудов и межклеточные соединения, индуцируют ремоделирование сосудистой стенки, развитие дисфункции эндотелия и активации классических и альтернативных путей свертывания крови [28]. Таким образом, MMP являются не только участниками, но и драйверами порочного круга, в котором протеолитическое повреждение, гиперкоагуляция и воспаление взаимно усиливают друг друга.

В ходе исследования было выявлено разнонаправленное изменение уровней матриксных металлопротеиназ: наблюдалось повышение концентрации MMP-9 при одновременном снижении содержания MMP-2. Полученный дисбаланс, в частности, значительное увеличение активности MMP-9, может свидетельствовать о глубоком повреждении эндотелия альвеолокапиллярной мембраны и системного сосудистого русла. Этот процесс, вероятно, приводит к повышенной экспрессии тканевого фактора и является одним из ключевых механизмов, усугубляющих течение тромботической коагулопатии у исследованной группы пациентов.

Снижение концентрации MMP-2 в системном кровотоке может являться результатом нескольких патофизиологических механизмов: образования неактивных комплексов с циркулирующими тканевыми ингибиторами металлопротеиназ, потребления фермента в процессе его активации или связывания с компонентами внеклеточного матрикса и другими белками плазмы, а также истощения синтетической функции клеток-продуцентов.

Еще один фермент врожденного звена иммунной системы, влияющий как на течение воспаления и активность гемостаза, так и на формирование дисфункции эндотелия – миелопероксидаза (MPO). Ее основная роль — это участие в образовании активных форм кислорода, таких как хлорноватистая кислота (HOCl), супероксид ($O_2^{\bullet-}$) и перекись водорода (H_2O_2) [29], необходимых для борьбы с патогеном. При этом, эти соединения окисляют и повреждают липиды мембран, белки (коллаген, фибронектин) и ингибиторы протеаз на поверхности эндотелия, способствуя развитию дисфункции эндотелия и прямой активации тромбоцитов и внутреннего пути свертывания крови. Также MPO-опосредованное окисление избирательно нарушает работу основных физиологических систем, ограничивающих тромбообразование [30]. Кроме этого, МПО способна усиливать прокоагулянтный потенциал организма. Так, Н.А. Баринов и соавт. в 2022 году показали, что MPO, взаимодействуя с внешними глобулярными областями молекул фибриногена, способствует разворачиванию фибриногена из его естественной тринодулярной в фибриллярную структуру [31], даже при низких концентрациях фибриногена (<0,1 мг/мл).

Мы зафиксировали максимальное содержание MPO в группе с нормокоагуляцией. На наш взгляд, это не противоречие, а ключ к пониманию того, что массивная активация нейтрофилов и окислительный стресс предшествуют и инициируют фазу выраженной гиперкоагуляции.

С активностью MMP и MPO напрямую связан цистатин С. Его первичная и наиболее изученная роль – быть точным индикатором скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Его повышение (в нашем исследовании в 17–31 раз) однозначно свидетельствует о тяжелом остром повреждении почек (ОПП), при котором происходит накопление уремических токсинов, повреждающих эндотелий, снижение клиренса прокоагулянтных факторов и активаторов и тромбоцитопатия. Однако цистатин С — это не просто маркер,

но и важный физиологический ингибитор цистеиновых протеиназ, к которым относятся катепсины (S, B, L, K), калликреины и др. Нарушение баланса между цистатином С и протеазами вносит вклад в дисрегуляцию воспалительного процесса и иммунного ответа, способствует повреждению стенки сосудов, оголению коллагена и активации фактора Хагемана. Кроме этого, цистатин С может модулировать активность нейтрофильных протеаз, участвующих в формировании нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), которые являются мощным прокоагулянтным стимулом.

В контексте наших данных, где уровень цистатина С был максимально повышен в группах с гипер- и гипокоагуляцией, его роль в патогенезе коагулопатии можно объяснить следующим образом. Цистатин С, отражая совокупную тяжесть полиорганного повреждения (прежде всего почечного) и системного воспаления, являющихся общей почвой для развития коагулопатии, опосредованно влияет на формирование коагулопатии. Его повышение указывает на тяжелое повреждение эндотелия сосудов, проявляющихся повышенной экспрессией тканевого фактора. И наконец, цистатин С соединяет в единую патогенетическую сеть почечную дисфункцию, неконтролируемый протеолиз, воспаление и эндотелиальную несостоятельность, которые в совокупности приводят к разбалансировке системы гемостаза.

Таким образом, тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с развитием гетерогенных фенотипов коагулопатии. Данные фенотипы представляют собой динамическое изменение состояния системы гемостаза, начинающиеся с фазы выраженной гиперкоагуляции и прогрессирующей до стадии истощения коагуляционного потенциала с признаками гипокоагуляции. Патогенетическую основу для формирования указанных нарушений создает активация врожденного иммунного ответа, инициирующая и поддерживающая порочный круг «тромбовоспаления», при котором системные тромботические процессы и воспалительная реакция взаимно потенцируют друг друга, определяя тип коагулопатии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Ж.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С. и др. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2021; 15(5): 499-514. [Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva JKh, Tretyakova MV, Shkoda AS, et al. Thrombotic storm, hemostasis disorders and thromboinflammation in COVID-19. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2021;15(5):499-514. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247

2. El-Zayat SR, Sibaii H, Mannaa FA. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. *Bull Natl Res Cent.* 2019; 43: 187. doi: 10.1186/s42269-019-0227-2

3. Cañas CA, Cañas F, Bautista-Vargas M, Bonilla-Abadía F. Role of Tissue Factor in the Pathogenesis of COVID-19 and the Possible Ways to Inhibit It. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021; 27: 10760296211003983. doi: 10.1177/10760296211003983

4. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020; 39: 2529–2543. doi: 10.1007/s10067-020-05275-1

5. Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation. *Blood Adv*. 2020; 4(12): 2850. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002197

6. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Platelets.* 2020; 31(5): 627-632. doi: 10.1080/09537104.2020.1762852

7. D Avila-Mesquita C, Couto AES, Campos LCB, Vasconcelos TF, Michelon-Barbosa J, Corsi CAC, et al. MMP-2 and MMP-9 levels in plasma are altered and associated with mortality in COVID-19 patients. *Biomed Pharmacother*. 2021; 142: 112067. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112067

8. Евтюгина Н.Г., Санникова С.С., Пешкова А.Д., Сафиуллина С.И., Андрианова И.А., Тарасова Г.Р. и др. Особенности нарушения системы свертывания крови у больных COVID-19. *Терапевтический архив.* 2021; 93(11): 1255–1263. [Evtugina NG, Sannikova SS, Peshkova AD, Safiullina SI, Andrianova IA, Tarasova GR, et al. Peculiarities of blood coagulation disorders in patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93(11): 1255–1263. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.11.201185

9. Mottaghi A, Alipour F, Alibeik N, Kabir A, Savaj S, Bozorgmehr R, et al. Serum cystatin C and inflammatory factors related to COVID-19 consequences. *BMC Infect Dis.* 2023; 23(1): 339. doi: 10.1186/s12879-023-08258-0

10. Borghi MO, Beltagy A, Garrafa E, Curreli D, Cecchini G, Bodio C, et al. Anti-phospholipid antibodies in COVID-19 are different from those detectable in the anti-phospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2020; 11: 584241. doi: 10.3389/fimmu.2020.584241

11. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(17): e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575

12. Misztal T, Golaszewska A, Tomasiak-Lozowska MM, Iwanicka M, Marcinczyk N, Leszczynska A, et al. The myeloperoxidase product, hypochlorous acid, reduces thrombus formation under flow and attenuates clot retraction and fibrinolysis in human blood. *Free Radic Biol Med.* 2019; 141: 426-437. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.003

13. Goud PT, Bai D, Abu-Soud HM. A multiple-hit hypothesis involving reactive oxygen species and myeloperoxidase explains clinical deterioration and fatality in COVID-19. *International Journal of Biological Sciences*. 2021; 17(1): 62-72. doi: 10.7150/ijbs.51811

14. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). – [Interim Methodological Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020). – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf [date of access: January 25, 2025].

15. Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибеко А.М., Купраш А.Д., Атауллаханов Ф.И. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018; 17(4): 114-126. [Balandina AN, Koltsova EM, Shibeko AM, Kuprash AD, Ataullakhanov FI. Thrombodynamics: a new approach to the diagnosis of hemostasis system disorders. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2018; 17(4): 114-126. (In Russ.)]. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126

16. Simundic AM, Bölenius K, Cadamuro J, Church S, Cornes MP, van Dongen-Lases EC, et al. Joint EFLM-COLABIOCLI Recommendation for venous blood sampling. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2018; 56(12): 2015-2038. doi: 10.1515/cclm-2018-0602

17. Tuktamyshov R, Zhdanov R. The method of in vivo evaluation of hemostasis: Spatial thrombodynamics. *Hematology*. 2015; 20(10): 584-6. doi: 10.1179/1607845415Y.0000000022

18. Jiménez D, García-Sanchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021; 159(3): 1182-1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005

19. Kumar R, Clermont G, Vodovotz Y, Chow CC. The dynamics of acute inflammation. *J Theor Biol.* 2004; 230: 145–155. doi: 10.1016/j.jtbi.2004.04.044

20. Тимошенко О.С., Гуреева Т.А., Кугаевская Е.В., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Соловьева Н.И. Желатиназы А и В и их эндогенные регуляторы в теле матки при плоскоклеточной карциноме шейки матки. *Архив патологии*. 2018;80(6):22-28. [Timoshenko OS, Gureeva TA, Kugaevskaya EV, Zavalishina LÉ, Andreeva YuYu, Solovyeva NI. Gelatinases A and B and their endogenous regulators in the corpus uteri in squamous cell cervical carcinoma. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2018; 80(6): 22-28. (In Russ.)]. doi: 10.17116/patol20188006122

21. Mukherjee A, Das B. The role of inflammatory mediators and matrix metalloproteinases (MMPs) in the progression of osteoarthritis. *Biomater Biosyst*. 2024; 13: 100090. doi: 10.1016/j.bbiosy.2024.100090

22. Su WY, Jaskot RH, Dreher KL. Particulate matter induction of pulmonary gelatinase A, gelatinase B, and tissue inhibitor of metalloproteinase expression. *Inhal Toxicol.* 2000; 12(2): 105-19. doi: 10.1080/08958378.2000.11463203

23. Laronha H, Caldeira J. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells.* 2020; 9(5): 1076. doi: 10.3390/cells9051076

24. Wolosowicz M, Prokopiuk S, Kaminski TW. The Complex Role of Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(24): 13691. doi: 10.3390/ijms252413691

25. Kollet O, Das A, Karamanos N, Auf dem Keller U, Sagi I. Redefining metalloproteases specificity through network proteolysis. *Trends Mol Med*. 2024; 30(2): 147-163. doi: 10.1016/j.molmed.2023.11.001

26. Peach CJ, Edgington-Mitchell LE, Bunnett NW, Schmidt BL. Protease-activated receptors in health and disease. *Physiol Rev*. 2023; 103(1): 717-785. doi: 10.1152/physrev.00044.2021

27. Monaco S, Gioia M, Rodriguez J, Fasciglione GF, Di Pierro D, Lupidi G, et al. Modulation of the proteolytic activity of matrix metalloproteinase-2 (gelatinase A) on fibrinogen. *Biochem J.* 2007; 402(3): 503-13. doi: 10.1042/BJ20061064

28. Изможерова Н.В., Попов А.А., Шамбатов М.А., Кожевникова А.К., Мелькова А.В. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии атеросклероза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(2): 117–126. [Izmozherova NV, Popov AA, Shambatov MA, Kozhevnikova AK, Melkova AV. The role of matrix metalloproteinases on the development of atherosclerosis. *Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal*. 2025; 69(2): 117–126. (In Russ.)]. doi: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.117-126

29. Frangie C, Daher J. Role of myeloperoxidase in inflammation and atherosclerosis (Review). *Biomed Rep*. 2022; 16(6): 53. doi: 10.3892/br.2022.1536

30. Hawkins CL, Davies MJ. Role of myeloperoxidase and oxidant formation in the extracellular environment in inflammation-induced tissue damage. *Free Radic Biol Med*. 2021; 172: 633-651. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.007

31. Barinov NA, Pavlova ER, Tolstova AP, Matveeva AG, Moskalets AP, Dubrovin EV, et al. Myeloperoxidase-induced fibrinogen unfolding and clotting. *Microscopy Research and Technique*. 2022; 85(7): 2537–2548. doi: 10.1002/jemt.241072548

Сведения об авторах

Гайдукова Тамара Владимировна – ассистент кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»; e-mail: cpn75@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2874-4111

Бурдиенко Татьяна Олеговна – специалист отдела практики, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»; e-mail: tatyana.mishkileeva@mail.ru, https://orcid.org/0009-0005-3982-4220

Фефелова Елена Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»; e-mail: fefelova.elena@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0724-0352
Терешков Павел Петрович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»; e-mail: tpp6915@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8601-3499
Лукьянов Сергей Анатольевич – кандидат медицинских наук, главный врач ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница»; e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7997-9116
Цыбиков Намжил Нанзатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»; e-mail: thybikov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0975-2351

Information about the authors
Tamara V. Gaidukova – assistant at the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy; e-mail: cpn75@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2874-4111
Tatyana O. Burdienko – specialist in the Practice Department, Chita State Medical Academy; e-mail: tatyana.mishkileeva@mail.ru, https://orcid.org/0009-0005-3982-4220
Elena V. Fefelova – Dc. Sc. (Med.), associate professor, professor of the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy; e-mail: fefelova.elena@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0724-0352
Pavel P. Tereshkov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Experimental and Clinical Biochemistry and Immunology, Chita State Medical Academy; e-mail: tpp6915@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8601-3499
Sergey A. Lukyanov – Cand. Sc. (Med.), Chief Physician of the Regional Clinical Infectious Diseases Hospital; e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7997-9116
Namzhil N. Tsybikov – Dc. 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

FATTY ACIDS COMPOSITION OF BLOOD LEUCOCYTES MITOCHONDRIAL MEMBRANES IN MILD AND MODERATE ASTHMA

Kondratyeva E.V.[1],
Kolesnikov S.I.[2],
Vitkina T.I.[1]

[1] Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment (Russkaya str., 73g, 690105 Vladivostok, Russian Federation)

[2] Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazev str. 16, 664003 Irkutsk, Russian Federation)

Corresponding author:
Elena V. Kondrateva,
e-mail:
elena.v.kondratyeva@yandex.ru

RESUME

Relevance. *Systemic inflammation in bronchial asthma (BA) is associated with functional changes in subcellular structures, including mitochondria. Therefore, the study of mitochondrial structures is important for understanding the pathophysiological mechanisms of BA formation and progression. The functional activity of mitochondria largely depends on the qualitative and quantitative composition of fatty acids (FAs) of the mitochondrial membrane.*

Objective. *Establishing the characteristics of the FA composition of the mitochondrial membranes of blood leukocytes in patients with mild and moderate severity of bronchial asthma.*

Materials and methods. *The study involved 244 patients with BA (131 with mild and 113 with moderate severity) and 60 conditionally healthy individuals. The leukocyte suspension was obtained by Ficoll–Verografin density gradient centrifugation. Mitochondria were isolated from leukocytes by the standard method of differential centrifugation in sucrose medium. Methyl esters of FA were analyzed employing a gas chromatograph. Statistical processing of the results was performed using the STATISTICA 10.0 software package. The critical significance level (p) for testing statistical hypotheses was assumed at $p < 0.05$.*

Results. *With mild BA (of controlled and partially controlled course of disease) and with moderate BA of controlled course of disease, a compensatory increase in the summary indicators of monounsaturated fatty acids (MUFAs) and n-6 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) occurs against the background of a decrease in the amount of saturated fatty acids (SFAs). With partially controlled BA of moderate severity, a breakdown in compensatory capabilities occurs, which is manifested in a decrease in the summary content of MUFAs and n-6 PUFAs. This may indicate both the development of pathological processes underlying BA and the activation of compensatory mechanisms at early stages of the disease.*

Conclusions. *Changes in the composition of fatty acids of mitochondrial membranes have been revealed in BA depending on the severity and level of disease control. Modification of the mitochondrial fatty acids composition may be an important criterion for assessing the progression of BA.*

Key words: *asthma, fatty acids, mitochondria, leukocytes, membranes*

Received: 24.09.2025
Accepted: 22.04.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Kondratyeva E.V., Kolesnikov S.I., Vitkina T.I. Fatty acids composition of blood leucocytes mitochondrial membranes in mild and moderate asthma. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 129-136. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.13

СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ МЕМБРАН МИТОХОНДРИЙ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Кондратьева Е.В.[1], Колесников С.И.[2], Виткина Т.И.[1]

[1] Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73 г. Россия)
[2] ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: **Кондратьева Елена Викторовна,** e-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. *Системное воспаление при бронхиальной астме (БА) ассоциировано с функциональными изменениями субклеточных структур, в том числе митохондрий. Поэтому исследование митохондриальных структур является важным для понимания патофизиологических механизмов формирования и прогрессирования БА. Функциональная активность митохондрий во многом зависит от качественного и количественного состава жирных кислот (ЖК) митохондриальной мембраны.*

Цель. *Установление особенностей состава жирных кислот мембран митохондрий лейкоцитов крови при БА легкой и средней степени тяжести.*

Материалы и методы. *В исследование включены 244 больных БА (131 с легкой и 113 со средней степенью тяжести) и 60 условно здоровых лиц. Лейкоцитарную взвесь получали методом центрифугирования на градиенте плотности фиколл-верографин. Митохондрии из лейкоцитов выделяли стандартным методом дифференциального центрифугирования в сахарозной среде. Метиловые эфиры ЖК анализировали на газовом хроматографе. Статистическая обработка результатов производилась в программе «STATISTICA 10.0». Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$.*

Результаты. *При легкой БА (контролируемого и частично контролируемого течения) и при средней БА контролируемого течения на фоне снижения суммы насыщенных ЖК происходит компенсаторное возрастание суммарных показателей моноеновых (МЖК) и n-6 полиненасыщенных ЖК (ПНЖК). При частично контролируемой БА средней степени тяжести наблюдается срыв компенсаторных возможностей, что проявляется в снижении суммарного содержания МЖК и n-6 ПНЖК. Это может свидетельствовать как о развитии патологических процессов, лежащих в основе БА, так и об активации компенсаторных механизмов.*

Заключение. *При бронхиальной астме установлены изменения состава жирных кислот мембран митохондрий в зависимости от степени тяжести и уровня контроля заболевания. Модификация состава жирных кислот митохондрий может являться важным критерием для оценки прогрессирования БА.*

Ключевые слова: *бронхиальная астма, жирные кислоты, митохондрии, лейкоциты, мембраны*

Статья поступила: 24.09.2025
Статья принята: 22.04.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Кондратьева Е.В., Колесников С.И., Виткина Т.И. Состав жирных кислот мембран митохондрий лейкоцитов крови при бронхиальной астме легкой и средней степени тяжести. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 129-136. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.13

INTRODUCTION

The pathogenesis of bronchial asthma (BA) includes the processes of changing the energy state of cells and lipid metabolism, the development of oxidative stress and systemic inflammation [1]. The systemic inflammatory response in BA is associated with the damage processes of biomolecules formed in the conditions of oxidative stress and functional changes in subcellular structures, including mitochondria [2-5].

Previously, we have found that with mild and moderate BA, mitochondrial membrane potential (MMP) of immunocompetent cells decreases markedly depending on the severity and level of disease control [6]. Decreased mitochondrial membrane potential in asthmatic patients may correlate with altered mitochondrial membrane structure. This may be influenced by changes in both the qualitative and quantitative composition of mitochondrial membrane fatty acids (FAs). FAs play a key role in oxidative processes in mitochondria, not only meeting the cell's energy needs but also maintaining mitochondrial membrane homeostasis. These processes ensure the normal functioning of cellular structures [7-9]. Modifying the concentration and proportions of FAs adapts the membrane's lipid composition, which is aimed at maintaining optimal conditions for cellular functioning. FAs imbalance in mitochondrial membranes can lead to a reduction in their ability to maintain an electrochemical gradient, which contributes to the disruption of oxidative phosphorylation and adenosine triphosphate (ATP) production [8, 10]. Therefore, the study of mitochondrial structures is important for understanding the pathophysiological mechanisms of BA formation and progression.

OBJECTIVE

The objective of the present study is to establish the characteristics of the FA composition of the mitochondrial membranes of leukocytes in patients with mild and moderate BA.

MATERIALS AND METHODS

The *in vitro* study involved peripheral blood samples taken from 304 individuals. Among them, 60 individuals formed the control group (individuals without BA (27 males, 33 females)), 131 individuals were with mild BA (57 – controlled (28 males, 29 females), 74 – partially controlled (34 males, 40 females)), and 113 – with moderate BA (55 – controlled (29 males, 26 females), 58 – partially controlled (27 males, 31 females)). Average age was 42.5 ± 4.4 years. All individuals had normal body weight (body mass index was within the range of 18.5–24.99).

The diagnosis of BA was made in accordance with the (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, and the International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10). The ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) test was used to determine the level of disease control. The ACQ scores ranged from 0.75 to 1.5 indicated partially controlled BA, while scores less than 0.75 indicated good control [11]. The study was conducted taking into account the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects, as amended in 2024, approved by the local Ethics Committee of the Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of the Physiology and Pathology of Breath – Institute of Medical Climatology and Rehabilitation (Protocol No. 9 dated November 24, 2021). Voluntary informed consent was obtained from each patient for the health examination. Exclusion criteria from the study included the presence of acute infectious diseases in patients, as well as chronic diseases of internal organs in the acute phase, chronic heart failure in the decompensation stage, and uncontrolled BA.

Blood samples were taken in the morning in the fasted state. Peripheral blood was sampled into test glasses with anticoagulant (EDTA). The leukocyte suspension was isolated by centrifugation on a Ficoll–Verografin gradient (density of 1.077 g/ml).

Mitochondria were isolated from leukocytes by the standard differential centrifugation method in sucrose medium. The sucrose isolation medium was prepared using 0.75 M sucrose, 5×10^{-5} M ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), 0.5 % bovine serum albumin, and 0.01 M phosphate buffer. A pure supernatant with mitochondrial membranes was obtained by 5-fold centrifugation at 14.000 rpm (Z383K cooled centrifuge, Hermle LaborTechnik, Germany). Up to the analysis, the samples were stored at a temperature of –80°C. Lipids were extracted from mitochondrial membranes according to the Bligh and Dyer method (1959) using a chloroform mixture consisting of methanol (1:2 vol/vol) [12].

Methyl esters of FAs were obtained by sequential treatment of lipids according to the Carreau and Duback method (1978) [13], and then purified by preparative thin-layer chromatography in benzene. The methyl esters of FAs were eluted with chloroform; the solvent was evaporated using a vacuum rotary evaporator (IKA RV 05, Germany). Methyl esters of FAs were dissolved in 0.2 ml of hexane and analyzed on a GC-2010 gas chromatograph (Shimadzu, Japan) equipped with a flame ionization detector with a SH-Rtx-5MS capillary column (L = 30 m; d = 0.25 mm) in the following mode: input at 250°C (without flow separation), 160°C (2 min) – (2°C/min) – 260°C (10 min); summary chromatography time was 62 min, helium was used as a carrier gas, gas velocity in the column was 0.6 ml/min. The compounds were identified by comparing their mass spectra with the mass spectra of the NIST20 database. The data was presented as a percentage of the summary content of FAs.

The calculations were carried out employing STATISTICA software package version 10. The results of nonparametric descriptive statistics were presented in the form of median (Me), lower and upper quartiles (Q25; Q75).

The results of parametric statistics were presented as the arithmetic mean and the standard deviation sigma (M±σ). The Kruskal – Wallis-test was used for intergroup analysis of quantitative indicators in 3 or more groups, followed by post-hoc comparison using the Conover – Inman-test. The significance level of the differences was assumed at $p < 0.05$.

RESULTS

As a result of the study, the composition of FAs of mitochondrial membranes in BA was established (Table). Mitochondrial membranes are characterized by the presence of saturated, monounsaturated, and polyunsaturated FAs with a carbon skeleton length ranging from 10 to 24 carbon atoms. FAs that did not exceed 0.03 % are not included in the table.

Analysis of the quantitative composition of the FAs of mitochondrial membranes has revealed a decrease in the main pool of saturated fatty acids (SFAs) in patients with BA. Thus, in comparison with the control group, with mild BA, the content of myristic acid (14:0) has decreased by 30 % ($p < 0.001$) and 37 % ($p < 0.001$), while with moderate BA, it was lower by 63 % ($p < 0.001$) and 80 % ($p < 0.001$) for controlled and partially controlled course of disease, respectively. A decrease in stearic acid content (18:0) was observed as well: a decrease of 30 %

TABLE

COMPOSITION OF FAS OF MITOCHONDRIAL MEMBRANES IN BA

Groups	Indicators, %					Kruskal-Wallis-test	Conover-Inman-test
	Control group (1) *n*=60	Mild BA		Moderate severity BA			
		Controlled (2) *n*=57	Partially controlled (3) *n*=74	Controlled (4) *n*=55	Partially controlled (5) *n*=58		
Saturated fatty acids (SFAs)							
Myristic acid (14:0)	0.3 (0.26; 0.35)	0.21 (0.18; 0.23)	0.19 (0.14; 0.22)	0.11 (0.07; 0.13)	0.06 (0.04; 0.07)	H=41.4 p<0.001	p_{1-2}<0.001 p_{1-3}<0.001 p_{1-4}<0.001 p_{1-5}<0.001 p_{2-4}<0.001 p_{3-5}<0.001
Palmitic acid (16:0)	38.8 (38.69; 38.87)	38.03 (37.96; 38.09)	38.25 (38.18; 38.29)	38.64 (38.59; 38.66)	36.12 (36.06; 36.15)	H=11.6 p=0.036	p_{1-2}=0.140 p_{1-3}=0.213 p_{1-4}=0.146 p_{1-5}<0.032 p_{2-4}=0.094 p_{3-5}=0.023
Stearic acid (18:0)	49.07 (48.98; 49.12)	34.26 (34;19; 34;29)	38.85 (37;78; 39.9)	42.45 (42.4; 42.51)	44.12 (43.07; 44.88)	H=43.5 p<0.001	p_{1-2}<0.001 p_{1-3}<0.001 p_{1-4}<0.001 p_{1-5}<0.001 p_{2-4}<0.001 p_{3-5}<0.001
Arachidic acid (20:0)	0.91 (0.86; 0.97)	0.89 (0.82; 0.91)	0.84 (0.78; 0.87)	0.81 (0.78; 0.82)	0.76 (0.71; 0.79)	H=28.7 p=0.007	p_{1-2}<0.001 p_{1-3}<0.001 p_{1-4}=0.018 p_{1-5}=0.030 p_{2-4}<0.001 p_{3-5}<0.001
Behenic acid (22:0)	1.8 (1.76; 1.83)	1.72 (1.69; 1.75)	1.04 (1; 1.08)	0.54 (0.49; 0.58)	0.45 (0.41; 0.5)	H=36.2 p<0.001	p_{1-2}=0.045 p_{1-3}<0.001 p_{1-4}<0.001 p_{1-5}<0.001 p_{2-4}<0.001 p_{3-5}<0.001
Monounsaturated fatty acids (MUFAs)							
Oleic acid (18:1n-9)	1.58 (1.52; 1.62)	3.16 (3.09; 3.2)	4.56 (4.48; 4.61)	0.55 (0.51; 0.59)	1.02 (0.98; 1.05)	H=39.7 p<0.001	p_{1-2}<0.001 p_{1-3}<0.001 p_{1-4}<0.001 p_{1-5}<0.001 p_{2-4}<0.001 p_{3-5}=0.004

TABLE (*continued*)

Erucic acid (22:1n-9)	2.06 (1.96; 2.12)	10.52 (10.44; 10.6)	2.21 (2.17; 2.26)	11.66 (11.57; 11.71)	0.68 (0.61; 0.72)	H=36.5 p<0.001	p_{1-2}<0.001 p_{1-3}=0.007 p_{1-4}<0.001 p_{1-5}<0.001 p_{2-4}<0.001 p_{3-5}<0.001
Polyunsaturated fatty acids (PUFAs)							
Linoleic acid (18:2n-6)	1.06 (1.01; 1.12)	1.79 (1.69; 1.85)	7.27 (7.16; 7.34)	3.88 (3.82; 3.96)	0.47 (0.42; 0.49)	H=41.0 p<0.001	p_{1-2}<0.001 p_{1-3}<0.001 p_{1-4}<0.001 p_{1-5}=0.003 p_{2-4}<0.001 p_{3-5}<0.001
Eicosadienoic acid (20:2n-6)	0.11 (0.07; 0.17)	0.38 (0.3; 0.41)	0.16 (0.12; 0.19)	0.16 (0.14; 0.2)	0.04 (0.03; 0.06)	H=9.2 p=0.032	p_{1-2}<0.001 p_{1-3}=0.081 p_{1-4}=0.075 p_{1-5}=0.049 p_{2-4}=0.044 p_{3-5}=0.003
Arachidonic acid (20:4n-6)	0.91 (0.7; 0.95)	0.18 (0.17; 0.22)	0.17 (1.09; 0.18)	0.81 (0.75; 0.82)	0.71 (0.64; 0.77)	H=17.9 p=0.004	p_{1-2}<0.001 p_{1-3}<0.001 p_{1-4}=0.062 p_{1-5}=0.059 p_{2-4}<0.001 p_{3-5}<0.001
Summary FAs indicators							
Summary SFAs	90.88 (90.55; 91.14)	75.78 (75.52; 76.03)	79.51 (78.21; 80.71)	82.55 (82.33; 82.7)	81.51 (80.29; 82.39)	H=46.2 p<0.001	p_{1-2}<0.001 p_{1-3}<0.001 p_{1-4}<0.001 p_{1-5}<0.001 p_{2-4}<0.001 p_{3-5}<0.001
Summary MUFAs	3.64 (3.48; 3.74)	13.68 (13.53; 13.8)	6.77 (6.65; 6.87)	12.21 (12.08; 12.3)	1.7 (1.59; 1.77)	H=49.9 p<0.001	p_{1-2}<0.001 p_{1-3}<0.001 p_{1-4}<0.001 p_{1-5}<0.001 p_{2-4}<0.001 p_{3-5}<0.001
Summary PUFAs	2.08 (1.78; 2.24)	2.35 (2.16; 2.48)	7.6 (7.32; 7.71)	4.85 (4.71; 4.98)	1.22 (1.09; 1.32)	H=51.4 p<0.001	p_{1-2}<0.001 p_{1-3}<0.001 p_{1-4}<0.001 p_{1-5}<0.001 p_{2-4}<0.001 p_{3-5}<0.001
18:1n9/18:0, r.u.	0.03 (0.03; 0.04)	0.09 (0.08; 0.1)	0.12 (0.11; 0.13)	0.01 (0.01; 0.02)	0.02 (0.01; 0.03)	H=48.6 p<0.001	p_{1-2}<0.001 p_{1-3}<0.001 p_{1-4}<0.001 p_{1-5}<0.001 p_{2-4}<0.001 p_{3-5}<0.001

(p < 0.001) and 21 % (p < 0.001) was noted in mild BA, 14 % (p < 0.001) and 10 % (p < 0.001) in moderate BA in the controlled and partially controlled groups, respectively. The content of arachidic acid (20:0) has decreased by 2 % (p < 0.001) and 8 % (p < 0.001) with mild severity BA, by 11 % (p = 0.018) and 17 % (p = 0.030) with moderate severity respectively in controlled and partially controlled BA, respectively. A decrease in the level of behenic acid (22:0) by 4 % (p = 0.045) and by 42 % (p < 0.001) was observed in mild BA, while by 70 % (p < 0.001) and 75 % (p < 0.001) in moderate BA for controlled and partially controlled course of disease, respectively.

Against the background of a decrease in the proportion of SFAs, multidirectional changes in the relative content of monounsaturated fatty acids (MUFAs) in BA were revealed relative to the control group. The level of oleic acid (18:1n-9) has increased twice (p < 0.001) and 2.9-fold (p < 0.001) in mild BA and partially controlled BA, while in moderate BA it has decreased by 65 % (p < 0.001) and 35 % (p = 0.004) in controlled and partially controlled

BA, respectively. The relative content of erucic acid (22:1n-9) in the controlled course of disease increased 5.1-fold ($p < 0.001$) in mild BA, 5.7-fold ($p < 0.001$) – in moderate BA, and by 7 % ($p = 0.007$) – in partially controlled mild BA. At the same time, a decrease in the content of erucic acid (22:1n-9) by 67 % ($p < 0.001$) was observed in partially controlled BA of moderate severity.

A certain features in changing the content of linoleic acid (18:2n-6) should be noted in the pool of PUFAs. This change is characterized by an increase in the relative content of linoleic acid (18:2n-6) 1.7-fold ($p < 0.001$) and 6.9-fold ($p < 0.001$) in mild BA of controlled and partially controlled course of disease, respectively. In controlled moderate severity of BA, it has increased 3.7-fold ($p < 0.001$). However, with partially controlled BA of moderate severity, the proportion of linoleic acid (18:2n-6) has decreased 2.3-fold ($p = 0.003$) relative to the control.

The relative content of arachidonic acid (20:4n-6) has decreased by 80 % ($p < 0.001$) and 81 % ($p < 0.001$) in patients with mild BA with controlled and partially controlled course of disease, respectively. In patients with moderate BA, its content had no statistically significant differences comparing to the control group.

The assessment of the summary indicators of the FAs of mitochondrial membranes allowed establishing patterns of imbalance of these parameters in mild and moderate BA. Against the background of a decrease in the summary pool of SFAs, an increase by 13 % ($p < 0.001$) in the pool of summary indicators of n-6 PUFAs (summary PUFAs) has been revealed in mild severity-controlled BA, 3.7-fold ($p < 0.001$) – in mild severity partially controlled BA, and 2.3-fold ($p < 0.001$) – in moderate severity-controlled BA. In moderate severity partially controlled BA, the summary PUFA indicator has decreased by 41 % ($p < 0.001$).

A similar trend was observed in relation to the summary indicators of the MUFAs (summary MUFAs). Thus, in controlled and partially controlled mild BA, and in moderate severity-controlled BA, this parameter has increased by 13 % ($p < 0.001$), 265 % ($p < 0.001$), and 133 % ($p < 0.001$), respectively. With a partially controlled BA of moderate severity, the summary MUFAs has decreased by 41 % ($p < 0.001$).

DISCUSSION

The data obtained in the study indicate a modification of the FAs composition of mitochondrial membranes in patients with BA. However, the severity and tendency of these changes have certain specifics in the studied groups.

A pronounced deficiency of SFAs became common feature for all groups of patients with BA compared with the control group. (14:0, 16:0, 18:0, 20:0, 22:0). It is known that mitochondria obtain energy used preferably for oxidation of short-, medium-, and long-chain SFAs. In case of energy deficiency, mitochondria switch to use glucose as a substrate for β-oxidation [14-16]. A reduction in the concentration of saturated fatty acids in mitochondrial membranes can serve as an indicator of energy deficiency at the cellular level. A deficiency of SFAs leads to dysfunction of oxidative phosphorylation, which, in turn, initiates lipid peroxidation and phospholipolysis. These processes cause structural damage to mitochondrial membranes and can trigger apoptotic pathways that lead to cell death [8, 14, 17, 18].

Accumulation of monoenic acids in mitochondria, manifested by an increase in the proportion of oleic (18:1n-9) FA in mild BA, as well as erucic (22:1n-9) FA in mild BA and controlled BA of moderate severity, can be considered as a compensatory response. Another indicator of compensatory processes can be the production of n-6 PUFA, in particular, linoleic acid (18:2n-6) in mild BA and controlled BA of moderate severity.

However, with moderate BA, compensatory capabilities are likely being disrupted, which is manifested by a decrease in the content of oleic (18:1n-9) FA in moderate BA, as well as a decrease in the amount of erucic (22:1n-9) and linoleic (18:2n-6) FAs in patients with moderate BA with a partially controlled course of disease.

The PUFAs are precursors of the synthesis of oxylipins and specialized pro-resolving mediators, which are involved in the regulation of inflammatory responses [2, 19-22]. A significant decrease in the content of arachidonic acid in mild BA may indicate a reduction in the progression of the inflammatory process at these stages. It is known that arachidonic acid (20:4n-6) is a substrate for the synthesis of pro-inflammatory and bronchoconstrictor oxylipins (thromboxanes and leukotrienes), and increase in its content in membranes may be unfavorable prognosis of an increased pro-inflammatory response [23, 24].

The change in the ratio of FAs may be due to a change in their metabolism in the human body, carried out through the desaturation and elongation mechanisms. These processes are regulated by certain enzyme systems, whose activity can be assessed by FA metabolic transformation indicators. This concerns, in particular, desaturases involved in the biosynthesis of FAs. The ratio of FAs 18:1n9/18:0 reflects the activity of the Δ9 enzyme of desaturase [25]. With mild BA, this indicator has increased 2.9-fold ($p < 0.001$) and 3.6-fold ($p < 0.001$) in the controlled and partially controlled groups of patients, respectively. However, with moderate BA, the ratio of 18:1n9/18:0 has decreased by 60 % ($p < 0.001$) and by 28 % ($p < 0.001$) for controlled and partially controlled course of disease, respectively.

The obtained outcomes may indicate the activation of compensatory mechanisms in patients with mild BA and the depletion of these mechanisms in case of moderate BA.

CONCLUSIONS

The conducted study has shown that BA causes changes in the composition of FAs in the mitochondrial membrane. Against the background of a decrease in the amount of SFAs, the summary indicators of MUFAs

and n-6 PUFAs in mild BA of both controlled and partially controlled course of disease, as well as in controlled BA of moderate severity increase as a compensatory response. With partially controlled BA of moderate severity, compensatory capabilities are disrupted, which is manifested in a decrease in the total content of MUFAs and n6 PUFAs. This may indicate both the development of pathological processes underlying BA and the activation of compensatory mechanisms. Modification of the composition of mitochondrial FAs may become an important criterion for assessing the progression of BA.

Финансирование

Министерство науки и образования Российской Федерации, госзадание «Патогенетические механизмы заболеваний респираторной системы и коморбидных состояний» (№ госрегистрации 124040100032-3).

Conflicts of interest

Authors of this article declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Farraia M, Cavaleiro Rufo J, Paciência I, Castro Mendes F, Delgado L, Laerte Boechat J, et al. Metabolic interactions in asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019; 51(5): 196-205. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.101

2. Zhu Z, Camargo CA Jr, Hasegawa K. Metabolomics in the prevention and management of asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2019; 13(12): 1135-1138. doi: 10.1080/17476348.2019.1674650

3. Novgorodtseva TP, Denisenko YK, Kytikova OY, et al. *Regulatory mechanisms of systemic inflammation in respiratoryю pathology: monograph*. Vladivostok; Publishing House of the Far Eastern Federal University. 2021: 278 p. (In Russ.). [Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Кытикова О.Ю. и др. *Регуляторные механизмы системного воспаления при респираторной патологии: монография*. Владивосток; Изд-во Дальневосточного федерального университета. 2021: 278.].

4. Zhou WC, Qu J, Xie SY, Sun Y, Yao HW. Mitochondrial Dysfunction in Chronic Respiratory Diseases: Implications for the Pathogenesis and Potential Therapeutics. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021: 5188306. doi: 10.1155/2021/5188306

5. Brasier AR, Jarjour NN. Precision Approaches to Heterogeneity in Asthma. Advances in Experimental Medicine and Biology. *Springer*. 2022: 416 p.

6. Kondratyeva EV, Vitkina TI. $CD4^+$ cells mitochondrial membrane potential in mild and moderate asthma. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2025; 1: 130-143. doi: 10.12731/2658-6649-2025-17-1-1110

7. Denisenko YK, Vitkina TI, Novgorodtseva TP, Kondrateva EV, Zhukova NV, Borshchev PV. Fatty acid spectrum of mitochondrial thrombocytes membranes in patients with chronic non-obstructive bronchitis. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2013; 50: 34-38. (In Russ.). [Денисенко Ю.К., Виткина Т.И., Новгородцева Т.П., Кондратьева Е.В., Жукова Н.В., Борщев П.В. Спектр жирных кислот мембран митохондрий тромбоцитов больных хроническим необструктивным бронхитом. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2013; 50: 34-38.]

8. Lobanova EG, Kondrateva EV, Mineeva EE, Karaman YK. The membrane potential of mitochondria of thrombocytes in patients with chronic obstructive disease of lungs. *Clinical laboratory diagnostics*. 2014; 59(6): 13-16. (In Russ.). [Лобанова Е.Г., Кондратьева Е.В., Минеева Е.Е., Караман Ю.К. Мембранный потенциал митохондрий тромбоцитов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59(6): 13-16.].

9. Denisenko YK, Novgorodtseva TP, Vitkina TI, Antonyuk MV, Bocharova NV. The fatty acid composition of the mitochondrial membranes of platelets in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Medicine*. 2018; 96(4): 343-347. (In Russ.). [Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Виткина Т.И., Антонюк М.В., Бочарова Н.В. Состав жирных кислот мембран митохондрий тромбоцитов при хронических заболеваниях органов дыхания. *Клиническая медицина*. 2018; 96(4): 343-347.]. doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-4-343-347

10. Lutsenko MT, Nadtochy EV. Morphofunctional characteristic of bronchus mucosa at bronchial asthma against hypoxia. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2008; 28: 38-43. (In Russ.). [Луценко М.Т., Надточий Е.В. Морфофункциональная характеристика слизистой бронхов при бронхиальной астме на фоне гипоксии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2008; 28: 38-43.].

11. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2025: 272 p. URL: https://ginasthma.org/ [date of access: 22.09.2025]

12. Bligh EG, Dyer WJ. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Physiol*. 1959; 37(8): 911-917. doi: 10.1139/o59-099

13. Carreau JP, Duback JP. Adaption of macro-scale method to the macro-scale for fatty acid metal transesterification of biological lipid extracts. *J. Chromatogr*. 1978; 151: 384-390.

14. Novgorodtseva TP, Karaman YK, Antonyuk MV, Knyshova VV, Zhukova NV. Relationship of modification of fatty acid formation with systemic inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2013; 49: 16-23. (In Russ.) [Новгородцева Т.П., Караман Ю.К., Антонюк М.В. Кнышова В.В., Жукова Н.В. Взаимосвязь модификации состава жирных кислот с формированием системного воспаления при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2013; 49: 16-23.]

15. Talari NK, Mattam U, Meher NK, Paripati AK, Mahadev K, Krishnamoorthy T, et al. Lipid-droplet associated mitochondria promote fatty-acid oxidation through a distinct bioenergetic pattern in male Wistar rats. *Nat Commun*. 2023; 14(1): 766. doi: 10.1038/s41467-023-36432-0

16. Enkler L, Szentgyorgyi V, Pennauer M, Prescianotto-Baschong C, Riezman I, Wiesyk A, et al. Arf1 coordinates

fatty acid metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Cell Biol*. 2023; 25(8): 1157-1172. doi: 10.1038/s41556-023-01180-2

17. Titov VN. The function of mitochondrion, carnitine, coenzyme-A, fat acids, glucose, the Randle cycle and insulin: a lecture. *Clinical laboratory diagnostics*. 2012; 2: 32-42. (In Russ.). [Титов В.Н. Функция митохондрий, карнитин, коэнзим-А, жирные кислоты, глюкоза, цикл Рендла и инсулин (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 2: 32-42.]

18. Wedan RJ, Longenecker JZ, Nowinski SM. Mitochondrial fatty acid synthesis is an emergent central regulator of mammalian oxidative metabolism. *Cell Metab*. 2024; 36(1): 36-47. doi: 10.1016/j.cmet.2023.11.017

19. Das UN. Bioactive Lipids in Age-Related Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1260: 33-83. doi: 10.1007/978-3-030-42667-5_3

20. Margina D, Ungurianu A, Purdel C, Niţulescu GM, Tsoukalas D, Sarandi E, et al. Analysis of the intricate effects of polyunsaturated fatty acids and polyphenols on inflammatory pathways in health and disease. *Food Chem Toxicol*. 2020; 143: 111558. doi: 10.1016/j.fct.2020.111558

21. Kytikova OY, Novgorodtseva TP, Denisenko YK, Antonyuk MV, Gvozdenko TA. Medium and long chain free fatty acid receptors in the pathophysiology of respiratory diseases. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2021; 80: 115-128. (In Russ.). [Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Рецепторы свободных жирных кислот со средней и длинной цепью в патофизиологии заболеваний органов дыхания. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2021; 80: 115-128.]. doi: 10.36604/1998-5029-2021-80-115-128

22. Fisk HL, Childs CE, Miles EA, Ayres R, Noakes PS, Paras-Chavez C, et al. Dysregulation of endocannabinoid concentrations in human subcutaneous adipose tissue in obesity and modulation by omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Clin Sci (Lond)*. 2021; 135(1): 185-200. doi: 10.1042/CS20201060

23. Denisenko YK, Lobanova EG, Novgorodtseva TP, Gvozdenko TA, Nazarenko AV. The role of arachidonic acid metabolites (endocannabinoids and eicosanoids) in the immune processes: A review. *Int J Chem Biomed Sci*. 2015; 1(3): 70-78.

24. Uksumenko AA, Antonyuk MV, Denisenko YK, Yurenko AV, Mineeva EE. Association between the clinical-functional parameters and lipid markers of systemic inflammation in mild asthma complicated with obesity. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2022; 83: 22-30. (In Russ.). [Уксуменко А.А., Антонюк М.В., Денисенко Ю.К., Юренко А.В., Минеева Е.Е. Взаимосвязь клинико-функциональных параметров и липидных маркеров системного воспаления у больных легкой бронхиальной астмой в сочетании с ожирением. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022; 83: 22-30.]. doi: 10.36604/1998-5029-2022-83-22-30

25. Nagao K, Murakami A, Umeda M. Structure and Function of Δ9-Fatty Acid Desaturase. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019; 67(4): 327-332. doi: 10.1248/cpb.c18-01001

Сведения об авторах

Кондратьева Елена Викторовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала «Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3024-9873

Колесников Сергей Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2124-6328

Виткина Татьяна Исааковна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов Владивостокского филиала «Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: tash30@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1009-9011

Information about the authors

Elena V. Kondratyeva – Cand. Sc. (Biol.), senior researcher of Biomedical Research Laboratory, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3024-9873

Sergey I. Kolesnikov – professor, member of the Russian Academy of Sciences, Chief scientist of Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2124-6328

Tatyana I. Vitkina –Dr. Sc. (Biol.), Professor of the RAS, Head of Medical Ecology and Recreational Resources Laboratory, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: tash30@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1009-9011

ОНКОЛОГИЯ
ONCOLOGY

ЭКСПРЕССИОННЫЕ МАРКЕРЫ ГЕМАТОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ HER2-НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ТАКСАН-СОДЕРЖАЩИХ СХЕМ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Ибрагимова М.К.,
Кравцова Е.А.,
Цыганов М.М.,
Шагабудинова А.К.,
Гаптулбарова К.А.,
Вострикова М.А.,
Гарбуков Е.Ю.,
Литвяков Н.В.

Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Ибрагимова Марина Константиновна,
e-mail: imk1805@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Неоадъювантная химиотерапия (НХТ) является частым выбором для лечения рака молочной железы (РМЖ) у пациенток с трижды негативным и HER2-позитивным подтипами. Использование НХТ при HER2-негативном РМЖ является предметом дискуссий. Для пациенток с HR+/HER2- РМЖ выбор НХТ по-прежнему основан на клинических и патологических характеристиках, а не на биомаркерах с определенной клинической ценностью, в отличие от адъювантной терапии, где сигнатуры экспрессии генов широко используются для принятия решений. Следовательно, крайне важно оценить не только эффективность использования НХТ, но и выявить маркеры для прогнозирования течения заболевания в этой конкретной группе пациенток.*

Цель. *В настоящей работе проведено изучение изменения экспрессионного профиля HER2-негативных опухолей молочной железы при применении таксан-содержащих схем НХТ.*

Материал и методы. *В качестве материала использованы парные образцы биопсии до лечения и опухолевой ткани (после НХТ) для 17 пациенток с РМЖ. Экспрессионный ландшафт опухоли оценивался при помощи полнотранкриптомного микроматричного анализа с использованием микрочипов Clariom™ S Assay, human (Affymetrix, USA). Кривые общей и безметастатической выживаемости для пациенток, включенных в исследование, построены по методу Каплана – Майера. Проведена валидация полученного результата на независимой выборке.*

Результаты. *В результате сравнения экспрессионного профиля опухоли пациенток до и после НХТ таксан-содержащими схемами определено, что в опухоли до лечения уровень экспрессии гена PODXL2 в зависимости от ответа на терапию, и в опухоли после проведения НХТ уровень экспрессии генов NR2E1 и TMEM98 в зависимости от статуса гематогенного метастазирования, статистически значимо коррелируют с общей выживаемостью (ОВ) и безметастатической выживаемостью (БМВ) пациентов, соответственно.*

Заключение. *Идентифицированы потенциальные экспрессионные маркеры объективного ответа на применяемое лечение и прогнозирование возникновения гематогенного метастазирования опухоли молочной железы HER2-негативного при назначении таксан-содержащих схем лечения.*

Ключевые слова: *рак молочной железы, люминальный В, неоадъювантная химиотерапия, таксан-содержащие схемы, полнотранкриптомный анализ, экспрессионный профиль опухоли, гематогенное метастазирование, дифференциально-экспрессируемые гены (ДЭГ), прогноз*

Статья поступила: 10.09.2025
Статья принята: 28.04.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Ибрагимова М.К., Кравцова Е.А., Цыганов М.М., Шагабудинова А.К., Гаптулбарова К.А., Вострикова М.А., Гарбуков Е.Ю., Литвяков Н.В. Экспрессионные маркеры гематогенного метастазирования HER2-негативного рака молочной железы под действием таксан-содержащих схем неоадъювантной химиотерапии. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 137-149. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.14

GENE EXPRESSION MARKERS PREDICTING HEMATOGENOUS METASTASIS FOR HER2-NEGATIVE BREAST CANCER TREATMENT WITH TAXANE-CONTAINING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

Ibragimova M.K.,
Kravtsova E.A.,
Tsyganov M.M.,
Shagabudinova A.K.,
Gaptulbarova K.A.,
Vostrikova M.A.,
Garbukov E.Yu.,
Litviakov N.V.

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Kooperative Lane 5, Tomsk 634009, Russian Federation)

Corresponding author:
Marina K. Ibragimova,
e-mail: imk1805@yandex.ru

RESUME

Background. *Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is a common treatment option for patients with triple-negative and HER2-positive breast cancer (BC) subtypes. The use of NAC in HER2-negative breast cancer is a matter of debate. For patients with HR+/HER2- breast cancer, the choice of NAC is still based on clinical and pathological characteristics rather than on biomarkers with a certain clinical value, in contrast to adjuvant therapy, where gene expression signatures are widely used for decision-making. Therefore, it is imperative to evaluate not only the efficacy of NAC but also to identify markers for disease prognosis in this specific patient group.*
Aims. *In this work, we studied the changes in the expression profile of HER2-negative breast tumors when using taxane-containing NAC regimens.*
Material and methods. *The material used was paired biopsy samples before treatment and tumor tissue (after NAC) for each patient. The expression landscape of the tumor was assessed using whole transcriptome microarray analysis using Clariom™ S Assay, human microarrays (Affymetrix, USA). Overall and metastasis-free survival curves for patients included in the study were constructed using the Kaplan-Meier method. The obtained result was validated on an independent sample.*
Results. *As a result, a comparison of the expression profile of the tumor of patients before and after NAC with taxane-containing regimens determined that the expression level of the PODXL2 gene in the tumor before treatment, depending on the response to therapy, and the level of expression of the NR2E1 and TMEM98 genes in the tumor after NAC, depending on the status of hematogenous metastasis, statistically significantly correlate with the OS and RFS of patients, respectively.*
Conclusions. *Potential expression markers of an objective response to the applied treatment and prediction of the occurrence of hematogenous metastasis of HER2-negative breast tumors were identified when prescribing taxane-containing treatment regimens.*

Key words: *breast cancer, luminal B, neoadjuvant chemotherapy, taxane-containing regimens, whole transcriptome analysis, tumor expression profile, hematogenous metastasis, differentially expressed genes (DEGs), prognosis*

Received: 10.09.2025
Accepted: 28.04.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Ibragimova M.K., Kravtsova E.A., Tsyganov M.M., Shagabudinova A.K., Gaptulbarova K.A., Vostrikova M.A., Garbukov E.Yu., Litviakov N.V. Gene expression markers predicting hematogenous metastasis for HER2-negative breast cancer treatment with taxane-containing neoadjuvant chemotherapy. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 137-149. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.14

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что в последнее время были достигнуты заметные успехи в ранней диагностике и лечении рака молочной железы (РМЖ), для многих пациенток сохраняется высокий риск рецидива или метастазирования [1].

Неоадъювантная химиотерапия (НХТ, предоперационная химиотерапия) является важнейшей клинической стратегией, используемой в лечении РМЖ [2]. Персонализированная неоадъювантная терапия отличается от типичного предоперационного лечения тем, что уделяет больше внимания учету уникальных характеристик каждого пациента и биологии его опухоли. Такой подход позволяет разработать более точную стратегию лечения для каждого человека. После НХТ у пациентов наблюдается полный патологический ответ (pCR), в том числе и улучшенные результаты выживаемости [3, 4].

Исследования, изучающие использование «направленной» НХТ терапии с учетом подтипа опухоли молочной железы, представили доказательства, подтверждающие прогностическое значение патологического полного ответа (pCR) при HER2+ и трижды негативном (ТН) РМЖ [5]. Тем не менее, продолжаются дебаты и возникают трудности при внедрении неоадъювантной терапии рака молочной железы у пациенток с HR+/HER2-отрицательным статусом. Выбор плана лечения для таких пациенток до сих пор неизвестен [6].

В свою очередь, использование сигнатур генной экспрессии для принятия решений в адъювантной терапии основано на высококачественных доказательствах, которые проспективно продемонстрировали прогностические последствия и определили области действия на основе специфичных для опухоли молекулярных характеристик [7]. Однако в неоадъювантной терапии такое уточнение не наблюдалось. HR+/HER2- РМЖ обычно представляет собой хирургически резектабельный рак, и обычным выбором является сначала хирургическое вмешательство, а затем, по мере доступности, выбирают адъювантное лечение [8]. Для пациентов с более запущенными формами рака, со значительным поражением лимфатических узлов, выбор между НХТ и эндокринной терапией основан на клинических и патологических признаках, но по-прежнему плохо определяется биомаркерами с определенной клинической полезностью [8].

Еще одна проблема, которую необходимо решить, — это потенциальные токсические реакции и побочные эффекты при использовании неоадъювантной терапии в клинических условиях. Крайне сложно найти баланс между терапевтической эффективностью и безопасностью. Более того, в отсутствие надежных стратегий, основанных на молекулярных маркерах, при неоадъювантном лечении HR+/HER2- РМЖ, пациенты могут получать избыточное лечение, с применением подходов, адаптированных исключительно к стадии опухоли [9].

К сожалению, применение персонализированных планов лечения при неоадъювантной терапии РМЖ по-прежнему ограничено. Одна из основных целей текущих исследований — оптимизация протоколов лечения за счёт более широкого использования технологий генетического тестирования и молекулярных маркеров. Иными словами, в выборе подхода для предоперационного лечения при РМЖ с HER2-статусом в настоящее время остается главный вопрос — кому и когда следует применять определенную схему лечения.

В этой связи необходимы новые исследования для выявления биомаркеров, предсказывающих реакцию на применяемое в стандартной практике лечение при РМЖ. В этом ключе подбор стратегии неоадъювантного лечения также можно использовать как для мониторинга реакции опухоли на лечение, так и своевременной корректировки схем.

В настоящем исследовании для выявления потенциальных экспрессионных маркеров объективного ответа на лечение и прогнозирование возникновения гематогенного метастазирования проведено изучение изменения экспрессионного профиля опухоли молочной железы люминального В HER2-негативного подтипа при применении в качестве химиотерапии первой линии таксан-содержащих схем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты и лечение. Исследование (ретроспективно) охватывает данные 17 больных с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ. Возраст больных варьировал в диапазоне 25–68 лет (средний возраст 45,7 ± 0,2 лет (x ± SE)). Все опухоли имели комбинацию стадий опухоли (Т), поражения лимфатических узлов (N) и статуса отдаленного метастазирования (М): T1-3N0-2M0 (IIA–IIIB), и характеризовались люминальным В HER2-подтипом (ER+, PR+/-, Ki67>30%). Все пациенты получали 6–8 курсов системной НХТ по схемам АСТ, АТ, таксотер в моно-режиме. Клинические ответы классифицированы по ВОЗ и определялись как полная регрессия опухоли (ПР, pCR), частичная регрессия опухоли (ЧР), стабилизация (СТ) и прогрессирование опухолевого процесса (П). Далее пациентам проведена радикальная мастэктомия или органосохранное оперативное вмешательство. Более подробно анамнестические данные на пациенток описаны в таблице 1.

Для каждой из пациенток проанализированы парные образцы биопсийного материала (до лечения) и опухолевой ткани (после НХТ). Забор биопсийного материала опухоли до начала лечения проводили с помощью пистолетной биопсии под контролем УЗИ. РНК из парных образцов выделялась с использованием набора RNeasy mini kit plus (Qiagen, Germany) в соответствии с инструкцией производителя.

Иммуногистохимический (ИГХ) анализ молекулярного подтипа. Тестирование экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона выполнено в соответствии с Allison K.H. [10], тестирование экспрессии

Her2neu в соответствии с Wolff A.C. [11]: люминальным B HER2-подтипом считался ER+, PR+, HER2-, Ki67>20%.

Микроматричный анализ. Экспрессионный ландшафт пациентов до и после проведения НХТ оценивался при помощи полнотранкриптомного микроматричного анализа с использованием микрочипов Clariom™ S Assay, human (Affymetrix, USA).

Идентификация дифференциально-экспрессируемых генов (ДЭГ). При анализе микрочипов были получены необработанные данные об экспрессии. Для идентификации ДЭГ использовалось программное обеспечение Transcriptome Analysis Console (TAC) software 4.0. Проведена корректировка для множественных сравнений FDR (коэффициент ложного обнаружения) (кратность изменения: > 2 или < -2). Пороговое значение ДЭГ было установлено на уровне $p < 0,05$.

Статистический анализ. Для обработки результатов микрочипирования (анализа ДЭГ) и построения тепловых карт) использовалась программа Transcriptome Analysis Console (TAC) software 4.0. Проверка выборки на нормальность осуществлялась по методу Шапиро – Уилка. Кривые безметастатической выживаемости для пациенток, включенных в исследование ($n = 17$), были построены по методу Каплана – Майера.

Валидация на независимой выборке. Для оценки прогностической значимости ДЭГ с гематогенным метастазированием у пациентов с РМЖ была оценена безметастатическая выживаемость больных в зависимости от уровня экспрессии выявленных генов. Для реализации представленной задачи также были использованы данные по уровню экспрессии генов и выживаемости больных РМЖ люминального B HER2-подтипа согласно данным базе общедоступных данных Kaplan-Meier plotter (KmPlot)[1] (версия 23.08.2).

Источники данных для базы KmPlot включают репозитории GEO, EGA, TCGA, Metabric, Impact и PubMed.

Критерии отбора пациентов в KmPlot: люминальный B HER2-подтип РМЖ, наличие неоадъювантной химиотерапии. Период отслеживания в KmPlot: 175–300 месяцев.

Платформа для проведения анализа в KmPlot: результаты анализа ДНК-микроматриц (Gene chip analysis (DNA microarray analysis)).

При анализе выживаемости пороговые значения экспрессии генов определяли две группы пациентов (высокий/низкий риск) для оценки влияния на прогноз, метод выбора порога: медиана (50 % квантиль). Анализировали общую выживаемость (ОВ) (overall Survival, OS) при оценке предиктивной значимости ДЭГ в зависимости от ответа на лечение и безметастатическую выживаемость (БМВ) (distant metastasis-free survival, DMFS) в случае оценки предиктивной значимости ДЭГ с гематогенным метастазированием.

Дизайн исследования. Для выполнения представленной работы был разработан дизайн, схематично представленный на рисунке 1.

ТАБЛИЦА 1

АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОК, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

TABLE 1

ANAMNESTIC DATA OF PATIENTS INCLUDED IN THE STUDY

Клинико-патологический параметр		Число больных (%)
Менструальный статус	Репродуктивный/пременопауза	12 (70,6%)
	Постменопауза	5 (29,4%)
Гистологический тип	Инвазивный протоковый рак	14 (82,3%)
	Инвазивный дольковый рак	2 (11,8%)
	Другие типы	1 (5,9%)
Размер опухоли	T_{1-2}	14 (88,2%)
	T_3	3 (11,8%)
Лимфогенное метастазирование	N_0	8 (47,1%)
	N_{1-2}	9 (52,9%)
Гематогенное метастазирование	Есть	8 (47,1%)
	Нет	9 (52,9%)
Ответ на НХТ	Прогрессирование и стабилизация	7 (41,2%)
	Частичная регрессия	10 (58,8%)
Рецидив	Есть	0 (0%)
	Нет	17 (100,0%)
Медиана наблюдения, мес.	36 [12; 79]	17 (100%)

1 https://kmplot.com/analysis/, дата обращения 01.09.2025 г.

РИС. 1.
Дизайн исследования

FIG. 1.
Study design

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сравнение экспрессионного профиля опухоли пациенток с люминальным В HER2- РМЖ до и после проведения НХТ с использованием таксан-содержащих схем лечения

На первом этапе было оценено изменение экспрессионного профиля опухоли молочной железы для всех пациенток, включенных в исследование, в процессе проведения неоадъювантного лечения. Тепловая карта дифференциально экспрессируемых генов в опухоли больных представлена на рисунке 2.

При сравнении экспрессионного профиля опухоли до и после НХТ зарегистрировано статистически значимое увеличение уровня экспрессии двух генов – *CYR61* и *EGR1* (табл. 2).

Также при оценке изменения экспрессионного ландшафта опухоли молочной железы в процессе применения таксан-содержащих схем лечения были выявлены топ-5 сигнальных клеточных путей: Retinoblastoma gene in cancer, Network map of SARS-CoV-2 signaling, IL-24 Signaling pathway, Pleural mesothelioma, SARS-CoV-2 signaling pathway map.

Сравнение экспрессионного профиля опухоли пациенток с РМЖ до лечения в зависимости от ответа на НХТ

В результате лечения у 10 пациенток была зарегистрирована частичная регрессия опухоли (группа с объективным ответом на терапию), у 7 больных – стабилизация и прогрессирование опухолевого процесса (группа с отсутствием объективного ответа на лечение). В биопсийном материале данных больных был оценен экспрессионный ландшафт опухоли в зависимости от ответа на НХТ.

Визуализация интенсивности уровня экспрессии дифференциально экспрессируемых генов в опухоли до НХТ в зависимости от ответа на лечение представлена на рисунке 3 в виде тепловой карты.

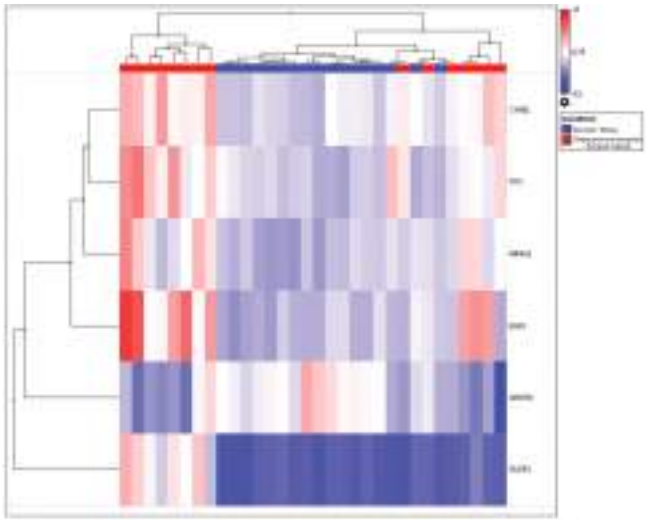


РИС. 2.
Тепловая карта дифференциально экспрессируемых генов в опухоли молочной железы до и после предоперационной химиотерапии

FIG. 2.
Heat map of differentially expressed genes in breast tumor before and after preoperative chemotherapy

Было показано, что в опухоли до лечения при наличии/отсутствии объективного ответа на лечение статистически значимо изменяется уровень экспрессии 7 генов: *PODXL2, TMEM45B, CDRT1* (снижается при наличии объективного ответа на НХТ), *CD86, RGS1, CASP1 и HLA-DMA* (увеличивается при наличии объективного ответа на НХТ). Более подробно данные представлены в таблице 3.

Также при оценке изменения экспрессионного ландшафта опухоли до лечения в зависимости от наличия объективного ответа на НХТ при применении таксан-содержащих схем лечения были выявлены топ-5 сигнальных клеточных путей: Network map of SARS-CoV-2 signaling pathway, SARS-CoV-2 signaling pathway map, Allograft rejection, Complement system in neuronal development and plasticity, T-cell activation SARS-CoV-2.

Оценка предиктивной значимости ДЭГ в зависимости от ответа на лечение у пациентов с РМЖ

Для выявленных в опухоли до проведения НХТ ДЭГ, в зависимости от ответа на лечение, оценена общая выживаемость (ОВ) больных в зависимости от уровня экспрессии 7 генов. Не представлены данные оценки ОВ на выборке пациенток с РМЖ, включенных в исследование, по причине регистрации 1 случая смерти (17 (5,9 %)) на 63 месяце наблюдения.

Согласно данным KmPlot, показано, что ОВ статистически значимо связана с уровнем экспрессии гена *PODXL2*. В частности, низкий уровень экспрессии данного гена является благоприятным фактором ответа на НХТ при применении таксан-содержащих схем лечения. На рисунке 4 представлены график ОВ пациенток с РМЖ в зависимости от уровня экспрессии гена *PODXL2*.

Таким образом, для пациенток с HER2- РМЖ в качестве потенциального экспрессионного маркера объективного ответа на лечение при применении таксан-содержащих схем НХТ может рассматриваться уровень экспрессии гена *PODXL2*.

Сравнение экспрессионного профиля опухоли после НХТ таксан-содержащими схемами в зависимости от статуса гематогенного метастазирования

В результате лечения у 9 пациенток было зарегистрировано наличие отдаленных метастазов (группа с наличием отдаленных метастазов), у 8 больных – их отсутствие (группа с их отсутствием). В операционном материале (после лечения) данных больных был оценен экспрессионный ландшафт опухоли в зависимости от статуса гематогенного метастазирования.

Визуализация интенсивности уровня экспрессии дифференциально экспрессируемых генов в опухоли после НХТ в зависимости от статуса гематогенного

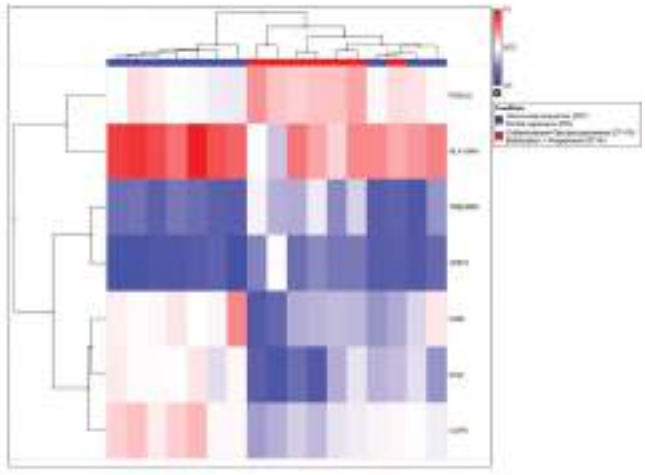


РИС. 3.
Тепловая карта дифференциально экспрессируемых генов в опухоли молочной железы до лечения в зависимости от ответа на предоперационную химиотерапию

FIG. 3.
Heat map of differentially expressed genes in breast tumor before treatment according to response to preoperative chemotherapy

ТАБЛИЦА 2

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО ЭКСПРЕССИРУЕМЫЕ ГЕНЫ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ТАКСАН-СОДЕРЖАЩИХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 2

DIFFERENTIALLY EXPRESSED BREAST TUMOR GENES DURING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH TAXANE-CONTAINING REGIMENS

Название гена	Локус	До лечения	После НХТ	Диапазон изменения	Уровень значимости (*p*-value)
CYR61	1p22.3	7,97	9,24	-2,41	$4{,}38E^{-07}$
EGR1	5q31.2	7,41	9,77	-5,13	$4{,}87E^{-06}$

ТАБЛИЦА 3

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО ЭКСПРЕССИРУЕМЫЕ ГЕНЫ В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДО ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТВЕТА НА НЕОАДЪЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ

TABLE 3

DIFFERENTIALLY EXPRESSED GENES IN BREAST TUMORS BEFORE TREATMENT ACCORDING TO RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

Название гена	Локус	СТ и П	ЧР	Диапазон изменения	Уровень значимости (*p*-value)
PODXL2	3q21.3	11,04	9,84	2,3	$9{,}97E^{-05}$
CD86	3q13.33	8,13	9,92	-3,46	0,0002
RGS1	1q31.2	7,05	9,76	-6,54	0,0004
CASP1	11q22.3	8,69	10,24	-2,91	0,0004
HLA-DMA	6p21.32	11,39	13,14	-3,36	0,0006
TMEM45B	11q24.3	8,22	6,55	3,17	0,0007
CDRT1	17p12	7,11	5,8	2,48	0,0007

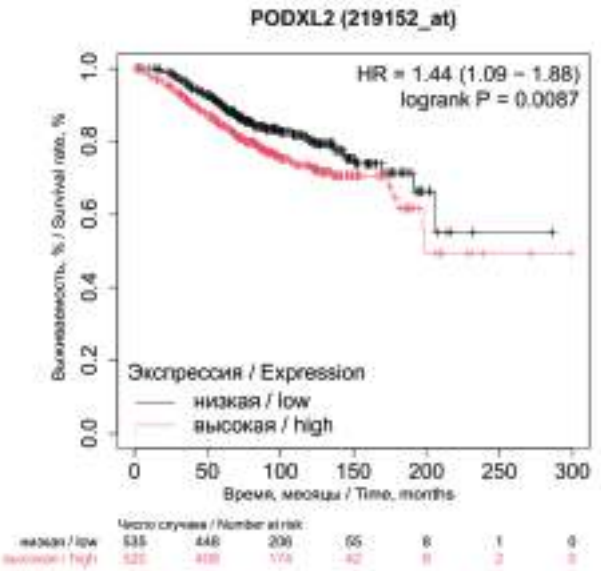


РИС. 4.

Кривые общей выживаемости пациенток с люминальным В HER2- РМЖ в зависимости от уровня экспрессии гена PODXL2 по данным KmPlot (n = 1055)

FIG. 4.

Overall survival curves of patients with luminal B HER2- BC depending on the level of PODXL2 gene expression according to KmPlot (n = 1055)

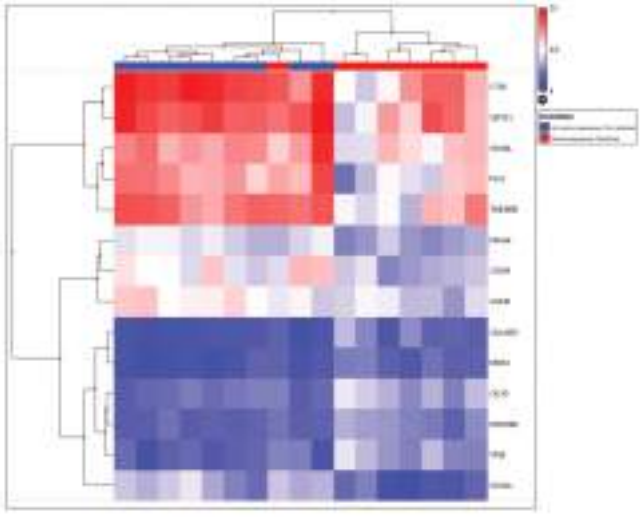


РИС. 5.

Тепловая карта дифференциально экспрессируемых генов в опухоли молочной железы после лечения в зависимости от статуса гематогенного метастазирования

FIG. 5.

Heat map of differentially expressed genes in breast tumor after treatment depending on hematogenous metastasis status

метастазирования представлена на рисунке 5 в виде тепловой карты.

Было показано, что в опухоли после лечения при наличии/отсутствии гематогенного метастазирования статистически значимо изменяется уровень экспрессии 14 генов: *VPS8, CELF5, C6orf183, NR2E1*, *PPP1R9B* (снижается при наличии отдаленного метастазирования), *EPHA4, STK38L, CTSK, CD109, PLS3, SEPT11, TMEM98, SCIMP, SCN2A* (увеличивается при наличии отдаленного метастазирования). Более подробно данные представлены в таблице 4.

Также при оценке изменения экспрессионного ландшафта опухоли после НХТ в зависимости от наличия/отсутствия гематогенного метастазирования в группе 2 были выявлены топ-5 сигнальных клеточных путей: MiR-targeted genes in muscle cell, miR-targeted genes in lymphocytes, Pleural mesothelioma, MiR-targeted genes in epithelium, PI3K-Akt signaling pathway.

Оценка прогностической значимости ДЭГ с гематогенным метастазированием у пациентов с РМЖ

Для выявленных ДЭГ в опухоли больных РМЖ после проведения неоадъювантной химиотерапии в зависимости от наличия/отсутствия гематогенного метастазирования была оценена БМВ больных в зависимости от уровня экспрессии вышеуказанных 14 генов.

Анализ безметастатической выживаемости пациенток, включенных в исследование (n = 17), показал, что БМВ статистически значимо связана с уровнем экспрессии 2 генов. В частности, низкий уровень экспрессии гена *NR2E1* является благоприятным фактором отсутствия отдаленного метастазирования при применении таксан-содержащих схем лечения (p = 0,0169). Также на уровне тенденции показано, что высокий уровень экспрессии гена *TMEM98* является благоприятным фактором отсутствия отдаленного метастазирования при применении таксан-содержащих схем лечения (p = 0,0889). График безметастатической выживаемости пациенток, включенных в исследование, в зависимости от уровня экспрессии генов *NR2E1* и *TMEM98* представлен на рисунке 6.

Полученный результат дополнительно проанализирован с использованием данных KmPlot.

Получено подтверждение о том, что низкий уровень экспрессии гена *NR2E1* и высокий уровень экспрессии гена *TMEM98* являются благоприятным фактором отсутствия отдаленного метастазирования при применении таксан-содержащих схем лечения. График безметастатической выживаемости пациенток в зависимости от уровня экспрессии генов *NR2E1* и *TMEM98* представлен на рисунке 7.

Таким образом, гены *NR2E1* и *TMEM98* могут быть рассмотрены в качестве потенциальных маркеров прогнозирования возникновения отдаленного метастазирования у больных HER2-РМЖ при применении таксан-содержащих схем лечения. Однако важно обратить внимание, что данные гены имеют разный уровень экспрессии после НХТ у больных с наличием или отсутствием отдаленного метастазирования.

Необходимо учитывать, что данные в базе KmPlot представлены в операционном материале больных люминальным В HER2- РМЖ, получавшим НХТ без указания

ТАБЛИЦА 4

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО ЭКСПРЕССИРУЕМЫЕ ГЕНЫ В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА ГЕМАТОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

TABLE 4

DIFFERENTIALLY EXPRESSED GENES IN BREAST TUMORS AFTER TREATMENT DEPENDING ON THE STATUS OF HEMATOGENOUS METASTASIS

Название гена	Локус	Наличие гематогенного метастазирования	Отсутствие гематогенного метастазирования	Диапазон изменения	Уровень значимости (*p*-value)
EPHA4	2q36.1	7,4	8,78	-2,6	0,0002
VPS8	3q27.2	7,06	5,86	2,3	0,0002
STK38L	12p11.23	10,33	11,88	-2,91	0,0003
CELF5	19p13.3	7,69	6,36	2,51	0,0004
CTSK	1q21.3	11,34	14,14	-6,95	0,0004
CD109	6q13	7,98	9,73	-3,37	0,0005
C6orf183	6q21	6,15	4,98	2,25	0,0005
PLS3	Xq23	9,32	11,77	-5,47	0,0006
NR2E1	6q21	6,09	4,84	2,37	0,0007
PPP1R9B	17q21.33	7,02	5,83	2,28	0,0008
SEPT11	4q21.1	11,33	13,31	-3,94	0,0009
TMEM98	17q11.2	10,21	12,82	-6,12	0,0009
SCIMP	17p13.2	8,5	9,99	-2,8	0,0009
SCN2A	2q24.3	5,65	7,77	-4,32	0,0009

схемы лечения, но даже в этом случае показана статистическая значимость в отношении БМВ с HR 0,52 (0,33–0,84) для гена *TMEM98* и в отношении БМВ с HR 1,39 (1,13–1,72) для гена *NR2E1*.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате сравнения экспрессионного профиля опухоли молочной железы до и после НХТ зарегистрировано статистически значимое увеличение уровня экспрессии генов *CYR61* и *EGR1*.

Интересно, что ген *CYR61*, представитель семейства факторов роста CCN, может синтезироваться как опухолевыми клетками, так и прилегающими фибробластами, оказывая аутокринное и паракринное действие, стимулируя пролиферацию, миграцию и химиорезистентность [12]. Показано, что дифференциальная экспрессия *CYR61* наиболее сильно наблюдается в послеоперационных образцах РМЖ, это позволяет предположить, что эпителиально-стромальные взаимодействия могут играть активную роль в процессе химиорезистентности, что требует более детального анализа для разработки таргетной терапии. Более того, экспрессия *CYR61* связана с химиорезистентностью: активируя сигнальный путь Wnt/β-катенин, делает опухолевые клетки более устойчивыми к химиотерапии [13].

EGR1 является прямым регулятором нескольких опухолевых супрессоров, таких как *TGFβ1*, опухолевый белок *P53* (p53) и *PTEN* [14]. В последнее время в мировой литературе также активно обсуждается прогностическая роль *EGR1* при РМЖ. В частности, при исследовании транскриптомных детерминант резистентности к НХТ у пациентов с люминальным В HER2-отрицательным РМЖ, было обнаружен паттерн экспрессии генов *ATF3, DUSP1, EGR1* и *JUN* [15]. В результате проведения крупного мультиомного анализа ген *EGR1* признан целевым маркером для лечения пациентов с РМЖ, а его коэкспрессия с генами *DUSP1, FOS, FOSB, CYR61* и *JUN* рассматривается как потенциальный прогностический индикатор [16].

Также выявлено статистически значимое изменение уровня экспрессии генов *PODXL2, CD86, RGS1, CASP1, HLA-DMA, TMEM45B* и *CDRT1* в рамках рассмотрения изменения экспрессионного ландшафта опухоли до лечения в зависимости от статуса объективного ответа на предоперационную химиотерапию. В частности, для трех генов (*PODXL2, TMEM45B* и *CDRT1*) выявлено статистически значимое снижение уровня экспрессии при наличии объективного ответа на НХТ, для остальных четырех генов, напротив, выявлено статистически значимое увеличение уровня экспрессии в данном случае. Проведение валидации полученного результата на независимой выборке показало, что ОВ статистически значимо связана с уровнем экспрессии гена *PODXL2*. Согласно полученным результатам, низкий уровень экспрессии данного гена является благоприятным фактором ответа на НХТ.

В мировой литературе немногочисленны исследования роли гена *PODXL2* в аспекте канцерогенеза РМЖ.

Установлено, что сверхэкспрессия *PODXL2* коррелирует с низкой выживаемостью пациентов с РМЖ, что указывает на онкогенную роль данного гена. В проверочном эксперименте снижение экспрессии *PODXL2* в клетках BT474 незначительно влияло на пролиферацию клеток и подавляло миграцию. Кроме того, снижение экспрессии *PODXL2* снижало уровни экспрессии маркеров опухолевых стволовых клеток, включая *OCT4, Nanog*, *ALDH1* [17]. В целом, *PODXL2* играет значительную роль в канцерогенезе

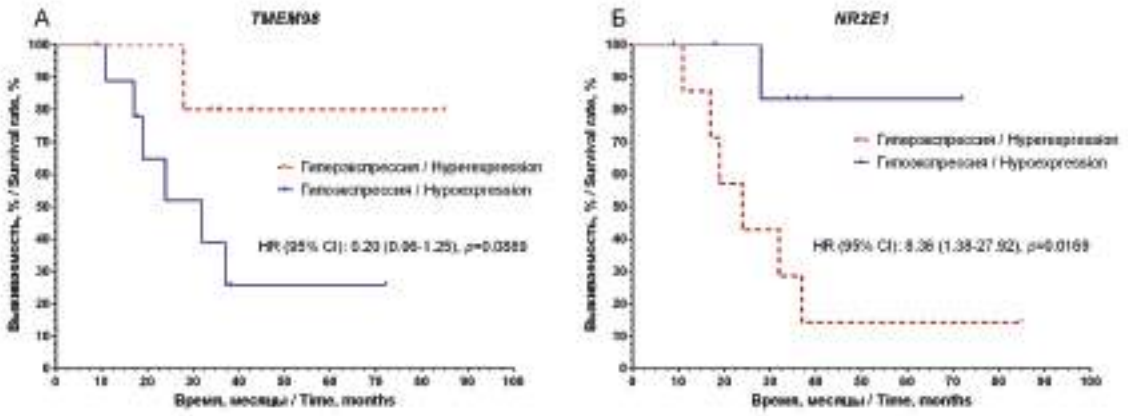


РИС. 6.
Кривые безметастатической выживаемости пациенток с люминальным В HER2- РМЖ в зависимости от уровня экспрессии генов NR2E1 (n = 17) и TMEM98 (n = 17)

FIG. 6.
Metastasis-free survival curves of patients with luminal B HER2-BC depending on the expression level of the NR2E1 (n = 17) and TMEM98 (n = 17) genes

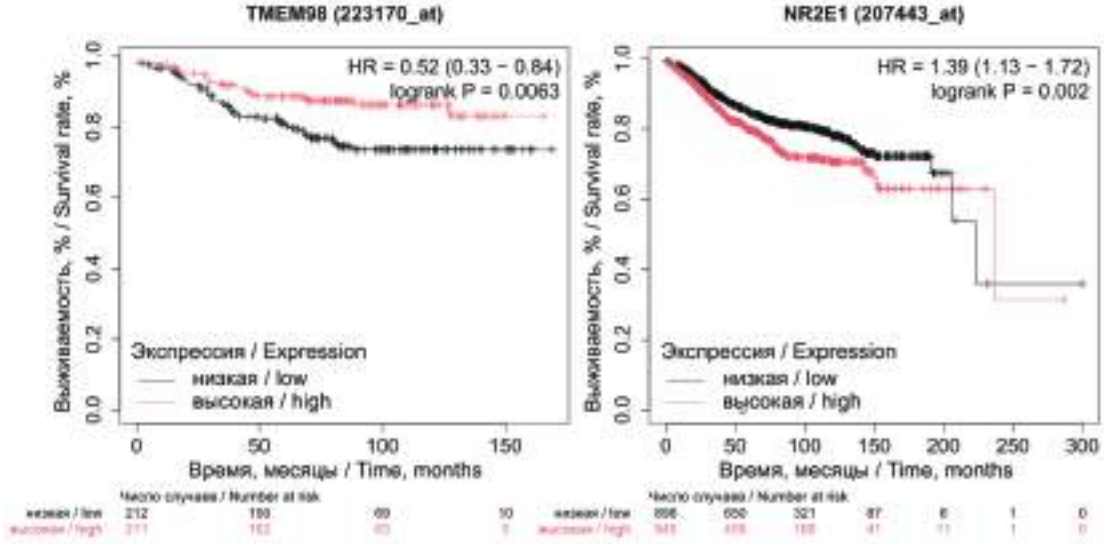


РИС. 7.
Кривые безметастатической выживаемости пациенток с люминальным В HER2- РМЖ в зависимости от уровня экспрессии генов NR2E1 (n = 1743) и TMEM98 (n = 423) по данным KmPlot

FIG. 7.
Metastasis-free survival curves of patients with luminal B HER2-BC depending on the expression level of the NR2E1 (n = 1743) and TMEM98 (n = 423) genes according to KmPlot

рака молочной железы: уровни мРНК и белка PODXL2 высоко экспрессируются, что приводит к неблагоприятному прогнозу у пациенток с этим заболеванием, также предполагается, что PODXL2 участвует в метастазировании опухолей и играет роль в активации стволовых клеток РМЖ, а также стимулирует эпителиально-мезенхимальный переход, нарушая межклеточные соединения и способствуя росту клеток [18]. В совокупности с полученными результатами можно предположить, что PODXL2 может служить потенциальным прогностическим экспрессионным биомаркером объективного ответа на лечение при применении таксан-содержащих схем НХТ.

Также изучалась роль гена *RGS1* при РМЖ. Было показано, что снижение экспрессии гена *RGS1* в адаптивно пересаженных опухолеспецифических цитотоксических Т-клетках значительно увеличивало их инфильтрацию и выживаемость в трансплантированных опухолях молочной железы, а также эффективно подавляло рост опухоли *in vivo*, что дополнительно усиливалось в сочетании с ингибированием PD-L1. Таким образом, *RGS1* необходим для уклонения опухолей от иммунного ответа, что позволяет предположить, что таргетирование на *RGS1* может обеспечить новую стратегию иммунотерапии РМЖ [19].

При исследовании прогностической сигнатуры, связанной с генетическим и экспрессионным ландшафтом и ответом на терапию при раке молочной железы, было обнаружено, что экспрессия *CASP1* значительно снижена в опухоли по сравнению с тканями, прилегающими к опухоли, и *CASP1* может способствовать усилению пролиферации и инвазии клеток РМЖ [20].

Активированный в клетках MCF-7, *CASP1* может способствовать апоптозу и пироптозу [21]. Обнаружено, что высокая экспрессия *CASP1* связана с лучшими показателями общей выживаемости при РМЖ [22].

Известно, что повышенная экспрессия генов, участвующих в клеточной адгезии и миграции, таких как *CDH3*, *SFRP1*, *MMP11, TMEM45B* и *CLDN8*, предполагает потенциальные изменения миграционных или инвазивных свойств, влияющих на агрессивность опухоли и метастатическую способность [23]. Более того, показано, что гены *MMP11* и *TMEM45B* сверхэкспрессированны в подтипе с низким HER2 по сравнению с базальным подтипом [24].

В нескольких исследованиях изучались различия в экспрессии генов в разных подтипах метапластического РМЖ с помощью РНК-секвенирования. Были идентифицированы гены *ALDH3B2, CDRT1, ELF3, EXTL1, GLYATL2, PI3, PPL* и *PRSS22* как дифференциально экспрессирующиеся в плоскоклеточном подтипе [25].

При оценке изменения экспрессионного ландшафта опухоли после лечения в зависимости от статуса гематогенного метастазирования зарегистрировано статистически значимое изменение уровня экспрессии 14 генов: *VPS8, CELF5, C6orf183, NR2E1, PPP1R9B* (снижение при наличии отдаленного метастазирования) и *EPHA4, STK38L, CTSK, CD109, PLS3, SEPT11, TMEM98, SCIMP, SCN2A* (увеличение в аналогичном случае).

При этом валидация ассоциации ДЭГ с гематогенным метастазированием у пациентов с РМЖ на независимой выборке показала, что БМВ статистически значимо связана с уровнем экспрессии генов *NR2E1* и *TMEM98*. Согласно полученным результатам, низкий уровень экспрессии гена *NR2E1* и высокий уровень экспрессии гена *TMEM98* являются фактором снижения риска возникновения отдаленного метастазирования при применении таксан-содержащих схем лечения.

При исследовании прогностической ценности семейства EPHA/EFNA при РМЖ и выявления его важности в химиотерапии с помощью биоинформатического анализа, было показано, что снижение экспрессии *EFNA4* связано с низкими показателями ОВ и БМВ при РМЖ, особенно при люминальном В, базальноподобном подтипе у пациентов, получавших НХТ [26]. Также показано, что повышенная экспрессия *EPHA4* связана с метастазами в лимфатические узлы у пациентов с ТН РМЖ [27].

Известно, что повышенный уровень PLS3 в циркулирующих опухолевых клетках служит биомаркером риска рецидива и неблагоприятных исходов при раке молочной железы [28].

NR2E1 (TLX) характеризуется в клетках-предшественниках как репрессивный транскрипционный фактор, который ингибирует экспрессию генов-супрессоров опухолей, таких как *CDKN1A/p21* и *PTEN*. Подавляя эти опухолевые супрессоры, *TLX* в конечном итоге способствует пролиферации клеток-предшественников. В соответствии с этой биологией, *TLX* является проонкогенным фактором, который может способствовать усилению опухолевой пролиферации и инвазивности [29]. Более того, показано, что *NR2E1* подавляет рост и прогрессирование рака молочной железы. При использовании двух линий клеток ТН РМЖ, обнаружено, что стабильная сверхэкспрессия *TLX* ухудшает пролиферацию *in vitro*. Анализ РНК-секвенирования показал, что *TLX* снижает экспрессию генов, участвующих в эпителиально-мезенхимальном переходе, т. о., повышенная экспрессия *TLX* значительно снижает миграцию и инвазию клеток, а также значительно снижает метастатическую активность клеток РМЖ. Более того, показано, что повышенная экспрессия *TLX* связана с длительной безрецидивной выживаемостью и общей выживаемостью у пациентов с РМЖ как с отрицательными по рецептору эстрогена, так и с базальноподобными опухолями [29]. Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с представленным литературным результатом, что в комплексе позволяет предположить использование *NR2E1* как потенциального предиктивного экспрессионного биомаркера возникновения гематогенного метастазирования при применении таксан-содержащих схем НХТ.

TMEM98 — многофункциональный белок, участвующий в таких ключевых процессах, как рост клеток, миграция, адгезия и внутриклеточная передача сигналов. Показано, что *TMEM98* участвует в основных онкогенных сигнальных путях, таких как Wnt/β-catenin и AKT/GSK3β, и взаимодействует с факторами транскрипции, такими как *MYRF* и *NF90*. В клинической практике аномальная экспрессия *TMEM98* значительно коррелирует с прогнозом, агрессивностью опухоли, химиорезистентностью и ответом на терапию, что делает его перспективным кандидатом для персонализированной онкологии, основанной на биомаркерах [30]. Физиологическая функция белка *TMEM98* также заключается в дифференцировке Th1-лимфоцитов и ингибировании пути Wnt/β-катенин. Точный механизм взаимодействия белков TMEM с путем Wnt для некоторых TMEM довольно прост, в то время как для других TMEM – совершенно неизвестен. Однако ясно, что данные трансмембранные белки играют роль в опухолевой прогрессии: либо онкогенная, либо супрессорная функция опухоли связана именно с ними [31]. Показано, что при HER2-позитивном раке молочной железы *TMEM98* был идентифицирован как субтип-специфический маркер и связан с плохим прогнозом для пациентов, что подчеркивает его потенциальную полезность в молекулярной классификации и персонализированной терапии [32]. Таким образом, в мировой литературе представлены интересные данные по связи выявленных в настоящем исследовании генов с канцерогенезом РМЖ.

Важно отметить, что на сегодняшний день в литературных данных представлен обширный пласт данных по поиску маркеров объективного ответа на НХТ и маркеров возникновения гематогенного метастазирования при РМЖ. Подобные исследования четко учитывают и подтипы РМЖ, и наличие остаточной болезни после НХТ, описывают патологические, клинические и молекулярные профили, прогностически ценные геномные сигнатуры и роль опухолевого

микроокружения, рассматривают маркеры направленной (таргетной) НХТ, изучают возможности добавления радиологических методов и использования жидкостной биопсии для прогнозирования pCR, оценки шансов рецидивирования опухоли и возникновения отдаленного метастазирования после НХТ [33]. Однако исследования вышеуказанных маркеров для использования стандартных схем НХТ, применяемых в рутинной клинической практике, немногочисленны. Именно поэтому актуальными являются данные по поиску маркеров для улучшения подходов к назначению лечения для больных РМЖ согласно общепринятым клиническим рекомендациям.

Следовательно, гены *PODXL2, NR2E1* и *TMEM98* могут служить новыми потенциальными биомаркерами, прогнозирующими ответ на химиотерапию и возможность возникновения отдаленного метастазирования при лечении таксан-содержащими схемами НХТ HER2-отрицательного РМЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании проведено сравнение экспрессионного профиля пациенток с HER- РМЖ до и после предоперационной химиотерапии с использованием таксан-содержащих схем лечения. Это позволило выявить ДЭГ в опухоли в процессе проведения лечения, в зависимости от ответа на НХТ, а также в зависимости от статуса гематогенного метастазирования.

В частности, проведено сравнение экспрессионного профиля опухоли до проведения предоперационной химиотерапии в зависимости от ответа на лечение. Согласно полученным результатам, зарегистрировано статистически значимое изменение уровня экспрессии 7 генов: снижение для генов *PODXL2, TMEM45B, CDRT1* и увеличение для генов *CD86, RGS1, CASP1, HLA-DMA* при наличии объективного ответа на НХТ. При валидации ассоциации ДЭГ с ответом на НХТ на независимой выборке показано, что ОВ статистически значимо связана с уровнем экспрессии гена *PODXL2*. Соответственно, для определения объективного ответа на лечение при применении таксан-содержащих схем НХТ в качестве потенциального экспрессионного маркера объективного ответа может рассматриваться уровень экспрессии гена *PODXL*.

Аналогичный анализ проведен для определения маркеров метастазирования: сравнение экспрессионного профиля опухоли до и после НХТ в зависимости от наличия/отсутствия отдаленных метастазов. Согласно полученным результатам, зарегистрировано статистически значимое изменение уровня экспрессии 14 генов: *VPS8, CELF5, C6orf183, NR2E1, PPP1R9B* (снижение при наличии отдаленного метастазирования) и *EPHA4, STK38L, CTSK, CD109, PLS3, SEPT11, TMEM98, SCIMP, SCN2A* (увеличение в аналогичном случае).

Внешняя валидация ассоциации ДЭГ со статусом гематогенного метастазирования у пациентов с РМЖ позволила показать, что БМВ статистически значимо связана с уровнем экспрессии двух генов: *NR2E1* и *TMEM98*. Потенциально, уровень экспрессии данных генов может рассматриваться в качестве панели экспрессионных маркеров прогнозирования возникновения гематогенного метастазирования при применении таксан-содержащих схем НХТ.

Таким образом, благодаря проведению представленной работы идентифицированы потенциальные экспрессионные маркеры объективного ответа на применяемое лечение и прогнозирования возникновения гематогенного метастазирования опухоли молочной железы люминального В HER2-негативного при назначении таксан-содержащих схем лечения.

Соблюдение этических норм. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г. (пересмотренной в 2013 г.). Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 1 от 14.01.2013).

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-20045 (https://rscf.ru/project/25-25-20045/) и гранта в форме субсидии, выделяемого Департаментом по научно-технологическому развитию и инновационной деятельности Томской области.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Elkholi IE, Lalonde A, Park M, Côté J-F. Breast cancer metastatic dormancy and relapse: an enigma of microenvironment(s). *Cancer Res*. 2022; 82(24): 4497-4510. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-22-1902

2. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese J Clin Oncol*. 2020; 50(3): 225-9. doi: 10.1093/jjco/hyz213

3. Derouane F, van Marcke C, Berlière M, Gerday A, Fellah L, Leconte I, et al. Predictive biomarkers of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: current and future perspectives for precision medicine. *Cancers*. 2022; 14(16): 3876. doi: 10.3390/cancers14163876

4. Spring LM, Bar Y, Isakoff SJ. The evolving role of neoadjuvant therapy for operable breast cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022; 20(6): 723-734. doi: 10.6004/jnccn.2022.7016

5. Barzaman K, Moradi-Kalbolandi S, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Khorramdelazad H, Safari E, et al. Breast cancer immunotherapy: current and novel approaches. *Int. Immunopharmacology*. 2021; 98: 107886. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107886

6. Torrisi R, Marrazzo E, Agostinetto E, De Sanctis R, Losurdo A, Masci G, et al. Neoadjuvant chemotherapy

in hormone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer: when, why and what? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2021; 160: 103280. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103280

7. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2022; 40(16): 1816-1837. doi: 10.1200/JCO.22.00069

8. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of Oncology*. 2021; 32(10): 1216-1235. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.023

9. Garutti M, Griguolo G, Botticelli A, Buzzatti G, De Angelis C, Gerratana L, et al. Definition of high-risk early hormone-positive HER2–negative breast cancer: a consensus review. *Cancers*. 2022; 14(8): 1898. doi: 10.3390/cancers14081898

10. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(12): 1346-1366. doi: 10.1200/JCO.19.02309

11. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, McShane LM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Archives of pathology and laboratory medicine.* 2023; 147(9): 993-1000. doi: 10.5858/arpa.2018-0902-SA

12. Schenker AJ, Ortiz-Hernández GL. CYR61 as a potential biomarker and target in cancer prognosis and therapies. *Cells*. 2025; 14(11): 761. doi: 10.3390/cells14110761

13. Kim H, Son S, Ko Y, Lim H, Lee J, Lee KM, et al. CYR61 confers chemoresistance by upregulating surviving expression in triple-negative breast cancer. *Carcinogenesis*. 2024; 45: 510-519. doi: 10.1093/carcin/bgae013

14. Baron V, Adamson ED, Calogero A, Ragona G, Mercola D. The transcription factor EGR1 is a direct regulator of multiple tumor suppressors including TGFbeta1, PTEN, p53, and fibronectin. *Cancer Gene Ther*. 2006; 13(2): 115-124. doi: 10.1038/sj.cgt.7700896

15. Guevara-Nieto HM, Orozco CA, Parra-Medina RS, Zabaleta J, Lopez-Kleine L, Combita AL. Molecular determinants to neoadjuvant chemotherapy resistance in breast cancer patients: Insights from a Latin-American cohort. *Cancer Res*. 2025; 85(8_Supplement_1): 4632. doi: 10.1158/1538-7445.AM2025-4632

16. Saha SK, Islam SMR, Saha T, Nishat A, Biswas PK, Gil M, et al. Prognostic role of EGR1 in breast cancer: a systematic review. *BMB Rep*. 2021; 54(10): 497-504. doi: 10.5483/BMBRep.2021.54.10.087

17. Lin Y-Y, Wang C-Y, Phan NN, Chiao C-C, Li C-Y, Sun Z, et al. PODXL2 maintains cellular stemness and promotes breast cancer development through the Rac1/Akt pathway. *Int J Med Sci*. 2020; 17(11): 1639-1651. doi: 10.7150/ijms.46125

18. Lin YY, Wang CY, Phan NN, Chiao CC, Li CY, Sun Z, et al. PODXL2 maintains cellular stemness and promotes breast cancer development through the Rac1/Akt pathway. *Int. J. Med. Sci*. 2020; 17(11): 1639–1651. doi: 10.7150/ijms.46125

19. Huang D, Chen X, Zeng X, Lao L, Li J, Xing Y, et al. Targeting regulator of G protein signaling 1 in tumor-specific T cells enhances their trafficking to breast cancer. *Nat. Immunol*. 2021; 22: 865-879. doi: 10.1038/s41590-021-00939-9

20. Sun Y, Guo Y. Expression of Caspase-1 in breast cancer tissues and its effects on cell proliferation, apoptosis and invasion. *Oncol Lett*. 2018; 15: 6431-6435. doi: 10.3892/ol.2018.8176

21. Ma C, Wang Y, Chen W, Hou T, Zhang H, Zhang H, et al. Caspase-1 regulates the apoptosis and pyroptosis induced by phthalocyanine zinc-mediated photodynamic therapy in breast cancer MCF-7 cells. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2023; 28(16): 5934. doi: 10.3390/molecules28165934

22. Cao YiM, Guan LJ, Li Y, Wei ChYu. PANoptosis-related molecular clustering and prognostic signature associated with the immune landscape and therapy response in breast cancer. Medicine. 2024, 103(37): e39511. doi: 10.1097/MD.0000000000039511

23. Hwang PY, Mathur J, Cao Y, Almeida J, Ye J, Morikis V, et al. A Cdh3-β-catenin-laminin signaling axis in a subset of breast tumor leader cells control leader cell polarization and directional collective migration. *Dev. Cell*. 2023; 58: 34-50. doi: /10.1016/j.devcel.2022.12.005

24. Turova P, Kushnarev V, Baranov O, Butusova A, Menshikova S, Yong ST, et al. The breast cancer classifier refines molecular breast cancer classification to delineate the HER2-low subtype. *NPJ Breast Cancer*. 2025; 11: 19. doi: 10.1038/s41523-025-00723-0

25. McQuerry JA, Jenkins DF, Yost SE, Zhang Y, Schmolze D, Johnson WE, et al. Pathway activity profiling of growth factor receptor network and stemness pathways differentiates metaplastic breast cancer histological subtypes. *BMC Cancer*. 2019; 19: 881. doi: 10.1186/s12885-019-6052-z

26. Liang Z, Wang X, Dong K, Li X, Qin C, Zhou H. Expression pattern and prognostic value of EPHA/EFNA in breast cancer by bioinformatics analysis: revealing its importance in chemotherapy. *BioMed Research International*. 2021; 2021: 5575704. doi: 10.1155/2021/5575704

27. Nikas I, Giaginis C, Petrouska K, Alexandrou P, Michail A, Sarantis P, et al. EPHA2, EPHA4, and EPHA7 expression in triple-negative breast cancer. *Diagnostics*. 2022; 12(2): 366. doi: 10.3390/diagnostics12020366

28. Ueo H, Sugimachi K, Gorges TM, Bartkowiak K, Yokobori T, Müller V, et al. Circulating tumour cell-derived plastin3 is a novel marker for predicting long-term prognosis in patients with breast cancer. *Br. J. Cancer*. 2015; 112: 1519-1526. doi: 10.1038/bjc.2015.132

29. Nelczyk AT, Ma L, Das Gupta A, Gamage HEV, McHenry MT, Henn MA, et al. The nuclear receptor TLX

(NR2E1) inhibits growth and progression of triple- negative breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2022; 1868(11): 166515. doi: 10.1016/j.bbadis.2022.166515

30. Xu X, Xie X. Transmembrane protein TMEM98 as a multifunctional regulator in cancer: from signaling pathways to translational implications. *J. Transl. Med*. 2025; 23: 1021. doi: 10.1186/s12967-025-06998-y

31. Herrera-Quiterio GA, Encarnación-Guevara S. The transmembrane proteins (TMEM) and their role in cell proliferation, migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition in cancer. *Front Oncol*. 2023; 13: 1244740. doi: 10.3389/fonc.2023.1244740

32. Cava C, Armaos A, Lang B, Tartaglia GG, Castiglioni I. Identification of long non-coding RNAs and RNA binding proteins in breast cancer subtypes. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 693. doi: 10.1038/s41598-021-04664-z

33. Wang M, Wei Z, Kong J, Zhao H. Comprehensive evaluation of the relationship between biomarker profiles and neoadjuvant chemotherapy outcomes for breast cancer patients. *Diagn Pathol*. 2024; 19(1): 53. doi: 10.1186/s13000-024-01451-y

Сведения об авторах

Ибрагимова Марина Константиновна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; e-mail: imk1805@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8815-2786

Кравцова Екатерина Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; e-mail: zdereva.e@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-9022-7764

Цыганов Матвей Михайлович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; e-mail: TsyganovMM@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7419-4512

Шагабудинова Арина Константиновна – лаборант-исследователь лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; e-mail: arisha.shagabudinova@mail.ru, https://orcid.org/0009-0008-3832-6440

Гаптулбарова Ксения Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; e-mail: xenia.gaptulbarova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-1091-7528

Вострикова Мария Александровна – младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; e-mail: vostrikova.m@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0256-5342

Гарбуков Евгений Юрьевич – кандидат медицинских наук, врач-онколог высшей категории, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; e-mail: jrmaximum9@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6016-7078

Литвяков Николай Васильевич – доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; e-mail: nvlitv72@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-0714-8927

Information about the authors

Marina K. Ibragimova – Cand. Sc. (Biol.), Researcher, laboratory of oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: imk1805@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8815-2786

Ekaterina A. Kravtsova – Junior Researcher, laboratory of oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: zdereva.e@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-9022-7764

Matvey M. Tsyganov – Cand. Sc. (Biol.), Researcher, laboratory of oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: tsyganovmm@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7419-4512

Arina K. Shagabudinova – Research assistant, laboratory of oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: arisha.shagabudinova@mail.ru, https://orcid.org/0009-0008-3832-6440

Ksenia A. Gaptulbarova – Junior Researcher, laboratory of oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: xenia.gaptulbarova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-1091-7528

Maria A. Vostrikova – Junior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: vostrikova.m@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0256-5342

Eugene Yu. Garbukov – Cand. Sc. (Med.), oncologist of the highest category, Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: jrmaximum9@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6016-7078

Nikolay V. Litviakov – Dr. Sc. (Biol.), Head of the laboratory of oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: nvlitv72@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-0714-8927

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
OPHTHALMOLOGY

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА ПОСЛЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ: ОТ ДИАГНОСТИКИ К ЛЕЧЕНИЮ

Архипов Е.В.[1], Кузьмин С.В.[1], Зайка В.А.1, Розанова О.И.[1, 2]

[1] Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (664017, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337, Россия)
[2] Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (664049, г. Иркутск, м/н Юбилейный,100, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Архипов Егор Владимирович,
e-mail: nauka.mntk.irkutsk@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Хронический послеоперационный эндофтальмит — редкое, инфекционное осложнение после хирургии катаракты, развивающееся спустя 6 недель или более. Консервативная терапия и даже витрэктомия с сохранением ИОЛ могут дать лишь временный эффект, так как комплекс «ИОЛ–капсульный мешок» может оставаться резервуаром инфекции.

Цель исследования. *Продемонстрировать опыт хирургического и медикаментозного лечения рецидивирующего хронического послеоперационного эндофтальмита.*

Материалы и методы. *Представлен клинический случай пациента с манифестацией хронического послеоперационного эндофтальмита (ХПЭ) через месяц после факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ. Несмотря на консервативную терапию, ремиссии достичь не удавалось. Лечение было комплексным и включало поэтапное выполнение трёх хирургических вмешательств: субтотальная витрэктомия с интравитреальным введением антибиотиков; ревизия витреальной полости с удалением комплекса «ИОЛ–капсульный мешок»; повторное интравитреальное введение антибиотиков и тампонада силиконовым маслом (выполнено при рецидиве воспаления); удаление силиконового масла с последующей имплантацией трёхчастной ИОЛ методом интрасклеральной фиксации по Ямане (выполнено через 6 месяцев после предыдущего вмешательства на фоне полного купирования воспалительного процесса).*

Результаты. *После первого этапа лечения острота зрения составила 0,4 н.к. Была достигнута кратковременная ремиссия воспалительного процесса продолжительностью четыре недели. Развившееся обострение послужило показанием ко второму этапу хирургического вмешательства. Удаление комплекса «ИОЛ–капсульный мешок» в сочетании с тампонадой витреальной полости силиконовым маслом привело к стойкому купированию воспаления. В дальнейшем коррекция афакии была выполнена одновременно с аспирацией силикона. За два года послеоперационного наблюдения острота зрения составила 0,8 н.к., рецидивов воспалительного процесса не отмечалось.*

Заключение. *При рецидивирующем хроническом послеоперационном эндофтальмите наиболее эффективной тактикой является проведение витрэктомии с удалением комплекса «ИОЛ–капсульный мешок». Вторичная имплантация заднекамерной ИОЛ с интрасклеральной фиксацией по методу Ямане является эффективным способом коррекции афакии.*

Ключевые слова: *хронический эндофтальмит, факоэмульсификация катаракты, метод Ямане, коррекция афакии*

Статья поступила: 12.01.2026
Статья принята: 30.04.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Архипов Е.В., Кузьмин С.В., Зайка В.А., Розанова О.И. Клинический случай хронического эндофтальмита после факоэмульсификации катаракты: от диагностики к лечению. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 150-159. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.15

CHRONIC POSTOPERATIVE ENDOPHTHALMITIS AFTER PHACOEMULSIFICATION: A CASE-BASED REVIEW OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Arkhipov E.V.[1],
Kuzmin S.V.[1],
Zaika V.A.[1],
Rozanova O.I.[1, 2]

[1] Irkutsk Branch of S. Fyodorov "Eye Microsurgery" Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation (Lermontov str., 337, Irkutsk 664017, Russian Federation)
[2] Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Yubileyny mkr., 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author:
Egor V. Arkhipov,
e-mail: nauka.mntk.irkutsk@mail.ru

RESUME

Chronic postoperative endophthalmitis is a rare infectious complication following cataract surgery and develops 6 weeks or more later. Conservative therapy and even vitrectomy with intraocular lens (IOL) retention may provide only a temporary effect, because the "IOL–capsular bag" complex can remain a reservoir of infection.

The aim. *To demonstrate the surgical and medical treatment experience of recurrent chronic postoperative endophthalmitis.*

Materials and Methods. *We report a clinical case of chronic postoperative endophthalmitis that manifested one month after cataract phacoemulsification with IOL implantation. Despite conservative therapy, sustained remission could not be achieved. Management was comprehensive and included three staged surgical procedures: subtotal pars plana vitrectomy with intravitreal antibiotic injection; revision of the vitreous cavity with removal of the "IOL–capsular bag" complex, repeated intravitreal antibiotics, and silicone oil tamponade (performed after recurrence of inflammation); and silicone oil removal followed by implantation of a three-piece IOL using the Yamane sutureless intrascleral fixation technique (performed 6 months after the previous procedure once inflammation had completely resolved).*

Results. *Following the first stage of treatment, uncorrected visual acuity (UCVA) was 0.4. A short-term remission of the inflammatory process lasting four weeks was achieved. A subsequent exacerbation served as an indication for the second stage of surgical intervention. Removal of the IOL-capsular bag complex combined with silicone oil tamponade of the vitreous cavity led to a sustained resolution of inflammation. Subsequently, aphakia correction was performed simultaneously with silicone oil removal. Over the two-year postoperative follow-up period, UCVA reached 0.8, with no recurrence of inflammation.*

Conclusion. *In recurrent chronic postoperative endophthalmitis, the most effective strategy is pars plana vitrectomy with removal of the "IOL–capsular bag" complex. Secondary posterior chamber IOL implantation using the Yamane sutureless intrascleral fixation technique is an effective method for aphakia correction in this setting.*

Key words: *chronic endophthalmitis, cataract phacoemulsification, Yamane method, aphakia correction.*

Received: 12.01.2026
Accepted: 30.04.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Arkhipov E.V., Kuzmin S.V.1, Zaika V.A., Rozanova O.I. Chronic postoperative endophthalmitis after phacoemulsification: a case-based review of diagnosis and treatment. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 150-159. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.15

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эндофтальмит представляет собой интраокулярную инфекцию, характеризующуюся инвазией и размножением патогенных микроорганизмов в структурах глаза (преимущественно в стекловидном теле) с последующим развитием выраженной воспалительной реакции и экссудации. Данная патология является редкой, но одной из наиболее тяжёлых в офтальмологии и требует экстренного вмешательства для предотвращения необратимой потери зрения, а при тяжёлом течении воспалительного процесса речь идёт о сохранении глаза [1, 2]. Выраженность воспаления и скорость распространения патологического процесса зависят от множества факторов: от вида микрофлоры, её вирулентности, а также состояния иммунной системы пациента. Проникновение инфекционного агента (чаще бактериального или грибкового) в полость глаза может происходить как эндогенным путём при наличии очага инфекции в организме пациента, так и экзогенным — в случаях открытой травмы глаза и при хирургическом вмешательстве [3].

Экстракция катаракты является одной из самых распространённых хирургических процедур среди всех медицинских вмешательств, а в офтальмохирургии занимает первое место. По оценкам Chen X. et al., ежегодно в мире выполняется более 20 миллионов операций по поводу катаракты [4]. При этом частота развития эндофтальмита после факоэмульсификации варьирует в пределах 0,023–0,076 % [5]. В процентном отношении это немного, однако в количественном эквиваленте составляет ориентировочно от 4 до 15 тысяч случаев в год.

Одним из ведущих источников инфицирования при послеоперационном эндофтальмите служит собственная микробиота пациента. Условно-патогенные микроорганизмы, в норме колонизирующие конъюнктиву и периокулярную кожу, при интраоперационном проникновении во внутриглазные структуры утрачивают статус комменсалов и инициируют тяжёлый инфекционно-воспалительный процесс. Наиболее значимым этиологическим агентом верифицированного послеоперационного эндофтальмита остаётся *Staphylococcus epidermidis*, выявляемый в 33–77 % случаев. Примечательно, что за последнее десятилетие доля фторхинолонрезистентных штаммов коагулазонегативных стафилококков, выделяемых с конъюнктивы пациентов накануне факоэмульсификации, значимо возросла, что существенно ограничивает профилактический потенциал препаратов данной группы [6, 7].

По времени возникновения послеоперационный эндофтальмит разделяют на три вида: фульминантный, возникающий в течение первых четырёх суток после проведения хирургического вмешательства; острый, развивающийся в период от пяти до одиннадцати дней после операции; и хронический, который развивается после шести недель [3]. Самым сложным в диагностике, но при этом имеющим наиболее благоприятный прогноз, является хронический эндофтальмит. Термин «хронический послеоперационный эндофтальмит» (ХПЭ) был впервые предложен в 1986 году Meisler D.M. et al. на основе серии клинических случаев лечения 15 пациентов с этим заболеванием [8, 9]. В отличие от фульминантного и острого течения, которые проявляются резким снижением зрения и быстрым нарастанием симптомов, хроническое воспаление обычно имеет вялотекущий характер и может сохраняться в течение нескольких месяцев или лет. Его часто ошибочно диагностируют как неинфекционный увеит, так как первоначально состояние пациента улучшается при местной терапии глюкокортикостероидами (ГКС). Однако обострение происходит всякий раз, когда доза ГКС снижается [9].

ЦЕЛЬ

Продемонстрировать опыт хирургического и медикаментозного лечения рецидивирующего хронического послеоперационного эндофтальмита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациент М., 64 года, обратился с жалобами на снижение остроты зрения правого глаза. За три месяца до обращения выполнена факоэмульсификация хрусталика обоих глаз с имплантацией ИОЛ Acryfold 701 (A.I. Optics Limited, Индия). После операции острота зрения обоих глаз — 1.0, ранний послеоперационный период – без особенностей. Послеоперационное лечение включало инстилляции глазных форм антибактериальных препаратов и ГКС. Через месяц, после прекращения инстилляций капель, произошло резкое снижение зрения правого глаза до 0,1. При обращении в клинику, где выполнялось оперативное лечение, был установлен диагноз «негранулематозный увеит» и назначено консервативное лечение с активным применением антибактериальных препаратов и ГКС в виде капель, периокулярных и внутривенных инъекций, а также пероральный прием дексаметазона по схеме: 2,5 мг/сут. с уменьшением суточной дозы на 0,25 мг каждые три дня. Эффект от лечения был кратковременным, добиться длительной ремиссии не удавалось.

На основании данных анамнеза, статуса и клинической картины, пациенту установлен диагноз «хронический послеоперационный эндофтальмит правого глаза». Решение об объеме оперативного вмешательства, интравитреальном введении лекарственных препаратов принято после проведения врачебного консилиума и заключения врачебной комиссии, от пациента получено информированное добровольное согласие. Последовательно пациенту были проведены три хирургических вмешательства:

- Субтотальная витрэктомия pars plana с интравитреальным введением цефтазидима 2 мг и ванкомицина 1 мг [3, 10, 11], тампонадой витреальной полости 20 % газовоздушной смесью C_3F_8. Проведен забор

витреального содержимого и влаги передней камеры для бактериологического исследования до выполнения основных этапов операции;

• Ревизия витреальной полости с удалением комплекса «ИОЛ–капсульный мешок», интравитреальное введение цефтазидима 2 мг и ванкомицина 1 мг [3, 10, 11], тампонада витреальной полости силиконовым маслом Oxane 5700 (Bausch & Lomb®, США). Проведен забор витреального содержимого и влаги передней камеры, а также комплекса «ИОЛ–капсульный мешок» для проведения бактериологического посева;

• Удаление силикона и имплантация ИОЛ MN60AC (Alcon®, США) с интрасклеральной фиксацией по методу Ямане.

Оперативные вмешательства проводили с применением операционной системы Constellation (Alcon®, США) и операционного микроскопа OPMI LUMERA 700 (Zeiss®, Германия) с широкоугольной системой RESIGHT 700 (Zeiss®, Германия). С целью анальгезии выполнена ретробульбарная блокада 2 % раствором лидокаина в объеме 3 мл. Предоперационное и послеоперационное обследование включало определение остроты зрения (МКОЗ) (фороптер Tomey TMP-1000®, Япония, с проектором оптотипов), измерение внутриглазного давления (ВГД) (iCare TA01i, Tiolat Oy®, Финляндия), биомикроскопию, офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза, офтальмобиометрию (IOL Master 700, Zeiss®, Германия), ультразвуковое исследование в В-режиме (AVISO Quantel Medical®, Франция), ультразвуковую биомикроскопию (AVISO Quantel Medical®, Франция), оптическую когерентную томографию (Cirrus HD-OCT Model 500, Zeiss®, Германия). Оценку воспалительной реакции проводили согласно международным стандартам SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) Working Group, учитывающим количество клеток и степень опалесценции влаги в передней камере глаза [12].

Микробиологическое исследование и чувствительность высеваемой флоры к антибактериальным препаратам проводилось в бактериологической лаборатории Иркутской областной клинической больницы. Длительность наблюдения за пациентом составила 2 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент обращения острота зрения правого глаза пациента составила 0,02 н.к., ВГД – 14 мм рт. ст. При объективном осмотре (рис. 1а) выявляли перикорнеальную инъекцию и свежие мелкие преципитаты на эндотелии (рис. 1б); в передней камере наблюдали воспалительную реакцию (клеточную взвесь 2+ и опалесценцию влаги), а также определяли уровень гипопиона – 2 мм (рис. 1а, б).

Отмечали выраженную ирритацию сосудов радужки (рис. 1а, в). Исходный диаметр зрачка составлял 3 мм, при этом реакция на свет была ослабленной. Максимальный диаметр медикаментозного мидриаза, который нам удалось достичь, составил 4 мм (рис. 1б).

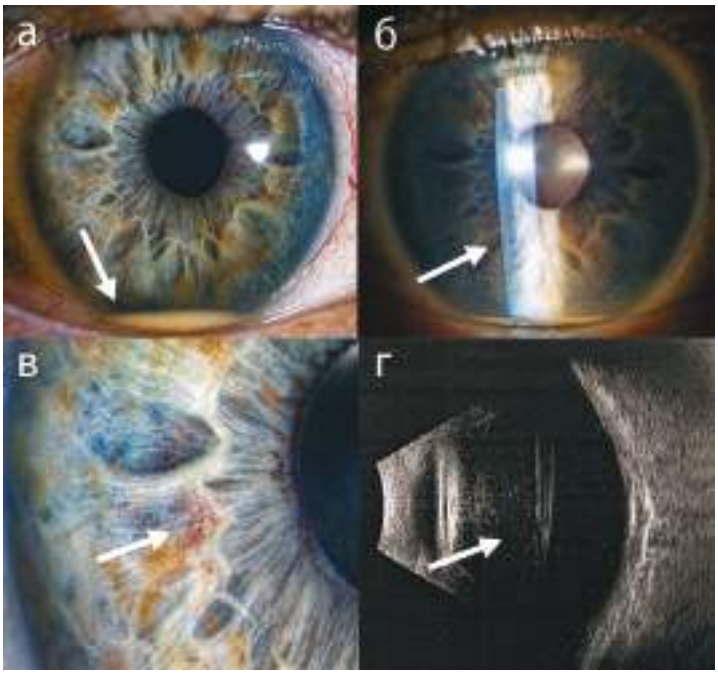


РИС. 1.
Состояние глазного яблока: а – фото переднего отдела, стрелкой указан гипопион; б – фото переднего отдела глаза, стрелкой указаны разнокалиберные преципитаты на эндотелии; в – фото переднего отдела глаза, стрелкой указана ирритация сосудов радужки; г – В-сканирование, стрелкой указано помутнение стекловидного тела

FIG. 1.
Condition of the eyeball: a – image of the anterior segment, the arrow indicates the hypopyon; б – image of the anterior segment of the eye, the arrow indicates various-sized precipitates on the endothelium; в – image of the anterior segment of the eye, the arrow indicates irritation of the iris vessels; г – B-scan, the arrow indicates opacity of the vitreous body

Положение ИОЛ — правильное, центрированное. В стекловидном теле (по данным биомикроскопии и ультразвукового В-сканирования) наблюдали клеточную взвесь и плавающие помутнения (рис. 1г). По результатам серологических исследований антитела к вирусам группы герпеса, вирусам гепатита В и С, ВИЧ, а также к микобактерии туберкулеза, токсоплазме, микоплазме и токсокаре не выявлены. Анализ крови на антиядерные антитела показал отрицательный результат. Молекулярно-генетическое исследование на носительство антигена HLA-B27 также оказалось отрицательным. Очаговая инфекция ЛОР-органов и полости рта исключена по результатам консультаций оториноларинголога и стоматолога.

С учётом клинической картины и в соответствии с клиническими рекомендациями, представленными в «Руководство ESCRS по профилактике и лечению эндофтальмита после операции по удалению катаракты: данные, дилеммы и выводы, 2013», было проведено хирургическое лечение: выполнена субтотальная витрэктомия pars plana, дисцизия задней капсулы хрусталика, промывание передней камеры и полости капсулы хрусталика раствором ванкомицина (0,02 мг/мл), интравитреальное введение цефтазидима (2 мг) и ванкомицина (1 мг), а также тампонада витреальной полости 20 % газовоздушной смесью C_3F_8. В ходе операции проведена ревизия витреальной полости и осмотр глазного дна. Картина глазного дна: ДЗН бледно-розового цвета, границы чёткие, э/д 0,3 ДД; сетчатка макулярной области, средней и крайней периферии – интактна. С целью минимизации хирургической травмы нами было принято решение отказаться от удаления ИОЛ. Образцы влаги передней камеры и содержимого капсульного мешка (после выполнения корнеоцентеза), а также стекловидного тела (после установки портов без подачи ирригации) были взяты для проведения микробиологического исследования.

Ранний послеоперационный период сопровождался слабой воспалительной реакцией в виде перикорнеальной инъекции и клеточной взвеси во влаге передней камеры 1+. На передней поверхности ИОЛ наблюдали единичные преципитаты. Витреальная полость на 80 % была заполнена газовоздушной смесью, в нижнем сегменте (во влаге витреальной полости) – взвесь единичных воспалительных клеток. Воспалительная реакция была полностью купирована на фоне противовоспалительной и антимикробной терапии (инстилляция моксифлоксацина 0,5 %, дексаметазона 0,1 %, бромфенака 0,09 %, парентеральное введение цефтриаксона 1 г 2 раза в день, внутривенное введение дексаметазона 0,4 % – 2,0 мл, периокулярное введение дексаметазона 2 мг). На момент выписки пациента острота зрения правого глаза составила 0,02. Низкая острота зрения связана с наличием газа в витреальной полости. Спустя месяц после проведения хирургического лечения острота зрения правого глаза обследуемого составила 0,4, ВГД — 16 мм рт. ст. Посредством проведения биомикроскопии переднего отдела глаза выявили признаки минимальной воспалительной реакции в виде единичных точечных преципитатов на эндотелии роговицы, витреальная полость оставалась чистой (Рис. 2а, б, в). Продолжено проведение местной и системной антибактериальной терапии. Результаты бактериологического посева были отрицательными.

Через два месяца после вмешательства пациент вновь обратился с жалобами на снижение зрения и появление болей в правом глазу, возникших на фоне перенесённого острого респираторного вирусного заболевания. Острота зрения правого глаза составила 0,02. Данные биомикроскопии переднего отдела глаза: отёк роговицы, клеточная реакция 3+ с опалесценцией влаги передней камеры и гипопион 3 мм; зрачок 3,0 мм (реакция на свет ослаблена), детальная визуализация радужки и ИОЛ была затруднена. В витреальной полости — выраженные грубые плавающие помутнения, глазное дно не просматривается. В связи с рецидивом заболевания нами было принято решение об удалении ИОЛ в капсульном мешке, ревизии и тампонаде витреальной полости силиконом, а также интравитреальном введении антибиотиков. Такой объём вмешательства

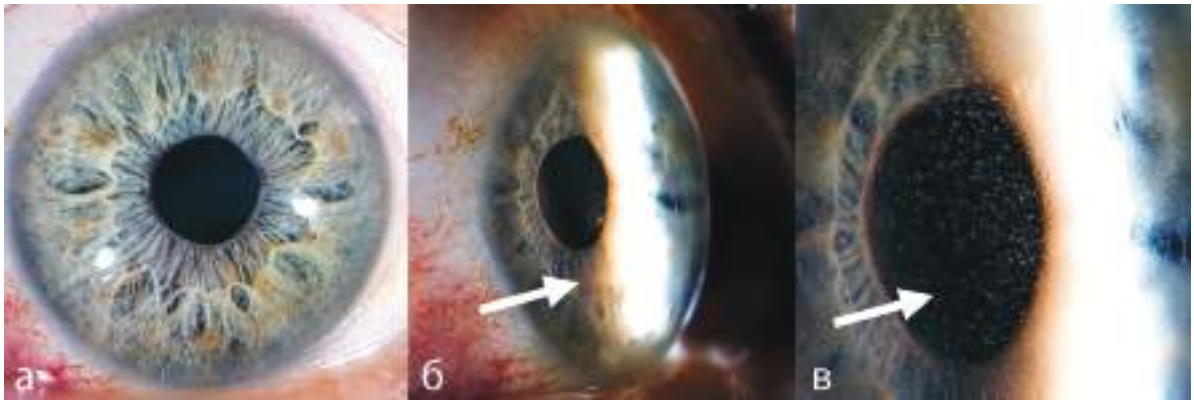


РИС. 2.
Состояние переднего отдела глазного яблока: а – фото переднего отдела; б – фото переднего отдела, стрелкой указаны преципитаты; в – фото переднего отдела, стрелкой указаны преципитаты

FIG. 2.
Condition of the anterior segment of the eyeball: a – photo of the anterior segment; б – photo of the anterior segment, precipitates are indicated by an arrow; в – photo of the anterior segment, precipitates are indicated by an arrow

был выбран как самый эффективный с минимальными рисками рецидива воспаления на основании опыта лечения хронического эндофтальмита, представленного в наиболее крупных сериях клинических случаев [10-14]. В качестве предоперационной подготовки за день до оперативного лечения выполнены следующие манипуляции: внутривенная инъекция цефтриаксона 1 г, дексаметазона 8 мг, периокулярное введение дексаметазона 2 мг, инстилляции моксифлоксацина 0,5 %, дексаметазона 0,1 %.

Ход операции: после установки портов произвели забор биоматериала из витреальной полости и передней камеры с целью проведения микробиологического исследования. Установлены ирис-ретракторы, далее комплекс «ИОЛ–капсульный мешок» был выведен в переднюю камеру. В экваториальной зоне капсульного мешка хрусталика и в области технологических отверстий ИОЛ обнаружено мелкозернистое белое содержимое. ИОЛ и капсульный мешок разделены на части и извлечены через основной доступ. Выполнена тщательная ревизия витреальной полости, в ходе которой при проведении склерокомпрессии и осмотра области цилиарного тела и цилиарных отростков также был выявлен белый экссудативный налёт. Воспалительный детрит был вымыт из витреальной полости и области цилиарного тела. В полость стекловидного тела введено силиконовое масло Oxane 5700 (Bausch & Lomb®, США), цефтазидим 2 мг и ванкомицин 1 мг; с целью профилактики выхода силиконового масла в переднюю камеру была сформирована базальная колобома на 6 часах. Этапы хирургического вмешательства представлены на рис. 3.

На третьи сутки после операции острота зрения с афакической коррекцией составила 0,2, ВГД – 19 мм рт. ст. Через один месяц после проведения повторного хирургического лечения острота зрения с афакической коррекцией составила 0,4, через шесть месяцев — 0,6. Результаты бактериологического посева были отрицательными. В течение полугода наблюдалась стойкая ремиссия воспалительного процесса. Через семь месяцев после последнего хирургического вмешательства на фоне стабильно купированного воспаления проведено удаление силиконового масла с одномоментной имплантацией трёхчастной ИОЛ MN60AC (Alcon®, США) с интрасклеральной фиксацией по методу Ямане и ушиванием колобомы радужки (рис. 4).

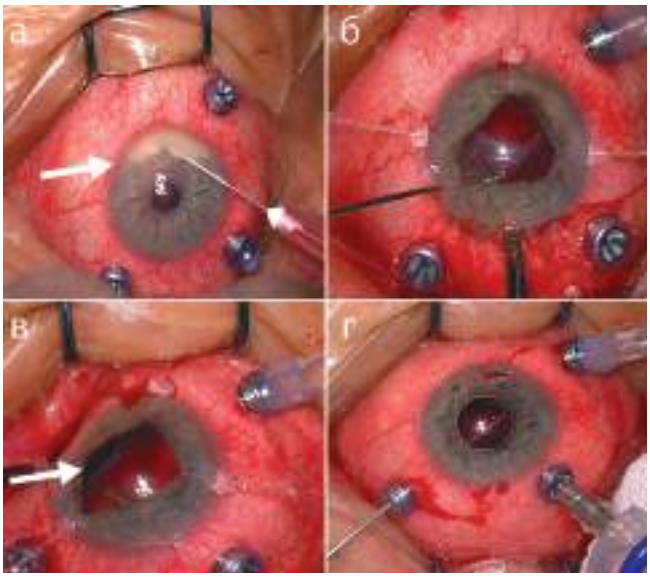


РИС. 3.
Этапы хирургического вмешательства: а – забор гипопиона и влаги передней камеры на бактериологический посев, стрелкой указан гипопион; б – этап удаления ИОЛ; в – склерокомпрессия в проекции цилиарного тела, визуализируется мелкозернистый белый экссудат в области цилиарных отростков, стрелкой указан экссудат; г – этап введения силиконового масла в витреальную полость

FIG. 3.
Stages of surgical intervention: a – collection of hypopyon and anterior chamber fluid for bacteriological culture, the hypopyon is indicated by the arrow; б – stage of IOL removal; в – sclerocompression in the projection of the ciliary body, fine-grained white exudate is visualized in the area of the ciliary processes, the exudate is indicated by the arrow; г – stage of introduction of silicone oil into the vitreous cavity

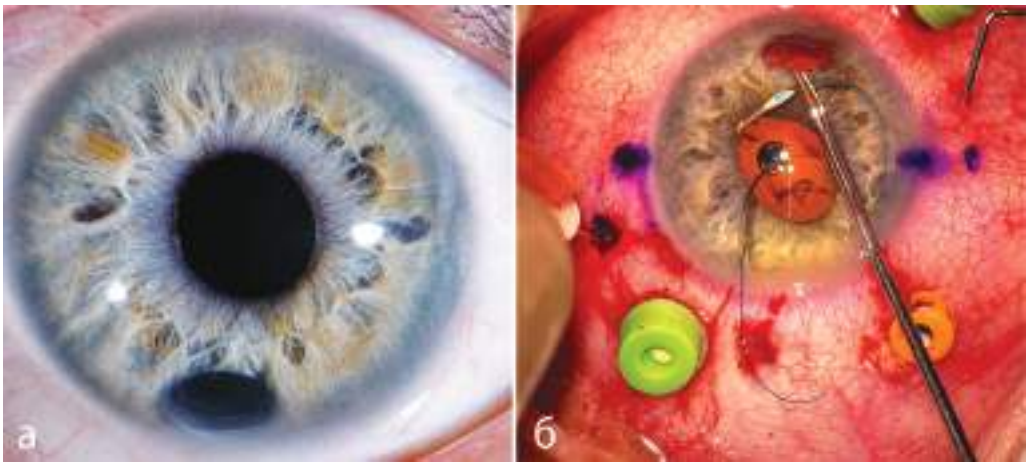


РИС. 4.
Фотография переднего отдела глаза: а – перед хирургическим вмешательством; б – на этапе имплантации ИОЛ

FIG. 4.
Image of the anterior segment of the eye: a – before surgery; б – at the stage of IOL implantation

Через месяц после имплантации ИОЛ МКОЗ составила 0,8, признаки воспаления отсутствовали. ИОЛ была центрирована, наклона не определялось. По данным оптической когерентной томографии определяли дефекты пигментного эпителия и фоторецепторного слоя сетчатки (рис. 5). На протяжении двух лет наблюдения зрительные функции пациента оставались стабильными, а воспалительный процесс находился в стойкой ремиссии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В отличие от острого эндофтальмита, постановка диагноза ХПЭ нередко затруднена. Дифференциальная диагностика проводится с инфекционным и неинфекционным передним увеитом [9]. После исключения факогенного, аутоиммунного или системного воспалительного процесса с высокой долей вероятности можно предположить хронический послеоперационный эндофтальмит при наличии в анамнезе внутриглазной хирургии [9]. Анализ трёх крупнейших серий случаев хронического эндофтальмита показал, что в 48 % случаев причиной воспаления были *Propionibacterium acnes*, в 21 % — грибковая микрофлора, в 16 % — грамположительные бактерии. Эти возбудители обладают относительно низкой вирулентностью у пациентов с нормальным иммунным статусом, при этом защищены от него специфической внутриглазной локализацией и биологическими свойствами микроорганизма [13, 15, 16].

Общепринятым подходом для лечения острого послеоперационного эндофтальмита является проведение витрэктомии с интравитреальным введением антибактериальных препаратов и, при необходимости, тампонадой витреальной полости силиконовым маслом [17, 18]. Однако для хронического эндофтальмита на сегодняшний день не существует чёткого и общепризнанного протокола ведения. Это обусловлено редкостью патологии, разнообразием микрофлоры, её низкой или умеренной вирулентностью, стертыми клиническими проявлениями, а также относительно благоприятным прогнозом (за исключением грибкового эндофтальмита) и возможными сомнениями в правильности поставленного диагноза. Воспаление, вызванное *S. epidermidis*, можно вылечить только интравитреальными инъекциями антибиотиков, тогда как *Propionibacterium acnes* потребует хирургического вмешательства с витрэктомией, капсулэктомией и возможным удалением или заменой ИОЛ в дополнение к внутриглазной инъекции антибиотика [3, 16, 19]. При анализе четырёх крупнейших серий случаев лечения хронического эндофтальмита, представленных в литературе (таблица), прослеживается тенденция: чем более радикальный объём оперативного лечения используется, тем меньше риск рецидива [13-16]. Однако, в клинических рекомендациях ESCRS сказано, что «отсрочка применения более агрессивного лечения, по всей видимости, не оказывает негативного влияния на окончательный результат; таким образом, вначале можно попытаться применить более консервативное лечение» [3].

Причинами рецидива воспаления могут являться биологические свойства микроорганизма, такие как способность формирования биоплёнки на его поверхности, а также возможность оставаться интактными внутри фагоцитарных клеток [20, 21]. Однако главной причиной рецидивов является локализация микробного агента в капсульном мешке между передней и задней капсулой и краем ИОЛ, которые выступают барьером, отделяя его от внешней среды, что фактически создаёт идеальные замкнутые условия для его колонизации и вегетации. По этой же причине добиться клинически значимых концентраций антибиотика в этом условно замкнутом пространстве во время проведения операции достаточно проблематично [20].

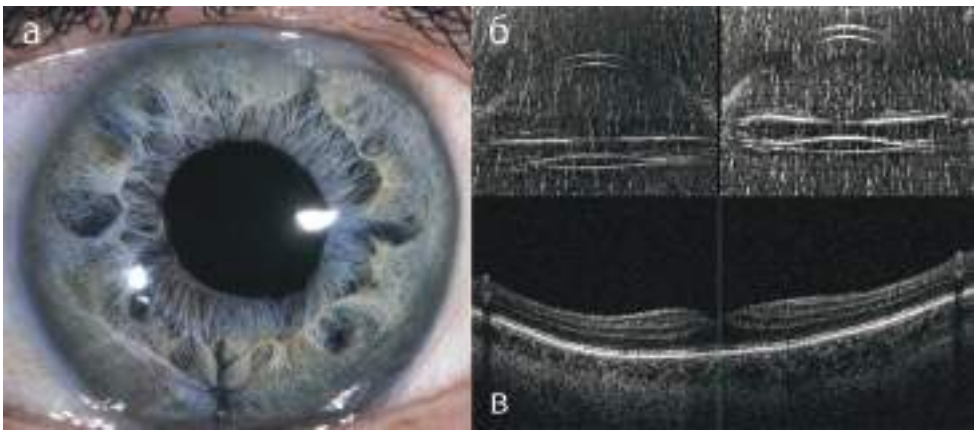


РИС. 5.
Данные обследования пациента через 1 мес. после вторичной имплантации ИОЛ: а – фото переднего отдела; б – картина ультразвуковой биомикроскопии в вертикальном и горизонтальном меридианах; в –радиальный скан оптической когерентной томографии сетчатки

FIG. 5.
Patient examination data 1 month after secondary IOL implantation: a – image of the anterior segment; б – ultrasound biomicroscopy image in the vertical and horizontal meridians; в – radial scan of optical coherence tomography of the retina

ТАБЛИЦА

ЧАСТОТА РЕЦИДИВОВ ХРОНИЧЕСКОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ПЕРВИЧНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

TABLE

FREQUENCY OF CHRONIC POSTOPERATIVE ENDOPHTHALMITIS RECURRENCE DEPENDING ON THE METHOD OF PRIMARY SURGICAL TREATMENT

Метод лечения	Fox (*n*=19)	Clark (*n*=36)	Al-Mezaine (*n*=17)	Shirodkar (*n*=26)	Всего (*n*=98)
витрэктомия + интравитреальное введение антибиотиков	5/7 (71%)	5/10 (50%)	1/3 (33,3%)	10/12 (83%)	15/22 (68%)
витрэктомия + дисцизия задней капсулы + интравитреальное введение антибиотиков	1/9 (11%)	4/21 (19%)	0	9/13 (69%)	14/43 (32%)
витрэктомия + тотальная капсулэктомия + замена ИОЛ	0/4 (0%)	0/7 (0%)	0/4 (0%)	1/7 (14%)	1/22 (4,5%)
витрэктомия + тотальная капсулэктомия без имплантации ИОЛ	0	0/5 (0%)	0/1 (0%)	1/12 (8%)	1/18 (5,5%)

Представленный клинический случай демонстрирует отсроченное начало воспаления, рецидив воспалительного процесса после хирургического вмешательства в сочетании с неустановленной микрофлорой, многоэтапность хирургического лечения. Возможными причинами неудачного культивирования микрофлоры могли стать несоответствие среды посева и свойств микроорганизмов, крайне малая концентрация патогена. Эти данные коррелируют с результатами Kosacki J. et al. [22], в которых установлено, что тип микрофлоры методом культивирования удалось определить из влаги передней камеры лишь в 30 % образцов, а из стекловидного тела — в 63 % при первичном заборе, тогда как после интравитреального введения антибиотиков эффективность посева снижалась до 48 %. Это объясняет необходимость использования диагностических методов молекулярной биологии, позволяющих обнаружить в биоматериале ДНК и РНК патогенов даже в минимальном количестве. К таким методам относится полимеразная цепная реакция (ПЦР) [23]. Однако в нашем случае ПЦР-диагностика не проводилась, что является несомненным недостатком.

Выбор объёма первичного хирургического вмешательства – витрэктомия с интравитреальным введением антибиотиков (ИВВА) и решение об отказе от эксплантации ИОЛ объясняются стремлением уменьшить хирургическую травму и сократить период зрительной реабилитации, сохранив при этом шансы на полную реконвалесценцию. Возможными причинами неудачи первой хирургии могли стать конструктивные особенности модели ИОЛ Acryfold 701 (A.I. Optics Limited®, Индия) с прямоугольным дизайном и множеством технологических отверстий, где происходит мощное сращение передней и задней капсулы, что формирует ложе для микроорганизмов. Также стоит сказать, что гидрофильный материал самой ИОЛ мог способствовать более высокой адгезии биоплёнки микроорганизмов [24].

Благоприятный исход второго вмешательства был обусловлен радикальным удалением капсульного мешка с имеющимся бактериальным содержимым и последующей тампонадой витреальной полости силиконовым маслом. Причин для использования силикона в нашем клиническом случае было несколько. Во-первых, это антимикробное действие силиконового масла [25, 26]. Во-вторых, возможность его длительного и безопасного нахождения в витреальной полости [27, 28].

Для коррекции афакии рассматривались варианты имплантации ИОЛ, фиксирующейся к радужке; фиксация трёхчастной ИОЛ к радужке или к склере; шовная склеральная или склерокорнеальная фиксация [29, 30, 31]. Методика Ямане была выбрана, так как она минимизирует площадь соприкосновения ИОЛ с увеальной тканью радужки и цилиарного тела [23, 32, 33]. Насколько нам известно, это первый описанный случай коррекции афакии по методу Ямане, использованный у пациента с ХПЭ при достижении стойкой ремиссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При рецидивирующем ХПЭ наиболее эффективной тактикой лечения является проведение витрэктомии pars plana с удалением комплекса «ИОЛ–капсульный мешок». Вторичная имплантация заднекамерной ИОЛ с интрасклеральной фиксацией по методу Ямане показала безопасность в коррекции афакии в приведенном клиническом случае.

Заявление о согласии пациента: от пациента было получено письменное информированное согласие на публикацию.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rahmani S, Eliott D. Postoperative endophthalmitis: a review of risk factors, prophylaxis, incidence, microbiology, treatment, and outcomes. *Semin Ophthalmol.* 2018; 33(1): 95-101. doi: 10.1080/08820538.2017.1353826

2. Фролычев И.А., Паштаев Н.П., Поздеева Н.А. Лечение послеоперационных эндофтальмитов. *Современные технологии в офтальмологии.* 2019; 1(26): 209-212. [Frolychev IA, Pashtaev NP, Pozdeeva NA. Treatment of postoperative endophthalmitis. *Modern Technologies in Ophthalmology.* 2019; 1(26): 209-212. (In Russ.)]. doi: 10.25276/2312-4911-2019-1-209-212

3. Barry P, Cordovés L, Gardner S. *ESCRS guidelines for prevention and treatment of endophthalmitis following cataract surgery: data, dilemmas and conclusions.* Dublin (Ireland): European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS). 2013. Updated 2018. URL: https://www.escrs.org/media/uljgvpn1/english_2018_updated.pdf [date of access: December 15, 2025].

4. Chen X, Xu J, Chen X, Yao K. Cataract: advances in surgery and whether surgery remains the only treatment in future. *Adv Ophthalmol Pract Res.* 2021; 1(1): 100008. doi: 10.1016/j.aopr.2021.100008

5. Baudin F, Benzenine E, Mariet AS, et al. Epidemiology of acute endophthalmitis after intraocular procedures: a national database study. *Ophthalmol Retina.* 2022; 6(6): 442-449. doi: 10.1016/j.oret.2022.01.022

6. Fenjan MA, Hamied FM, Al Sakini AS, Khorsheed H, Al-Aish ST. Preoperative conjunctival flora and antibiotic susceptibility in cataract surgery patients at Ibn Al-Haitham teaching eye hospital in Baghdad, Iraq. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2025; 15(1): 15. doi: 10.1186/s12348-025-00471-z

7. Gandepalli L, Chandrika YP, Satpathy G, Rathod P, Titiyal JS, Khokhar S, et al. Microbiological profile and antibiotic resistance trends of preoperative conjunctival swabs: An 8-year retrospective analysis from a North Indian tertiary care ophthalmic center. *Indian J Ophthalmol*. 2026; 74(1): 98–103. doi: 10.4103/IJO.IJO_289_25

8. Meisler DM, Palestine AG, Vastine DW, DeMartini DR, Murphy BF, Reinhart WJ, et al. Chronic Propionibacterium endophthalmitis after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol.* 1986; 102(6): 733-739. doi: 10.1016/0002-9394(86)90401-0

9. Maalouf F, Abdulaal M, Hamam RN. Chronic postoperative endophthalmitis: a review of clinical characteristics, microbiology, treatment strategies, and outcomes. *Int J Inflam.* 2012; 2012: 313248. doi: 10.1155/2012/313248

10. Военно-полевая хирургия. Национальное руководство / под ред. И.М. Самохвалова. — 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025; 1056 с. [*Military field surgery*. National guidelines / edited by I.M. Samokhvalov. — 2nd ed., revised and enlarged. — Moscow: GEOTAR-Media, 2025; 1056 p.].

11. Лоскутов И.А., Абакаров С.А. *Эндофтальмиты: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2026; 96 с. [Loskutov IA, Abakarov SA. Endophthalmitis: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2026; 96 p.].

12. Jabs DA, McCluskey P, Palestine AG, Thorne JE; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. The standardisation of uveitis nomenclature (SUN) project. *Clin Exp Ophthalmol.* 2022. doi: 10.1111/ceo.14175

13. Fox GM, Joondeph BC, Flynn HW Jr, Pflugfelder SC, Roussel TJ. Delayed-onset pseudophakic endophthalmitis. *Am J Ophthalmol.* 1991; 111(2): 163-173. doi: 10.1016/S0002-9394(14)72254-8

14. Shirodkar AR, Pathengay A, Flynn HW Jr, Albini TA, Berrocal AM, Davis JL, et al. Delayed-versus acute-onset endophthalmitis after cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153(3): 391-398. doi: 10.1016/j.ajo.2011.08.029

15. Al-Mezaine HS, Al-Assiri A, Al-Rajhi AA. Incidence, clinical features, causative organisms, and visual outcomes of delayed-onset pseudophakic endophthalmitis. *Eur J Ophthalmol.* 2009; 19(5): 804-811. doi: 10.1177/112067210901900519

16. Clark WL, Kaiser PK, Flynn HW, Belfort A, Miller D, Meisler DM. Treatment strategies and visual acuity outcomes in chronic postoperative Propionibacterium acnes endophthalmitis. *Ophthalmology.* 1999; 106(9): 1665-1670. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90348-2

17. Kudasiewicz-Kardaszewska AJ, Ozimek MA, Kardaszewska A, Boninska K, Kuhn F, Cisiecki S. Modern endophthalmitis control: the complete early vitrectomy for endophthalmitis (CEVE) protocol and surgical prophylaxis. *Cureus.* 2025; 17(9): e91513. doi: 10.7759/cureus.91513

18. Dib B, Morris RE, Oltmanns MH, Sapp MR, Glover JP, Kuhn F. Complete and early vitrectomy for endophthalmitis after cataract surgery: an alternative treatment paradigm. *Clin Ophthalmol.* 2020; 14: 1945-1954. doi: 10.2147/OPTH.S253228

19. Fowler BJ, Miller D, Yan X, Yannuzzi NA, Flynn HW Jr. Postoperative endophthalmitis caused by *Cutibacterium* (formerly *Propionibacterium*) acnes: case series and review. *Case Rep Ophthalmol.* 2021; 12(1): 1-10. doi: 10.1159/000510208

20. Mastrogiuseppe E, Alisi L, Romaniello A, Caterino L, Spagnoli A, Marenco M, et al. Managing *Cutibacterium* acnes endophthalmitis after cataract surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2025; 70(5): 995-1002. doi: 10.1016/j.survophthal.2025.03.012

21. Dave VP, Pathengay A, Sharma S, Govindhari V, Karolia R, Pappuru RR, et al. Clinical presentations and comparative outcomes of primary versus deferred intraocular lens explantation in delayed-onset endophthalmitis. *Indian J Ophthalmol.* 2019; 67(7): 1101-1104. doi: 10.4103/ijo.IJO_1494_18

22. Kosacki J, Boisset S, Maurin M, Cornut PL, Thuret G, Hubanova R, et al; FRIENDS Group. Specific PCR and quantitative real-time PCR in ocular samples from acute and delayed-onset postoperative endophthalmitis. *Am J Ophthalmol.* 2020; 212: 34-42. doi: 10.1016/j.ajo.2019.11.026

23. Rosenberg CR, Gensure RH, Kim DTT, Yumang M, Suhler EB, Lin P, et al. Late diagnosis of *Cutibacterium* acnes (formerly *Propionibacterium* acnes) endophthalmitis and the importance of dual testing with bacterial culture

and polymerase chain reaction. *Retin Cases Brief Rep.* 2024; 18(5): 576-579. doi: 10.1097/ICB.0000000000001458

24. Qiu X, Wu Y, Jiang Y, Ji Y, Zhu X, Yang J, et al. Management and Microbiological Characteristics of Membrane Formation on a Hydrophilic Acrylic Intraocular Lens: A Clinical Case Series and Material Comparative Study of Different IOLs. *J Ophthalmol*. 2019; 2019: 5746186. doi: 10.1155/2019/5746186

25. Ting MYL, Kim SE, Anguita R. Endophthalmitis in silicone oil-filled eyes. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12(4): 736. doi: 10.3390/antibiotics12040736

26. Dave VP, Joseph J, Jayabhasker P, Pappuru RR, Pathengay A, Das T. Does ophthalmic-grade silicone oil possess antimicrobial properties? *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2019; 9(1): 20. doi: 10.1186/s12348-019-0187-6

27. Sinisi F, Della Santina M, Loiudice P, Figus M, Casini G. The role of silicone oil in the surgical management of endophthalmitis: a systematic review. *J Clin Med.* 2022; 11(18): 5445. doi: 10.3390/jcm11185445

28. Zheng Y, Casagrande M, Dimopoulos S, et al. Analysis of retinal detachment resulted from post-operative endophthalmitis treated with 23G pars plana vitrectomy. *BMC Ophthalmol.* 2021; 21: 414. doi: 10.1186/s12886-021-02175-z

29. Li X, Ni S, Li S, Zheng Q, Wu J, Liang G, et al. Comparison of three intraocular lens implantation procedures for aphakic eyes with insufficient capsular support: a network meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2018; 192: 10-19. doi: 10.1016/j.ajo.2018.04.023

30. Kim MJ, Han GL, Chung TY, Lim DH. Comparison of clinical outcomes among conventional scleral fixation, retropupillary iris-claw intraocular lens implantation, and intrascleral fixation. *Korean J Ophthalmol.* 2022; 36(5): 413-422. doi: 10.3341/kjo.2022.0042

31. Егорова А.В., Васильев А.В., Смолякова Г.П. Результаты хирургического лечения дислокации интраокулярных линз. *Офтальмохирургия*. 2017; 1: 6-9. [Egorova AV, Vasilyev AV, Smolyakova GP. Results of surgical treatment of IOL dislocation. *Ophthalmosurgery.* 2017; 1: 6-9. (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2017-1-6-9

32. Sahin Vural G, Guven YZ, Karahan E, Zengin MO. Long-term outcomes of Yamane technique in various indications. *Eur J Ophthalmol.* 2023; 33(6): 2210-2216. doi: 10.1177/11206721231167198

33. Guerin PL, Guerin GM, Pastore MR, Gouigoux S, Tognetto D. Long-term functional outcome between Yamane technique and retropupillary iris-claw technique in a large study cohort. *J Cataract Refract Surg.* 2024; 50(6): 605-610. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000001421

Сведения об авторах

Архипов Егор Владимирович – врач-офтальмолог офтальмологического отделения витреоретинальной хирургии Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; e-mail: nauka.mntk.irkutsk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8645-7930

Кузьмин Сергей Владимирович – врач-офтальмолог, заведующий операционным блоком Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; e-mail: skz9093@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-1590-7743

Зайка Владимир Александрович – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, заместитель директора по организационно-методической работе Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; e-mail: vaz.baikal@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9100-1751

Розанова Ольга Ивановна – доктор медицинских наук, врач-офтальмолог, заведующая научно-образовательным отделом Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; ассистент кафедры офтальмологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; e-mail: olgrozanova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-3139-2409

Information about the authors

Egor V. Arkhipov – ophthalmologist, vitreoretinal ophthalmology department, Irkutsk branch of the S.N. Fyodorov "Eye microsurgery" Federal State Institution, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: nauka.mntk.irkutsk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8645-7930

Sergey V. Kuzmin – ophthalmologist, head of the surgical unit, Irkutsk branch of the S.N. Fyodorov "Eye microsurgery" Federal State Institution, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: skz9093@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-1590-7743

Vladimir A. Zaika – Cand. Sc. (Med.), ophthalmologist, Deputy Director for Organizational and Methodological Work, Irkutsk branch of the S.N. Fyodorov "Eye microsurgery" Federal State Institution, Ministry of Health of the Russian Federation, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: vaz.baikal@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9100-1751

Olga I. Rozanova – Dr. Sc. (Med.), ophthalmologist, Head of the Scientific and Educational Department, Irkutsk branch of the S.N. Fyodorov "Eye microsurgery" Federal State Institution, Ministry of Health of the Russian Federation, Ministry of Health of the Russian Federation; associate professor of the ophthalmology department, Irkutsk state medical academy of postgraduate education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: olgrozanova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-3139-2409

Вклад авторов в работу

Архипов Е.В. – существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

Кузьмин С.В. – вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала.

Зайка В.А. – вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала.

Розанова О.И. – существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации

МЕТАБОЛОМИКА: ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ, МЕТОДЫ, СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Почтаренко Т.В.[1, 2], Даренская М.А.[1], Зайка В.А.[1, 3], Юрьева Т.Н.[2, 3, 4], Колесников С.И.[1], Семенова Н.В.[1], Колесникова Л.И.[1]

[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, 16, Россия)
[3] ФГАУ «НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутский филиал (664017, Иркутск, ул. Лермонтова, д. 337, Россия)
[4] «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» филиал ФГБОУ дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664059, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100/4, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Даренская Марина Александровна,
e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Статья поступила: 20.01.2026
Статья принята: 23.04.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

РЕЗЮМЕ

В обзоре отражены современные представления о метаболомных исследованиях, позволяющих одновременно выявлять и количественно определять тысячи метаболитов в одном биологическом образце. Потенциал малых метаболитов представляет клинический интерес с позиций получения бесценного инструмента фенотипирования заболевания и прогнозирования различных вариантов клинического течения. Отдельно представлены достижения метаболомного профилирования плазмы крови и влаги передней камеры глаза у пациентов с офтальмологическими заболеваниями, такими как катаракта, глаукома, диабетическая ретинопатия и возрастная макулярная дегенерация сетчатки. Выявлены значительные различия в метаболическом составе влаги передней камеры. Современные методики масс-спектрометрии, основанные на искусственном интеллекте, позволяют детально исследовать сложные метаболические системы с высокой точностью и скоростью, что ранее казалось недостижимым. В начале важно определить ключевые метаболомы. Следующий этап — клиническое подтверждение, в ходе которого устанавливается связь между биомаркерами и причинами заболеваний. Для подтверждения диагностической и прогностической надежности биомаркеров необходимы масштабные исследования здоровых людей. Стандартизация сбора биологического материала, обработка, анализ результатов является крайне важным для достижения согласованности между различными исследованиями и требует соблюдения методологии. Завершающим этапом является внедрение биомаркера в клиническую практику, обучение медицинского персонала и оценку экономической эффективности для обеспечения доступности и внедрения в практику. Эти подходы вместе играют ключевую роль в выявлении, измерении биомаркеров в повседневных клинических исследованиях, раскрывая их потенциал для определения точности диагностики и улучшения индивидуального подхода к пациентам. При написании обзора использовались базы данных PubMed, Google Scholar, Scopus, eLibrary.ru, Федеральная электронная медицинская библиотека, Научная электронная библиотека «КиберЛенинка» с источниками за период 2015–2025 гг. Следующие ключевые слова применялись для поиска: метаболом, высокоэффективная жидкостная хроматография, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, офтальмологические заболевания.

Ключевые слова: *метаболомные исследования, метаболиты, газожидкостная хроматография, масс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, офтальмология, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, возрастная макулярная дегенерация*

Для цитирования: Почтаренко Т.В., Даренская М.А., Зайка В.А., Юрьева Т.Н., Колесников С.И., Семенова Н.В., Колесникова Л.И. Метаболомика: история развития, методы, современные тенденции использования в практической медицине. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 160-173. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.16

METABOLOMICS: HISTORY OF DEVELOPMENT, METHODS, AND CURRENT TRENDS IN PRACTICAL MEDICINE

Pochtarenko T.V.[1, 2], Darenskaya M.A.[1], Zaika V.A.[1, 3], Yuryeva T.N.[2, 3, 4], Kolesnikov S.I.[1], Semenova N.V.[1], Kolesnikova L.I.[1]

[1] Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazev St., 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)
[2] Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Krasny Vosstaniya St., 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)
[3] Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Ministry of health of the Russian Federation (Lermontov str., 337, Irkutsk 664033, Russian Federation)
[4] Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Yubileyny Microdistrict, 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author:
Marina A. Darenskaya,
e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

RESUME

The review reflects the current understanding of metabolomic research, which simultaneously identifies and quantifies thousands of metabolites in a single biological sample. The potential of small metabolites is of clinical interest from the standpoint of obtaining an invaluable tool for disease phenotyping and predicting various clinical course options. The achievements of metabolic profiling of blood plasma and moisture of the anterior chamber of the eye in patients with ophthalmological diseases such as cataracts, glaucoma, diabetic retinopathy and age-related macular degeneration of the retina are presented separately. Significant differences in the metabolic composition of the anterior chamber moisture were revealed. Modern mass spectrometry techniques based on artificial intelligence make it possible to study complex metabolic systems in detail with high accuracy and speed, which previously seemed unattainable. First, it is important to identify the key metabolomes. The next stage is clinical confirmation, during which the connection between biomarkers and the causes of diseases is established. Large-scale studies of healthy people are needed to confirm the diagnostic and prognostic reliability of biomarkers. Standardization of biological material collection, processing, and analysis of results is extremely important to achieve consistency between different studies and requires compliance with the methodology. The final stage is the introduction of the biomarker into clinical practice, the training of medical personnel and the assessment of cost-effectiveness to ensure accessibility and implementation in practice. Together, these approaches play a key role in the identification and measurement of biomarkers in everyday clinical trials, revealing their potential to determine diagnostic accuracy and improve individual patient care. When writing the review, the databases PubMed, Google Scholar, Scopus, and eLibrary.ru, Federal Electronic Medical Library, CyberLeninka Scientific Electronic Library were used with sources for the period 2015–2025. The following keywords were used for the search: metabolome, high performance liquid chromatography, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, ophthalmological diseases.

Key words: *metabolomic studies, metabolites, high-performance liquid chromatography, mass spectrometry, ophthalmology, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, age-related macular degeneration*

Received: 20.01.2026
Accepted: 23.04.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Pochtarenko T.V., Darenskaya M.A., Zaika V.A., Yuryeva T.N., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Kolesnikova L.I. Metabolomics: history of development, methods, and current trends in practical medicine. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 160-173. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.16

ВВЕДЕНИЕ

Метаболомика — наука, занимающаяся исследованием промежуточных и конечных метаболитов, образующихся в клетках, органах или организме в целом, которые участвуют в метаболических реакциях, необходимых для роста и поддержания жизнедеятельности [1].

Главная задача метаболомики — выявление низкомолекулярных эндогенных метаболитов (менее 1 кДа), которые образуются в результате метаболизма в организме в определенных условиях в результате физиологических и патологических биохимических реакций, что и определяет роль этого метода в ранней диагностике и профилактике заболеваний [1-3].

Метаболиты являются нисходящими компонентами генома (метаболиты белков и нуклеиновых кислот), низкомолекулярными химическими молекулами, такими как органические и жирные кислоты, амины, сахара, витамины, производные белков и нуклеиновых кислот и другими классами органических соединений и точно отражают фенотипические особенности в определенный физиологический период [3].

При исследовании метаболомов человека основными объектами анализа служат метаболиты, выделяемые из биологических жидкостей (моча, сыворотка или плазма крови, спинномозговая жидкость и слюна) и различных тканей (например, при биопсии опухолей, органов, клеточных линий), и продуктов выделения (например, метаболиты из фекалий, желчи) [4].

Считается, что изменения в метаболоме отражают изменения функционирования органов. Но, при этом, метаболом динамичен по своей природе и может представлять общую картину индивидуальных патологических состояний в реальном времени, а также отражать воздействие окружающей среды, и тем самым способствовать лучшему пониманию биологических процессов [5].

Сочетая результаты анализа исследований метаболома с геномными и протеомными, можно получить полную информацию о патогенезе заболеваний, оценить риск возникновения осложнений, а также определить эффективность проводимого лечения, благодаря чему, метаболомика становится одним из ведущих аналитических методов ранней диагностики заболеваний [6]. При написании обзора использовались базы данных PubMed, Google Scholar, Scopus, eLibrary.ru, Федеральная электронная медицинская библиотека, Научная электронная библиотека “CyberLeninka” с источниками за период 2015–2025 гг.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

История проведения метаболомного анализа начинается с Древнего Китая и Древней Греции, когда врачи считали, что изменения в тканях и биологических жидкостях могут быть признаком болезни и, впервые определяя с помощью муравьев наличие сахара в моче, выявляли сахарный диабет, а также составляли таблицы и «мочевые диаграммы-карты», которые анализировали цвет, вкус и запах мочи, связывая их с различными изменениями в организме, имеющими по своей сути метаболическое происхождение.

Роджер Вильямс в конце 1940-х годов высказал предположение о существовании индивидуального «метаболического профиля», отражающего состав биологических жидкостей. Он считал, что, используя хроматографическую бумагу, можно выявить характерные метаболические профили в моче и слюне, которые связаны, например, с таким заболеванием, как шизофрения. Однако только с развитием технологий в 1960-х и 1970-х годах появилась возможность проводить их точное количественное измерение [7].

Определение «метаболический профиль» ввел в 1971 году Э. Хорнинг, когда понял, что газовую хромато-масс-спектрометрию можно использовать для определения соединений в моче и тканевых экстрактах человека. Э. Хорнинг с другими учеными, такими как Артур Робинсон и Лайнус Полинг, разработали метод газохромато-масс-спектрометрии для мониторинга метаболитов в моче в 70-х годах прошлого столетия [8]. В 1971 году Лайнус Полинг с соавт. предложили анализировать методом газовой хроматографии выдыхаемый воздух пациентов при различных заболеваниях, обнаружив тем самым более 200 различных летучих органических соединений [9].

С методом газохромато-масс-спектрометрии развивался метод ядерного магнитного резонанса (ЯМР), открытый ранее в 1940-х годах и достигший высокой чувствительности для определения метаболитов в биологических образцах к 1980 г. Исследования метаболомики с помощью ЯМР проводились в основном в лаборатории Джереми Николсона в Биркбек колледже Лондонского университета, а позднее — в Королевском колледже Лондона. В 1984 году Николсон продемонстрировал, что протонная спектроскопия ЯМР может использоваться для диагностики диабета, а затем впервые применил методы распознавания образов при анализе спектроскопических данных [9].

2007 год уже XXI века ознаменовался тем, что учёные университета Альберта и университета Калгари составили каталог из 2500 метаболитов, 1200 лекарств и 3500 компонентов пищи, которые были найдены в биологических образцах человека [9].

В России метаболомика получила развитие только в начале 2000-х годов в научно-исследовательском институте биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича (ИБМХ) в Москве. В 2000 г. в ИБМХ был создан первый в стране отдел протеомных исследований и центр коллективного пользования «Протеом человека» (с 2003 г. по 2010 г.). Результатом их работы стали первые российские метаболомные данные, опубликованные в 2009–2010 гг. в журналах “Metabolomics” и «Биомедицинская химия». Эти научные публикации можно считать отправной точкой развития метаболомики в России [9].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТАБОЛОМНОГО ПРОФИЛЯ

Определение метаболитов — сложная задача, так как выделить и определить удается только хорошо разделенные соединения с высокой концентрацией в биологических образцах. Поэтому комплексные подходы помогают повысить точность идентификации. Доказано, что такой подход обеспечивает статистически надежный анализ биохимических путей, что позволяет лучше понять механизмы развития заболеваний на молекулярном уровне [8]. Выделяют два основных типа исследований в области метаболомики: нецелевые и целевые.

Нецелевой (метаболический) профиль позволяет одновременно выявить и оценить тысячи метаболитов в образце без предварительного задания конкретных веществ для анализа [9]. При данном виде анализа возможно определить не абсолютные уровни веществ, а их относительные изменения между различными классами. Такие данные обычно применяются для формирования гипотез и изучения биологических механизмов [9, 10].

Целевой анализ фокусируется на измерении заранее определённых биомаркеров с высокой точностью (учитывая чувствительность, специфичность и площадь под рабочей кривой) для диагностики и дифференциации состояния здоровья [9, 10].

Современные методы метаболомики делятся по использованным техникам разделения и обнаружения. К методам разделения относятся газовая хроматография (ГХ), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), сверхэффективная жидкостная хроматография (СВЭЖХ) и капиллярный электрофорез. Методы обнаружения включают ЯМР, масс-спектрометрию (МС), а также их комбинации, такие как ГХ-МС и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ-МС). Для анализа низкоконцентрированных метаболитов предпочтительнее использовать различные комбинации хроматографических методов, например, газожидкостную хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией. Для анализа более концентрированных и широко распространённых метаболитов чаще применяют спектроскопию ЯМР [9, 10].

На текущий момент метаболомика продолжает оставаться относительно «молодой» областью научных исследований и дальнейший прогресс зависит от множества факторов, включая совершенствование аналитических технологий, особенно в области МС и ЯМР [9, 10].

ЯМР и МС представляют собой наиболее распространенные аналитические площадки для исследования метаболома. С течением времени чувствительность ЯМР-измерений значительно возросла благодаря использованию более мощных магнитных полей и улучшенным техникам углового вращения [9, 10].

Большинство исследований с использованием ЯМР выполняется на жидких биологических образцах, таких как плазма крови, моча и другие, что требует минимальной предварительной подготовки пробы. Анализ плотных тканей обычно подразумевает проведение методов экстракции для выделения метаболитов, за исключением случаев применения твердотельных технологий ЯМР. ЯМР является методом без предварительного разделения элементов исследуемой метаболической смеси с возможностью использовать образцы повторно. Все низкомолекулярные метаболиты можно идентифицировать одновременно. Среди ключевых достоинств ЯМР – высокая надежность результатов и простота в подготовке образцов. Однако, несмотря на это, ЯМР обладает меньшей чувствительностью по сравнению с масс-спектрометрическими методами. Основным ограничением метода является необходимость использования мощных магнитных полей (свыше 500 МГц) для достижения достаточного разрешения и спектральной чувствительности [10].

МС используется для идентификации и измерения количества метаболитов, но перед этим они обычно разделяются с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, капиллярного электрофореза или газовой хроматографии [10].

Помимо спектроскопии и МС, для анализа сложных смесей используются и другие методы. К ним относятся тонкослойная хроматография с применением изотопных маркеров и ВЭЖХ с электрохимическим детектированием [10, 11].

ВЭЖХ по сравнению с газовой хроматографией обладает более низкой чувствительностью, однако этот недостаток компенсируется широким анализом многих соединений, в том числе более полярных и крупномолекулярных веществ.

МЕТАБОЛОМНЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В последнее время возрастает роль метаболомных исследований, как с целью поиска биомаркеров заболеваний и углубленного изучения патогенеза развивающихся в организме патологических процессов, так для оценки эффективности и токсичности лекарственных препаратов (табл.).

Максимальное количество работ посвящено изучению нарушений метаболизма при сахарном диабете, онкологических заболеваниях, кардио-метаболических и нейродегенеративных процессах [12]. В начале 2010-х акад. И.И. Дедов с коллегами (Эндокринологический исследовательский центр, Москва) изучал возможности метаболомики для выявления нарушений толерантности к глюкозе, стремясь предложить альтернативу существующим методам в клинической практике. Прямая масс-спектрометрия (МС) метаболитов плазмы крови показала себя как быстрый, одноэтапный и чувствительный метод анализа, выявив в общей сложности 51 метаболит, тесно связанный с нарушениями толерантности к глюкозе. В частности, было установлено, что аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA), такие как лейцин, изолейцин и валин,

ТАБЛИЦА

МЕТАБОЛОМНЫЕ МАРКЕРЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

TABLE

METABOLIC MARKERS IN DISEASES OF VARIOUS ORIGINS

Маркеры	Заболевание	Ссылки
Глутамин, тирозин, пролин, гистидин, аланин и цитрат	Опухоли	Shi Qiu et al. 2023 [4]
Арахидоновая кислота и 13(S)-HODE Пальмитиновый амид и дезоксихолевая кислота N1-метил-2-пиридон-5-карбоксамида, кинуреновой кислоты, 5- и гидроксииндолуксусной кислоты	Немелкоклеточный рак легких	Shi Qiu et al. 2023 [4]
2-Гидроксиглутарат (2-HG)	Рак	Li Chen et al. 2021 [5]
Фумара, сукцинат	Колоректальный рак	Ze Dai et al. 2025 [22]
Аланин, глюкозу, лактат, глицин и треонин, треонин и лактат 5-оксопролин	Болезнь Крона	Shi Qiu et al. 2023 [4]
Аллохолевая кислота L-аланин, глицин, L-пролин, L-аспарагиновая кислота, L-валин, L-лейцин, L-серин, миристиновая кислота и фенилмолочная кислота	Подагрический артрит	Shi Qiu et al. 2023 [4]
МВ-фракция креатинфосфокиназы (МВ-КФК) L-Изолейцин, D-глюкозо-6-фосфат, докозагексаеновая кислота, арахидоновая кислота, аденозин, аденозин-5' ксантин и гипоксантин, триметиламин N-оксид (TMAO)	Сахарный диабет (СД)	Zhuangfei Xu et al. 2025 [13] Huilin Tan, Yu Shi et al. 2024 [14] Chuanxin Liu et al. 2025 [15] Xia Shen et al. 2024 [29] Feixue Zhang et al. 2024 [56]
LysoPC(15:0), докозапентаеновую кислоту, пропионилкарнитин, LysoPC(14:0) и фенилаланин	Метаболический синдром	He Tian et al. 2022 [57]
Бетаин Аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA) Бетаин, Тирозин	Ожирение, Сахарный диабет (СД)	Anna Katarzyna Skowronek et al. 2024 [12] Daniel Gonzalez Izundegui. 2023 [16] Jessica A. Regan et al. 2020 [23]
Пропионат, триметиламин N-оксид (TMAO), аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA), эфиры холестерина, фосфолипиды, триглицериды, церамидов мио-инозитола	Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)	Shams Tabrez et al. 2021 [25] Z Gu et al. 2021 [27] Anne-Catherine Pooler et al. 2024 [28]
Глутамин/глутамат Пентотенат Тропонин	Гипертоническая болезнь (ГБ) Ишемический инсульт	О.В. Астафьева и др. 2022 [24] Yueting Deng et al. 2021 [26]
Тирозин	Церебральная ишемия	Tae Hwang Shin et al. 2020 [77] Zdenka Pausova, Iva Sliz. 2024 [78]
Нейрофиламентный свет (НФЛ) дендритный белок нейрогранин Глутамат Триптофан Общий и фосфорилированный тау Aβ ПЭТ-анализ амилоида, МикроРНК (миРНК), глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) Фосфатидилхолин	Болезнь Альцгеймера	Ruocheng Dong et al. 2023 [44] Kaj Blennow. 2017 [45] Fernando Gonzalez-Ortiz et al. 2022 [60] Ana R. Monteiro et al. 2023 [69]
Фосфолипиды, бета-аланин, гомосерин, 3-гидроксикинуренин, аспартат, тирозин и орнитин Дофамина Путресцин, аргинин Триптофан Фенилаланин	Болезнь Паркинсона	Shi Qiu et al. 2023 [4] Marco Vicari et al.2023 [7] Peter G Lokhov et al.2020 [37] Yifan Zhang et al.2025 [38] Colin R. Coleman et al. 2024 [55]
Триптофан гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), кинуренин	Депрессия	Zachary W. Reavis et al. 2021 [6] Hilde de Kluivert et al. 2023 [52] Zachary W. Reavis et al. 2021 [6] Hilde de Kluivert et al. 2023 [52]

ТАБЛИЦА (*продолжение*) **TABLE (*continued*)**

Аминокислоты иннозин Глутамат	Шизофрения	Mingxi Zhou et al. 2024 [40] Madis Parksepp et al. 2020 [49] Gaoping Cui et al. 2024 [50] Antonio Noto et al. 2025 [51]
N-ацетилтурамина, 8-оксо-7,8-дигидро-2′-дезоксигуанозина (8-oxodG)	Гельминтозы	Jeffrey D. Whitman et al. 2021 [70]
N-ацетил-DI-глутаминовая кислота Пируват Персульфиды/ полисульфиды	Катаракта	Hui Chen et al. 2024 [61] XT Chen et al. 2024 [62] Emil Tomasz Grochowski et al. 2023 [63] Hiroshi Kunikata et al. 2017 [79]
Таурин/глутатион	Катаракта, Диабетическая ретинопатия	П.Г. Лохов 2020 [3] Xiao-Wen Hou et al. 2021 [59] Arturs Zemitis et al. 2024 [64] Pengfei Li et al. 2025 [66] Kai On Chu. 2022 [76]
Ацил-карнитины и лизофосфатидилхолины фосфатидилхолин	Глаукома	Ying Wang et al. 2021 [59] Alejandro Lillo et al. 2022 [67] Kota Sato et al. 2023 [68]
Валин	СД, ССЗ, ГБ, Возрастная макулярная дегенерация (ВМД)	Yueting Deng et al. 2021 [26]
Кардиолипин, диглицерид, триглицерид, церамиды, моногалактозилдиацилглицерин, глутамат, гистидин, триптофан и метионин, цистеин, SAM и таурин	ВМД влажная форма	Björn Titz et al. 2024 [71] Qingquan Wei et al. 2024 [72] Guoge Han et al. 2020 [73] Kevin Mendes et al.2024 [74] Deng Jiang. 2023 [75]
Аргинин	Псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС)	Diana Anna Dmukhowska et al. 2021 [80]

связаны с инсулинорезистентностью и появляются при диабете 2 типа и метаболическом синдроме. Комплекс из трех аминокислот нарушают сигнализацию инсулина, что приводит к нарушению усвоения глюкозы в мышечных клетках и накоплению липидов [13].

Выявляемые ароматические аминокислоты, такие как фенилаланин и тирозин, свидетельствует о повышенном риске развития сахарного диабета 2 типа и нарушениях в метаболизме аминокислот при ожирении и инсулинорезистентности [14]. При диабете и метаболическом синдроме, тяжелой степени ожирения обнаруживают липидные биомаркеры и свободные жирные кислоты (СЖК), которые усиливают инсулинорезистентность и воспаление [15]. Церамиды, относящиеся к классу сфинголипидов, участвуют в механизмах инсулинорезистентности и тесно связаны с клеточным стрессом и апоптозом, вызванными липидами [15]. Повышенные уровни промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), таких как цитрат и сукцинат, указывают на митохондриальную дисфункцию, связанную с инсулинорезистентностью и нарушением энергетического обмена при ожирении [16]. Ожирение сопровождается заметными изменениями в стероидогенезе, метаболизме андростендиона и метаболизме андрогена и эстрогена. Ожидается, что это поможет в изучении других болезней обмена веществ [17-20].

Раковые клетки от нормальных отличают выраженные метаболические изменения, которые позволяют им быстро делиться, выживать и распространяться в организме. Некоторые онкометаболиты, такие как 2-гидроксиглутарат (2-HG) в глиомах, фумарат и сукцинат, служат не только биомаркерами для определенных видов рака, но и генетических мутаций в метаболических ферментах [21]. Биомаркеры в метаболомике помогают при ранней диагностике, ответе на лечение и наблюдении за течением онкологического процесса [22]. Это дает врачам возможность понимать в режиме реального времени, как раковые клетки изменяют свою метаболическую активность в ходе лечения, открывают возможности к целевым вмешательствам и персонализированным терапевтическим стратегиям [23].

В конце 2000-х годов группа акад. А.И. Арчакова (ИБМХ) успешно исследовала метаболический профиль плазмы крови для выявления второй стадии рака предстательной железы. Точность, чувствительность и специфичность этого метода (95 %, 96,7 % и 95,7 % соответственно) значительно превысили показатели стандартного ПСА-теста. То есть контроль связанных с раком метаболитов помогает выявлять людей с высоким риском развития болезни на ранних стадиях патологического процесса [24].

В современной диагностике маркеры некроза миокарда – сердечные тропонины и МВ-фракция креатинфосфокиназы (МВ-КФК) – играют ведущую роль в дифференциальной диагностике острого коронарного

синдрома. Повышение уровня сердечного тропонина является важным признаком некроза миокарда и широко используется для диагностики острого инфаркта миокарда [25-27].

Липидные биомаркеры и другие метаболиты при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, выявляемые метаболомикой, отражают ключевые патофизиологические процессы: воспаление, окислительный стресс (ОС) и нарушение липидного обмена [28].

Наиболее часто исследуемыми липидами являются эфиры холестерина, фосфолипиды и триглицериды (ТГ). Повышенные уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ТГ ассоциированы с повышенным риском развития атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний [29-31].

Окисленные фосфолипиды, ассоциированные с липопротеинами, служат маркерами ОС и воспаления, а также предсказывают формирование атеросклеротических бляшек и сердечно-сосудистых событий. В последние годы специфические липидные метаболиты рассматриваются как новые биомаркеры атеросклероза; повышенные уровни церамидов связаны с развитием атеросклероза и сердечной недостаточности, что свидетельствует о их роли в апоптозе клеток и воспалительных реакциях [32, 33].

Нелипидные метаболиты, такие как триметиламин N-оксид (ТМАО), аминокислоты с разветвлённой цепью (Branched-chain amino acids – BCAA) и бетаин, также ассоциированы с патогенезом ССЗ [34, 35].

Метаболомика представляет ресурсы для поиска нейродегенеративных заболеваний и психических расстройств. В случае болезни Альцгеймера, биомаркерами, связанными с нейрональным повреждением, ОС и воспалением, являются глутамат, мио-инозитол и фосфатидилхолин. Повышение уровней мио-инозитола ассоциировано с амилоидными бляшками, а снижение уровней ацетил-L-карнитина свидетельствует о митохондриальной дисфункции и когнитивных нарушениях [36, 37].

При болезни Паркинсона ключевыми метаболическими биомаркерами являются снижение уровня дофамина вследствие дегенерации дофаминергических нейронов, а также повышение гомованилиновой кислоты, которая может служить маркером степени тяжести заболевания [38, 39].

В психиатрии метаболомика используется для поиска биомаркеров, связанных с депрессией, шизофренией, биполярным расстройством и тревожными состояниями [40, 41]. Метаболиты нейротрансмиттеров, такие как серотонин и его метаболит 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-HIAA), широко исследуются при расстройствах настроения [42-44]. При депрессии отмечается снижение уровней серотонина. Нарушение регуляции дофамина и гомованилиновой кислоты связано с патогенезом шизофрении и биполярных расстройств. Изменения уровней гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), являющейся основным ингибиторным нейротрансмиттером, ассоциированы с симптомами тревоги и депрессии, отражают нарушения в модуляции стрессовых реакций и регуляции настроения [45-47].

Предполагается, что снижение уровней короткоцепочечных жирных кислот связано с развитием депрессии и тревожных расстройств, поскольку они участвуют в снижении воспалительных процессов и поддержании целостности гематоэнцефалического барьера [48-50].

Современная метаболомика становится удобным инструментом для изучения возрастных процессов и позволяет фиксировать изменения молекул, происходящие в организме со временем [51-54].

Старение — это прогрессирующий биологический процесс и связан со снижением физиологических функций, уменьшением репродуктивности и ростом смертности с возрастом [55, 56]. Несмотря на значительные достижения в биологии и медицине, механизмы старения остаются очень сложными и до конца не изученными [56].

Используя анализ многочисленных малых молекул, отражающих активность различных метаболических путей, метаболомика может способствовать выявлению ключевых биохимических процессов, связанных с возрастными изменениями, а также определить молекулярные механизмы, лежащие в основе старения и его патологических проявлений [57].

В настоящее время проведены исследования НЦ ПЗСРЧ по анализу метаболомного профилирования крови, плазмы и эритроцитарной массы пациентов с сахарным диабетом 2-го типа методом ВЭЖХ [58, 59]. При исследовании спектров супернатантов, полученных из плазмы и цельной крови, выявлены потенциальные биомаркеры заболевания с массовым и зарядным числом 314,45; 397,45; 702,55 атомных единиц массовых чисел. Идентификация молекул требует дальнейшего исследования [58, 59].

МЕТАБОЛОМНЫЕ ПОДХОДЫ В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Офтальмологические заболевания часто связаны с изменениями гликемического и липидного профиля плазмы крови и могут отражать метаболическую дисфункцию. Изучение системных и локальных метаболомов позволяет рано выявлять возникновение, прогрессирование заболеваний, анализировать эффективность и динамику лечения. Внутриглазная жидкость заполняет переднюю камеру глаза и отражает все происходящие патофизиологические процессы, связанные с заболеваниями. Метаболомика в офтальмологии требует особого подхода.

В России школу метаболомики возглавляет Ю.П. Центалович в Сибирском отделении РАН (Новосибирск), где исследуют биохимические и фотохимические процессы, лежащие в основе офтальмологических заболеваний. В 2016 году исследовали метаболиты роговицы, хрусталика, крови и внутриглазной жидкости. В 2017-м выявлены метаболиты хрусталика, связанные с катарактой. Выявлено, что в мутном хрусталике

преобладают ацетат, миоинозитол, лактат, глутамат и глутатион; во внутриглазной жидкости — глюкоза, аланин, лактат, глютамин и валин [60-64]. Сравнение метаболитов в хрусталике и соответствующей внутриглазной жидкости демонстрирует, что метаболиты, защищающие хрусталик, синтезируются эпителиальными клетками хрусталика [65-67].

В исследованиях острой и хронической глаукомы выявлены нарушения в уровнях фосфолипидов, холестеринов, сфинголипидов и церамидов [68]. При сравнительном анализе жидкости передней камеры здоровых людей и пациентов с глаукомой выявлено, что 57 из 80 метаболомов отличались. Концентрации кинуренина и глутамина были существенно повышены во влаге у пациентов с глаукомой, в то время как уровни глутамата значимо не отличались между группами [69].

Жидкость передней камеры глаза также использовалась для выявления метаболических изменений, ассоциированных с миопией. Было идентифицировано 40 метаболитов, потенциально связанных с развитием миопии, из которых 20 продемонстрировали значительные различия при прогрессировании миопии [70].

Несмотря на сходные структурные изменения сетчатки при макулярном отеке различной этиологии, выявленные с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ), были обнаружены различные метаболиты в жидкости передней камеры, что свидетельствует о различиях в метаболическом профиле и патогенезе [71-73].

Нецелевые исследования метаболизма плазмы подтверждают изменения липидного гомеостаза у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД). В некоторых исследованиях было установлено, что 87 метаболитов плазмы крови существенно различаются между пациентами с ВМД и контрольными группами. Преобладающая часть этих метаболитов представляет собой липидные соединения, в частности, функциональные продукты глицерофосфолипидного метаболизма. Более недавнее и более масштабное исследование, охватывающее пациентов с ВМД, выявило 60 метаболитов плазмы, которые имеют значительную корреляцию с этим заболеванием [74].

Эти метаболиты включают различные липопротеины, среди которых выделяются подклассы больших и очень больших липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), которые способствуют переноске гидрофобных липидов в гидрофильной среде кровотока [75]. Выявленные дифференциально экспрессируемые метаболиты при макулярном отеке (МО) в основном относятся к метаболизму липидов (главным образом метаболизм никотината и никотинамида, метаболизм линолевой и линоленовой кислот, метаболизм сфинголипидов, метаболизм арахидоновой кислоты и метаболизм глицерофосфолипидов), за которыми следует метаболизм аминокислот (главным образом метаболизм триптофана, тирозина, аланина, аспартата и глутамата). Метаболизм липидов, особенно метаболизм линолевой и линоленовой кислот, сфинголипидов, глицерофосфолипидов и стероидов, был значительно повышен у всех пациентов с макулярным отеком. Холестерин является предшественником многих важных стероидов и был значительно повышен при отечной форме ВМД, диабетическом макулярном отеке и окклюзии ветвей ретинальных вен. Ранняя стадия ВМД характеризуется обильными отложениями внеклеточного холестерина под пигментным эпителием сетчатки, называемыми друзами, или в субретинальном пространстве, называемыми субретинальными друзоподобными отложениями. Эти отложения могут способствовать прогрессированию ВМД. Кроме того, структура и функция сетчатки во многом зависят от состава жирных кислот. Эпидемиологические исследования и эксперименты на животных показывают, что состав жирных кислот сетчатки зависит от диеты. Это означает, что коррекция липидного обмена с помощью диеты и лекарств может влиять на МО, предоставляя новые стратегии для лечения.

Возникновение и прогрессирование МО связано с семейством фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Ингибирование VEGF в настоящее время является лучшим медикаментозным лечением МО. К сожалению, клинические данные показывают, что интравитреальная анти-VEGF-терапия неэффективна в некоторых случаях МО. Различия между МО различной причины могут объяснить некоторые различия в эффективности анти-VEGF-терапии. Существует необходимость в разработке более целенаправленных препаратов в соответствии с патофизиологическими характеристиками заболевания [75-78].

При обследовании пациентов с диабетической ретинопатией выявлены потенциальные биомаркеры: L-глутамин, L-молочная кислота, пировиноградная кислота, уксусная кислота, L-глутаминовая кислота, D-глюкоза, L-аланин, L-треонин, цитруллин, L-лизин и янтарная кислота. Отмечено, что уровни L-глутамина и цитруллина демонстрировали изменения во всех исследуемых биологических образцах. Нарушение регуляции метаболических путей затрагивало аминокислотный обмен и энергетический метаболизм [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика офтальмологических заболеваний часто зависит от цифровых методов исследования, например, оптической когерентной томографии (ОКТ), флюоресцентной ангиографии (ФА) макулы и диска зрительного нерва и имеет ограниченный диапазон визуализации. Часто периферические изменения могу остаться незамеченными, особенно на ранних стадиях заболеваний.

Глаукома, катаракта, заболевания стекловидного тела и сетчатки остаются в настоящее время самыми частыми причинами слепоты во всем мире, со сложной патофизиологией и связано с многофакторной природой.

Привычная классификация стадий офтальмологических заболеваний основывается на данных офтальмоскопии, ОКТ, компьютерной периметрии и не отражает патофизиологические процессы.

Кроме того, патофизиологические механизмы заболеваний до конца не изучены.

Последние достижения в области офтальмоскопии при возрастной макулярной дегенерации подчеркивают фенотипическую вариабельность и набор подтипов, имеющих различные функциональные, патофизиологические механизмы и риски прогнозирования.

Поэтому развитие и использование на практике количественных показателей метаболомики позволит диагностировать, изучать развитие, исход, лечить и определять эффективность лечения офтальмологических заболеваний.

Современные достижения в области масс-спектрометрии дают возможность одновременно выявлять и количественно определять тысячи метаболитов в одном биологическом образце, образуя так называемый «современный портрет метаболомики». Это в свою очередь повышает возможности эффективно идентифицировать ключевые метаболические биомаркеры, отражающие патологические процессы и состояния организма, а также обеспечивать раннюю диагностику и мониторинг заболеваний. Для врачей представляет интерес большой потенциал малых метаболитов как бесценного инструмента с прогностической точки зрения. Современные методики масс-спектрометрии и анализа, основанные на искусственном интеллекте (ИИ), позволяют детально исследовать чрезвычайно сложные метаболические системы с высокой точностью и скоростью, что ранее казалось недостижимым. Это важно при больших исследованиях, направленных на выявление биомаркеров, а также при необходимости осуществлять мониторинг метаболических процессов в реальном времени. Использование ИИ помогает обнаружению биомаркеров, поскольку он облегчает обнаружение взаимосвязи между метаболитами, которые сложно определить при ручной обработке данных. Безусловно, исследование биомаркеров в метаболомике требует соблюдения строгой методологии. В начале важно определить ключевые метаболомы. Следующий этап – клиническое подтверждение, в ходе которого устанавливается связь между биомаркерами и причинами заболеваний. Для подтверждения диагностической и прогностической надежности биомаркеров необходимы масштабные исследования среди здоровых людей. Стандартизация сбора биологического материала, обработка и анализ результатов является крайне важным для достижения согласованности между различными исследованиями и требует использования международных стандартов, разработанных организациями, такими как Институты экспериментальных и лабораторных стандартов. Завершающим этапом является внедрение биомаркера в клиническую практику, обучение медицинского персонала и оценка экономической эффективности для обеспечения доступности и внедрения в практику. Эти методологические подходы вместе играют ключевую роль в выявлении, измерении биомаркеров в повседневных клинических исследованиях, раскрывая их потенциал для определения точности диагностики и улучшения индивидуального подхода к пациентам.

Выяснение точной роли метаболитов, их потенциалы при офтальмологических заболеваниях позволит понять патофизиологические механизмы и воздействовать на лечение этих заболеваний, приводящих к слепоте.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» в рамках государственной темы «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».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Фурина Р.Р., Митракова Н.Н., Рыжков В.Л., Сафиуллин И.К. Метаболомические исследования в медицине. *Казанский медицинский журнал*. 2014; 95(1): 1-6. [Furina RR, Mitrakova NN, Ryzhkov VL, Safiullin IK. Metabolomic research in medicine. *Kazan Medical Journal*. 2014; 95(1): 1-6. (In Russ.)].

2. Chako S, Hasib YB, Hasib S. Workflow of metabolomics and analytics in systems biology. *Current molecular medicine*. 2022; 22(10): 870-881. doi: 10.2174/1566524022666211217102105

3. Лохов П.Г., Балашова Е.Е., Трифонова О.П., Маслов Д.Л., Арчаков А.И. Десять лет российской метаболомике: история развития и основные результаты. *Биомедицинская химия*. 2020; 66(4): 279-293. [Lokhov PG, Balashova EE, Trifonova OP, Maslov DL, Archakov AI. Ten years of Russian metabolomics: history of development and main results. *Biomedical chemistry*. 2020; 66(4): 279-293. (In Russ.)]. doi: 10.18097/PBMC20206604279

4. Qiu S, Cai Y, Yao H, Lin C, Xie Y, Tang S, et al. Small molecule metabolites: discovery of biomarkers and therapeutic targets. *Signal transduction and targeted therapy*. 2023; 8(1): 132. doi: 10.1038/s41392-023-01399-3

5. Chen L, Lu W, Wang L, Xing X, Chen Z, Teng X, et al. Metabolite discovery through global annotation of untargeted metabolomics data. *Nature methods*. 2021; 18(11): 1377–1385. doi: 10.1038/s41592-021-01303-3

6. Reavis ZW, Mirjankar N, Sarangi S, Boyle SH, Kuhn CM, Matson WR, et al. Sex and race differences of cerebrospinal fluid metabolites in healthy individuals. *Metabolomics*. 2021; 17(2): 13. doi: 10.1007/s11306-020-01757-0

7. Vicari M, Mirzazadeh R, Nilsson A, Shariatgorji R, Bjärterot P, Larsson L, et al. Spatial multimodal analysis of transcriptomes and metabolomes in tissues. *Nature Bbiotechnology*. 2023; 42(7): 1046-1050. doi: 10.1038/s41587-023-01937-y

8. Jan van der Greef J, Herman van Wietmarschen H, Ben van Ommen B, Verheij E. Looking to the future: 30 years of metabolomics at TNO. *Mass spectrometry reviews*. 2013; 32(5): 399-415. doi: 10.1002/mas.21370

9. Сухоруков В.Н. Камон Л., Ломм М., Карагодин В.П., Чепмен Д., Контуш А., Орехов А.Н. Модификация метода жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией для анализа липидома ЛПВП. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60(3): 95-100. [Sukhorukov VN, Kamon L, Lomm M, Karagodin VP, Chapman D, Kontush A, Orekhov AN. Novel liquid chromatography-mass spectrometrymethod to analyze hdl lipidome. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya = Pathological physiology and experimental therapy. Pathological physiology and experimental therapy*. 2016; 60(3): 95-100. (In Russ.)].

10. David S. NMR metabolomics: A look ahead. *Journal of Magnetic Resonance*. 2019; 306: 155–161. doi: 10.1016/j.jmr.2019.07.013

11. Досова С.Ю., Стольникова И.И., Червинец Ю.В., Червинец В.М. Исследование вагинального микробиома женщин с привычным невынашиванием беременности, а также спектра выделяемых ими газовых сигнальных малекул. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64(1): 84-90. [Dosova SU, Stolnikova II, Chervinets YuV, Chervinets VM. The vaginal microbiome and the spectrum of gaseous signal molecules released by lactobacillus in women with habitual miscarriage. Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya = Pathological physiology and experimental therapy. 2020; 64(1): 84-90. (In Russ.)]. doi: 10.25557/0031-2991.2020.01.84-90

12. Skowronek AK, Jaskulak M, Zorena K. The potential of metabolomics as a tool for identifying biomarkers associated with obesity and its complications: a review. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024; 26(1): 90. doi: 10.3390/ijms26010090

13. Xu Z, Fang J, Wang Y, Wu X, Liu L, Cui X, et al. Targeted metabolomics reveals new biomarkers for gestational diabetes. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2025; 27(4): 2163-2172. doi: 10.1111/dom.16213

14. Tan H, Shi Y, Yue T, Zheng D, Luo S, Weng J, et al. X. A machine learning method reveals microbiome, metabolome, and lipidome profiles in type 1 diabetes. *Journal of Advanced Research*. 2024; 64: 213-221. doi: 10.1016/j.jare.2023.11.025

15. Liu C, Chen H, Ma Y, Zhang L, Chen L, Huang J, et al. Clinical Metabolomics in Type 2 Diabetes: From Pathogenesis to Biomarkers. *Frontiers in Endocrinology*. 2025; 16: 1501305. doi: 10.3389/fendo.2025.1501305

16. Izundegui DG, Nayor M. Metabolomics of Type 1 and Type 2 Diabetes: Insights into Risk Prediction and Mechanisms. *Current diabetes reports*. 2022; 22(2): 65-76. doi: 10.1007/s11892-022-01449-0

17. Belenkaya LV, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Sholokhov LF, Danusevich IN, Lazareva LM, et al. Metabolic syndrome in reproductive age women of various ethnic groups. Neuroendocrine status and lipid peroxidation system. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024; 177(6): 705-710. doi: 10.1007/s10517-024-06254-1

18. Darenskaya MA, Belenkaya LV, Atalyan AV, Danusevich IN, Lazareva LM, Nadelyaeva YaG, et al. Oxidative Stress Reactions in Women of Reproductive Age with Metabolic Syndrome. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2023; 174(5): 601-604. doi: 10.1007/s10517-023-05754-w

19. Silva LF, Laakso M. Advances in Metabolomics: A Comprehensive Review of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease Interactions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(8): 3572. doi: 10.3390/ijms26083572

20. Darmayanti S, Lesmana R, Meiliana A, Abdulah R. Genomics, Proteomics and Metabolomics Approaches for Predicting Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Current diabetes reviews*. 2021; 17(6): e123120189796. doi: 10.2174/1573399817666210101105253

21. Xiao Y, Li Y, Zhao H. Spatiotemporal metabolic approaches to the panorama of cancer and immunity: a methodological perspective. *Molecular cancer*. 2024; 23(1): 202. doi: 10.1186/s12943-024-02113-9

22. Dai Z, Li T, Lai K, Wang X, Zhou P, Hu K, et al. Serum metabolic characteristics associated with the deterioration of colorectal adenomas. *Scientific reports*. 2025; 15(1): 6845. doi: 10.1038/s41598-025-91444-8

23. Regan JA, Shah SX. Obesity genomics and metabolomics: interrelation of cardiometabolic risk. *Current Cardiology Reports*. 2020; 22(12): 174. doi: 10.1007/s11886-020-01422-x

24. Астафьева О.В., Жаркова З.В., Ясенявская А.Л., Никитина И.Б., Горетова И.В., Федосеев И.В., и др. Обзор метаболомных маркеров, использующихся для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022; 42(1): 13–29. [Astafieva OV, Zharkova ZV, Yasenyavskaya AL, Nikitina IB, Goretova IV, Fedoseev IV, et al. Overview of metabolomic markers used for diagnosing cardiovascular diseases. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022; 42(1): 13-29. (In Russ.)]. doi: 10.18699/SSMJ20220102

25. Tabrez S, Shait Mohammed M, Jabir N, Khan M. Identification of novel cardiovascular disease associated metabolites using untargeted metabolomics. *Biological Chemistry*. 2021; 402(6): 749-757. doi: 10.1515/hsz-2020-0331

26. Deng Y, Huang C, Su J, Pan CW, Ke C. Identification of biomarkers of essential hypertension based on metabolomics. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. 2021; 31(2): 382-395. doi: 10.1016/j.numecd.2020.11.023

27. Gu Z, Niu JJ, An GS, Du QX, Cao J, Jin QQ, et al. Application Prospects and Prospect of Metabolomics in the Identification of Sudden Cardiac Death. *Fa yi xue za zhi*. 2021; 37(3): 388-395. doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2019.491116

28. Pouleur AC, Menghoum N, Cumps J, Marino A, Badii M, Lejeune S, et al. Plasma myo-inositol elevation

in heart failure: clinical implications and prognostic significance. Results from the BElgian and CAnadian MEtabolomics in HFpEF (BECAME-HF) research project. *EBioMedicine*. 2024; 107: 105264. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105264

29. Shen X, Guo S, Liang N, Zhao M, Wang C, Li Z, et al. Biomarker discovery and metabolic profiling in serum of cardiovascular disease patients with untargeted metabolomics and machine learning. *Clinical and translational medicine*. 2024; 14(6): e1722. doi: 10.1002/ctm2.1722

30. Lv J, Pan C, Cai Y, Han X, Wang C, Ma J, et al. Plasma metabolomics reveals common and various metabolic disorders associated with cardiovascular events in coronary heart disease. *Nature Communications*. 2024; 15(1): 5729. doi: 10.1038/s41467-024-501252

31. Culler KL, Sinha A, Filipp M, Giro P, Allen NB, Taylor KD, et al. Metabolomic profiling identifies novel metabolites associated with cardiac dysfunction. *Scientific reports*. 2024; 14(1): 20694. doi: 10.1038/s41598-024-71329-y

32. Berdina O, Madaeva I, Bolshakova S, Ukhinov E, Sholokhov L, Rychkova L. Sleep eeg oscillation associations with plasma amyloid-β42 in apneic adolescents: a cross-section study. *The European Physical Journal. Special Topics*. 2023; 232 (5): 547-555. doi: 10.1140/epjs/s11734-023-00777-w

33. Мадаева И.М., Титова Е.В., Бердина О.Н., Шолохов Л.Ф., Семенова Н.В., Колесников С.И., и др. GDF11 (белок молодости) и GDF15 (белок старости) в плазме крови пациентов с синдромом апноэ во сне: пилотное исследование. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2024; 177(2): 274-277. [Madaeva IM, Titova EV, Berdina ON, Sholokhov LF, Semenova NV, Kolesnikov SI, et al. GDF11 (Protein of juvenility) and GDF15 (Protein of senility) in the plazma of patients with sleep apnea syndrome: a pilot study. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024; 177(2): 274-277. (In Russ.)]. doi: 10.1007/s10517-024-06172-2

34. Kolesnikova L, Semenova N, Madaeva I, Suturina L, Solodova E, Grebenkina L, Darenskaya M. Antioxidant status in peri and postmenopausal women. *Maturitas*. 2015; 81(1): 83-87. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.264

35. Darenskaya M, Cloete KJ, Rychkova L, Kolesnikov S, Prokhorova Zh, Semenova N, Yuzvak N, Kolesnikova L. Oxidative Stress, Antioxidant Cofactor Micronutrients, and Cognitive Outcomes in Childhood Obesity: Mechanisms, Evidence, and Therapeutic Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(24): 12012. doi: 10.3390/ijms262412012

36. Мадаева И.М., Бердина О.Н., Пыткина А.А., Шолохов Л.Ф., Колесников С.И., Мадаев В.В., и др. Антивозрастной белок klotho. Ассоциации с показателями паттерна сна при синдроме обструктивного апноэ (пилотное исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025; 125(5-2): 98-102. [Madaeva IM, Berdina ON, Pytkina AA, Sholokhov LF, Kolesnikov SI, Madaev VV, et al. Anti-aging klotho protein. Associations with sleep patterns in obstructive sleep apnea: A pilot study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025; 125(5-2): 98-102. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202512505298

37. Lokhov PG, Trifonova OP, Maslov DL, Lichtenberg S, Balashova EE. Diagnosis of Parkinson's disease using a laboratory-developed test based on metabolomics. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020; 10(5): 332. doi: 10.3390/diagnostics10050332

38. Zhang Y, Yang Y, Kong X, Zhang H, Su S. Potential metabolomic biomarkers of cerebrospinal fluid and an early prediction model for Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2025; 17: 1582362. doi: 0.3389/fnagi.2025.1582362

39. Алилуев А.В., Семенова Л.Ю., Мальцева Н.В., Порядин Г.В. Влияние гипоксических тренировок на уровень метаболизма дофамина в структурах мозга крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022; 66(4): 79-85. [Aliluyev AV, Semenova LYu, Maltseva NV, Ordin GV. Effect of hypoxic training on dopamine metabolism in rat brain structures. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2022; 66(4): 79-85. (In Russ.)]. doi: 10.25557/0031-2991.2022.04.79-85

40. Zhou M, Li XJ, Yu W, Lin L, Liang Y, Lu J. Plasma metabolome analysis by mass spectrometry reveals significant changes in amino acid and energy metabolism in early-onset schizophrenia. *American Journal of Translational Research*. 2024; 16(11): 6423–6434. doi: 10.62347/IDUA6983

41. Madrid-Gambin F, Fabregat-Safont D, Gomez-Gomez A, Olesti E, Mason NL, Ramaekers JG, et al. Present and future of metabolic and metabolomics studies focused on classical psychedelics in humans. *Biomedicine and pharmacotherapy*. 2023; 169: 115775. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115775

42. Конопля А.И., Шульгинова А.А. Хроническая ишемия головного мозга: состояние структурно-функциональных свойств эритроцитов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60(1): 17-22. [Konoplya AI, Shulginova AA. Chronic ischemia of the brain: state structurally functional properties of erythrocytes. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2016; 60(1): 17-22. (In Russ.)].

43. Тимофеева М.Р., Лукина С.А. Сурфактантная система и водный баланс легких при моделировании нейродегенерации и очага патологической активности в черной субстанции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60(3): 31-35. [Timofeeva MR, Lukina SA. Surfactant system and water balance of the lungs in modeling of neurodegeneration and focus of pathological activity in the substantia nigra. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2016; 60(3): 31-35. (In Russ.)].

44. Dong R, Lu Q, Kang H, Suridjan I, Kollmorgen G, Wild N, et al. CSF metabolites associated with biomarkers of Alzheimer's disease pathology. *Frontiers in aging neuroscience*. 2023; 15: 1214932. doi: 10.3389/fnagi.2023.1214932

45. Blennow K. Review of fluid biomarkers in Alzheimer's disease: the transition from cerebrospinal fluid to blood. *Neurology and Therapy*. 2017; 6(1): 15-24. doi: 10.1007/s40120-017-0073-9

46. Serrano-Marín J, Marin S, Bernal-Casas D, Lillo A, González-Subías M, Navarro G, et al. A metabolomics study

in aqueous humor discloses altered arginine metabolism in Parkinson's disease. *Fluid Barriers of the central nervous system*. 2023; 20(1): 90. doi: 10.1186/s12987-023-00494-5

47. Алилуев А.В., Семенова Л.Ю., Порядин Г.В., Манухина Е.Б., Дауни Г.Ф., Горячева А.В., и др. Влияние адаптации к периодической гипоксии на обмен серотонина и показателей окислительного стресса в гиппокампе крыс при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021; 65(3): 12-20. [Aliluyev AV, Semenova LYu, Ordin GV, Manukhina EB, Downey GF, Goryacheva AV, et al. Effect of adaptation to intermittent hypoxia on serotonin metabolism and oxidative stress in the hippocampus of rats with experimental post-traumatic stress disorder. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2021; 65(3): 12-20. (In Russ.)]. doi: 10.25557/0031-2991.2021.03.12-21.03.12-20

48. Kumari S, Kumaran SS, Goyal V, Sharma RK, Sinha N, Dwivedi SN, et al. Identification of potential biomarkers in urine in idiopathic Parkinson's disease using NMR. *Clinica Chimica Acta*. 2020; 510: 442-449. doi: 10.1016/j.cca.2020.08.005

49. Parksepp M, Leppik L, Koh K, Uppin K, Kangro R, Haring L, et al. The metabolomic approach revealed significant changes in the composition of amino acids and biogenic amines in patients with schizophrenia in the early stages of the disease. *Scientific Reports*. 2020; 10(1): 13983. doi 10.1038/s41598-020-71014-w

50. Cui G, Qing Y, Li M, Sun L, Zhang J, Feng L, et al. Salivary Metabolomics Reveals that Metabolic Alterations Precede the Onset of Schizophrenia. *Journal of Proteome Research*. 2021; 20(11): 5010-5023. doi: 10.1021/acs.jproteome.1c00504

51. Noto A, Spada M, Lilliu M, Moussap M, Atsori L, Fanos V. Metabolomic network analysis of several genotypes associated with a schizophrenia gene variant. *Metabolites*. 2025; 15(8): 551. doi: 10.3390/metabo15080551

52. De Kluivert H, Jansen R, Penninx B, Giltay EJ, Schoevers RA, Milaneschi Y. Metabolic signatures of depression: the role of symptom profiles. *Translational Psychiatry*. 2023; 13(1): 198. doi: 10.1038/s41398-023-02484-5

53. Li Y, Feng Y, Yang Z, Zhou Z, Jiang D, Luo J. Untargeted metabolomics of saliva in pregnant women with and without gestational diabetes mellitus and healthy non-pregnant women. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2023; 13: 1206462. doi: 10.3389/fcimb.2023.1206462

54. Robinson O, Lau CH. How metabolic processes age: human metabolic research data. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2023; 76: 102360. doi: 10.1016/j.cbpa.2023.102360

55. Coleman CR, Pallos J, Arreola-Bustos A, Wang L, Raftery D, Promislow D, et al. Natural changes in age-related degeneration of dopamine neurons depend on glutathione and are associated with life expectancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2024; 121(42): e2403450121. doi: 10.1073/pnas.2403450121

56. Zhang F, Shan S, Fu C, Guo S, Liu C, Wang S. Advanced identification of biomarkers based on mass spectrometry for the metabolomics of diabetes mellitus and its complications. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2024; 29(11): 2530. doi: 10.3390/molecules29112530

57. Tian H, Ni Z, Lam SM, Jiang W, Li F, Du J, et al. Precise metabolomics reveals a variety of metabolic features associated with aging. *Small methods*. 2022; 6(7): e2200130. doi: 10.1002/smtd.202200130

58. Dorzhieva ME, Bairova TA, Belskikh AV, Sambyalova AYu, Yershova OA, Belyaeva EV, et al. Potential biomarkers of carbohydrate metabolism disorders: a pilot study. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2025; 179(5): 630-634. doi: 10.1007/s10517-026-06542-y

59. Wang Y, Hou XW, Liang G, Pan CW. Metabolomics in glaucoma: a systematic review. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2021; 62(6): 9. doi: 10.1167/iovs.62.6.9

60. Gonzalez-Ortiz F, Turton M, Katz PR, Smirnov D, Premi E, Guidoni R. Tau-protein of the brain: a new biomarker of neurodegeneration associated with Alzheimer's disease. *Brain*. 2022; 146(3): 1152-1165. doi: 10.1093/brain/awac407

61. Chen H, Yu Y, Hu L, Wu X, Luo L, Lin H, et al. Metabolomic profiling of watery moisture in patients with pediatric cataracts. *Experimental studies of the eyes*. 2024; 243: 109906. doi: 10.1016/j.exer.2024.109906

62. Chen XT, Gao N, Kou ZY, Wu GJ, Jiang YF, Yang J, et al. Differential analysis of the metabolomics of aqueous humor in presenile and senile cataracts. *Chinese Journal of Ophthalmology*. 2024; 60(6): 518-527. doi: 10.3760/cma.j.cn112142-20240106-00013

63. Grochowski ET, Piotrowska K, Godlewski A, Goss V, Bucinska A, Wojnar M, et al. Simultaneous Comparison of Intraocular Fluid and Serum Metabolic Profiles in Diabetic and Non-Diabetic Patients Undergoing Cataract Surgery – Targeted and Quantitative Metabolomic Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(16): 12671. doi: 10.3390/ijms241612671

64. Zemitis A, Vanags J, Fan J, Klyavins K, Laganovska G. Metabolic differences in intraocular fluid at different stages of cataract progression: significance for the analysis of cataract development. *Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2024; 40(8): 477-485. doi: 10.1089/jop.2024.0067

65. Wei Z, Hao K, Radin KR, Hao Z, Kettimuthu K, Maner-Smith C, et al. Deficiency of glutathione peroxidase 4 (GPX4) leads to abnormal lens development and cataracts in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2024; 121(48): e2407842121. doi: 10.1073/pnas.2407842121

66. Li P, Wu M, Wang R, Zhang G, Kang L, Guan H, et al. Spatial change of metabolites in diabetic cortical cataract: a new perspective on lactate. *Experimental Eye Research*. 2025; 255: 110361. doi: 10.1016/j.exer.2025.110361

67. Lillo A, Marin S, Serrano-Marin J, Binetti N, Navarro G, Cascante M, et al. A targeted metabolomic study shows that the levels of glutamine, kynurenine, acylcarnitines, and lysophosphatidylcholines are significantly

elevated in the aqueous humor of patients with glaucoma. *Frontiers in Medicine*. 2022; 9: 935084. doi: 10.3389/fmed.2022.935084

68. Sato K, Saigusa D, Kokubun T, Fujioka A, Feng Z, Saito R, et al. Reduction of glutathione levels in aqueous humor in patients with primary open-angle glaucoma and normal-pressure glaucoma. *Aging of the NPJ*. 2023; 9(1): 28. doi: 10.1038/s41514-023-00124-2

69. Monteiro AR, Barbosa DJ, Remião F, Silva R. Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. *Biochemical Pharmacology*. 2023; 211: 115522. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115522

70. Whitman JD, Sakanari JA, Mitreva M. Areas of metabolomic research in helminthiasis. *ACS Infectious Diseases*. 2021; 7(2): 206-214. doi: 10.1021/acsinfecdis.0c00658

71. Titz B, Siebourg-Polster J, Bartolo F, Lavergne V, Jiang Z, Gayan J, et al. Implications of Ocular Confounding Factors for Aqueous Humor Proteomic and Metabolomic Analyses in Retinal Diseases. *Translational vision science and technology*. 2024; 13(6): 17. doi: 10.1167/tvst.13.6

72. Wei Q, Tu X, Qiu Q, Wang L. A non-targeted metabolomic study of patients with a wet form of age-related macular degeneration in aqueous humor. *Clinical Interventions in Aging*. 2024; 19: 1571-1580. doi: 10.2147/CIA.S475920

73. Han G, Wei P, Qin H, Tan Y, He H, Chu Y. Metabolomic profiling of aqueous humor in patients with the wet form of age-related macular degeneration using HPLC-MS/MS. *Journal of Proteome Research*. 2020; 19(6): 2530-2540. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00036

74. Mendes K, Lin J, Kelly RS, Gil J, Silva R, Miller JB, et al. Metabolomic endotypes of age-related macular degeneration (AMD): a step towards the identification of disease subgroups *Scientific representative*. 2024; 14(1): 12145. doi: 10.1038/s41598-024-59045-z

75. Jiang D, Yan C, Ge L, Yang C, Huang Y, Chan YK, et al. Metabolomic analysis of aqueous humor reveals potential metabolic biomarkers for the differential detection of macular edema. *Eye Vis (Lond)*. 2023; 10(1): 14. doi: 10.1186/s40662-023-00331-8

76. Chu KO, Chan TI, Chan KP, Yip YW, Baktha-vatsalam M, Wang CC, et al. Untargeted metabolomic analysis of aqueous humor in diabetic macular edema. *Molecular Vision*. 2022; 28: 230-244.

77. Shin TH, Lee DY, Basith S, Manavalan B, Paik MJ, Rybinnik I, et al. Metabolome changes in cerebral ischemia. *Cells*. 2020; 9(7): 1630. doi: 10.3390/cells9071630

78. Pausova Z, Sliz E. Large-Scale Population-Based Studies of Blood Metabolome and Brain Health. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 2024; 68: 177-219. doi: 10.1007/7854_2024_463

79. Kunikata H, Ida T, Sato K, Aizawa N, Sawa T, Tawarayama H, et al. Metabolomic profiling of reactive persulfides and polysulfides in the aqueous and vitreous humors. *Scientific Reports*. 2017; 7: 41984. doi: 10.1038/srep4198

80. Dmukhowska DA, Petrovska K, Krasnitsky P, Kowalczyk T, Misura M, Grohowski ET. Metabolomics Reveals Differences in Aqueous Humor Composition in Patients With and Without Pseudoexfoliation Syndrome. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021; 8: 682600. doi: 10.3389/fmolb.2021.682600

Сведения об авторах

Почтаренко Татьяна Васильевна – соискатель ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», ассистент кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: tvpochtarenko@mail.ru; https://orcid.org/0009-0000-9102-7636

Даренская Марина Александровна – доктор биологических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru; https://orcid.org/0000-0003-3255-2013

Зайка Владимир Александрович – кандидат медицинских наук, соискатель ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; врач-офтальмолог, заместитель директора по организационно-методической работе Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; e-mail: nauka.mntk.irkutsk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9100-1751

Юрьева Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, врач-офтальмолог, заместитель директора по научной работе Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; профессор кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры офтальмологии «Иркутской государственнойя медицинской академии последипломного образования» – филиала ФГБОУ дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nauka.mntk.irkutsk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0547-7521

Колесников Сергей Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2124-6328

Семенова 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

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: kolesnikova20121@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3354-2992

Information about the authors

Tatyana V. Pochtarenko – degree candidate, Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: tvpochtarenko@mail.ru; https://orcid.org/0009-0000-9102-7636

Marina A. Darenskaya – Dr. Sc. (Biol.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Head of the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0003-3255-2013

Vladimir A. Zaika – Cand. Sc. (Med.), degree candidate, Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems; ophthalmologist, Deputy Director for Organizational and Methodological Work of the Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Ministry of health of the Russian Federation; e-mail: nauka.mntk.irkutsk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9100-1751

Tatyana N. Yuryeva – Dr. Sc. (Med.), ophthalmologist, Deputy Director for Scientific Work of Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Ministry of health of the Russian Federation; Professor of the Department of Eye Diseases of Irkutsk State Medical University; Professor of the Department of Ophthalmology of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: nauka.mntk.irkutsk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0547-7521

Sergey I. Kolesnikov – Dr. Sc. (Med.), Member of the RAS, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor, Chief Researcher, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2124-6328

Natalia V. Semenova – Dr. Sc. (Biol.), Professor of the RAS, Chief Researcher of the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: natkor_84@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6512-1335

Lubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Member of the RAS, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, research advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: kolesnikova20121@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3354-2992

ПЕРВЫЕ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ СМЕШАННОГО АСТИГМАТИЗМА С ФЕМТОСЕКУНДНОЙ ЛЕНТИКУЛЯРНОЙ ТЕХНОЛОГИЕЙ

Никитина А.Е.[1], Костенев С.В.[2], Макаров Р.А.[3], Садрутдинов Р.Ш.[4], Муртазалиева П.К.[5]

[1] ФГБОУ ВО «Российский Университет Медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4, Россия)
[2] ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а, Россия)
[3] ООО «Офтальмологическая клиника «СПЕКТР» (125252, г. Москва, проезд Берёзовой Рощи, 12, Россия)
[4] Новосибирский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10, Россия)
[5] ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (367000, г. Махачкала, пл. Ленина,1, Россия)

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Смешанный астигматизм относится к наиболее сложным для коррекции рефракционным аномалиям. Традиционные эксимерлазерные методики сопряжены с риском биомеханических осложнений из-за формирования роговичного лоскута. Лентикулярная технология представляет минимально инвазивную альтернативу, однако её применение при смешанном астигматизме недостаточно изучено и требует разработки специализированных хирургических подходов.*

Цель. *Оценить эффективность ранних клинико-функциональных результатов коррекции смешанного астигматизма с применением фемтосекундной лентикулярной технологии.*

Материалы и методы. *В исследование включены 10 пациентов (15 глаз) в возрасте 32,4 ± 6,13 года со смешанным астигматизмом. После комплексного предоперационного обследования всем пациентам была выполнена рефракционная экстракция лентикулы по методу SMILE на фемтосекундном лазере VisuMax™ 500 кГц (Carl Zeiss Meditec AG) с предварительным расчетом параметров лентикулы по разработанной технологии. Послеоперационное наблюдение проводилось на 1-е сутки, 1 неделю и 1 месяц.*

Результаты. *Через месяц некорригированная острота зрения составила 0,90 ± 0,11, соответствовавшая предоперационной максимально корригированной остроте зрения (0,90 ± 0,18). Сферический эквивалент стабилизировался на уровне 0,06 ± 0,45 dптр. Цилиндрический компонент снизился с -2,77 ± 0,79 до -0,22 ± 0,47 dптр. Показатели кератометрии уменьшились с 42,59 ± 1,56 dптр до 40,80 ± 1,08 dптр. Толщина роговицы в центре уменьшилась до 499,53 ± 34,27 мкм (исходно 555,87 ± 33,02 мкм) при сохранении остаточной стромы 376,27 ± 32,50 мкм. Дополнительная коррекция и осложнения отсутствовали.*

Заключение. *Разработанная технология коррекции смешанного астигматизма на основе транспозиции рефракционных параметров в лентикулярной хирургии является эффективной и безопасной: в раннем послеоперационном периоде достигнуты высокие зрительные функции при минимальном риске осложнений и сохранении биомеханической стабильности роговицы, что подтверждает перспективность дальнейших исследований.*

Ключевые слова: *смешанный астигматизм, фемтосекундный лазер, лентикулярная экстракция, рефракционная хирургия*

Автор, ответственный за переписку:
Никитина Анастасия Евгеньевна,
e-mail: anastasianik2403@gmail.com

Статья поступила: 23.01.2026
Статья принята: 27.03.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Никитина А.Е., Костенев С.В., Макаров Р.А., Садрутдинов Р.Ш., Муртазалиева П.К. Первые клинико-функциональные результаты коррекции смешанного астигматизма с фемтосекундной лентикулярной технологией. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 174-186. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.17

THE FIRST CLINICAL AND FUNCTIONAL RESULTS OF MIXED ASTIGMATISM CORRECTION WITH FEMTOSECOND LENTICULAR TECHNOLOGY

Nikitina A.E.[1], Kostenev S.V.[2], Makarov R.A.[3], Sadrutdinov R.Sh.[4], Murtazalieva P.K.[5]

[1] Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation (Dolgorukovskaya St., 4, Moscow 127006, Russian Federation)
[2] S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Russian Ministry of Health of the Russian Federation (Beskudnikovsky Boulevard, 59a, Moscow 127486, Russian Federation)
[3] Spektr Ophthalmology Clinic (Berezovoy Roshchi Proezd, 12, Moscow 125252, Russian Federation)
[4] Novosibirsk Branch of the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Russian Ministry of Health of the Russian Federation (Kolkhidskaya St., 10, Moscow 630096, Russian Federation)
[5] Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Lenin Square, 1, Makhachkala 367000, Russian Federation)

RESUME

Background. *Mixed astigmatism is one of the most difficult refractive errors to correct. Traditional excimer laser techniques are associated with the risk of biomechanical complications due to the formation of a corneal flap. Lenticular technology offers a minimally invasive alternative, but its application in the case of mixed astigmatism is not well-studied and requires the development of specialized surgical approaches.*
The aim. *To evaluate the effectiveness of early clinical and functional results in the correction of mixed astigmatism using femtosecond lenticular technology.*
Methods and materials. *The study included 10 patients (15 eyes) aged 32.4 ± 6.13 years with mixed astigmatism. Following a comprehensive preoperative examination, all patients underwent refractive lenticule extraction using the SMILE method using a VisuMax™ 500 kHz femtosecond laser (Carl Zeiss Meditec AG) with preliminary calculation of lenticule parameters using the developed technology. Postoperative monitoring was performed on the 1st day, 1 week, and 1 month.*
Results. *After one month, the uncorrected visual acuity was 0.90 ± 0.11, corresponding to the preoperative best-corrected visual acuity (0.90 ± 0.18). The spherical equivalent stabilized at 0.06 ± 0.45 D. The cylindrical component decreased from -2.77 ± 0.79 D to -0.22 ± 0.47 D. Keratometry readings decreased from 42.59 ± 1.56 D to 40.80 ± 1.08 D. Central corneal thickness decreased to 499.53 ± 34.27 μm (baseline: 555.87 ± 33.02 μm) while maintaining residual stroma at 376.27 ± 32.50 μm. No additional correction or complications were required.*
Conclusion. *The developed technology for correcting mixed astigmatism based on refractive parameter transposition in lenticular surgery is effective and safe – high visual function was achieved in the early postoperative period with minimal risk of complications and preserved biomechanical stability of the cornea, confirming the potential for further research.*

Keywords: *mixed astigmatism, femtosecond laser, lenticular extraction, refractive surgery*

Corresponding author:
Anastasia E. Nikitina,
e-mail: anastasianik2403@gmail.com

Received: 23.01.2026
Accepted: 27.03.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Nikitina A.E., Kostenev S.V., Makarov R.A., Sadrutdinov R.Sh., Murtazalieva P.K. The first clinical and functional results of mixed astigmatism correction with femtosecond lenticular technology. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 174-186. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.17

ОБОСНОВАНИЕ

Астигматизм является одной из наиболее распространённых аномалий рефракции, при которой преломляющая сила оптической системы глаза неодинакова в различных меридианах роговицы и/или хрусталика. Вследствие этого световые лучи не сходятся в одной фокусной точке на сетчатке: вместо точечного изображения формируются фокальные линии, разделённые интервалом Штурма, что клинически проявляется снижением остроты зрения, искажением изображения и зрительным дискомфортом [1-3].

По данным эпидемиологических исследований, астигматизм широко распространён в популяции: значительная доля людей имеет астигматизм ≥ 0,50 дптр, а показатели распространённости и выраженности варьируют от 9,8 % до 67,97 % в зависимости от географических и демографических факторов [4, 5, 6]. Несмотря на высокую распространённость, астигматизм остаётся одной из наиболее сложных для коррекции рефракционных аномалий. Его клиническая значимость определяется не только снижением максимально корригируемой остроты зрения, но и развитием астенопических жалоб (быстрая утомляемость глаз, головные боли, диплопия), а также риском формирования рефракционной амблиопии и нарушений бинокулярного зрения при отсутствии своевременной коррекции, особенно при средних и высоких степенях астигматизма [7, 8, 9].

Наиболее труднокорригируемым видом считается смешанный астигматизм, при котором в двух главных взаимно перпендикулярных меридианах одного глаза сочетаются миопический и гиперметропический компоненты рефракции, что обусловливает более сложные оптические условия и повышенные требования к точности коррекции [10, 11]. Традиционная очковая и контактная коррекция при высоких степенях смешанного астигматизма может сопровождаться оптическими аберрациями, искажением формы и размеров объектов, нарушением пространственного восприятия и снижением переносимости коррекции, что стимулирует развитие и внедрение современных хирургических методов лечения [8].

В последние годы значительный интерес вызывает фемтосекундная лентикулярная технология, позволяющая выполнять коррекцию аметропий за счёт формирования и удаления интрастромальной лентикулы при минимальном нарушении передних слоёв роговицы. Перспективность разработок в этой области обусловлена уникальной комбинацией преимуществ метода, включая минимальную инвазивность, сохранение биомеханической стабильности роговицы и высокую точность коррекции сложных рефракционных нарушений, что потенциально позволяет рассматривать его как альтернативу традиционным эксимерлазерным методикам [12-15].

Однако в настоящее время отсутствуют утвержденные и безопасные способы применения лентикулярной технологии для коррекции смешанного астигматизма, что определяет актуальность данного направления в современной офтальмохирургии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность ранних клинико-функциональных результатов коррекции смешанного астигматизма с применением фемтосекундной лентикулярной технологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование включило 10 пациентов (15 глаз) с диагнозом смешанный астигматизм.

Средний возраст составил 32,4 ± 6,1 года (5 мужчин, 5 женщин). Предоперационное обследование включало стандартные методы диагностики: измерение остроты зрения без коррекции (некорригированная острота зрения – НКОЗ) и с коррекцией (максимально корригированная острота зрения – МКОЗ), как на узкий, так и на широкий зрачок, рефрактометрию с узким и широким зрачком, кератометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, тонометрию и биометрию, а также специальные методы диагностики – кератотопографию, которая проводилась с помощью сканирующего проекционного кератотопографа Pentacam (Oculus, Германия) с высокой степенью разрешения с использованием скрининговой программы мониторинга эктазии роговицы Белина/Амброзио (Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display) – BAD. Протокол исследования был одобрен межвузовским комитетом по этике (выписка из протокола № 11–25 от 11.12.2025) в соответствии с принципами Хельсинкой декларации.

Оценку зрительных функций проводили на следующие сутки после операции и через 1 месяц.

До операции средняя НКОЗ у пациентов составила 0,30 ± 0,10, МКОЗ – 0,90 ± 0,18, манифестная рефракция характеризовалась следующими средними показателями: сфера 0,52 ± 0,37 дптр (минимальные значения +0,25 дптр, максимальные +1,25 дптр), цилиндр -2,77 ± 0,79 дптр (минимальные значения -2,0 дптр, максимальные -4,5 дптр), сферический эквивалент -0,87 ± 0,15 дптр. Среднее значение оптической силы роговицы по данным кератометрии составило 42,59 ± 1,56 дптр, центральной толщины роговицы 555,87 ± 33,02 мкм. Передне-задняя ось глаза (ПЗО) – 23,93 ± 0,94 мм.

Для коррекции смешанного астигматизма методом рефракционной экстракции лентикулы проводили предоперационный расчёт по разработанной технологии[1], основанной на транспозиции исходной манифестной

1 Костенев С.В., Никитина А.Е., Макаров Р.А. Способ коррекции смешанного астигматизма с помощью лентикулярной технологии. - Заявка на патент №2025129644, 28.10.2025.

рефракции – сфера (sph), цилиндр (cyl), ось цилиндра (ax). Обязательным условием допуска к процедуре являлось значение сферического эквивалента (SE) не выше -0,75 дптр, рассчитанного по формуле:

$$SE = SPH + ½CYL$$

Далее рассчитывали новое значение сферы (sph), осуществляя расчет по принципу алгебраического сложения исходного значения сферы и цилиндра.

Новое значение цилиндра (cyl) преобразовывали путем изменения знака цилиндра на противоположный при сохранении его числового значения, ось цилиндра (ax) изменяли на 90°, а именно к исходным значениям оси добавляли 90°, если ось цилиндра была меньше или равна 90° или вычитали 90°, если ось цилиндра была больше 90°.

Транспонированные данные непосредственно вводили в фемтосекундную лазерную установку и всем пациентам была выполнена кераторефракционная операция с лентикулярной технологией (SMILE) с помощью фемтосекундной лазерной системы VisuMax™ 500 кГц (Carl Zeiss Meditec AG, Йена, Германия), предварительно проводилась ручная разметка оси астигматизма с маркерной разметкой роговицы для минимизации циклоторсии. Во всех случаях использовался интерфейс размера «S», под местной капельной анестезией выполняли фемтодиссекцию лентикулы.

Диаметр клапана варьировал от 7,7 до 7,9 мм (в среднем 7,84 ± 0,06 мм), что обусловлено необходимостью создания оптимального доступа для экстракции лентикулы при сохранении биомеханической целостности роговицы, особенно в парацентральных зонах. Толщина клапана составляла 110–130 мкм (среднее значение 123,00 ± 9,60 мкм), что соответствовало современным стандартам безопасности и рефракционным параметрам, степени астигматизма и позволяло формировать адекватный лентикулярный карман с сохранением критического объема остаточной стромы. Оптическая зона лентикулы выбиралась в диапазоне 6,6–6,8 мм (в среднем 6,74 ± 0,06 мм) с учетом размера функционального зрачка в мезопических условиях и для минимизации индукции сферических аберраций. Переходная зона фиксировалась на уровне 0,1 мм для обеспечения плавного перехода между обработанными и необработанными зонами роговицы.

На 120° выполнялся фемтосекундный односторонний разрез длиной 2,44 мм под углом 90° с формированием интрастромального кармана.

Выделение интрастромальной лентикулы выполняли с помощью шпателя с последующим ее удалением пинцетом через малый разрез, роговичный карман адаптировали к строме с помощью микротупфера. Максимальная толщина лентикулы составила от 44 мкм до 70 мкм (57,27 ± 8,46 мкм), а остаточная толщина стромы не была ниже установленных лазерной системой значений – от 326 мкм до 418 мкм (376,27 ± 32,50 мкм).

Всем пациентам назначалась стандартная схема лечения после рефракционной операции. Для обработки полученных данных использовали компьютерные программы: Statistica 10.0 (StatSoft, США) и Microsoft Office Excel 2025 (Microsoft, США). Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Результаты представлены в виде средней арифметической величины и стандартного отклонения. Для сравнения данных до и после операции использовали *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Статистически значимыми различия в оцениваемых показателях признавали при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное исследование, включающее анализ клинических и функциональных результатов применения фемтосекундной лентикулярной технологии у пациентов со смешанным астигматизмом, продемонстрировало высокую эффективность и безопасность методики. Анализ полученных данных выявил достоверную положительную динамику основных показателей. Динамика основных показателей представлена в таблице 1 и на рисунках 1, 2 и 3.

В первые сутки после операции отмечено снижение центральной толщины роговицы с 555,87 ± 33,02 мкм до 508,20 ± 35,09 мкм, что соответствовало запланированной толщине удаляемой лентикулы (57,27 ± 8,46 мкм). К 1 месяцу наблюдения зафиксировано дальнейшее незначительное

ТАБЛИЦА 1

ДИНАМИКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

TABLE 1

CLINICAL OUTCOMES OVER TIME

Показатель	До операции	Через 1 день	Через 1 месяц
НКОЗ	0,30 ± 0,10	0,81 ± 0,16	0,90 ± 0,11
МКОЗ	0,90 ± 0,18	0,93 ± 0,15	0,96 ± 0,09
Сфера, дптр	0,52 ± 0,37	0,17 ± 0,54	0,17 ± 0,42
Цилиндр, дптр	-2,77 ± 0,79	-0,45 ± 0,58	-0,22 ± 0,47
Сферический эквивалент, дптр	-0,87 ± 0,15	-0,06 ± 0,54	0,06 ± 0,45
Центральная толщина роговицы, мкм	555,87 ± 33,02	508,20 ± 35,09	499,53 ± 34,27
Показатели кератометрии (центр), D	42,59 ± 1,56	41,24 ± 1,15	40,80 ± 1,08

Примечания: данные в таблице 1 представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm \sigma$; НКОЗ – некорригированная острота зрения; МКОЗ – максимально корригированная острота зрения.

уменьшение толщины до 499,53 ± 34,27 мкм, что может быть обусловлено процессами ремоделирования роговичной ткани и консолидации послеоперационной полости (рис. 1).

Критически важным показателем безопасности являлась толщина остаточной стромы, которая составила в среднем 376,27 ± 32,50 мкм (минимальное значение 326,00 мкм), что значительно превышает порог биомеханической стабильности (250 мкм). Рефракционные результаты продемонстрировали высокую эффективность коррекции: сферический компонент улучшился с 0,52 ± 0,37 дптр до 0,17 ± 0,42 дптр, а цилиндрический компонент снизился с -2,77 ± 0,79 дптр до -0,22 ± 0,47 дптр, что подтверждает корректность применения принципа транспозиции рефракционных параметров при планировании лентикулы (рис. 2).

Функциональные показатели продемонстрировали статистически значимую положительную динамику: некорригированная острота зрения (НКОЗ) увеличилась с 0,30 ± 0,10 до 0,90 ± 0,11 ($p < 0,05$), а максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) стабилизировалась на уровне 0,96 ± 0,09, что указывает на отсутствие негативного влияния хирургического вмешательства на оптическую систему глаза (рис. 3).

Кератометрические параметры продемонстрировали снижение средней оптической силы роговицы с 42,59 ± 1,56 дптр до 40,80 ± 1,08 дптр, что соответствует запланированному рефракционному

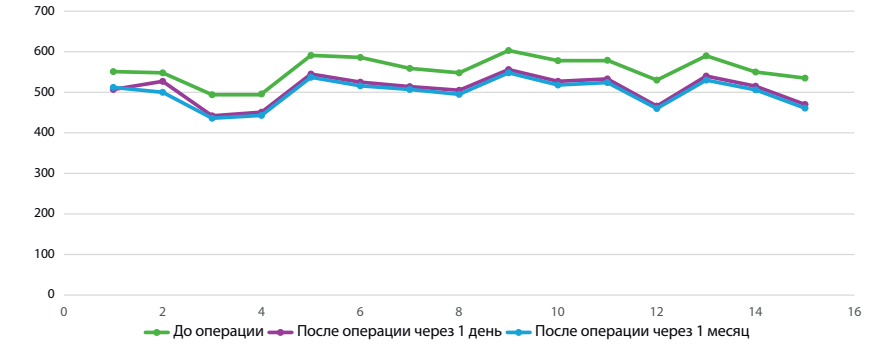


РИС. 1.
Динамика среднего значения толщины роговицы в центре

FIG. 1.
Dynamics of the mean value of the corneal thickness in the center

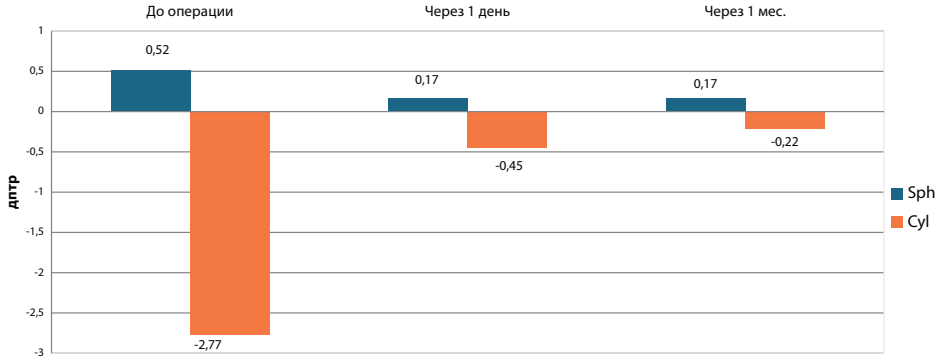


РИС. 2.
Рефракционные результаты у пациентов в течение срока наблюдения (среднее ± стандартное отклонение)

FIG. 2.
Refractive results in patients during follow-up period (mean ± standard deviation)

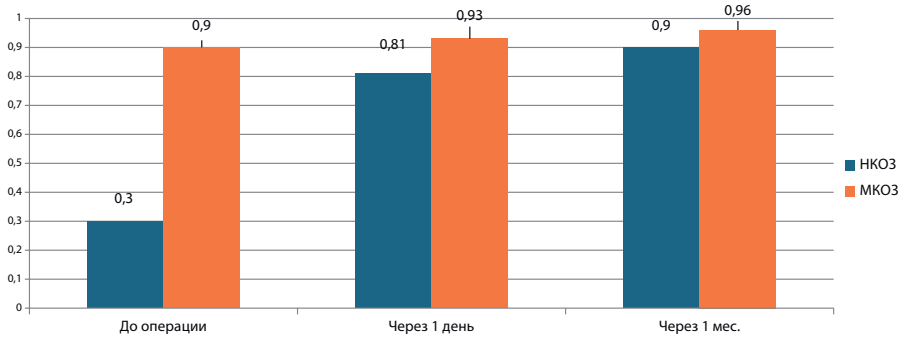


РИС. 3.
Некорригированная и максимально корригированная острота зрения до операции, через 1 день и 1 месяц после операции (среднее ± стандартное отклонение)

FIG. 3.
Uncorrected and best-corrected visual acuity before surgery, 1 day and 1 month after surgery (mean ± standard deviation)

эффекту и отражает адекватность расчета параметров лентикулы.

Интра- или послеоперационных осложнений зарегистрировано не было, а также в раннем послеоперационном периоде не отмечено случаев, потребовавших дополнительного хирургического лечения.

Таким образом, полученные результаты подтверждают предсказуемость и безопасность фемтосекундной лентикулярной технологии при коррекции смешанного астигматизма с сохранением биомеханической стабильности роговицы и достижением высоких функциональных результатов.

Полученные результаты иллюстрируются клиническим примером.

Пациент А., 32 лет, из анамнеза известно о наличии низкого зрения обоих глаз (OU) с 10 лет. Очковой и контактной коррекцией не пользовался. В 2025 году пациент обратился в ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ в отдел рефракционной лазерной хирургии с целью проведения рефракционной лазерной коррекции зрения на OU.

Диагностические данные до операции:

Острота зрения с и без коррекции (Visus/Vis):

Vis OD = 0,4 sph planum D cyl -2,5 ax 180° = 1,0;

Vis OS = 0,4 sph -0,5D cyl -2,25 ax 180° = 1,0

Острота зрения с широким зрачком с и без коррекции:

Vis OD = 0,6 sph+0,75 D cyl -2,5 ax 180° = 1,0;

Vis OS = 0,7 sph+0,5 D cyl -2,25 ax 180° = 1,0

Рефрактометрия на узкий зрачок:

OD sph +0,25 cyl -2,5 ax 180°;

OS sph +0,25 cyl -2,25 ax 180°

Рефрактометрия на широкий зрачок:

OD sph +0,75 cyl -2,5 ax 180°;

OS sph +0,5 cyl -2,25 ax 180°

Кератометрия:

OD: K1 42,50 ax 4°, K2 45,00 ax 94°, AVE 43,75, cyl -2,25 ax 4°;

OS: K1 43,00 ax 4°, K2 45,25 ax 94°, AVE 44,25, cyl -2,25 ax 4°

Пахиметрия по данным Pentacam: OD 494 мкм; OS 496 мкм;

По данным проведенного скрининга путем анализа информационного окна BAD (Belin Ambrosio Display), кератометрических индексов, задней элевации роговицы, признаков кератоконуса у пациента не выявлено. (рис. 4, 5, 6, 7). Тонометрия в пределах нормальных значений: OD: 12 мм рт. ст.; OS: 15 мм рт. ст. ПЗО: OD – 23,43 мм; OS – 23,30 мм.

При биомикроскопии: OU Роговица прозрачная, блестящая, сферичная, гладкая, передняя камера средней глубины без инородных включений, передняя камера средней глубины, радужка структурирована, зрачок 3 мм в диаметре, хрусталик прозрачный, стекловидное тело – деструкция. Глазное дно: OD: диск зрительного нерва – бледно-розовый, границы четкие, сосуды-артерии и вены нормального калибра, макула – без грубой патологии, периферия – на 16:30 часах дистрофический участок с пигментом. OS: диск зрительного нерва – бледно-розовый, границы четкие, макула – без грубой патологии, периферия – на 11 часах дистрофия по типу «след улитки».

Диагноз: OU H52.2 Смешанный астигматизм. H35.4 Периферическая витреохориоретинальная дистрофия.

Были произведены предоперационные расчеты по разработанной технологии на основании правила транспозиции:

OD sph -2,25 cyl +2,50 ax 90°;

OS sph -2,0 cyl +2,25 ax 90°.

Полученный рецепт соответствовал критериям допуска к используемой технологии. Сферический эквивалент правого глаза составил – 1 дптр, левого – 0,875 дптр. Проведена ручная разметка оси астигматизма с маркерной разметкой роговицы и транспонированные данные введены в фемтосекундную лазерную установку с последующим проведением операции по лентикулярной технологии. Вводимые данные, а также параметры кэпа и лентикулы отражены в протоколах операции пациента (рис. 8, 9). После хирургического вмешательства была назначена стандартная послеоперационная лекарственная терапия.

Данные обследования на следующий день после операции:

Острота зрения с и без коррекции:

Vis OD = 0,9 Ø = 1,0;

Vis OS = 0,8 Ø = 1,0

Рефрактометрия:

OD sph planum cyl +0,75 ax 125°;

OS sph +0,25 cyl -0,5 ax 120°

Кератометрия:

OD: K1 42,50 ax 25°, K2 43,50 ax 115°, AVE 43,00, cyl -1,0 ax 25°;

OS: K1 42,75 ax 110°, K2 43,00 ax 20°, AVE 43,00, cyl -0,25 ax 110°

Пахиметрия по данным Pentacam: OD 442 мкм; OS 451 мкм. (рис. 10, 11, 12, 13).

Послеоперационные данные пациента через 1 месяц:

Острота зрения с и без коррекции:

Vis OD = 1,0;

Vis OS = 1,0.

Рефрактометрия:

OD sph planum cyl +0,25 ax 100°;

OS sph -0,5 cyl +0,25 ax 98°

Кератометрия:

OD: K1 42,00 ax 90°, K2 42,50 ax 115°, AVE 42,25, cyl -0,5 ax 90°;

OS: K1 41,75 ax 110°, K2 42,50 ax 10°, AVE 42,00, cyl -0,25 ax 100°

Пахиметрия по данным Pentacam: OD 436 мкм; OS 443 мкм.

При биомикроскопии: OU Глаз спокоен. Роговица - гладкая, прозрачная, сферичная, зона интерфейса чистая, отека не наблюдается. Передняя камера средней глубины, радужка структурирована, зрачок 3 мм в диаметре, хрусталик прозрачный, стекловидное тело – деструкция.

Полученные данные показывают, что предложенный подход позволяет достичь клинически значимого улучшения некорригированной остроты зрения и уменьшения роговичного астигматизма уже в ранние сроки наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

По литературным данным в современной рефракционной хирургии смешанного астигматизма доминирующее положение занимают эксимерлазерные методики. Клинические исследования подтверждают высокую эффективность и предсказуемость коррекции смешанного астигматизма методом ФемтоЛАЗИК, демонстрируя достижение удовлетворительных показателей некорригированной остроты зрения и стабильность рефракционных результатов в отдаленные сроки наблюдения [16].

Однако, несмотря на преимущества, эксимерлазерные методы имеют ряд существенных осложнений и ограничений, обусловленных инвазивностью процедуры формирования роговичного лоскута (флэпа). Наиболее значимым представляется нарушение структурной целостности роговицы, возникающее при создании флэпа, что приводит к необратимому снижению биомеханической прочности роговичной ткани и потенциально может провоцировать развитие ятрогенной кератэктазии. Кроме того, процесс создания и поднятия лоскута может сопровождаться интраоперационными осложнениями, такими как неполное отделение, децентрация, перфорация и появление непрозрачного пузырькового слоя. В послеоперационном периоде наличие лоскута создает постоянный

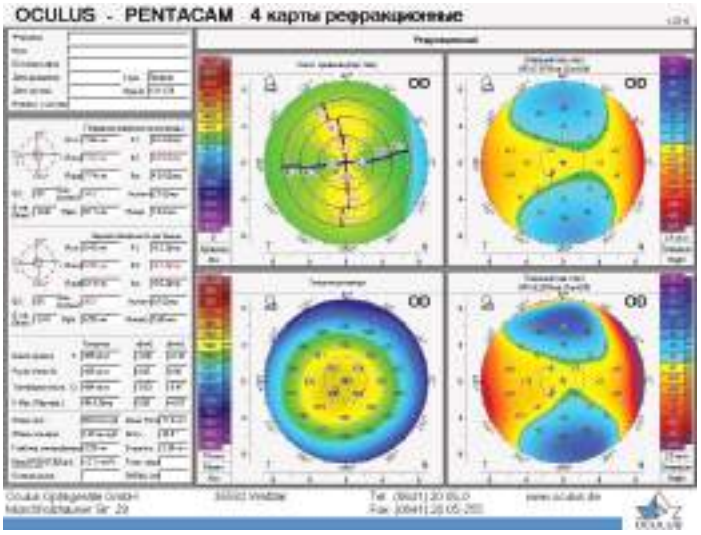


РИС. 4.
«Четыре рефракционные карты» Pentacam правого глаза пациента до операции

FIG. 4.
Pentacam`s "Four refractive maps" of the patient's right eye before surgery

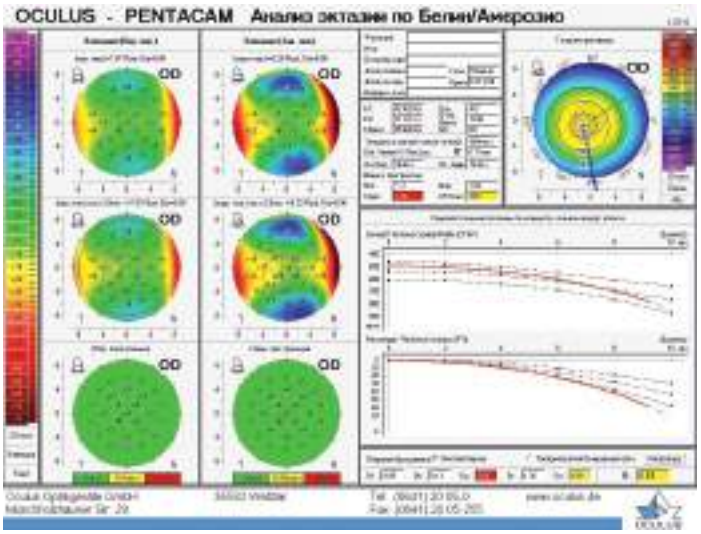


РИС. 5.
Результат анализа информационного окна BAD (Belin Ambrosio Display) правого глаза пациента до операции

FIG. 5.
Result of the analysis of the BAD (Belin Ambrosio Display) information window of the patient's right eye before surgery

риск врастания эпителия, а его поднятие и рефиксация могут индуцировать аберрации высших порядков, что особенно нежелательно при астигматических профилях [17, 18, 19].

Современная фемтосекундная лентикулярная технология представляет собой инновационное направление рефракционной хирургии, основанное на формировании внутристромальной лентикулы и ее удалении через микроразрез без создания роговичного лоскута. Отсутствие флэп-этапа позволяет сохранить целостность боуменовой мембраны и субэпителиальных нервных волокон, минимизируя нарушение биомеханики и значительно снижая риск синдрома «сухого глаза», что согласуется с данными Shen Z. et al. (2016) о меньшей индукции нейротрофических нарушений по сравнению с лоскутными методиками [20, 21-23]. Клинические исследования показали, что метод рефракционной экстракции лентикулы обеспечивает сопоставимую или более высокую точность и стабильность коррекции по сравнению с ФемтоЛАЗИК, особенно при коррекции цилиндрического компонента до 3,0 D [24, 25].

Лентикулярная технология демонстрирует высокую привлекательность для пациентов в связи с минимальной инвазивностью и практически безболезненным характером вмешательства. Вследствие отсутствия риска травматического смещения роговичного лоскута и быстрого формирования

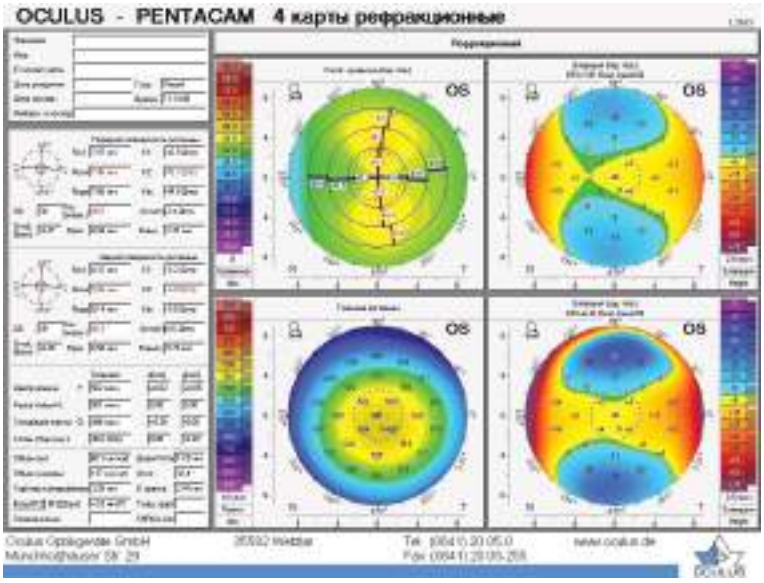


РИС. 6.
«Четыре рефракционные карты» Pentacam левого глаза пациента до операции

FIG. 6.
Pentacam`s "Four refractive maps" of the patient's left eye before surgery

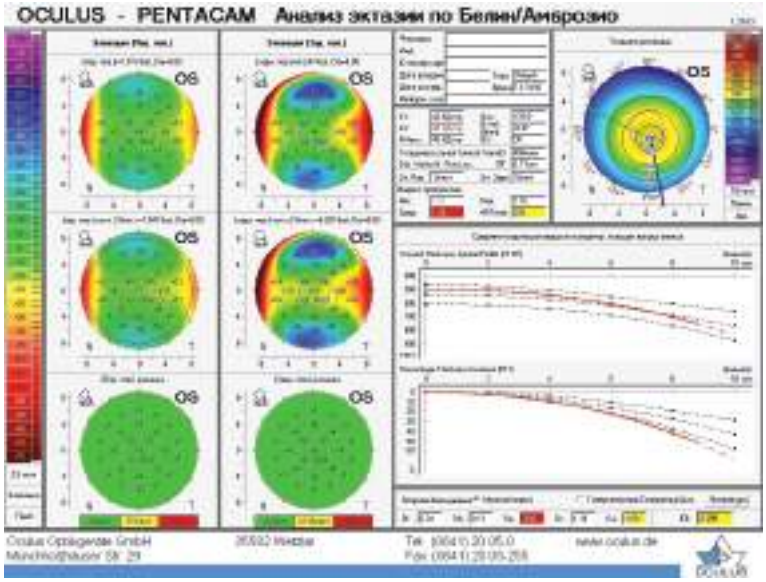


РИС. 7.
Результат анализа информационного окна BAD (Belin Ambrosio Display) левого глаза пациента до операции

FIG. 7.
Result of the analysis of the BAD (Belin Ambrosio Display) information window of the patient's left eye before surgery

герметичности микродоступа уже в первые послеоперационные сутки, пациенты получают возможность возобновить привычную активность, включая занятия водными видами спорта и использование декоративной косметики.

Биомеханическая безопасность является критически важным фактором при выборе метода коррекции. Анализ данных литературы указывает, что минимальная толщина остаточной стромы 250–300 мкм считается порогом безопасности для предотвращения развития кератэктазии. В нашем исследовании средняя толщина остаточной стромы составила 376,27 ± 32,50 мкм (минимальное значение 326 мкм), что обеспечивает значительный запас прочности и соответствует рекомендациям по биомеханической стабильности. Сравнительные исследования демонстрируют, что лентикулярная хирургия обеспечивает большую прочность роговицы по сравнению с ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК при сопоставимой глубине абляции за счет сохранения передних слоев стромы и отсутствия формирования лоскута [14, 22].

Динамика изменения центральной толщины роговицы (снижение с 555,87 ± 33,02 мкм до 499,53 ± 34,27 мкм) соответствует расчетной толщине удаляемой лентикулы (57,27 ± 8,46 мкм) с учетом физиологических процессов ремоделирования ткани в послеоперационном периоде. Полученные данные согласуются с результатами исследований Wu D. et al. (2020) и Jun I. et al. (2021), которые отмечали стабильность биомеханических параметров при остаточной строме более 350 мкм [26, 27].

Выбор параметров операции (диаметр клапана 7,84 ± 0,06 мм, оптическая зона лентикулы 6,74 ± 0,06 мм) был обусловлен необходимостью баланса между эффективностью коррекции и сохранением биомеханической целостности роговицы. Исследования Song J. et al. (2023) показывают, что оптическая зона 6,6–6,8 мм оптимальна для минимизации индукции сферических аберраций при сохранении стабильности результатов коррекции астигматизма [19, 24]. Толщина клапана 123,00 ± 9,60 мкм соответствует современным стандартам безопасности и позволяет создать адекватный доступ для экстракции лентикулы при минимальном нарушении биомеханических свойств роговицы [26].

Особый клинический интерес представляет применение лентикулярной технологии для коррекции смешанного астигматизма. В настоящее время использование метода ограничено коррекцией миопии и миопического астигматизма, тогда как экстракция интрастромальной лентикулы при гиперметропии

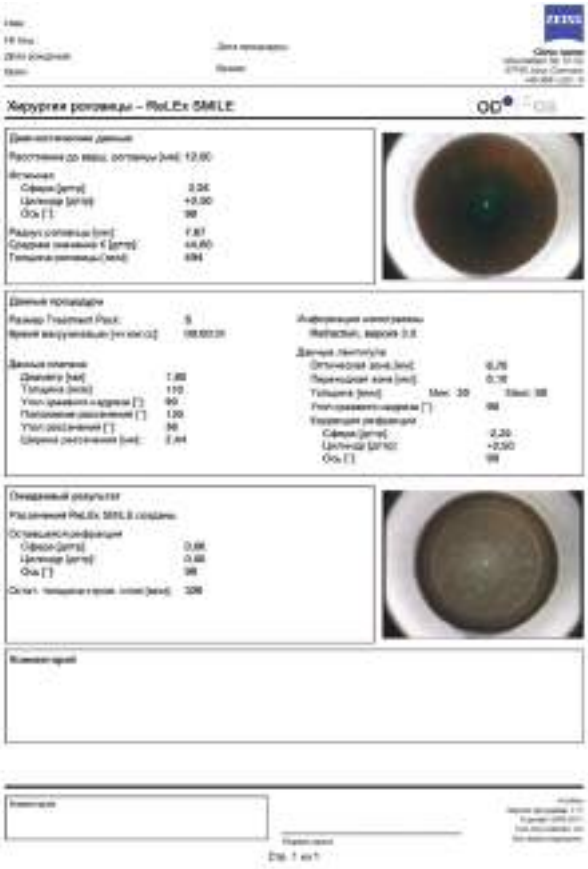


РИС. 8.
Протокол операции правого глаза пациента со смешанным астигматизмом

FIG. 8.
Protocol of surgery of the right eye of a patient with mixed astigmatism

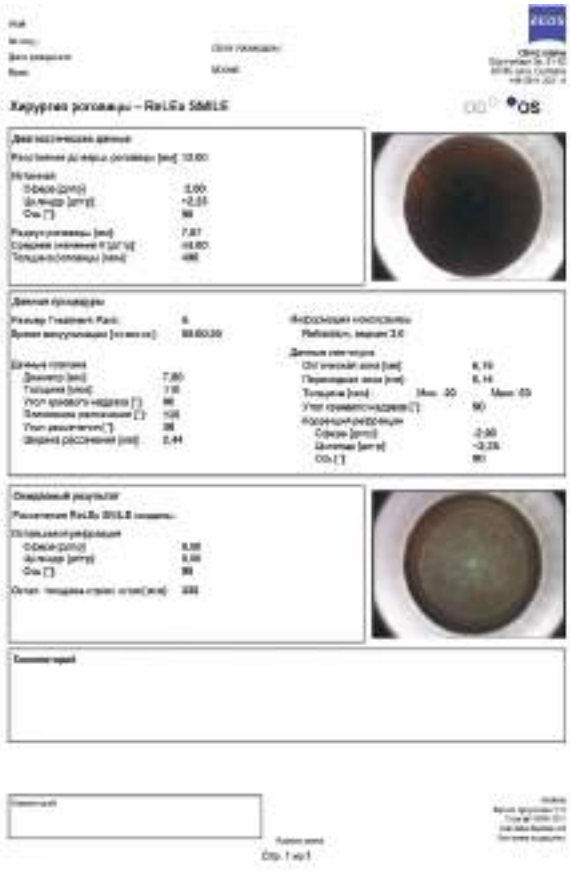


РИС. 9.
Протокол операции левого глаза пациента со смешанным астигматизмом

FIG. 9.
Protocol of surgery of the left eye of a patient with mixed astigmatism

и смешанном астигматизме остается в области экспериментальных исследований и недоступна в широкой клинической практике [28, 29].

Важным достижением в области коррекции смешанного астигматизма методом лентикулярной хирургии является пилотное исследование Ganesh S. et al. (2024), однако предложенная методика имеет существенные ограничения: использование исследовательского программного обеспечения, не зарегистрированного для клинического применения, создает медико-правовые риски, а применение гиперметропических профилей абляции в части случаев не имеет долгосрочных данных о стабильности результатов и сопряжено с повышенным риском технических осложнений [30].

В отличие от данного исследования представленная нами технология базируется на клинически апробированных методиках расчета и позволяет адаптировать стандартное сертифицированное программное обеспечение фемтосекундного лазера без использования экспериментальных профилей, сохраняя все преимущества лентикулярной технологии и, как следствие, устраняя смешанный астигматизм. Снижение цилиндрического компонента

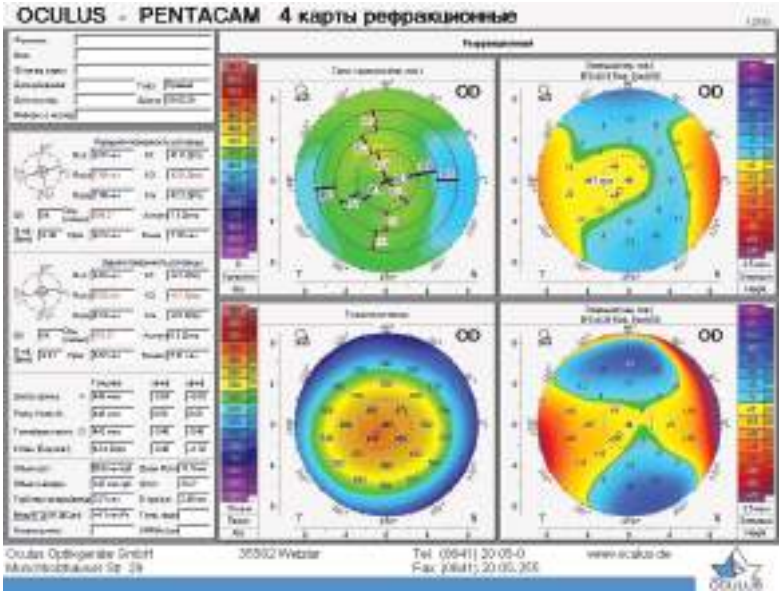


РИС. 10.
«Четыре рефракционные карты» Pentacam правого глаза пациента на следующий день после операции

FIG. 10.
Pentacam`s "Four refractive maps" of the patient's right eye the day after surgery

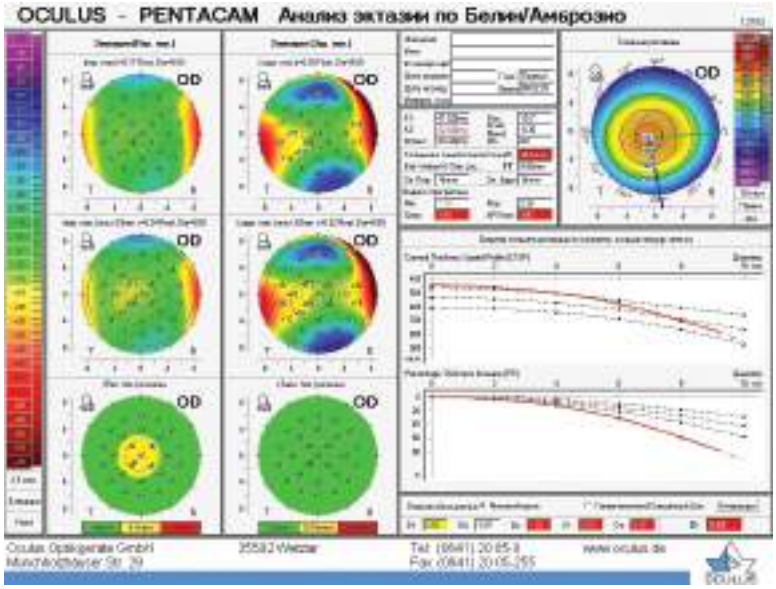


РИС. 11.
Результат анализа информационного окна BAD (Belin Ambrosio Display) правого глаза пациента на следующий день после операции

FIG. 11.
Result of the analysis of the BAD (Belin Ambrosio Display) information window of the patient's right eye the day after surgery

с -2,77 ± 0,79 дптр до -0,22 ± 0,47 дптр подтверждает корректность предоперационных расчетов и предсказуемость рефракционного результата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования (10 пациентов, 15 глаз) показана выполнимость коррекции смешанного астигматизма методом лентикулярной хирургии при использовании разработанной технологии предоперационного расчёта. Метод является эффективным и безопасным, обеспечивая высокие зрительные функции, уменьшение цилиндрического компонента уже в раннем послеоперационном периоде.

Эти результаты открывают новые перспективы в развитии малоинвазивных хирургических подходов для пациентов со смешанным астигматизмом, а воспроизводимость клинических исходов создает научно обоснованную базу для внедрения данной методики в рутинную практику офтальмологических клиник, что позволит расширить спектр лечебных возможностей для пациентов со сложными формами рефракционных нарушений и повысить качество оказания

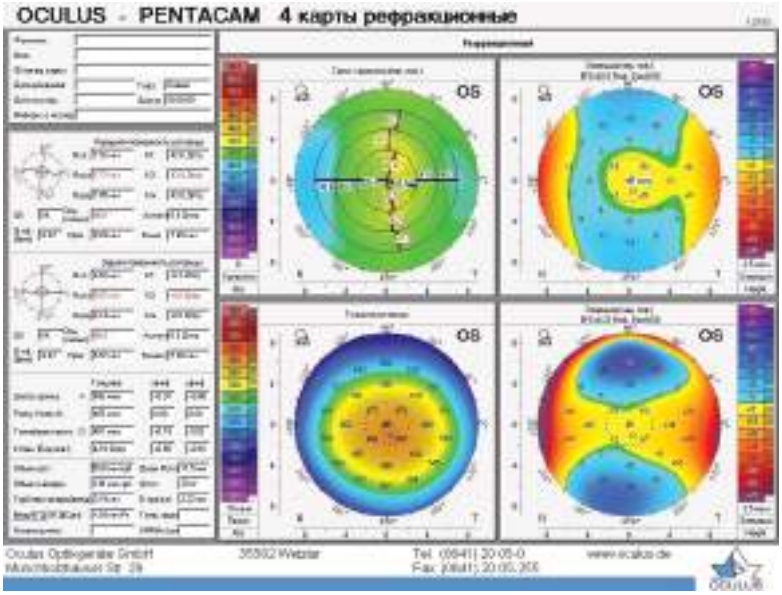


РИС. 12.
«Четыре рефракционные карты» Pentacam левого глаза пациента на следующий день после операции

FIG. 12.
Pentacam`s "Four refractive maps" of the patient's left eye the day after surgery

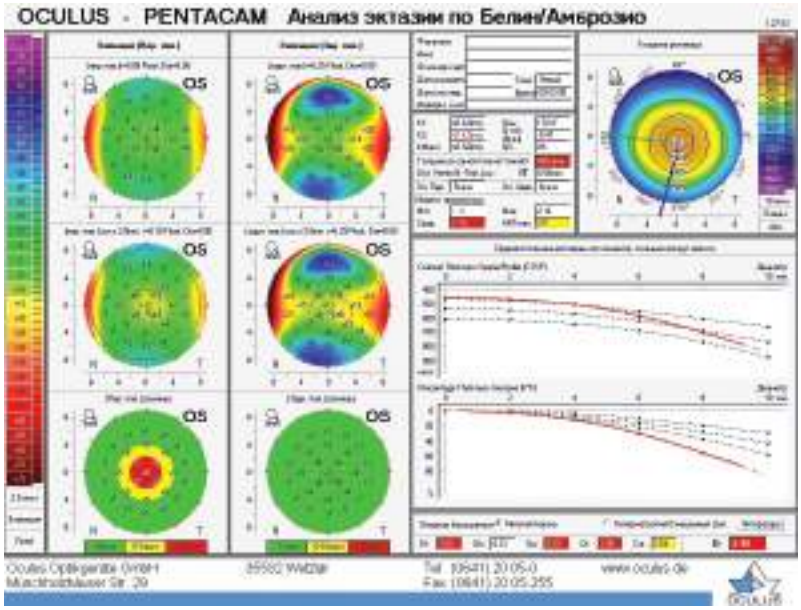


РИС. 13.
Результат анализа информационного окна BAD (Belin Ambrosio Display) левого глаза пациента на следующий день после операции

FIG. 13.
Result of the analysis of the BAD (Belin Ambrosio Display) information window of the patient's left eye the day after surgery

специализированной офтальмохирургической помощи на популяционном уровне.

Несомненно, необходимы дальнейшие исследования с большим числом наблюдений и длительным контролем для уточнения предсказуемости, стабильности и профиля безопасности метода.

Финансирование

Исследование не имело дополнительной финансовой поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Розенблюм Ю.З. *Оптометрия (подбор средств коррекции зрения)*. СПб.: Гиппократ; 1996. [Rozenblyum YuZ. *Optometry (selection of means of vision correction)*. SPb.: Hippocrates; 1996. (In Russ.)].

2. Shahid S, Rauf SA, Dastgir S, Ali F, Saifullah R, Fatima U. Association of asthenopia with refractive errors in madrassa students. *Khyber Med Univ J.* 2023; 15(2): 101-105. Doi: 10.35845/kmuj.2023.23247

3. Yasin Z, Ullah M, Khalid M, Zulfiqar N, Youail R. Correlation between Astigmatism and Asthenopic Symptoms. *Journal of Health and Rehabilitation Research.* 2024; 4(3): 1-5. doi: 10.61919/jhrr.v4i3.1530

4. Азара Д.Т., Алио Х.Л., Кортины М.С., Халлака Д.А. *Хирургическое лечение астигматизма*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2025. – 272 с. [Azar DT, Alio JL, Cortina MS, Haddock LJ. *Surgical Treatment of Astigmatism*. Moscow: GEOTAR-Media, 2025. 272. (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-8200-1-STA-2025-1-272

5. Kohnen M, Næser F, Wang L, Abulafia A, Koch D. Standards for analyzing astigmatic outcomes: Part I: astigmatism basics. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2025; 51(6): 440-446. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000001644

6. Varssano D. Etiology and clinical presentation of astigmatism. *Astigmatism - Optics, Physiology and Management*. 2012; 15-32. doi: 10.5772/18338

7. Гамидов Г.А., Мушкова И.А., Костенев С.В., Гамидов А.А. Способ контроля циклоторсии глазного яблока при коррекции миопического астигматизма по технологии SMILE. *Офтальмология.* 2020; 17(3): 351-360. [Gamidov GA, Mushkova IA, Kostenev SV, Gamidov AA. Method of the Cyclotorsion Error Compensation for Myopic Astigmatism during SMILE Surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17(3): 351-360. (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2020-3-351-360

8. Nguyen MT, Wright MH, Hall B, Brunson PB. Patient Satisfaction with a Novel Daily Toric Contact Lens in Individuals with Previous Lens Failures. *Clinical Ophthalmology*. 2025; 19: 1229-1236. doi: 10.2147/OPTH.S510740

9. Бахритдинова Ф.А., Назирова С.Х., Миррахимова С.Ш., Хаджимухамедов Б.Б. Клинический опыт коррекции смешанного астигматизма и анизометрической амблиопии у подростков с помощью технологии ФемтоЛАСИК. *Передовая Офтальмология*. 2024; 8(2): 132-135. [Bakhritdinova FA, Nazirova SKh, Mirrakhimova SSh, Khadzhimukhamedov BB. Clinical experience of correction of mixed astigmatism and anisometric amblyopia in adolescence using FemtoLASIK technology. *Advanced Ophthalmology*. 2024; 8(2): 132-135 (In Russ.)].

10. Тарутта Е.П. Стратегически ориентированная коррекция смешанного астигматизма у детей. *Российский офтальмологический журнал.* 2023; 16(2): 92-98. [Tarutta EP. Strategically oriented correction of mixed astigmatism in children. *Russian Ophthalmological Journal*. 2023; 16(2): 92-98. (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2023-16-2-92-98

11. Alpins N, et al. Practical Astigmatism: planning and analysis. *CRC Press*. 2024. doi: 10.1201/9781003525837

12. Аждарова Л.В., Костенев С.В., Слонимский А.Ю., Казанцев А.Д. Современные рефракционные ленти-кулярные технологии. *Офтальмохирургия*. 2025; (2): 106-114. [Azhdarova LV, Kostenev SV, Slonimsky AYu, Kazantsev AD. Modern refractive lenticular technologies. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2025; 2(144): 106-114. (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2025-2-106-114

13. Костенев С.В., Черных В.В. *Фемтосекундная лазерная хирургия. Принципы и применение в офтальмологии лазера*. Новосибирск: Наука, 2012. [Kostenev SV, Chernykh VV. *Femtosecond Laser Surgery. Principles and Application of Lasers in Ophthalmology*. Novosibirsk: Nauka, 2012. (In Russ.)].

14. Reinstein DZ, Sekundo W, Archer TJ, et al. SMILE for Hyperopia with and Without Astigmatism: Results of a Prospective Multicenter 12-Month Study. *Journal of Refractive Surgery*. 2022; 38(12): 760-769. doi: 10.3928/1081597X-20221102-02

15. Sekundo W, Kunert KS, Blum M. Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6-month prospective study. *Br J Ophthalmol.* 2011; 95(3): 335–339. doi: 10.1136/bjo.2009.174284

16. Клокова О.А., Дамашаускас Р.О., Качаров А.И., Пискунов А.В., Гейденрих М.С., Дьяконова Е.И. Ранние клинико-функциональные результаты коррекции смешанного астигматизма в зависимости от степени высокочастотным эксимерным лазером Schwind Amaris 1050RS. *Офтальмология*. 2025; 22(2): 295–304. [Klokova OA, Damashauskas RO, Kacharov AI, Piskunov AV, Geidenrikh MS, Dyakonova EI. Early clinical and functional results of mixed astigmatism correction depending on the Degree with the High-frequency Excimer Laser Schwind Amaris 1050RS. *Ophthalmology.* 2025; 22(2): 295–304. (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2025-2-295-304

17. Alio JL, Pachkoria K, El Aswad A, Plaza-Puche AB. Laser-assisted in situ keratomileusis in high mixed astigmatism with optimized, fast-repetition and cyclotorsion control excimer laser. *Am J Ophthalmol.* 2013; 155(5): 829-836. doi: 10.1016/j.ajo.2012.11.027

18. Reinstein DZ, Archer TJ, Randleman JB. Mathematical model to compare the relative tensile strength of the cornea after PRK, LASIK, and small incision lenticule

extraction. *Journal of Refractive Surgery.* 2013; 29(7): 454-460. doi: 10.3928/1081597X-20130617-03

19. Маковкин Е.М., Вязовец Н.В. Оценка результатов коррекции аберраций в разном объеме при проведении лазерного кератомилеза при смешанном астигматизме. *Точка зрения. Восток – Запад.* 2016; (3): 19–21. [Makovkin EM, Vyazovets NV. Evaluation of the Results of Aberration Correction in in various volumes in the conduction of laser keratomilesis at combined astigmatisms. *Point of view. East – West.* 2016; (3): 19–21 (In Russ.)].

20. Shen Z, Zhu Y, Song X, Yan J, Yao K. Dry Eye after Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) versus Femtosecond Laser-Assisted in Situ Keratomileusis (FS-LASIK) for Myopia: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2016; 11(12): e0168081. doi: 10.1371/journal.pone.0168081

21. Yu Y, Cao J, Ma Y, Bao Y, Niu L, Wang X, et al. Comparison of corneal biomechanics in post-smile, post-LASEK, and normal eyes with Brillouin microscopy. *Journal of optometry*. 2025; 18(4): 100579. doi: 10.1016/j.optom.2025.100579

22. Guo H, Hosseini-Moghaddam SM, Hodge W. Corneal biomechanical properties after SMILE versus FLEX, LASIK, LASEK, or PRK: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2019; 19: 167. doi: 10.1186/s12886-019-1165-3

23. Li M, Niu L, Qin B, Zhou X, Ni K, Le Q, et al. Confocal comparison of corneal reinnervation after small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser in situ keratomileusis (FS-LASIK). *PLoS One.* 2013; 8(12): e81435. doi: 10.1371/journal.pone.0081435

24. Song J, Cao H, Chen X, Zhao X, Zhang J, Wu G, et al. Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) Versus Laser Assisted Stromal in Situ Keratomileusis (LASIK) for Astigmatism Corrections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2023; 247: 181–199. doi: 10.1016/j.ajo.2022.11.013

25. Acosta PCO, Naranjo-Tackman R, Rocha KM, et al. Effect of eye laterality on correction of myopic astigmatism with small incision lenticule extraction (SMILE) using vector analysis. *Int Ophthalmol.* 2022; 42(8): 2439–2448. doi: 10.1007/s10792-022-02242-4

26. Wu D, Liu C, Li B, Wang D, Fang X. Influence of Cap Thickness on Corneal Curvature and Corneal Biomechanics After SMILE: A Prospective, Contralateral Eye Study. *Journal of Refractive Surgery.* 2020; 36(2): 82-88. doi: 10.3928/1081597X-20191216-01

27. Jun I, Kang DSY, Wang L, et al. Comparison of Clinical and Biomechanical Outcomes of Small-Incision Lenticule Extraction With 120- and 140-µm Cap Thickness. *Transl Vis Sci Technol.* 2021; 10(8): 15. doi: 10.1167/tvst.10.8.15

28. Tsatsos M, Giachos I, Prousali E, et al. Something to SMILE about. Is small incision lenticule extraction (SMILE) ready to become the gold standard in laser refractive surgery? no. *Eye.* 2024; 38(4): 633-635. doi: 10.1038/s41433-023-02746-y

29. Pradhan K, Reinstein D, Carp G, Archer T, Dhungana P. Small incision lenticule extraction (SMILE) for hyperopia: 12-month refractive and visual outcomes. *J Refract Surg*. 2019; 35: 442-450. doi: 10.3928/1081597X-20190529-01

30. Ganesh S, Brar Sh, Bose Sh, et al. Feasibility study of treatment of mixed astigmatism with small-incision lenticule extraction (SMILE) by using research software. *Indian Journal of Ophthalmology* 2024; 72(7): 1056-1063. doi: 10.4103/IJO.IJO_1273_23

Сведения об авторах

Никитина Анастасия Евгеньевна – врач-офтальмолог, аспирант кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Российский Университет Медицины» Минздрава России; e-mail: anastasianik2403@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-0925-3146

Костенев Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, врач-офтальмолог, старший научный сотрудник отдела лазерной рефракционной хирургии ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; e-mail: kostenev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7387-7669

Макаров Руслан Александрович – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог ООО «Офтальмологическая клиника «СПЕКТР»; e-mail: dr.ruslanmakarov@gmail.com

Садрутдинов Ренат Шагитович – врач-офтальмолог высшей категории, заведующий отделением рефракционной хирургии Новосибирского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»; e-mail: r.sadrutdinov@mntk.nsk.ru, https://orcid.org/0000-0001-8811-8510

Муртазалиева Патимат Камалудиновна – врач-офтальмолог, ассистент кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: patimur82@ gmail.com, https://orcid.org/0009-0009-4702-3983

Information about the authors

Anastasia E. Nikitina – Ophthalmologist, Postgraduate Student in the Ophthalmology Department at the Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: anastasianik2403@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-0925-3146

Sergey V. Kostenev – Dr. Sc. (Med.), ophthalmologist, senior researcher of the Laser Refractive Surgery Department at the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Russian Ministry of Health of the Russian Federation; email: kostenev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7387-7669

Ruslan A. Makarov – Cand. Sc. (Med.), ophthalmologist, Spektr Ophthalmology Clinic; email: dr.ruslanmakarov@gmail.com

Renat Sh. Sadrutdinov – Ophthalmologist of the highest category, head of the Refractive Surgery Department, Novosibirsk branch of the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Russian Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: r.sadrutdinov@mntk.nsk.ru, https://orcid.org/0000-0001-8811-8510

Patimat K. Murtazalieva – Ophthalmologist, assistant professor of the Department of Eye Diseases, Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: patimur82@gmail.com, https://orcid.org/0009-0009-4702-3983

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕНИЯ МИЦЕЛИЯ НИТЧАТЫХ ГРИБКОВ В СТРОМЕ РОГОВИЦЫ ПРИ КЕРАТОМИКОЗЕ

Бойко Э.В.[1, 2], Васильева Н.В.[3], Трунин Е.М.[1], Щемеров Н.В.[1], Татаркин В.В.[1], Босак И.А.[3], Пресняков Е.В.[5], Сорочану И.[5], Сидина А.С.[1], Жумабек Д.Е.[4], Томазова В.С.[1], Деев Р.В.[5]

[1] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (191015, г. Санкт-Петербургул. Кирочная, д. 41, Россия)

[2] ФГАУ «НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (192283, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, дом 21, Россия)

[3] Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (194291, г. Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, д. 1/28, Россия)

[4] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Россия)

[5] Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (119991, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Щемеров Николай Васильевич
e-mail: : shemerovvv@gmail.com

Статья поступила: 10.02.2026
Статья принята: 20.04.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Диагностика и лечение грибкового кератита представляет значительные трудности в повседневной офтальмологической практике. Это обусловлено тяжелым, резистентным течением заболевания и высоким риском рецидива, даже при проведении адекватной терапии. Одной из особенностей кератомикоза является способность клеток мицелиальных грибков распространяться за пределы видимой зоны поражения, что может снижать эффективность лечения.*

Цель. *Определить истинную степень распространения мицелия нитчатых грибков в строме роговицы при кератомикозе.*

Материалы и методы. *Исследование выполнено на экспериментальной модели кератита у кроликов путем выполнения многократных интрастромальных инъекции 0,1 мл суспензии изолятов Fusarium solani, выполняемых до формирования четкого грибкового очага. Для оценки разницы между визуальной и истинной границей протяженности патологического процесса использованы такие методы, как биомикроскопия с фотофиксацией, оптическая когерентная томография (ОКТ) роговицы, а также гистологическое исследование. Измерения проводили с учетом анатомических особенностей роговицы.*

Результаты. *На 7–9 сутки на 9 глазах из 14 удалось добиться формирования четкого очага грибкового поражения, подтвержденного в дальнейшем путем посева на специфические питательные среды. При проведении гистологического исследования грибковые клетки удалось обнаружить на 17 срезах из 45. При количественной визуальной оценке с использованием щелевой лампы и гистологической картины установлено различие между данными показателями ($p = 0,0036$), при этом показатели медианной зоны распространения в строме роговицы были больше по сравнению с визуально определяемым инфильтратом. Также во всех образцах обнаружено проникновение грибковых клеток во всю толщину роговицы с выявлением их во влаге передней камеры.*

Заключение. *Полученные результаты свидетельствуют, что к восьмому дню развития кератита распространение грибковых клеток вдоль коллагеновых слоев может превосходить зону видимого поражения, а по глубине распространяться вплоть до передней камеры. Эти особенности роста мицелиальных грибков следует учитывать при планировании объема лечения.*

Ключевые слова: *кератит, офтальмомикоз, грибковая инфекция, Fusarium solani, кератомикоз, оптическая когерентная томография, гистология роговицы, диагностика кератомикоза, роговица*

Для цитирования: Бойко Э.В., Васильева Н.В., Трунин Е.М., Щемеров Н.В., Татаркин В.В., Босак И.А., Пресняков Е.В., Сорочану И., Сидина А.С., Жумабек Д.Е., Томазова В.С., Деев Р.В. Экспериментальная оценка распространения мицелия нитчатых грибков в строме роговицы при кератомикозе. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 187-195. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.18

EVALUATION OF MYCELIUM EXTENT WITHIN THE CORNEAL STROMA IN KERATOMYCOSIS: EXPERIMENTAL STUDY

Boyko E.V.[1, 2], Vasilyeva N.V.[3], Trunin E.M.[1], Shchemerov N.V.[1], Tatarkin V.V.[1], Bosak I.A.[3], Presnyakov E.V.[5], Sorochanu I.[5], Sidina A.S.[1], Zhumabek D.E.[4], Tomazova V.S.[1], Deev R.V.[5].

[1] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Kirochnaya Street, 41, St. Petersburg 191015, Russian Federation)

[2] S. Fyodorov «Eye Microsurgery» Federal State Institution, St. Petersburg Branch (Yaroslav Gashek Str., 21, St. Petersburg 192283, Russian Federation)

[3] P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Santiago-de-Cuba Str., 1/28, St. Petersburg 194291, Russian Federation)

[4] RUDN University named after Patrice Lumumba (Miklukho-Maklaya Str., 6, Moscow 117198, Russian Federation)

[5] Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery (Fotiev Str., 10, Moscow 119991, Russian Federation)

Corresponding author:
Nikolay V. Shchemerov,
e-mail: : shemerovvv@gmail.com

Received: 10.02.2026
Accepted: 20.04.2026
Published: 22.05.2026

RESUME

Background. *The diagnosis and management of fungal keratitis remain major challenges in routine ophthalmic practice. This is largely attributable to the severe, treatment-resistant course of the disease and the high risk of recurrence, even when appropriate antifungal therapy is administered. A distinctive feature of keratomycosis is the ability of filamentous fungi to extend beyond the clinically visible margins of the lesion, which may significantly compromise treatment efficacy.*

The aim. *To determine the true extent of mycelial fungal spread within the corneal stroma in keratomycosis.*

Materials and Methods. *The study was performed using an experimental rabbit model of keratitis induced with Fusarium solani isolates. To assess the actual extent of the pathological process, slit-lamp biomicroscopy, anterior segment optical coherence tomography (OCT), and histological examination were employed. Measurements were obtained with consideration of corneal anatomical features.*

Results. *On days 7–9 after keratitis induction, in 9 cases demonstrated a well-defined biomicroscopic appearance consistent with fungal keratitis, with confirmed fungal etiology. Histological examination revealed fungal cells in 17 of 45 sections. A quantitative visual assessment using a corneal microscope and histological examination revealed a difference between these parameters ($p = 0.0036$), with the median area of proliferation in the corneal stroma being greater than the visually detectable infiltrate. Fungal cells also penetrated the entire corneal thickness in all samples, with detection in the aqueous humor of the anterior chamber.*

Conclusion. *The findings indicate that by day 8 of keratitis progression, the spread of fungal cells along stromal collagen lamellae may exceed the clinically visible lesion by nearly half and extend in depth to involve anterior chamber structures. These growth characteristics of filamentous fungi should be considered when planning the extent of surgical intervention in fungal keratitis.*

Keywords: *keratitis, ophthalmomycosis, fungal infection, Fusarium solani, keratomycosis, optical coherence tomography, diagnosis of keratomycosis, corneal histology, fungal keratitis recurrence*

For citation: Boyko E.V., Vasilyeva N.V., Trunin E.M., Shchemerov N.V., Tatarkin V.V., Bosak I.A., Presnyakov E.V., Sorochanu I., Sidina A.S., Zhumabek D.E., Tomazova V.S., Deev R.V. Evaluation of mycelium extent within the corneal stroma in keratomycosis: experimental study. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 187-195. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.18

ОБОСНОВАНИЕ

Кератит грибковой этиологии, несмотря на редкую встречаемость в странах умеренного климатического пояса, является важной проблемой в практической офтальмологии. Это обусловлено тяжелым, резистентным течением, часто сопровождающимся осложнениями и рецидивами даже при условии грамотной противогрибковой терапии, в том числе с проведением хирургического лечения [1-4].

Тема оценки распространения возбудителей в строме роговицы остается актуальной в связи со способностью мицелиальных грибков прорастать за пределы макроскопически видимого поражения в клинически здоровые ткани. Это может влиять на успех терапии, в частности таких видов лечения, как интрастромальное введение противогрибковых препаратов, кросслинкинг роговичного коллагена, послойная и сквозная кератопластика, крио- и лазерное лечение [5].

Ряд грибковых возбудителей, в том числе представители рода *Fusarium,* характеризуются ростом гиф параллельно коллагеновым волокнам, при этом не выделяя никаких хемотаксических веществ, что, в свою очередь, замедляет развитие иммунного ответа и формирует скрытое поражение на расстоянии от видимой границы очага грибкового поражения [6].

В подобных ситуациях однократного оперативного вмешательства может быть недостаточно. По данным литературы, риск рецидива грибковой инфекции после кератопластики может составлять от 6 до 16 %. Описаны случаи, когда требовалось до четырех повторных трансплантаций роговицы из-за повторного появления грибковой инфекции в кератотрансплантате [7, 8].

В тяжелых случаях грибковые клетки могут распространяться на лимб, склеру и увеальный тракт, что значительно ухудшает прогноз в отношении зрения и самого глаза, как органа.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить истинную степень распространения мицелия нитчатых грибков в строме роговицы при кератомикозе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Моделирование кератита

Эксперимент проводили на базе кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» при одобрении локального этического комитета университета (протокол № 10 от 11.10.2023). Подготовка грибковых изолятов и лабораторное исследование было проведено сотрудниками НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина.

Моделирование кератита осуществляли на лабораторных кроликах породы «шиншилла» в операционной вивария испытательно-лабораторного центра университета. В качестве способа формирования грибковой язвы применяли модель, разработанную А.Н. Самойловым, Н.И. Давлетшиной и соавт. [9, 10].

После введения животных в состояние нейролептанальгезии путем внутримышечного введения раствора ксилазина гидрохлорида 2 % и дополнительной эпибульбарной анестезии раствором оксибупрокаина 0,4 % на роговицу с целью стерилизации конъюнктивальной полости, накладывали гемостатическую губку с 5 % спиртовым раствором формалина, на сутки надевали мягкую контактную линзу.

После лабораторного подтверждения стерильности, на протяжении трех суток закапывали 0,1 % раствор дексаметазона, после чего производили интрастромальные инъекции заранее подготовленной суспензией питательной среды Сабуро с пятисуточной культурой грибков *Fusarium solani*, гомогенизированной и смешанной с изотоническим раствором хлорида натрия с конечной плотностью микроорганизмов 1,0 на 10^6 клеток/мл. Помимо этого, производили скарификацию эпителия и обильное орошение поверхности роговицы суспензией с дополнительным закапыванием 99 % концентрата димексида для улучшения адгезии грибковых клеток. Затем поверхность роговицы покрывали мягкой контактной линзой.

После суточного перерыва процедуру повторяли вплоть до формирования четкой картины грибкового кератита. С целью подтверждения грибковой этиологии выполняли посев на наличие грибковой микробиоты и после положительного результата выжидали 8 суток для увеличения размера патологического очага, затем начинали этап исследования. Из всех глаз (7 животных, 14 глаз) для дальнейшего исследования были отобраны 9, на которых линия разграничения здоровой и пораженной стромы была наиболее отчетливой, затем подопытных животных выводили из эксперимента, глазные яблоки удаляли, после чего проводили инструментальные исследования.

Инструментальное исследование

Для определения размера инфильтрата проводили:

- фотоконтроль с использованием щелевой лампы;
- оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего отдела глаза;

Расчет протяженности инфильтрата по фото- и ОКТ-изображениям осуществляли при помощи программного обеспечения Adobe Acrobat Reader (Adobe Inc. США). Для учета поправки исходя из кривизны роговицы для плоскостного изображения производили перерасчет по ОКТ-изображению с помощью общего ориентира (зрачок) (рис. 1).

Затем производили измерение очага поражения в поперечном и продольном направлении на фотографии и при ОКТ (рис. 2) с дальнейшей оценкой достоверности разницы между показателями. Критериями, отличающими клинически здоровую ткань от пораженной на ОКТ-изображениях, считали наличие гиперрефлективных зон в строме с утолщением среза, а также наличие акустической тени.

Гистологическое исследование

Изготовление гистологических препаратов, а также морфологическую и морфометрическую оценку срезов роговицы выполняли на кафедре патологической анатомии СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

После выведения животных из эксперимента и удаления глазных яблок, из них выкраивали корнеосклеральный лоскут с захватом 3–4 мм склеры и конъюнктивы, которые затем фиксировали в 10 % растворе забуференного нейтрального формалина в течении 24-х часов. Далее выполняли ручную проводку материалов со спиртами возрастающей концентрации и осуществляли вырезку нужной части роговицы. Пять параллельных срезов производили в сагиттальной плоскости вдоль 5 осей: через центр инфильтрата, через плоскость на расстоянии 3 и 6 мм от центра инфильтрата (рис. 3). Если позволяли размеры роговицы – выполняли дополнительный шестой срез по краю лимба.

Полученный материал заливали в парафиновые блоки, из которых в последующем формировали срезы тканей толщиной 3 мкм. Окраску гистологических препаратов осуществляли метенамином-серебром по Грокотту – Гомори для четкой визуализации грибковых клеток (рис. 4). Микроскопическое и морфометрическое исследование по гистотопограммам проводили с использованием программного обеспечения для оценки микропрепаратов Aperio AT2 (Leica Biosystems, Германия).

Затем на гистологических срезах измеряли протяженность распространения клеток грибков вдоль слоев вплоть до визуализации последней грибковой клетки, результаты сравнивали с измерениями в проекции тех же срезов на фотоизображении (рис. 5).

Также на всех гистологических срезах измеряли глубину инвазии грибковых клеток в строму роговицы или оценивали факт наличия их в глубже лежащих структурах: влаге передней камеры, в составе гипопиона, на ткани радужки или на передней капсуле хрусталика.

Статистический анализ

Для анализа двух связных выборок по отдельности в двух группах сравнения была использована система

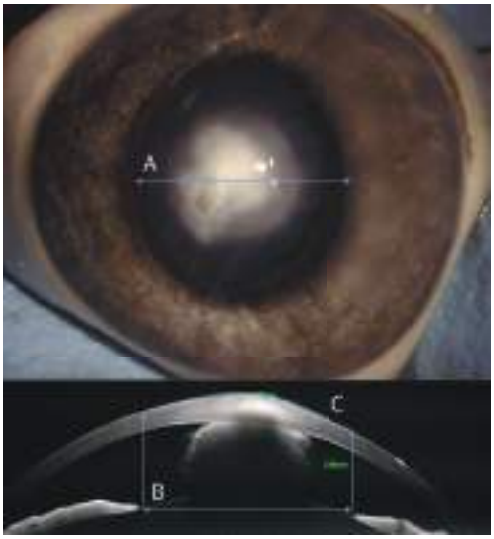


РИС. 1.

Схема расчета поправки на кривизну роговицы с использованием ориентира (зрачок) на ОКТ-изображениях. Размер зрачка на фото (A) равен его измерению при ОКТ-исследовании (B). Диаметр роговицы в его проекции (C) больше из-за наличия кривизны. Путем их сравнения рассчитывали поправку для дальнейшего измерения размера очага по фотоизображению

FIG. 1.

Calculation scheme of curvature correction using an anatomical reference point (the pupil) on OCT-images. The pupil diameter on the photograph (A) corresponds to its measurement on OCT (B). The projected corneal diameter (C) appears larger due to corneal curvature. Comparison of these values was used to calculate a correction factor for subsequent lesion size measurements on photographic images

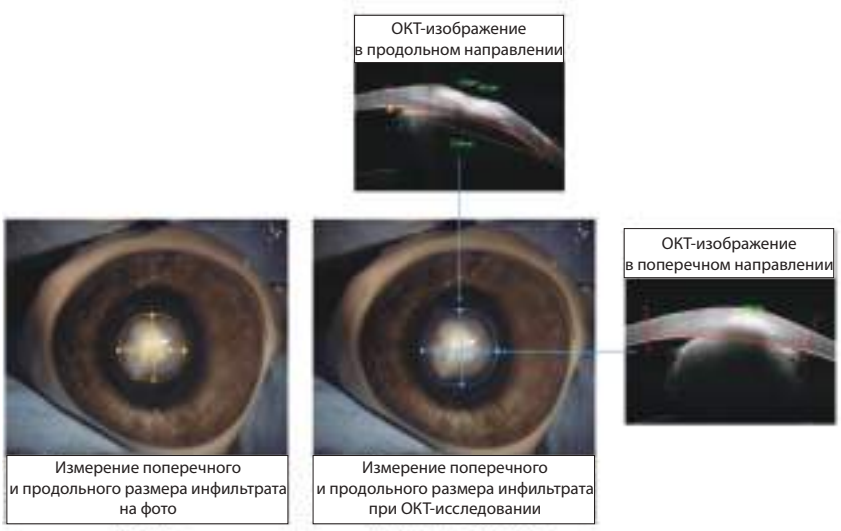


РИС. 2.

Схематическое отображение процесса измерения поперечного и продольного размера инфильтрата на фото и на ОКТ-изображении

FIG. 2.

Measurement process schematic representation of the corneal infiltrate in transverse and longitudinal dimensions on photographic images and corresponding OCT scans

«Statistica for Windows» (версия 12). Так как в выборках было малое количество наблюдений, использовали непараметрические методы. Количественные данные были оценены с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Парные выборки сравнивались с помощью критериев Знаков и Вилкоксона, рассчитывались коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 7–9-е сутки после начала контаминации удалось добиться формирования четкой биомикроскопической картины кератита с положительным результатом культурального исследования в 100 % случаев.

Сравнение результатов инструментальных исследований

При сравнении результатов измерения продольные и поперечные размеры патологического очага на ОКТ-изображениях (Me = 4088,2 [3174,4; 4694,3] мкм) было несколько больше рассчитанного при фотофиксации (Me = 3795,5 [3117,6; 4106,3] мкм), однако при статистической оценке между ними не было выявлено значимой разницы (рис. 6).

Гистологическое исследование

В результате подсчета была выявлена разница между визуальной границей патологического очага на фотоизображениях (Me = 2448,4 [1896,8; 3500,5] мкм) и истинной границей на гистологических срезах (Me = 4009,5 [3108,1; 4874,0] мкм) ($p = 0,0036$) (рис. 6, 7).

При оценке глубины распространения грибковых клеток было обнаружено, что на восьмой день после формирования четкого грибкового инфильтрата грибковые клетки присутствовали на эндотелии или в составе гипопиона в передней камере в 100 % образцов (рис. 8).

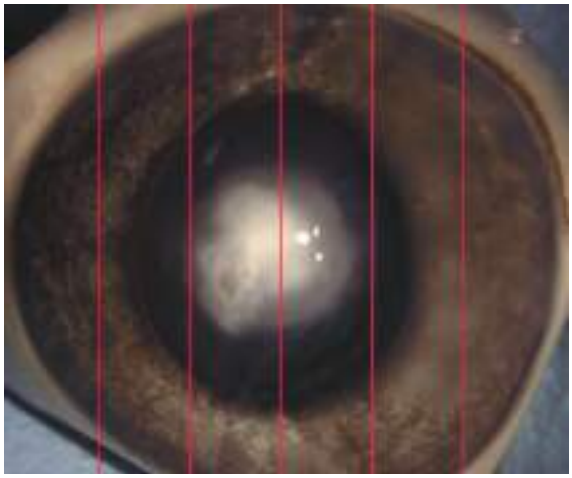


РИС. 3.
Схема выполнения гистологических срезов: через центр патологического очага, затем на расстоянии 3 и 6 мм

FIG. 3.
Schematic representation of histological sectioning: through the center of the pathological focus followed by sections obtained at distances of 3 mm and 6 mm

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе нашего исследования не удалось обнаружить значимую разницу между оценкой размеров патологического очага при визуальной оценке и при ОКТ исследовании роговицы, однако за счет комбинации инструментального офтальмологического и гистологического исследования была выявлена возможность распространения грибковых клеток за пределы видимого при биомикроскопии очага поражения.

При этом полученные данные не противоречат тому факту, что использование оптической когерентной томографии роговицы в значительной степени полезно при уточнении глубины и протяженности патологического очага, микроструктуры слоев роговицы, наличия сателлитных очагов отсева, в особенности при плохой визуализации из-за выраженного перифокального отека, а также позволяет визуализировать эндотелиальные бляшки более чем в 85 % случаев [6].

Результаты гистологического исследования соотносятся с более ранними работами, указывающими

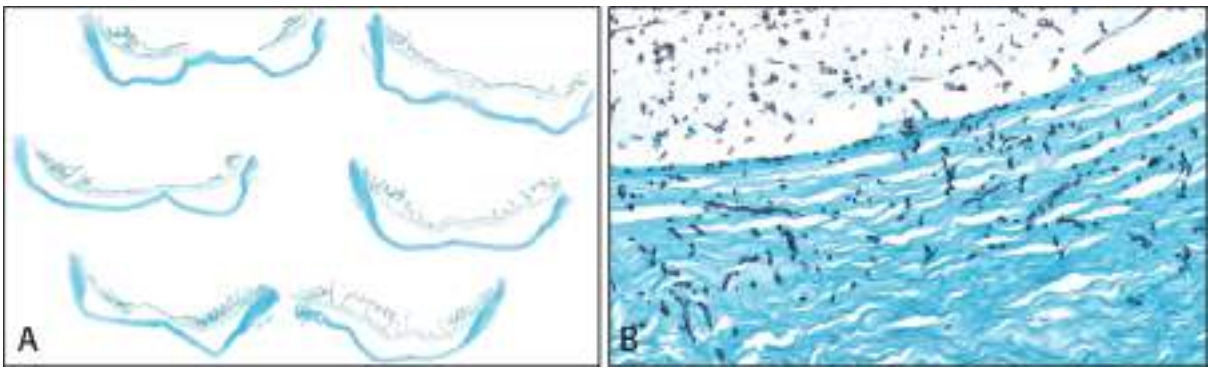


РИС. 4.
Гистологические срезы, окрашенные метенамином-серебром по Грокотту – Гомори: А – вид на стекле, В – визуализация грибковых клеток (микрофотография, увеличение х400)

FIG. 4.
Histological sections stained with Grocott – Gomori methenamine silver: A – macroscopic view of the slide, B – visualization of fungal elements (micrograph, ×400 magnification)

на возможное наличие грибковых клеток за пределами зоны клинического воспаления, к периферии от его визуального края [11].

Известно, что при кератите грибок распространяется вдоль коллагеновых пластин роговицы по плоскости, формируя сателлитные очаги, а также проникает глубже в строму сквозь слои до десцеметовой мембраны и далее. При этом, отдельные виды могут не выделять никаких хемотаксических веществ, что замедляет развитие иммунного ответа. В таком случае, в том числе при инфицировании *Fusarium solani,* неограниченный рост клеток в строме роговицы может быть основным поражающим фактором [12, 13].

При анализе литературы нами не были обнаружены исследования с количественной оценкой подобной инвазии, однако есть данные, которые могут косвенно согласовываться с результатами нашей работы, а именно, оценка эффективности лечения при различном объеме вмешательства.

Так, при проведении интрастромальных инъекций в непосредственной близости к краю патологического очага, повторные инъекции в количестве двух и более раз могут потребоваться в 15 % случаев [14].

Также при проведении сквозной кератопластики в фазе активного воспаления, уровень отторжения трансплантата может достигать 46–60,7 % случаев, ассоциированных с распространением возбудителей из тканевого ложа реципиента [15-18].

Исследованиями была подтверждена важность выбора достаточно крупного размера трансплантата с запасом визуально интактной ткани для предотвращения рецидива инфекции, вызванной *Fusarium solani*, однако вопрос оптимального размера остается спорным [19].

Некоторые авторы рекомендуют дополнительный захват визуально здоровой стромы равный 0,5–1,0 мм, обусловливая это возможностью нахождения грибковых элементов за пределами видимого края инфильтрата. Однако обоснование выбора данной дистанции в большинстве литературных источников основано сугубо на клинических результатах [8].

Также в нашем исследовании было доказано, что распространение грибковых клеток во всех образцах происходит не только вдоль плоскости коллагеновых пластин, но также на всю толщину роговицы с появлением на эндотелии и во влаге передней камеры глаза.

Данные результаты могли бы указывать на потенциально большую эффективность сквозной кератопластики по сравнению с послойной, что не соответствует результатам более ранних клинических исследований, показывающих сопоставимый результат

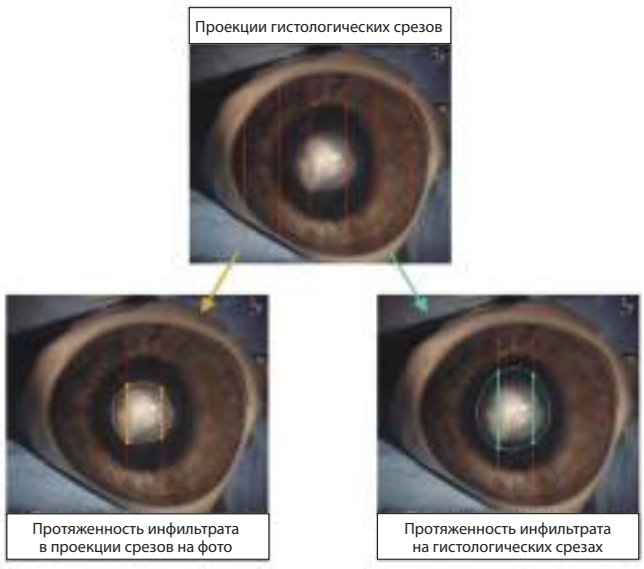


РИС. 5.
Принцип измерения размеров очага в проекции гистологических срезов на фотоизображении и их проекции при гистологическом исследовании

FIG. 5.
Lesion measurement scheme based on projection of histological sections onto photographic images and corresponding histological measurements

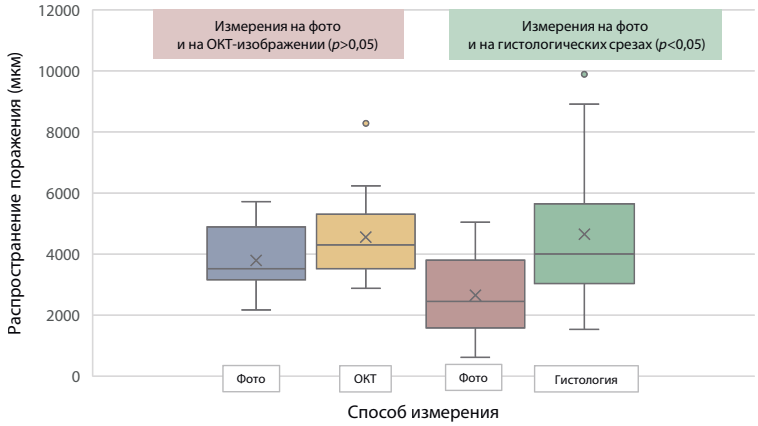


РИС. 6.
Сравнение патологического очага на ОКТ и на фотоконтроле (слева), при гистологическом исследовании и на фотоконтроле (справа)

FIG. 6.
Comparison of lesion extent assessed by OCT and photographic imaging (left) versus histological examination and photographic imaging (right)

эффективности обоих вариантов кератопластики: 84,6 % для послойной и 88 % для сквозной [20].

Это может быть связано с тем, что в условиях нашего эксперимента все грибковые поражения были глубокими из-за использования интрастромальных инъекций в процессе формирования модели, тогда как в реальной клинической практике большая часть грибковых поражений начинаются с поверхностных слоев, при поражении которых послойная кератопластика может быть операцией выбора.

Наша работа содержит ряд ограничений, в первую очередь связанных с использованием только одного вида возбудителей – *Fusarium solani*, который может иметь отличные от других свойства и характер распределения в тканях.

Известно, что представители грибков, вызывающие больший хемотаксис нейтрофилов (*Aspergillus fumigatus, Candida albicans*), приводят к разрушению слоев коллагена, активной воспалительной реакции и быстрому проникновению глубоко в ткань роговицы [21].

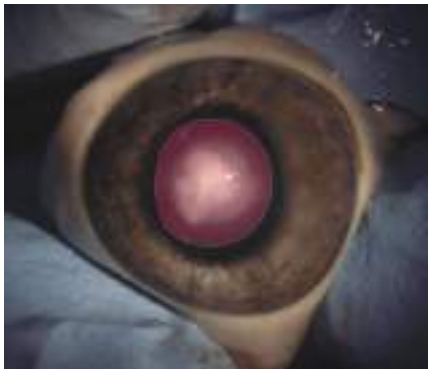


РИС. 7.
Граница истинного распространения грибковых клеток за пределы инфильтрата в строме роговицы по результатам гистологического исследования (красная зона – распространение грибковых клеток)

FIG. 7.
Fungal cell spread beyond the visible lesion within the corneal stroma based on histological findings (red area indicates fungal cell extension)

В свою очередь, виды с низкой адгезивной способностью (*Fusarium solani, Penicillium* spp.) вызывают менее активную нейтрофильную инфильтрацию и разрушение коллагеновых слоев, в связи с чем рост, в первую очередь, наблюдается вдоль плоскости роговицы параллельно ламеллам и может в большей степени распространяться за пределы видимого очага, что может косвенно подтверждать результаты исследования эффективности интрастромальных инъекций при грибковом кератите, которые имеют большую эффективность при инвазии грибами рода *Aspergillus*, чем при инвазии *Fusarium* [22].

Также значительным ограничением является экспериментальный характер исследования, что может быть исправлено дальнейшей проспективной оценкой частоты рецидива грибкового кератита при различном объеме хирургического вмешательства в реальной клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учётом полученных данных можно сделать вывод, что на восьмые сутки воспаления истинное распространение грибковых клеток *Fusarium solani* вдоль стромы роговицы может значимо превышать видимую зону поражения. Данный факт может являться одной из причин неэффективности хирургического лечения грибкового кератита. Адекватный объем хирургических вмешательств, подразумевающий захват зоны визуально интактной роговицы, потенциально может стать фактором, улучшающим исходы лечения.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

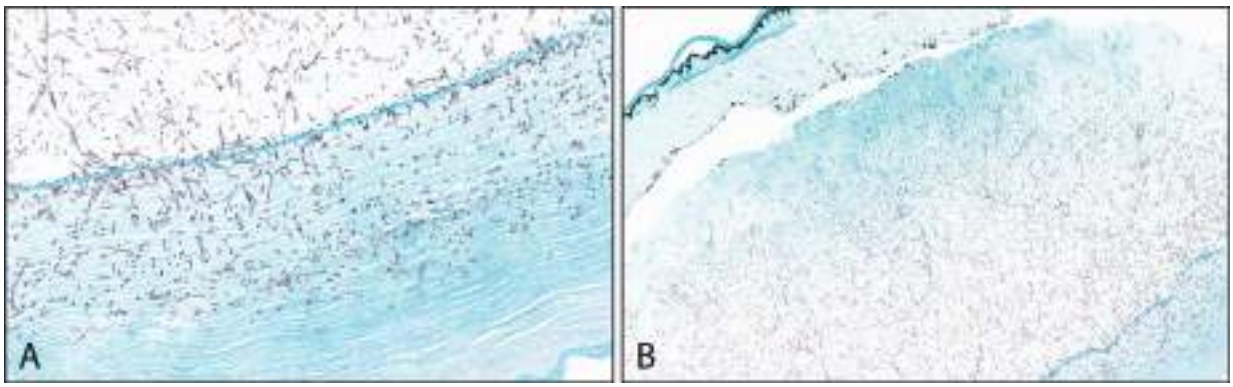


РИС. 8.
Грибковые клетки на эндотелии роговицы (A) и в составе гипопиона (B) (микрофотографии, окраска метенамином серебра по Грокотту – Гомори, ув. х400)

FIG. 8.
Fungal elements detected on the corneal endothelium (A) and within hypopyon material (B) (photomicrographs; Grocott – Gomori methenamine silver stain; ×400)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017; 5(12): e1221-e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5

2. Brown L, Leck AK, Gichangi M, et al. The global incidence and diagnosis of fungal keratitis. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(3): e49-e57. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30448-5

3. Tan SZ, Walkden A, Au L, et al. Twelve-year analysis of microbial keratitis trends at a UK tertiary hospital. *Eye (Lond)*. 2017; 31(8): 1229-1236. doi: 10.1038/eye.2017.55

4. Давлетшина Н.И., Самойлов А.Н. Эпидемиология и методы лечения грибковых кератитов. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136(4): 138-145. [Davletshina NI, Samoylov AN. Epidemiology and treatment of fungal keratitis. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020; 136(4): 138-145. (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2020136041138

5. Скрябина Е.В., Астахов Ю.С., Коненкова Я.С., и др. Диагностика и лечение грибкового кератита. Часть I. *Офтальмологические ведомости*. 2018; 11(3): 63–73. [Skryabina YeV, Astakhov YuS, Konenkova YaS, et al. Diagnosis and treatment of fungal keratitis. Part I. *Ophthalmology Journal*. 2018; 11(3): 63-73. (In Russ.)]. doi: 10.17816/OV11363-73

6. Sitnova AV, Svetozarskiy SN. Modern Technologies in Diagnosis of Fungal Keratitis (Review). *Sovrem Tekhnologii Med*. 2023; 15(2): 73-84. doi: 10.17691/stm2023.15.2.07

7. Ковалева Л.А., Кричевская Г.И., Макаров П.В., и др. Грибковая язва роговицы, осложненная эндофтальмитом: особенности клинико-лабораторной диагностики и тактика лечения. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15(1): 19-24. [Kovaleva LA, Krichevskaya GI, Makarov PV, et al. Fungal corneal ulcer complicated by endophthalmitis: clinical and laboratory diagnostics, treatment tactics. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15(1): 19-24 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2022-15-1-19-24

8. Awad R, Ghaith AA, Awad K, Mamdouh SM, Elmassry AA. Fungal Keratitis: Diagnosis, Management, and Recent Advances. *Clin Ophthalmol*. 2024; 18: 85-106. doi: 10.2147/OPTH.S447138

9. Давлетшина Н.И., Самойлов А.Н. Экспериментальная модель грибкового кератоувеита с язвой роговицы, основанная на анализе этиологии клинических наблюдений грибкового кератита. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2023; 18(3): 100-103. [Davletshina NI, Samoylov AN. Experimental model of mycotic keratouveitis based on the analysis of fungal keratitis clinical cases. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2023; 18(3): 100-103. (In Russ.)]. doi: 10.25881/20728255_2023_18_3_100

10. Патент № 2746647 C1 Российская Федерация. Способ создания экспериментальной модели грибкового кератоувеита у кроликов: № 2020130970: заявл. 21.09.2020: опубл. 19.04.2021/Самойлов А.Н., Давлетшина Н.И., Шакирова Ф.В. и др.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Patent No. 2746647 C1 Russian Federation. Method for creating an experimental model of fungal keratouveitis in rabbits: No. 2020130970: declared 09/21/2020: published 04/19/2021/Samoilov AN, Davletshina NI, Shakirova FV, et al.; applicant and patent holder Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)].

11. Vemuganti GK, Murthy SI, Das S. Update on pathologic diagnosis of corneal infections and inflammations. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2011; 18(4): 277-84. doi: 10.4103/0974-9233.90128

12. Castano G, Elnahry AG, Mada PK. *Fungal Keratitis*. [Updated 2024 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493192/ [date of access: February 1, 2026]

13. Шиловских О.В., Пономарев В.О., Тимофеев В.Л. Грибковый кератит. Часть 1. Этиоморфология, исторические аспекты, эпидемиология, факторы риска, патогенез и клинические особенности. *Офтальмология*. 2023; 20(3): 423–430. [Shilovskikh OV, Ponomarev VO, Timofeev VL. Fungal Keratitis. Part 1. Etiomorphology, Historical Aspects, Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis and Clinical Features. *Ophthalmology in Russia*. 2023; 20(3): 423–430. (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2023-3-423-430

14. Kalaiselvi G, Narayana S, Krishnan T, Sengupta S. Intrastromal voriconazole for deep recalcitrant fungal keratitis: a case series. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99(2): 195-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305412

15. Khor WB, Prajna VN, Garg P, et al. AC-SIKS Group. The Asia Cornea Society Infectious Keratitis Study: A Prospective Multicenter Study of Infectious Keratitis in Asia. *Am J Ophthalmol*. 2018; 195: 161-170. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.040

16. Chatterjee S, Agrawal D. Recurrence of Infection in Corneal Grafts After Therapeutic Penetrating Keratoplasty for Microbial Keratitis. *Cornea*. 2020; 39(1): 39-44. doi: 10.1097/ICO.0000000000002044

17. Koçluk Y, Sukgen EA. Results of therapeutic penetrating keratoplasty for bacterial and fungal keratitis. *Int Ophthalmol*. 2017; 37(5): 1085-1093. doi: 10.1007/s10792-016-0372-7

18. Lomholt JA, Ehlers N. Graft survival and risk factors of penetrating keratoplasty for microbial keratitis. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997; 75(4): 418-22. doi: 10.1111/j.1600-0420.1997.tb00405.x

19. Berger T, Seitz B, Flockerzi F, Daas L. Recurrent Filamentous Fungal Keratitis Caused when the Primarily Selected Graft Diameter was Too Small. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2023; 240(9): 1098-1102. doi: 10.1055/a-1756-5147

20. Anshu A, Parthasarathy A, Mehta JS, et al. Outcomes of therapeutic deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for advanced infectious keratitis: a comparative study. *Ophthalmology*. 2009; 116(4): 615-23. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.12.043

21. Dong X, Shi W, Zeng Q, Xie L. Roles of adherence and matrix metalloproteinases in growth patterns of fun-

gal pathogens in cornea. *Curr Eye Res*. 2005; 30(8): 613–620. doi: 10.1080/02713680590968196

22. Sharma N, Agarwal P, Sinha R, et al. Evaluation of intrastromal voriconazole injection in recalcitrant deep fungal keratitis: Case series. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95: 1735-7. doi: 10.1136/bjo.2010.192815

Сведения об авторах

Бойко Эрнест Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; директор Санкт-Петербургского филиала ФГАУ «НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; e-mail: Ernest.Boiko@szgmu.ru, https://orcid.org/0000-0002-7413-7478

Васильева Наталья Всеволодовна – доктор биологических наук, профессор, директор НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; e-mail: Natalya.vasileva@szgmu.ru, https://orcid.org/0000-0003-3693-5468

Трунин Евгений Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией им. С.А. Симбирцева ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; e-mail: Evgeniy.Trunin@szgmu.ru, https://orcid.org/0000-0002-2452-0321

Щемеров Николай Васильевич – аспирант кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; e-mail: Shemerovvv@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-9874-6665

Татаркин Владислав Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией им. С.А. Симбирцева ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; e-mail: vladislav.tatarkin@szgmu.ru, https://orcid.org/0000-0002-9599-3935

Босак Илья Алексеевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; e-mail: Ilya.Bosak@szgmu.ru, https://orcid.org/0000-0002-0193-9103

Пресняков Евгений Валерьевич – научный сотрудник НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; e-mail: uvpres@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-1546-5129

Сорочану Ирина – научный сотрудник НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; e-mail: ipsorochanu@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6909-8937

Сидина Анастасия Сергеевна – клинический ординатор 1-го года кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; e-mail: Nastya.sidina@mail.ru, https://orcid.org/0009-0000-7720-7737

Жумабек Даурен Ермекович – клинический ординатор 2-го года кафедры глазных болезней ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; e-mail: dau-renzhh@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7298-3999

Томазова Вероника Сергеевна – студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; e-mail: Toma-zovaVS@gmail.com, https://orcid.org/0009-0007-9672-8010

Деев Роман Вадимович – кандидат медицинских наук, и.о. директора НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; e-mail: romdey@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8389-3841

Information about the author

Ernest V. Boyko – Dr. Sc. (Med.), professor, head of the Department of Ophthalmology of the NWSMU named after I. I. Mechnikov; director of the S. Fyodorov «Eye Microsurgery» Federal State Institution, St. Petersburg Branch; e-mail: Ernest.Boiko@szgmu.ru, https://orcid.org/0000-0002-7413-7478

Natalia V. Vasilyeva – Dr. Sc. (Biol.), professor, director of the Kashkin Research Institute of Medical Mycology; e-mail: Natalya.vasileva@szgmu.ru, https://orcid.org/0000-0003-3693-5468

Evgeny M. Trunin – Dr. Sc. (Med.), professor, head of the Department of Operative and Clinical Surgery with Topographic Anatomy named after S.A. Simbirtsev, NWSMU named after I.I. Mechnikov; e-mail: Evgeniy.Trunin@szgmu.ru, https://orcid.org/0000-0002-2452-0321

Nikolay V. Shchemerov – postgraduate student of the Department of Ophthalmology, NWSMU named after I.I. Mechnikov; e-mail: Shemerovvv@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-9874-6665

Vladislav V. Tatarkin – Cand. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Operative and Clinical Surgery with Topographic Anatomy named after S.A. Simbirtsev, NWSMU named after I.I. Mechnikov; e-mail: vladislav.tatarkin@szgmu.ru, https://orcid.org/0000-0002-9599-3935

Ilya A. Bosak – Cand. Sc. (Med.), senior researcher at the Kashkin Institute of Medical Mycology; e-mail: Ilya.Bosak@szgmu.ru, https://orcid.org/0000-0002-0193-9103

Evgenii V. Presnyakov – researcher at the Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery; e-mail: uvpres@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-1546-5129

Irina Sorochanu – researcher at the the Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery; e-mail: ipsorochanu@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6909-8937

Anastasia S. Sidina – 1st year clinical resident of the Department of Ophthalmology, NWSMU named after I.I. Mechnikov; e-mail: Nastya.sidina@mail.ru, https://orcid.org/0009-0000-7720-7737

Dauren E. Zhumabek – 2nd year clinical resident of the Department of Eye Diseases of the Medical Institute of RUDN University named after Patrice Lumumba; e-mail: daurenzhh@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7298-3999Veronika S. Tomazova – a 6th year student of the Faculty of Medicine, NWSMU named after I.I. Mechnikov; e-mail: TomazovaVS@gmail.com, https://orcid.org/0009-0007-9672-8010

Roman V. Deev – Cand. Sc. (Med.), Acting Director of the Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery; e-mail: romdey@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8389-3841

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ
PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

CORTICO-STRIATAL NETWORKS AND COGNITIVE DEFICIT STRUCTURE IN ENDOGENOUS DISORDERS WITH CATATONIC SYMPTOMATOLOGY: A FACTOR-ANALYTIC STUDY OF NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILES

Ignateva S.I.

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

Corresponding author:
Svetlana I. Ignateva,
e-mail: ignateva.si96@gmail.com

RESUME

Background. *Contemporary neuroimaging studies reveal that catatonia is associated with specific dysfunction patterns in cortico-striatal-thalamic networks, with particular involvement of fronto-striatal circuits regulating motor control and executive functions. Factor-analytic approaches to cognitive assessment can identify distinct neuropsychological profiles reflecting underlying neural network alterations in catatonic disorders.*
Objective. *To characterize the structure of neurocognitive deficits in endogenous disorders with catatonic symptomatology through factor analysis, identifying distinct cognitive profiles associated with cortico-striatal and temporo-parietal network dysfunction, and to evaluate the modifying effect of affective comorbidity on these patterns.*
Material and Methods. *The study included 139 patients: main group (n = 69) with endogenous disorders including catatonic symptomatology, divided into subgroups without (n = 35) and with pronounced depressive symptomatology (n = 34), and control group (n = 70) with similar subdivision. Catatonia was assessed using Bush-Francis Scale (BFCRS). Neurocognitive evaluation included BACS battery, MoCA and FAB scales. Factor analysis with varimax rotation was applied to identify cognitive deficit structure. Statistical analysis included MANOVA with Bonferroni correction.*
Results. *Factor analysis revealed distinct cognitive structures. In catatonia without affective symptomatology, three factors emerged: (1) a fronto-striatal factor (47.2 % of variance), comprising executive functions, psychomotor speed, and inhibitory control; (2) a temporo-parietal factor (26.3 % of variance), including visuospatial functions and constructive praxis; and (3) a hippocampal factor (19.8 % of variance), associated with episodic memory and delayed recall. In the presence of affective comorbidity, two factors were identified: (1) a fronto-limbic factor, accounting for 53.7% of the variance and encompassing attention, working memory, and emotional regulation; and (2) a fronto-striatal factor, accounting for 30.1 % of the variance and encompassing psychomotor speed and executive functions. MANOVA revealed significant group differences across all cognitive domains ($d = 0.52–1.31$, $p < 0.001$). Two-factor analysis showed main effect of catatonia ($F = 31.2$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.19$), moderate effect of affectivity ($F = 12.4$, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.08$) and their interaction ($F = 7.8$, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.05$).*
Conclusion. *Catatonic disorders demonstrate distinct cognitive profiles on factor analysis, reflecting specific cortico-striatal and temporo-parietal network dysfunction. Affective comorbidity transforms the cognitive structure toward fronto-limbic involvement, indicating the need for differentiated rehabilitation targeting specific neural networks.*
Keywords: *catatonia, cortico-striatal networks, cognitive factor analysis, neuropsychological profiles, fronto-limbic dysfunction*

Received: 26.06.2025
Accepted: 08.05.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Ignateva S.I. Cortico-striatal networks and cognitive deficit structure in endogenous disorders with catatonic symptomatology: a factor-analytic study of neuropsychological profiles. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 196-205. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.19

КОРТИКО-СТРИАРНАЯ СИСТЕМА И СТРУКТУРА КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА ПРИ ЭНДОГЕННЫХ РАССТРОЙСТВАХ С КАТАТОНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКОЙ: ФАКТОРНО-АНАЛИТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ПРОФИЛЕЙ

Игнатьева С.И.

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

Автор, ответственный за переписку: **Игнатьева Светлана Ильинична,** e-mail: ignateva.si96@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Современные нейровизуализационные исследования показывают, что кататония связана со специфическими формами дисфункции кортико-стриатально-таламических систем, с особым вовлечением фронто-стриатальных структур, регулирующих двигательный контроль и исполнительные функции.*

Цель. *Охарактеризовать структуру нейрокогнитивного дефицита при эндогенных расстройствах с кататонической симптоматикой с помощью факторного анализа, выявив различные когнитивные профили, связанные с дисфункцией кортико-стриарной и височно-теменной систем, и оценить модифицирующее влияние сопутствующей аффективной (преимущественно депрессивной) патологии.*

Материалы и методы. *Исследованы 139 пациентов: основная группа (n = 69) с эндогенными расстройствами, включая кататоническую симптоматику, разделенная на подгруппы без (n = 35) и с выраженной депрессивной симптоматикой (n = 34), и контрольная группа (n = 70). Кататонию оценивали с помощью шкалы Буша–Фрэнсиса (BFCRS). Нейрокогнитивная оценка включала шкалы BACS, MoCA и FAB. Применен факторный анализ с чередованием переменных.*

Результаты. *Факторный анализ выявил различные когнитивные структуры. При кататонии без аффективной симптоматики выявлялись три фактора: фронто-стриатный (47,2 % дисперсии), темпоро-париетальный (26,3 %) и гиппокампальный (19,8 %). При сопутствующей аффективной патологии – два фактора: фронто-лимбический (53,7 %) и фронто-стриатный (30,1 %). MANOVA выявил значимые групповые различия во всех когнитивных областях (d = 0,52–1,31, p < 0,001).*

Заключение. *Кататонические расстройства демонстрируют различные факторно-аналитические когнитивные профили, отражающие специфическую дисфункцию кортико-стриарных и темпоро-париетальных систем. Сопутствующая аффективная патология трансформирует структуру когнитивных нарушений в сторону фронто-лимбической дисфункции, что указывает на необходимость дифференцированной реабилитации.*

Ключевые слова: *кататония, кортико-стриарная система, когнитивный факторный анализ, нейропсихологические профили, фронто-лимбическая дисфункция*

Статья поступила: 26.06.2025
Статья принята: 08.05.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Игнатьева С.И. Кортико-стриарная система и структура когнитивного дефицита при эндогенных расстройствах с кататонической симптоматикой: факторно-аналитическое исследование нейропсихологических профилей. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 196-205. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.19

BACKGROUND

Catatonia represents a complex neuropsychiatric syndrome characterized by psychomotor, behavioral, and affective disturbances that reflect specific patterns of neural network dysfunction [1]. Recent neuroimaging studies have consistently demonstrated that catatonia is associated with alterations in cortico-striatal-thalamic loop systems, with particular involvement of connections between the thalamus and primary motor cortex [2, 3]. The salience network, which includes cortico-striatal-thalamic circuits, plays a central role in cognitive control by integrating sensory input and recruiting appropriate functional networks to modulate behavior [4].

Contemporary neurobiological models emphasize that catatonic manifestations arise from dysfunction in specific neural circuits rather than representing a unitary disorder [5, 6]. Neuropsychological investigations have identified that catatonia involves alterations in fronto-parietal cortical function, affecting attention, executive, visual-spatial, and working memory domains [7, 8]. However, the structure of cognitive deficits in catatonia remains insufficiently characterized, particularly regarding how different neural network dysfunctions contribute to distinct cognitive profiles [9, 10].

Factor-analytic approaches to neuropsychological assessment offer a powerful method for identifying latent cognitive structures that may reflect underlying neural network alterations [7]. By examining patterns of covariation among cognitive measures, factor analysis can reveal distinct cognitive profiles associated with specific brain circuits [8]. This approach is particularly relevant for catatonia, where heterogeneous clinical presentations may reflect different patterns of network dysfunction [9, 11].

Our theoretical framework is based on Luria's theory of functional brain systems, which conceptualizes cognitive functions as complex functional systems comprising multiple brain regions working in concert. This approach, combined with contemporary network neuroscience models, allows us to understand catatonic cognitive dysfunction as disruption of hierarchically organized functional systems. Specifically, we propose that catatonia represents a multilevel dysfunction affecting: (1) subcortical motor regulation (basal ganglia-thalamic loops), (2) cortical executive control (prefrontal systems), and (3) integrative functions (parietal association areas). This theoretical synthesis enriches our understanding by bridging classical neuropsychology with modern network approaches.

The role of affective symptomatology in modifying cognitive profiles represents another critical consideration [12]. Recent precision functional mapping studies have shown that fronto-striatal salience networks occupy expanded cortical territory in depression, suggesting that affective disorders may fundamentally alter the neural substrates underlying cognitive function [8]. In catatonic disorders, the interaction between motor, executive, and affective networks may produce distinct cognitive profiles that require specific therapeutic approaches [13, 14].

Understanding the factor structure of cognitive deficits in catatonia has important implications for both theoretical models of the disorder and clinical practice [14]. By identifying distinct cognitive profiles associated with specific neural networks, clinicians can develop targeted rehabilitation strategies that address the underlying neurobiological dysfunction rather than treating symptoms in isolation [15, 12].

From a neuropsychological perspective, Luria's theory of functional brain systems provides a foundational framework for understanding catatonic cognitive dysfunction. The third functional block of the brain, comprising the frontal lobes, addresses the formation of intention, programming, regulation, and control of behavior. This conceptualization is particularly relevant for catatonia, where disruption of motor programming and executive control represents core features of the syndrome [14].

Classical neuropsychological assessments, such as the Frontal Assessment Battery incorporating Luria's motor sequences, have demonstrated specific patterns of impairment in catatonic patients. The three-step Luria test reveals regulatory dysfunction of facilitating and inhibiting responses in frontal lobe pathology, with abnormal performance occurring in up to 69.8 % of patients with frontotemporal features compared to controls [13].

Combined neuropsychological and neuroimaging studies have further elucidated these patterns. Northoff G. et al. demonstrated right lower prefronto-parietal cortical dysfunction in akinetic catatonia, with poorer performance in visuospatial abilities associated with right parietal function. These findings bridge classical neuropsychological observations with modern network neuroscience, suggesting that catatonic cognitive dysfunction reflects systematic disruption of hierarchically organized functional systems [4].

STUDY OBJECTIVE

To characterize the factor structure of neurocognitive deficits in endogenous disorders with catatonic symptomatology, identifying distinct cognitive profiles reflecting cortico-striatal, temporo-parietal, and fronto-limbic network dysfunction, and to evaluate how affective comorbidity modifies these cognitive structures compared to controls without catatonic symptomatology.

MATERIAL AND METHODS

Study Participants

The study included 139 patients who underwent inpatient treatment in general psychiatric departments No. 12 and No. 11 of Irkutsk regional neuropsychiatric dispensary and No. 2 and No. 6 of Irkutsk Regional Clinical Psychiatric Hospital No. 1 from April 2023 to December 2024. All requirements of the Helsinki Declaration were observed.

The study was approved by Ethics Committee of Irkutsk State Medical University, protocol No. 2 dated April 17, 2023.

The main group consisted of 69 patients with various endogenous disorders including catatonic symptomatology, divided into two subgroups:

Group 1 – without pronounced affective symptomatology (*n* = 35):

- F20.0 Paranoid schizophrenia *n* = 27 (77.1 %)
- F20.1 Hebephrenic schizophrenia *n* = 2 (5.7 %)
- F20.2 Catatonic schizophrenia *n* = 6 (17.1 %)
- Gender: males 16 (45.7 %); females 19 (54.3 %)
- Mean age: 30.8 ± 8.9 years

Group 2 – with pronounced affective (predominantly depressive) symptomatology (*n* = 34):

- F23.2 Acute polymorphic schizophreniform disorder *n* = 15 (44.1 %)
- F25 Schizoaffective disorder *n* = 13 (38.2 %)
- F32.3 Severe depressive episode with psychotic symptoms *n* = 3 (8.8 %)
- F33.3 Recurrent depressive disorder, current severe episode with psychotic symptoms *n* = 3 (8.8 %)
- Gender: males 9 (26.5 %); females 25 (73.5 %)
- Mean age: 32.1 ± 8.4 years

The control group (*n* = 70) included patients with endogenous disorders without catatonic symptomatology, similarly divided into subgroups with and without pronounced affective symptomatology.

Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion Criteria:

- Age 18–55 years
- Established diagnosis according to ICD-10
- Stabilization of acute psychotic symptomatology (PANSS reduction > 20 % in 48 hours)
- Ability to participate in neuropsychological testing

Exclusion Criteria:

- Organic CNS lesions
- Substance abuse (based on history and toxicological screening)
- Severe somatic diseases
- Mental retardation (IQ < 70 based on history)
- Research Methods

Catatonia Assessment: The Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS) was used for diagnosis and severity assessment [16]. All patients in the main group had confirmed catatonic symptomatology with mean BFCRS score of 8.4 ± 4.2 (range 3–18 points).

Neurocognitive Assessment: Assessment was conducted 48–72 hours after stabilization using:

1. BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) – 6 subtests covering verbal memory, working memory, motor functions, verbal fluency, attention/processing speed, executive functions [17];
2. MoCA (Montreal Cognitive Assessment) – visual-spatial functions, naming, attention, speech, abstraction, delayed recall, orientation [18];
3. FAB (Frontal Assessment Battery) – conceptualization, mental flexibility, programming, interference sensitivity, inhibition, behavioral autonomy [19].

Functional Assessment: Personal and Social Performance Scale (PSP) evaluated functioning across four domains: socially useful activity, personal/social relationships, self-care, disturbing/aggressive behavior [20].

Statistical Analysis

Statistical processing used SPSS 28.0. Factor analysis with principal components method and varimax rotation was performed to identify cognitive deficit structure [21]. Kaiser–Meyer–Olkin (KMO) adequacy and Bartlett's sphericity test confirmed suitability for factor analysis [22]. Multivariate analysis of variance (MANOVA) compared groups, with Bonferroni correction for multiple comparisons ($\alpha = 0.05/9 = 0.006$). Effect sizes were assessed using partial η^2 [23].

RESULTS

Factor Structure of Cognitive Deficits

Factor analysis with varimax rotation revealed distinct cognitive structures across groups (KMO = 0.82, Bartlett's test $p < 0.001$), providing clear evidence for different patterns of neural network dysfunction [24].

Main Group without Affective Symptomatology

Three distinct factors emerged, explaining 93.3 % of total variance:

Factor 1: Fronto-striatal network (eigenvalue = 3.8, 47.2 % variance)

- Executive functions (loading = 0.84)
- Psychomotor speed (loading = 0.81)
- Inhibitory control (loading = 0.78)
- Motor programming (loading = 0.76)

This factor reflects dysfunction in cortico-striatal circuits responsible for motor control and executive regulation, consistent with the cardinal features of catatonic psychomotor disturbance [25].

Factor 2: Temporo-parietal network (eigenvalue = 2.1, 26.3 % variance)

- Visual-spatial functions (loading = 0.79)
- Constructive praxis (loading = 0.74)
- Spatial working memory (loading = 0.71)
- Perceptual organization (loading = 0.68)

This factor indicates involvement of temporo-parietal areas in visual-spatial processing and constructive abilities, suggesting broader cortical dysfunction beyond motor systems [26].

Factor 3: Hippocampal-medial temporal network (eigenvalue = 1.6, 19.8 % variance)

- Episodic memory (loading = 0.77)
- Delayed recall (loading = 0.73)
- Verbal learning (loading = 0.69)
- Memory consolidation (loading = 0.65)

This factor reflects dysfunction in medial temporal lobe structures critical for memory formation and consolidation [27].

From a neuropsychological perspective, the observed factor structure aligns with Luria's three functional units of the brain. The fronto-striatal factor corresponds to the third unit (programming and control),

the temporo-parietal factor to the second unit (receiving and processing information), with additional involvement of occipito-parietal regions for spatial synthesis. The hippocampal factor represents the memory consolidation system, operating across all three units.

The syndrome analysis reveals that catatonia disrupts the dynamic localization of higher mental functions, with primary deficits in the efferent (motor output) and regulatory systems, and secondary effects on afferent (sensory input) and mnestic processes.

Main Group with Affective Symptomatology

Two primary factors emerged, explaining 83.8 % of total variance:

Factor 1: Fronto-limbic network (eigenvalue = 4.3, 53.7 % variance)

- Attention regulation (loading = 0.85)
- Working memory (loading = 0.82)
- Emotional control (loading = 0.79)
- Cognitive flexibility (loading = 0.76)
- Processing speed (loading = 0.71)

This expanded factor reflects integration of cognitive control with emotional regulation, suggesting involvement of fronto-limbic circuits when affective symptoms are prominent [28, 29].

Factor 2: Fronto-striatal motor network (eigenvalue = 2.4, 30.1 % variance)

- Psychomotor speed (loading = 0.83)
- Executive functions (loading = 0.80)
- Motor inhibition (loading = 0.75)
- Sequential processing (loading = 0.70)

This factor maintains the core fronto-striatal dysfunction pattern but with reduced variance contribution compared to the non-affective group [30].

Control Group

Two factors emerged, explaining 85.0 % of total variance:

Factor 1: General cognitive factor (eigenvalue = 4.1, 51.2 % variance)

- Uniform loading across all cognitive domains (0.65–0.75)
- Represents non-specific cognitive decline

Factor 2: Executive factor (eigenvalue = 2.7, 33.8 % variance)

- Selective impairment of frontal functions
- Working memory and attention predominance

Comparative Analysis of Cognitive Profiles

Multivariate analysis (MANOVA) confirmed significant differences between groups (Wilks' $\lambda = 0.61$, $F = 5.34$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.39$) [23].

As shown in Table 1, significant group differences were observed across all cognitive domains, with the most pronounced deficits in the catatonic groups.

Neural Network-Specific Impairment Patterns

Fronto-striatal network dysfunction

Both catatonic subgroups showed severe impairments in this network, but with different patterns:

- Without affectivity: primary psychomotor speed deficits (d = 1.24), moderate executive dysfunction (d = 0.96)
- With affectivity: Integrated attention-executive deficits (d = 1.51) and preserved but modified psychomotor pattern (d = 1.41)

Temporo-parietal network dysfunction

- Group 1: pronounced visual-spatial function deficits (d = 1.18), constructive praxis impairments
- Group 2: less severe but present visual-spatial deficits (d = 0.89), compensated by attention mechanisms

Fronto-limbic network involvement

- Group 2 only: maximal attention regulation deficits (d = 1.51), working memory impairments (d = 1.33)
- Integration of cognitive control with emotional dysregulation

Interaction effects and network connectivity

Two-factor ANOVA (2×2: catatonia × affectivity) revealed significant interactions [21]:

- Main effect of catatonia: $F = 31.2$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.19$

TABLE 1

COMPARATIVE RESULTS OF NEUROCOGNITIVE TESTING BY SUBGROUP

Cognitive Domain	Group 1 (*n*=35)	Group 2 (*n*=34)	Control 1 (*n*=35)	Control 2 (*n*=35)	F	*p*	η^2	Post-hoc
BACS verbal memory	34.2±8.4	30.8±8.9	42.1±9.2	40.3±10.4	18.3	<0.001	0.29	Gr1,2<C1,2
BACS motor functions	42.1±11.8	35.2±12.9	56.4±13.1	53.2±15.1	22.6	<0.001	0.33	Gr1,2<C1,2
BACS working memory	4.4±1.3	3.8±1.5	5.8±1.7	5.4±1.9	15.7	<0.001	0.26	Gr1,2<C1,2
BACS executive functions	13.9±4.2	11.6±4.8	18.7±5.1	17.1±5.7	19.4	<0.001	0.30	Gr1,2<C1,2
MoCA total score	19.8±4.6	17.5±5.1	24.2±4.2	23.0±4.8	21.8	<0.001	0.32	Gr1,2<C1,2
MoCA visual-spatial	2.3±1.1	1.9±1.3	3.5±1.0	3.3±1.2	24.1	<0.001	0.35	Gr1,2<C1,2
MoCA attention	3.5±1.4	2.8±1.6	4.8±1.2	4.4±1.4	17.9	<0.001	0.28	Gr2<Gr1<C1,2
FAB total score	9.4±3.6	7.7±3.9	13.8±3.7	12.4±4.1	25.3	<0.001	0.36	Gr1,2<C1,2
FAB interference	0.9±0.6	0.7±0.8	2.2±0.9	2.0±1.0	28.7	<0.001	0.39	Gr1,2<C1,2
FAB inhibition	1.1±0.7	0.8±0.9	2.4±0.8	2.2±0.9	26.4	<0.001	0.37	Gr1,2<C1,2

- Main effect of affectivity: F = 12.4, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.08$
- Interaction effect: F = 7.8, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.05$

Specific Network Interactions:

- Fronto-striatal × fronto-limbic: enhanced deficit in combined catatonia + affectivity (23 % increase)
- Attention networks: maximum dysfunction in catatonia + depression group
- Motor networks: preserved dysfunction pattern across affective states

Correlation Analysis with Neural Network Specificity

Catatonia severity (BFCRS) correlations by network [11]:

Group 1 (Fronto-striatal predominance):

- Psychomotor speed: r = -0.72, $p < 0.001$
- Visual-spatial functions: r = -0.65, $p < 0.001$
- Executive functions: r = -0.58, $p < 0.001$

Group 2 (Fronto-limbic predominance):

- Attention regulation: r = -0.74, $p < 0.001$
- Working memory: r = -0.69, $p < 0.001$
- Emotional control: r = -0.61, $p < 0.001$

Functional Outcomes and Network Dysfunction

Social functioning (PSP) varied significantly between groups [31]:

- Group 1: 46.2 ± 17.8 (fronto-striatal predictors: $\beta = 0.71$, $p < 0.001$)
- Group 2: 39.1 ± 18.9 (fronto-limbic predictors: $\beta = 0.58$, $p < 0.001$)
- Control groups: 60.4 ± 15.7 and 56.8 ± 18.1

Network-specific predictors of functioning:

- Fronto-striatal network: psychomotor speed and visual-spatial functions explain 62 % of variance;
- Fronto-limbic network: attention, working memory, and emotional regulation explain 67 % of variance are shown in the Table 2

DISCUSSION

Neural Network Architecture in Catatonic Cognitive Dysfunction

The factor-analytic findings are convincing that there are distinct patterns of neural network dysfunction in catatonic disorders [1]. The emergence of three separate factors in non-affective catatonia—fronto-striatal, temporo-parietal, and hippocampal—supports contemporary models of catatonia as a network disorder rather than a focal brain dysfunction [32].

Fronto-striatal network dysfunction. The prominence of the fronto-striatal factor (47.2% variance) in non-affective catatonia aligns with established neurobiological models of catatonia [1]. Neuroimaging studies have consistently shown altered connectivity between the thalamus and primary motor cortex in catatonia, which corresponds to the motor control and executive dysfunction captured by this factor. The high loadings for psychomotor speed, executive functions, and inhibitory control reflect the cardinal features of catatonic motor disturbance and cognitive rigidity.

Temporo-parietal network involvement. The identification of a separate temporo-parietal factor challenges traditional views of catatonia as primarily a motor disorder [33]. This finding is consistent with neuropsychological investigations demonstrating fronto-parietal cortical alterations in catatonia, extending dysfunction beyond motor circuits to include spatial processing and constructive abilities. This broader involvement of the cortical system may explain the complex perceptual and integrative deficits observed in catatonic patients.

Hippocampal-medial Temporal Contributions. The emergence of a distinct hippocampal factor suggests that memory consolidation deficits in catatonia reflect specific medial temporal lobe dysfunction rather than secondary effects of attention or executive impairments [27]. This finding has important implications for understanding the comprehensive cognitive profile of catatonic disorders.

Affective Modulation of Network Architecture

The transformation from three factors to two factors with affective comorbidity represents a fundamental reorganization of cognitive architecture [34]. The emergence of a dominant fronto-limbic factor (53.7 % variance) indicates that affective symptomatology does not simply add to existing deficits but reorganizes the entire pattern of network dysfunction.

Fronto-limbic integration. Recent precision functional mapping studies showing expanded fronto-striatal

TABLE 2

NEUROANATOMICAL CORRELATES OF COGNITIVE FACTORS

Factor	Cognitive Functions	Primary Brain Regions	Secondary Regions	Functional Systems (Luria)
Fronto-striatal	Executive functions, Psychomotor speed, Inhibitory control	Dorsolateral PFC, Caudate, Putamen	Supplementary motor area, Anterior cingulate	Third functional unit (programming/control)
Temporo-parietal	Visual-spatial functions, Constructive praxis	Superior parietal lobule, Inferior parietal lobule	Occipito-parietal junction, Posterior temporal	Second unit (processing/storage)
Hippocampal	Episodic memory, Delayed recall	Hippocampus, Entorhinal cortex	Parahippocampal gyrus, Fornix	Memory consolidation system
Fronto-limbic	Attention regulation, Emotional control	Orbitofrontal cortex, Amygdala	Anterior insula, Subgenual cingulate	Emotion-cognition integration

salience networks in depression provide a neurobiological basis for the observed fronto-limbic integration [8]. The high loadings for attention regulation, working memory, and emotional control suggest that affective symptoms create a unified dysfunction pattern that integrates cognitive control with emotional regulation are shown in the Table 3.

Network Efficiency and Compensation. The reduced number of factors with affective comorbidity may reflect either network breakdown or compensatory reorganization [13]. The higher variance explained by fewer factors suggests that emotional dysregulation creates a more unified but severe pattern of dysfunction, potentially reducing the brain's ability to maintain specialized network functions.

Clinical Implications of Network-Based Cognitive Profiles

Diagnostic precision. The distinct factor structures provide objective markers for different subtypes of catatonic cognitive dysfunction. Clinicians can use neuropsychological profiles to identify whether patients show predominantly fronto-striatal, temporo-parietal, or fronto-limbic patterns, informing both diagnosis and treatment planning.

Targeted rehabilitation. The network-specific findings suggest that rehabilitation should target particular neural circuits rather than treating cognitive deficits in isolation:

- Fronto-striatal dysfunction: psychomotor activation, executive training, inhibitory control exercises;
- Temporo-parietal dysfunction: visual-spatial rehabilitation, constructive skill training;
- Fronto-limbic dysfunction: Integrated attention-emotion regulation programs

Prognostic Implications. The different functional outcome predictors across groups (psychomotor speed vs. attention regulation) suggest that recovery patterns may vary systematically based on the underlying network dysfunction pattern [35].

Theoretical Implications for Catatonia Models

Network disorder hypothesis. The factor-analytic findings strongly support conceptualizing catatonia as a network disorder with distinct phenotypes reflecting different patterns of circuit dysfunction. This challenges unitary models of catatonia and suggests that the syndrome represents convergent behavioral endpoints arising from diverse network alterations.

Dimensional vs. categorical classification. The continuous nature of factor scores and their correlations with symptom severity support dimensional models of catatonic cognitive dysfunction. Rather than discrete categories, cognitive profiles appear to represent points along continuous dimensions of network dysfunction.

Interaction models. The significant interaction between catatonia and affectivity in network organization suggests that psychiatric comorbidity fundamentally alters brain network architecture rather than simply adding additional symptoms. This has important implications for understanding treatment resistance and complex presentations.

Our findings provide critical insights for neuropsychological theory and practice by demonstrating how catatonic cognitive dysfunction aligns with established theoretical frameworks:

Integration with Luria's functional systems theory. The three-factor structure in non-affective catatonia directly corresponds to Luria's three functional units of the brain. The fronto-striatal factor (47.2 % variance) maps onto the third functional unit (programming and control), the temporo-parietal factor (26.3 %) corresponds to the second unit (information processing and storage), while the hippocampal factor (19.8 %) represents the memory consolidation system operating across all units. This alignment validates Luria's model in a clinical population with specific network dysfunction, extending its applicability beyond focal lesions to distributed network disorders.

Contribution to cognitive neuropsychology models. Our factor-analytic approach reveals that catatonic cognitive dysfunction follows predictable patterns based on network architecture rather than random impairment. The transformation from three to two factors with affective comorbidity demonstrates that cognitive architecture is dynamically reorganized rather than simply degraded. This supports dynamic localization theories suggesting that mental functions are not rigidly localized but emerge from flexible network configurations.

Clinical neuropsychological assessment implications. The distinct factor profiles enable the development of targeted neuropsychological assessment protocols:

TABLE 3

NEUROPSYCHOLOGICAL MARKERS AND THEIR NETWORK CORRELATES

Neuropsychological Domain	Test/Measure	Factor Loading	Network Correlation	Clinical Cutoff	Sensitivity	Specificity
Psychomotor Speed	Symbol Coding	0.81	Fronto-striatal	<35 scaled	78%	82%
Executive Control	Stroop Interference	0.78	Fronto-striatal	>70 sec	75%	79%
Visuospatial Function	Block Design	0.79	Temporo-parietal	<7 scaled	72%	77%
Working Memory	Digit Span Backward	0.82	Fronto-limbic	<4 span	80%	75%
Attention Regulation	CPT d-prime	0.85	Fronto-limbic	<2.0	83%	78%

- For suspected fronto-striatal dysfunction: Prioritize tests of psychomotor speed (Symbol Coding), executive control (Stroop, Trail Making B), and motor programming (Luria sequences);
- For temporo-parietal involvement: Emphasize visuospatial tasks (Block Design, Rey Figure Copy), constructive praxis, and spatial working memory;
- For fronto-limbic patterns: Focus on attention regulation (CPT), emotional Stroop, and integrated cognitive-affective tasks.

Theoretical advancement in understanding catatonia. Our findings challenge the traditional view of catatonia as primarily a motor disorder by revealing systematic cognitive architecture disruption. The factor structure suggests catatonia represents a "disconnection syndrome" where cognitive modules become functionally isolated rather than destroyed. This aligns with Geschwind's disconnection theory and modern network neuroscience, positioning catatonia as a model disorder for understanding brain-behavior relationships.

Neuropsychological Rehabilitation Strategies

Based on our findings and Luria's restoration principles, we propose differentiated rehabilitation protocols:

For Fronto-striatal Dysfunction:

- Graduated motor program training using Luria's method of external mediation
- Rhythmic organization exercises (metronome-paced movements)
- Goal-Management Training for executive dysfunction
- Implementation intentions technique for action initiation

For Temporo-parietal Dysfunction:

- Visual-spatial restoration using graduated complexity tasks
- Constructional ability training through block design exercises
- Body schema restoration techniques
- Spatial navigation training in virtual environments

For Fronto-limbic Dysfunction:

- Cognitive-Behavioral Therapy adapted for attention deficits
- Mindfulness-based cognitive training
- Emotional regulation through biofeedback
- Working memory training with emotional valence manipulation

These approaches represent novel integration of classical neuropsychological methods with network-based understanding, offering precision rehabilitation tailored to individual cognitive profiles [35].

Limitations and future directions

Methodological Considerations. The cross-sectional design limits causal inferences about network dysfunction development. Longitudinal studies tracking factor structure changes over time would provide insights into whether these represent stable trait markers or dynamic state-dependent patterns.

Sample heterogeneity. Despite subdivision by affective symptoms, diagnostic heterogeneity within groups may influence factor structure. Future studies should examine factor stability across specific diagnostic categories and medication states.

Network validation. While factor analysis provides evidence for cognitive network organization, direct validation through neuroimaging studies examining structure-function relationships would strengthen the neural network interpretations.

Clinical translation. Prospective studies examining whether factor-guided rehabilitation strategies improve outcomes compared to standard approaches would validate the clinical utility of this network-based approach.

CONCLUSION

This factor-analytic study provides novel evidence for distinct patterns of cognitive network dysfunction in catatonic disorders. The identification of separate fronto-striatal, temporo-parietal, and hippocampal factors in non-affective catatonia, and their reorganization into fronto-limbic and motor patterns with affective comorbidity, demonstrates that catatonia represents a network disorder with multiple phenotypic expressions.

The findings have immediate clinical implications for precision diagnosis and targeted rehabilitation. Rather than treating catatonic cognitive dysfunction as a unitary impairment, clinicians should assess and target specific network dysfunctions based on individual cognitive profiles. The strong correlations between factor scores and functional outcomes validate the clinical relevance of these network-based distinctions.

Future research should focus on validating these cognitive network patterns through neuroimaging studies, developing network-targeted interventions, and examining the stability and modifiability of these patterns over time. The factor-analytic approach provides a framework for understanding the neurobiological heterogeneity of catatonic disorders and developing personalized treatment strategies based on individual patterns of network dysfunction.

This network-based understanding of catatonic cognitive dysfunction represents a significant advance in our ability to characterize, predict, and treat the complex cognitive impairments associated with this challenging neuropsychiatric syndrome.

The factor-specific predictors of functioning (psychomotor speed and visuospatial functions explaining 62 % of variance in non-affective; attention and emotion regulation explaining 67 % in affective catatonia) provide clinicians with concrete targets for assessment and intervention. These findings transform catatonia from a phenomenological syndrome to a neuropsychologically-defined disorder with measurable cognitive endophenotypes.

This study advances neuropsychological understanding by demonstrating that catatonic cognitive dysfunction reflects systematic disruption of Luria's functional brain systems, manifested as distinct factor-analytic profiles.

The practical significance lies in enabling precision rehabilitation through network-targeted interventions. Our findings support a paradigm shift from treating catatonia as a unitary syndrome to addressing specific patterns of functional system dysfunction, offering hope for improved outcomes through personalized neuropsychological rehabilitation.

Conflicts of interest

The authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest in connection with the publication of this article.

Source of funding

The authors state that there is no funding or other sponsorship during the research.

REFERENCES

1. Hirjak D, Rogers JP, Wolf RC, Kubera KM, Fritze S, Wilson JE, et al. Catatonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2024; 10(1): 49. doi: 10.1038/s41572-024-00534-w

2. Rogers JP, Pollak TA, Blackman G, David AS. Catatonia and the immune system: a review. *Lancet Psychiatry*. 2019; 6(7): 611-623. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30190-7

3. Liu XF, Zhao SW, Kratochvil Z, Jiang JC, Cui D, Wang L, et al. Affected cortico-striatal-cerebellar network in schizophrenia with catatonia revealed by magnetic resonance imaging: indications for electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation. *Psychoradiology*. 2023; 3: kkad019. doi: 10.1093/psyrad/kkad019

4. Hirjak D, Kubera KM, Wolf RC, Northoff G, Schmitgen MM, Sambataro F, et al. Intrinsic neural network dynamics in catatonia. *Hum Brain Mapp*. 2019; 40(21): 6184-6199. doi: 10.1002/hbm.24856

5. Walther S, Schäppi L, Federspiel A, Bohlhalter S, Wiest R, Strik W, et al. Resting-state hyperperfusion of the supplementary motor area in catatonia. *Schizophr Bull*. 2017; 43(5): 972-981. doi: 10.1093/schbul/sbw140

6. Duque L, Ghafouri M, Nunez NA, Ospina JP, Philbrick KL, Port JD, et al. Functional neuroimaging in patients with catatonia: A systematic review. *J Psychosom Res*. 2024; 179: 111640. doi: 10.1016/j.jpsychores.2024.111640

7. McCutcheon RA, Keefe RSE, McGuire PK. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Mol Psychiatry*. 2023; 28(5): 1902-1918. doi: 10.1038/s41380-023-01949-9

8. Serrat F, Iglesias-González M, Sanagustin D, Etxandi M, de Pablo J, Cuevas-Esteban J. Catatonia and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2022; 13: 877566. doi: 10.3389/fpsyt.2022.877566

9. Walther S, Stegmayer K. Catatonia: Clinical Overview of the Diagnosis, Treatment, and Clinical Challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021; 17: 3623-3634. doi: 10.2147/NDT.S339762

10. Schorr B, et al. Subtyping chronic catatonia: clinical and neuropsychological characteristics of progressive periodic catatonia and chronic system catatonias vs. non-catatonic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2024; 263: 55-65 doi: 10.1016/j.schres.2022.10.009

11. Hauptman AJ, Cohen D, Dhossche D, Raffin M, Wachtel L, Ferrafiat V. Catatonia in neurodevelopmental disorders: assessing catatonic deterioration from baseline. *Lancet Psychiatry*. 2023; 10(3): 228-234. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00436-9

12. Solmi M, Pigato GG, Roiter B, Guaglianone A, Martini L, Fornaro M, et al. Prevalence of psychiatric symptoms and disorders in catatonia: A systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2018; 54: 24-31. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.06.009

13. Zong X, Wu K, Li L, Zhang J, Ma S, Kang L, et al. Striatum-related spontaneous coactivation patterns predict treatment response on positive symptoms of drug-naive first-episode schizophrenia with risperidone monotherapy. *Front. Psychiatry*. 2023; 14: 1093030. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1093030

14. Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(7): 1233-1241. doi: 10.1176/appi.ajp.160.7.1233

15. Nejati N, Etches S. Identifying and treating catatonia in children with neurodevelopmental disorders: A case series. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2024; 33(3): 215-222.

16. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand*. 1996; 93(2): 129-136. doi: 10.1111/j.1600-0447.1996.tb09814.x

17. Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res*. 2004; 68(2-3): 283-297. doi: 10.1016/j.schres.2003.09.011

18. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53(4): 695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

19. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000; 55(11): 1621-1626. doi: 10.1212/wnl.55.11.1621

20. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand*. 2000; 101(4): 323-329. doi: 10.1111/j.1600-0447.2000.tb10933.x

21. Tabachnick BG, Fidell LS. Using Multivariate Statistics. 6th ed. Boston, MA: Pearson; 2013.

22. Kaiser HF. An index of factorial simplicity. *Psychometrika*. 1974; 39(1): 31-36. doi: 10.1007/BF02291575

23. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.

24. Field A. Discovering Statistics Using SPSS. 4th ed. London: SAGE Publications; 2013.

25. Wang Y, et al. White matter abnormalities of the frontal–striatal–thalamic circuit in individuals

with attenuated positive symptom syndromes: a probabilistic tractography study. *Schizophr*. 2025; 11(1): 45. doi: 10.1038/s41537-025-00635-9

26. Takahashi S, et al. Investigating changes in the premotor cortex-derived frontal-striatal-thalamic subcircuit in attenuated psychosis syndrome. *Brain Imaging Behav*. 2024; 18(4): 890-901. doi: 10.1007/s11682-024-00906-6

27. Dean DJ, et al. Cognitive motor impairments and brain structure in schizophrenia spectrum disorder patients with a history of catatonia. *Schizophr Res*. 2020; 222: 335-341 doi: 10.1016/j.schres.2020.05.012

28. Davies C, et al. Selective augmentation of striatal functional connectivity following NMDA receptor antagonism: implications for psychosis. *Mol Psychiatry*. 2024; 29(5): 1241-1252. doi: 10.1038/s41380-024-02406-x

29. Levitt JJ, et al. Miswiring of Frontostriatal Projections in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2020; 46(4): 990-1001. doi: 10.1093/schbul/sbaa008

30. Phiri P, Delanerolle G, Hope O, et al. Catatonia: A deep dive into its unfathomable depths. *World J Psychiatry*. 2024; 14(2): 210-214. doi: 10.5498/wjp.v14.i2.210

31. Burns T, Patrick D. Social functioning as an outcome measure in schizophrenia studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2007; 116(6): 403-418. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01108.x

32. Maggio MG, et al. Cognitive telerehabilitation: an expert consensus paper on current evidence and future perspective. *Front Neurol*. 2024; 15: 1338873. doi: 10.3389/fneur.2024.1338873

33. Cattarinussi G, et al. Brain mechanisms underlying catatonia: A systematic review. *Schizophr Res*. 2024; 263: 55-65. doi: 10.1016/j.schres.2022.10.009l

34. Hirjak D, Kubera KM, Wolf RC, Northoff G. Going back to Kahlbaum's psychomotor symptoms: evidence for "psychomotor slowing" in major depression. *NPJ Schizophr*. 2020; 6(1): 17. doi: 10.1038/s41537-020-0103-9

35. Souza-Couto D, Bretas R, Aversi-Ferreira TA. Neuropsychology of the parietal lobe: Luria's and contemporary conceptions. *Front Neurosci*. 2023; 17: 1226226. doi: 10.3389/fnins.2023.1226226

Information about the author

Svetlana I. Ignateva – postgraduate student, assistant of the Department of Psychiatry and Medical Psychology, Irkutsk State Medical University; e-mail: ignateva.si96@gmail.com, https://orcid.org/0009-0003-2526-204X

ВЗАИМОСВЯЗЬ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА «ФИБРИНОДИНАМИКА»

Карпова Н.С.,
Шишковская Т.И.,
Столяров С.А.,
Олейчик И.В.,
Клюшник Т.П.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (115522, Москва, Каширское шоссе, 34, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Карпова Наталья Сергеевна,
e-mail: nat_karpova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. *Исследование системы гемостаза при шизофрении имеет высокую научную и клиническую значимость в связи с множественными взаимосвязями между нарушениями свертывания крови, нейровоспалением и патогенезом психотических расстройств. Это направление, находящееся на стыке психиатрии, нейробиологии и гематологии, открывает новые перспективы для понимания патофизиологии шизофрении и разработки персонализированных подходов к терапии.*

Цель. *Оценка роли системы гемостаза методом «Фибринодинамика» в патофизиологии шизофрении.*

Материалы и методы. *Проведено наблюдательное когортное исследование 66 пациенток 16–57 лет (32,2 ± 10,2 года), госпитализированных в клинику ФГБНУ НЦПЗ в острой стадии заболевания. Параметры свертывания и фибринолиза оценивали методом «Фибринодинамика», клиническое состояние — по шкалам PANSS и HDRS.*

Результаты. *До лечения отмечено статистически значимое превышение контрольных значений всех показателей «Фибринодинамики», кроме параметра сбалансированности гемостаза (OFP%, $p = 0,337$), что свидетельствует о высоких потенциалах коагуляции (OCP, $p < 0,0001$) и фибринолиза (OFP, $p < 0,0001$) при сохранении общей сбалансированности системы. После лечения выявлено нарушение баланса гемостаза (OFP%, $p = 0,0394$) с возможным преобладанием коагуляционного или фибринолитического потенциала у разных пациентов (OCP, $p < 0,0001$; OFP, $p < 0,0001$), при отсутствии статистически значимых изменений показателей в группе в целом.*

Заключение. *Показано улучшение психического состояния по психометрическим шкалам и наличие корреляций ряда показателей «Фибринодинамики» с клиническими параметрами, что подтверждает вовлеченность гемостатической системы в патогенез шизофрении. Учитывая связь гемостаза и воспаления, результаты позволяют предположить ассоциацию дисфункции гемостаза при шизофрении с хроническим воспалением как ключевым патогенетическим механизмом.*

Ключевые слова: *шизофрения, гемостаз, коагуляция, фибринолиз, патогенез шизофрении*

Статья поступила: 30.06.2025
Статья принята: 13.04.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Карпова Н.С., Шишковская Т.И., Столяров С.А., Олейчик И.В., Клюшник Т.П. Взаимосвязь системы гемостаза и клинического состояния пациентов с шизофренией: опыт применения метода «Фибринодинамика». *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 206-218. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.20

THE LINK BETWEEN THE HEMOSTASIS SYSTEM AND SCHIZOPHRENIA PATIENTS CLINICAL STATUS: AN EXPERIENCE OF THE FIBRINODYNAMICS METHOD ADMINISTRATION

Karpova N.S.,
Shishkovskaia T.I.,
Stolyarov S.A.,
Oleichik I.V.,
Klyushnik T.P.

Mental Health Research Center
(Kashirskoye Sh., 34, Moscow 115522,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalia S. Karpova,
e-mail: nat_karpova@mail.ru

RESUME

Background. *A multiple and variable interrelations between the blood coagulation disorders, neuroinflammation and the psychotic syndromes pathogenesis mean an obvious scientific and clinical validity of the hemostasis system research in schizophrenia. This interdisciplinary track deals with a link between psychiatry, neurobiology and hematology. This itself is a step towards the new perspectives for further understanding of schizophrenia pathophysiology, and, consequently, for developments of the forthcoming therapeutic approaches.*

The aim. *Evaluation of the role of the hemostasis system using the "Fibrinodynamics" method in the pathophysiology of schizophrenia.*

Materials and Methods. *An observational cohort study was conducted on 66 female patients aged 16–57 years (32.2 ± 10.2 years) hospitalized in the clinic of the Mental Health Research Center in the acute stage of the disease. Blood coagulation and fibrinolysis patterns were detected and analysed using our original version of "Fibrinodynamics" method, while the patients` clinical status was elucidated by PANSS and HDRS scales.*

Results. *Prior to treatment, a statistically significant increase of all "Fibrinodynamics" control values, except for a hemostasis balance parameter (OFP%, $p = 0.337$) has been observed. This shows a high potential of coagulation (OCP, $p < 0.0001$) and fibrinolysis (OFP, $p < 0.0001$), whereas the whole system balance was found intact.*

After the treatment, a clear hemostasis disbalances (OFP%, $p = 0.394$) with a probable predominance of coagulation and/or fibrinolytic potential in different patients (OCP, $p < 0.0001$; OFP, $p < 0.0001$): a lack of statistically essential changes of these parameters was demonstrated within this group in general.

Conclusion. *The data obtained are in a favor to a statistically significant increase of the hemostasis function parameters in schizophrenia patients which correlates with their clinical status. This indicates to involvement of the hemostasis system into pathopysiology of the disease studied.*

Taking into account the link between inflammation and hemostasis we've found, these results allows to assume an essential interrelation between the hemostasis disfunction and chronic inflammation, as long as both takes place in schizophrenia patients. It seems to be an important element of the disease pathogenesis path.

Key words: *schizophrenia, hemostasis, coagulation, fibrinolysis, schizophrenia pathogenesis*

Received: 30.06.2025
Accepted: 13.04.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Karpova N.S., Shishkovskaia T.I., Stolyarov S.A., Oleichik I.V., Klyushnik T.P. The link between the hemostasis system and schizophrenia patients clinical status: an experience of the Fibrinodynamics method administration. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 206-218. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.20

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения — гетерогенное заболевание, характеризующееся наличием позитивных (бред, галлюцинации) и негативных (ангедония, отчуждение, социальная замкнутость, расстройства мышления) симптомов и когнитивной дисфункцией. Шизофрения имеет существенную генетическую основу, однако такие факторы окружающей среды как травмирующие жизненные события, инфекции могут увеличить риск развития психотических симптомов [1, 2].

Этиология и патогенез шизофрении остаются недостаточно изученными. До недавнего времени фокус исследований был направлен на такие нейротрансмиттеры и нейромодуляторы как дофамин и глутамат [3]. В последние десятилетия фокус сместился на воспаление/нейровоспаление как ключевой патофизиологический механизм, вовлеченный в процессы нарушения нейротрансмиссии и нейродегенерации [4, 5].

Фундаментальными исследованиями установлено, что воспаление и гемостаз являются двумя тесно взаимосвязанными процессами, которые действуют согласованно друг с другом, функционируя в контуре положительной обратной связи. Воспаление играет важную роль в образовании тромба посредством активации системы свертывания [6]. Показано, что воспалительные медиаторы, такие как IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNFα и др., могут увеличивать чувствительность тромбоцитов к тромбину и, следовательно, их тромбогенный потенциал в отсутствии повреждения сосудов. Тромбин может влиять на иммуноциты, приводя к усилению воспалительной реакции, повышая адгезию и активацию лейкоцитов [7], индуцируя дальнейшую экспансию провоспалительных иммунных клеток, усиленную экспрессию тканевого фактора в миелоидных клетках, которые ухудшают функционирование системы фибринолиза [8].

Молекулярные механизмы взаимосвязи воспаления и гемостаза активно изучаются при таких сердечно-сосудистых заболеваниях как венозная тромбоэмболия, инсульт и острый коронарный синдром. Понимание этих механизмов способствует формированию новых диагностических и терапевтических подходов [9, 10].

Что касается области психических заболеваний, можно констатировать, что наряду с большим количеством работ по воспалению/нейровоспалению, имеются лишь единичные работы, связанные с анализом состояния системы гемостаза при этих заболеваниях. Вместе с тем, опубликованы данные, свидетельствующие о повышенном риске тромбообразования и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с шизофренией [11-13].

Метаанализы показывают, что ишемическая сердечно-сосудистая болезнь сокращает продолжительность жизни пациентов с шизофренией примерно на 15 лет по сравнению с общей популяцией. Кроме того, более двух третей пациентов с шизофренией умирают от ишемической болезни сердца по сравнению примерно с половиной населения в целом [14, 15]. Повышенный сердечно-сосудистый риск связывают с побочными эффектами антипсихотических препаратов, курением сигарет, малоподвижным образом жизни и неподвижностью, такой как физическое ограничение или ступор [16].

Опубликованы также данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с психозом, получавших хроническую антикоагулянтную терапию варфарином натрия по поводу тромбоза глубоких вен, наблюдалась длительная ремиссия психотических симптомов [17]. Новые знания о состоянии системы гемостаза у пациентов с психическими заболеваниями, включая шизофрению, по сравнению с нормотипичными (контрольными) субъектами, могут рассматриваться как первый шаг в понимании потенциальной роли системы гемостаза, а также ее составляющих (коагуляционная и фибринолитическая системы) в функционировании мозга в нормальных и патологических условиях.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка роли системы гемостаза методом «Фибринодинамика» в патофизиологи шизофрении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдательное когортное исследование проводили с апреля 2023 по июль 2024 г. Блок-схема исследования приведена на рис. 1.

Критериями включения в исследование пациентов являются:

- диагноз шизофрения с приступообразным/приступообразно-прогредиентным/непрерывным типом течения (F20.00-2);
- возраст от 16 до 57 лет.

Критерии невключения:

- возраст меньше 16 лет и больше 57;
- соматические или инфекционные заболевания в стадии обострения;
- злоупотребление психоактивными веществами в анамнезе.

Наличие хронических заболеваний у пациентов оценивали по данным медицинской документации (медицинских карт). Пациенты с хроническими заболеваниями в стадии обострения не включались в исследование, поскольку острое воспаление существенно влияет на состояние системы гемостаза и может искажать оцениваемые показатели.

Исследование соответствовало положениям Хельсинской декларации по вопросам медицинской этики и проводилось с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников. Планы исследований одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Протокол № 746 от 18.03.2021). Все здоровые добровольцы, включенные в данное исследование, дали

письменное информированное согласие на участие в исследованиях.

Все пациенты проходили комплексную психофармакотерапию в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению шизофрении [18]. Препаратов, влияющих на систему гемостаза, пациенты не получали.

Психометрические методы

Для количественной оценки состояния больного использованы унифицированная формализованная шкала оценки позитивных и негативных синдромов (Positive And Negative Syndrome Scale for Schizophrenia: PANSS) [19] и шкала Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS) [20].

Метод «Фибринодинамика»

Для интегральной оценки функционирования системы гемостаза применен оригинальный метод «Фибринодинамика» (ФД), разработанный для научных исследований на основе метода «Тромбодинамика» (ТД) совместно с ООО «Гемакор» [21]. Метод ТД позволяет оценить только систему коагуляции. Метод ФД предназначен для исследования системы гемостаза в условиях, приближенных к *in vivo*, и позволяет оценить как динамику роста сгустков (коагуляцию), так и их лизис (фибринолиз), то есть обе составляющие системы гемостаза.

При разработке ФД использовали методический подход, основанный на нефелометрическом контроле динамики тромбообразования и фибринолиза в плазме крови *in vitro*, предложенный Бернштейн Ю.Д. с соавт. [22], и основанный на анализе временной зависимости величин светопропускания (оптической плотности, определенной как средняя яркость на изображении) образцов плазмы, фиксируемых на цифровых снимках VIS – транспарентных пластиковых кювет, в которых протекает формирование сгустка.

Для исследования образцов плазмы крови методом ФД использована лабораторно-диагностическая система «Регистратор тромбодинамики» по ТУ 9443-001-66307734-2011, вариант исполнения: Система диагностическая лабораторная «Регистратор тромбодинамики Т-2», исполнение А2.02.00.00.00 (ООО «Гемакор», Россия). Для проведения теста ФД используются два образца плазмы крови свободной от тромбоцитов. Алгоритм пробоподготовки подробно описан в нашей работе [23]. В левый канал кюветы (режим коагуляции) помещают один из подготовленных образцов. Во второй образец добавляют тканевой активатор плазминогена (ТАП) в конечной концентрации 0,3 мкг/мл и помещают в правый канал кюветы (режим фибринолиза). В оба канала кюветы вводят вставку-активатор, содержащую на торце тканевой фактор для имитации стенки сосуда. В канале с добавлением ТАП происходит как рост сгустка, так и его лизис. Процессы, происходящие в кювете, фиксируются на цифровую фотокамеру каждые 15 сек. (время фиксации задается на анализаторе тромбодинамики) и передаются на персональный компьютер, связанный с анализатором, в виде двух видеофайлов. Для обработки видеофайлов, полученных при проведении теста ФД и формировании данных для расчета характеристик (максимальные яркости в режимах коагуляции и фибринолиза, время максимальной яркости в режиме фибринолиза и др.), использовали программу

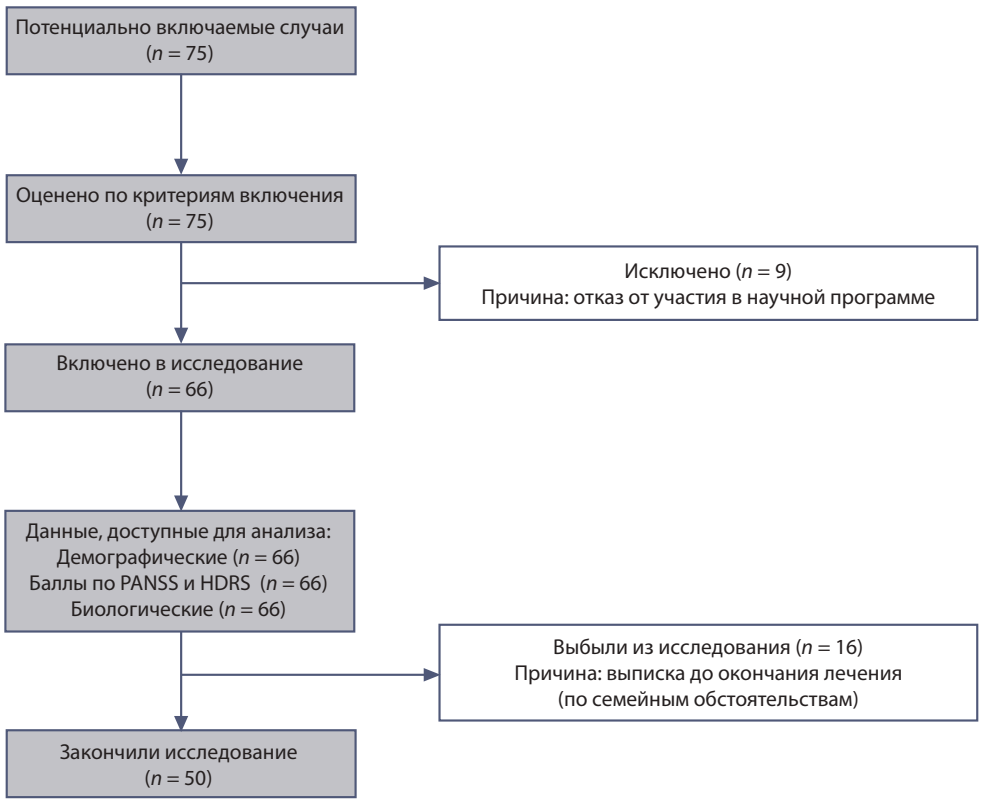


РИС. 1.
Блок-схема исследования

FIG. 1.
Flow chart of the study

Karmin (версия 77, ООО «Фибрино», Москва). По полученным данным в программе Excel рассчитывали следующие параметры:

CoMaxVal, усл. ед. (coagulation maximum value) – максимальная яркость сгустка в режиме коагуляции (характеризует плотность фибринового сгустка и систему коагуляции по внешнему пути активации);

LyMaxVal, усл. ед. (lysis maximum value) – максимальная яркость сгустка в режиме фибринолиза (характеризует плотность фибринового сгустка и систему фибринолиза);

LL, мин. (lysis length) – длительность лизиса сгустка в режиме фибринолиза (характеризует систему фибринолиза);

OCP, усл. ед. (Overall Coagulation Potential) – общий потенциал коагуляции – площадь под кривой зависимости яркости сгустка от времени в режиме коагуляции от момента начала коагуляции до завершения процесса фибринолиза (характеризует систему коагуляции);

OHP, усл. ед. (Overall Haemostatic Potential, OHP) – общий потенциал гемостаза – площадь под кривой зависимости яркости сгустка от времени в режиме фибринолиза (характеризует систему гемостаза и её сбалансированность);

OFP, усл. ед. (Overall Fibrinolysis Potential) – общий потенциал фибринолиза (характеризует систему фибринолиза) вычисляется по формуле (1);

$$\mathrm{OFP} = \mathrm{OCP} - \mathrm{OHP} \qquad (1).$$

OFP% – общий потенциал фибринолиза в % от OCP (характеризует сбалансированность системы гемостаза) вычисляется по формуле (2)

$$\mathrm{OFP\%} = \frac{\mathrm{OCP-OHP}}{\mathrm{OCP}} \times 100\%. \qquad (2).$$

Статистические методы

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программ Statistica 8 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 17.4.1 (MedCalc Software Ltd). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Описательная статистика представлена минимальным (min) и максимальным (max) значениями, средним (M), среднеквадратичным отклонением (σ), 95% доверительным интервалом среднего (95%CI M) для параметров, подчиняющихся нормальному закону распределения, медианой (Me), нижним и верхним квартилями [Q1; Q3], 95% доверительным интервалом медианы (95%CI Me) для остальных параметров. Для расчёта референтных интервалов ФД был использован устойчивый метод, рекомендованный для выборок небольшого размера (MedCalc, version 17.4.1 (Belgium)). Для сравнения параметров тестов ФД, полученных для пациентов, с референтными интервалами были использованы One-sample *t*-test (для параметров, подчиняющихся нормальному закону распределения) и Signed RS test (для параметров, не подчиняющихся нормальному закону распределения) [24].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследована группа из 66 пациентов женского пола в возрасте от 16 до 57 лет (средний возраст составил 32,2 ± 10,2 лет) с шизофренией с приступообразным/приступообразно-прогредиентным/непрерывным типом течения (F20.00-2), находившихся на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НЦПЗ. Средний возраст больных на момент манифестации составил 25,5 ± 6,2 лет, продолжительность заболевания варьировала от 2-х месяцев до 33 лет, число перенесенных приступов – от 1 до 10.

Клинические и социодемографические характеристики пациентов представлены в таблицах 1 и 2.

Группу контроля составили 45 здоровых добровольцев (20 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст – 33,8 ± 11,9). Критерий Манна – Уитни не выявил статистически значимых различий параметров ФД у мужчин и женщин, что дает основание использовать эту группу в качестве контроля для группы пациентов женского пола. Критерий включения – отсутствие психических расстройств. Критерием невключения является наличие хронических и соматических заболеваний в стадии обострения.

Критерий Манна – Уитни не выявил статистически значимых различий исследуемой группы (медианный возраст 31,00 [25,00; 38,00]) и группы контроля (медианный возраст 29,00 [22,25; 44,75]) по возрасту ($p = 0,8112$).

Результаты сравнения показателей ФД в подгруппах женщин и мужчин контрольной группы представлены в таблице 3.

Данные клинического исследования пациентов до и после лечения по шкалам PANSS и HDRS приведены в таблице 4.

ТАБЛИЦА 1

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ

TABLE 1

CLINICAL PATTERNS OF THE PATIENTS GROUP STUDIED

Синдром	Количество	%
Депрессивно-бредовой	20	30,3
Галлюцинаторно-параноидный	15	22,7
Галлюцинаторно-бредовой	11	16,7
Маниакально-бредовой	9	13,6
Депрессивный	5	7,6
Депрессивно-галлюцинаторный	1	1,5
Депрессивно-параноидный	1	1,5
Кататоно-бредовой	1	1,5
Кататоно-галлюцинаторно-бредовой	1	1,5
Маниакально-парафренный	1	1,5
Параноидный	1	1,5

Приведенные результаты (табл. 4) свидетельствуют о высоком статистически значимом уменьшении количественных оценок психического состояния пациентов после проведения психофармакотерапии, что свидетельствует о значительном клиническом улучшении их состояния.

В таблице 5 приведена описательная статистика параметров ФД группы контроля.

В таблице 6 приведена описательная статистика параметров ФД для пациентов до и после лечения.

Результаты сравнения показателей ФД пациентов до и после лечения представлены в таблице 7.

Приведенные результаты (табл. 5, 6) свидетельствуют о широком диапазоне значений показателей ФД как в контрольной группе, так и в группе пациентов. Вместе с тем, до лечения для группы пациентов характерно статистически значимое превышение (относительно контрольных значений) всех показателей ФД, за исключением OFP%. Эти результаты свидетельствуют о высоких потенциалах как коагуляции, так и фибринолиза. Однако система гемостаза в целом сохраняет сбалансированность, так как OFP%, являющийся интегральным показателем, не отличается от нормы ($p = 0,0746$).

После лечения все параметры ФД, как и до лечения, статистически значимо превышают контрольные значения. OFP% статистически значимо превышает значение нормы ($p = 0,0394$, табл. 6), но не отличается статистически значимо от соответствующего показателя до лечения. Приведенные на рисунке 2 диаграммы отражают широкий разброс значений параметров как до, так и после лечения, что и обуславливает отсутствие значимости различий.

Исследованы корреляционные связи между показателями ФД и количественными оценками тяжести психопатологических расстройств до и после лечения пациентов. Результаты приведены в таблицах 8 и 9.

Приведенные в таблицах 8 и 9 данные свидетельствуют о том, что большинство параметров ФД до и после лечения статистически значимо коррелирует с теми или иными психопатологическими особенностями состояния пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящая работа представляет собой первый шаг в исследовании вопроса о состоянии системы гемостаза при шизофрении во взаимосвязи с особенностями клинической симптоматики. Для интегральной оценки функционирования системы гемостаза применен оригинальный метод «Фибринодинамика» (ФД), предназначенный для исследования системы гемостаза в условиях, приближенных к *in vivo*, и позволяющий оценить как динамику роста сгустков (коагуляцию), так и их лизис (фибринолиз), то есть обе составляющие системы гемостаза.

Исследование выявило широкий диапазон показателей, характеризующих как коагуляцию, так и фибринолиз у пациентов с шизофренией, при этом средние или медианные значения этих показателей демонстрируют статистически значимое превышение

ТАБЛИЦА 2

СОЦИОДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ

TABLE 2

SOCIAL-DEMOGRAPHIC PATTERNS OF THE PATIENTS GROUP STUDIED

Показатель	Количество	%
Уровень образования		
среднее (в т.ч. неоконченное)	12	17,9
среднее специальное неоконченное	1	1,8
среднее специальное	6	8,9
высшее неоконченное	15	22,3
высшее	32	49,1
Социальный статус		
не работает и не учится	6	9,1
учится	24	36,4
работает	36	54,5

ТАБЛИЦА 3

СРАВНЕНИЕ ЗНАЧЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ «ФИБРИНОДИНАМИКА» В ПОДГРУППАХ ЖЕНЩИН И МУЖЧИН КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

TABLE 3

COMPARISON OF THE VALUES OF "FIBRINODYNAMICS" PARAMETERS IN FEMALE AND MALE CONTROL SUBGROUPS

Параметры «Фибринодинамика»	Me [Q1; Q3] Женщин контрольной группы	Me [Q1; Q3] Мужчин контрольной группы	*p*-value, критерий Манна – Уитни
CoMaxVal, усл. ед.	95,09 [87,37; 107,27]	95,37 [82,91; 106,99]	0,6478
LyMaxVal, усл. ед.	71,56 [56,75; 91,84]	64,75 [57,65; 75,44]	0,3980
LL, мин	16,50 [14,75; 18,58]	15,75 [13,85; 19,70]	0,6810
OCP, усл. ед.	2 070 [1 526; 2720]	2 115 [1 809; 2406]	0,9636
OHP, усл. ед.	1 237 [948; 1968]	1 167 [953; 1442]	0,7665
OFP, усл. ед.	838 [667; 971]	922 [755; 1076]	0,4109
OFP%	36,12 [28,46; 46,17]	42,64 [39,34; 50,75]	0,0910

ТАБЛИЦА 4

СРАВНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ОЦЕНОК ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 4

COMPARISON OF QUANTITATIVE ASSESSMENTS OF PATIENTS` SEVERITY BEFORE AND AFTER TREATMENT

Количественная оценка тяжести состояния	Me [Q1; Q3] до лечения	Me [Q1; Q3] после лечения	*p*-value, критерий Уилкоксона (парные выборки)
1PposTot & 2PposTot	24,0 [19,0; 29,8]	12,0 [10,0; 15,0]	<0,0001***
1PnegTot & 2PnegTot	24,0 [20,0; 28,0]	19,0 [16,0; 26,0]	0,0006***
1PpsyTot & 2PpsyTot	50,0 [46,3; 55,0]	31,0 [27,8;36,0]	<0,0001***
1Ptot & 2Ptot	98,0 [90,0; 110,3]	64,0 [55,8; 72,0]	<0,0001***
1HDRSTot & 2HDRSTot	25,0 [17,8; 28,8]	4,0 [2,0; 6,0]	0,0001***

Примечания: PposTot – суммарный балл степени выраженности позитивной симптоматики; PnegTot – суммарный балл степени выраженности негативной симптоматики; PpsyTot – суммарный балл степени выраженности общей психопатологической симптоматики; Ptot – суммарный балл по шкале PANSS; HDRSTot – суммарный балл по шкале Гамильтона; Префикс 1, в количественной оценке соответствует значениям до лечения, 2 – после лечения (здесь и далее); *** – $p < 0,001$ – высоко статистически значимо (здесь и далее).

ТАБЛИЦА 5

ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА ПАРАМЕТРОВ ФД ДЛЯ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

TABLE 5

DESCRIPTIVE STATISTICS OF THE "FIBRINODYNAMICS" PARAMETERS FOR THE CONTROL GROUP

Параметр ФД	Min	Max	M ± σ	95%CI M	Me [Q1; Q3]	95%CI Me	*p*-value, критерий Шапиро-Уилка
CoMaxVal, усл. ед.	65,3	124,2	93,51 ± 13,37	89,18–97,84	91,34 [85,89; 105,24]	87,84–97,10	0,9278
LyMaxVal, усл. ед.	38,1	111,5	67,86 ± 16,09	62,65–73,08	63,94 [56,41; 79,08]	58,99–71,69	0,2899
LL, мин	10,9	22,5	16,88 ± 2,88	15,95–17,82	16,50 [14,88; 19,25]	15,59–18,22	0,7042
OCP, усл. ед.	1217	3163	2066 ± 498	1904–2228	2021 [1769; 2385]	1844 – 2 219	0,3171
OHP, усл. ед.	566	2090	1209 ± 389	1084–1335	1111 [911; 1406]	999–1324	0,0157
OFP, усл. ед.	397	1461	856 ± 248	776–937	871 [685; 982]	773–934	0,6030
OFP%	22,8	61,4	41,83 ± 9,34	38,81–44,86	39,90 [35,30; 50,04]	38,83–46,38	0,5618

по сравнению с контрольными значениями как до, так и после терапии. Вместе с тем, не выявлено статистически значимого отличия от контрольных значений показателя OFP%, (характеризует сбалансированность гемостаза) до лечения. После лечения этот показатель увеличился и статистически значимо превысил контрольные значения.

При интерпретации полученных данных необходимо принимать во внимание тот факт, что повышенные потенциалы как коагуляции, так и фибринолиза могут отражать состояние гиперкоагуляции с компенсаторным фибринолизом. Активация коагуляционного каскада приводит к образованию тромбина, который конвертирует фибриноген в фибрин. В ответ на формирование фибрина компенсаторно активируется система фибринолиза с образованием плазмина, расщепляющего сшитый фибрин до D-димеров и других продуктов деградации. Одновременное повышение маркёров обеих систем свидетельствует об активном тромбообразовании с последующим лизисом формирующихся тромбов и может представлять собой «протромботическое равновесие», которое несмотря на формально сохраненный гемостаз, может быть связано с повышенным риском образования тромба [25]. Не отличающееся от контроля среднее значение показателя OFP% до лечения является отражением этого состояния.

Полученные данные свидетельствуют о том, что это протромботическое равновесие нарушается после лечения, поскольку среднее значение показателя OFP% после лечения статистически значимо превышает контрольные значения. Вместе с тем, после лечения наблюдается широкий индивидуальный разброс этого показателя, что может отражать нарушение процесса гемостаза в сторону преобладания как фибринолиза, так и коагуляции, что, предположительно, можно связать с влиянием нейролептиков, влияющих на гемостатическую систему [26, 27].

В целом, полученные данные хорошо коррелируют с эпидемиологическими данными об увеличении риска венозной тромбоэмболии и сердечно-сосудистой смертности при шизофрении [28], а также частично – с данными немногочисленных исследований с применением других методов анализа гемостаза (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, D-димер и фибриноген по методу Клаусса) у пациентов с шизофренией. Данные этих исследований также свидетельствуют

о гиперкоагуляции, связанной, однако, с гипофибринолизом. Так, в исследовании Chow V. et al показано, что пациенты с хронической шизофренией на длительной антипсихотической терапии имели повышенную общую коагуляционную активность по сравнению с контролем и сниженный общий фибринолитический потенциал [29].

Патогенез шизофрении связан с системным воспалением и метаболическими нарушениями, которые могут усугубляться при приеме антипсихотических препаратов. Механизмы, определяющие эти риски, включают дисфункцию эндотелия, активацию тромбоцитов и воспаление. Клинические исследования свидетельствуют о повышенной частоте венозных тромбоэмболий и инсультов у пациентов, получающих антипсихотическую терапию. Поэтому необходимо придерживаться сбалансированного подхода к назначению нейролептиков, включая регулярный мониторинг свертываемости крови и изменение образа жизни для снижения риска развития тромботических осложнений [25].

Исследования показывают, что у пациентов с первым эпизодом шизофрении без антипсихотической терапии также выявляется характерный профиль нарушений гемостаза: значительное увеличение уровня PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1), что связано с угнетением фибринолиза и эндотелиальным повреждением, увеличением уровня sP-селектина (способствует активации тромбоцитов и эндотелия) и TpP – белок-предшественник тромба. После 4–8 недель антипсихотической терапии у пациентов с первым эпизодом шизофрении наблюдается снижение

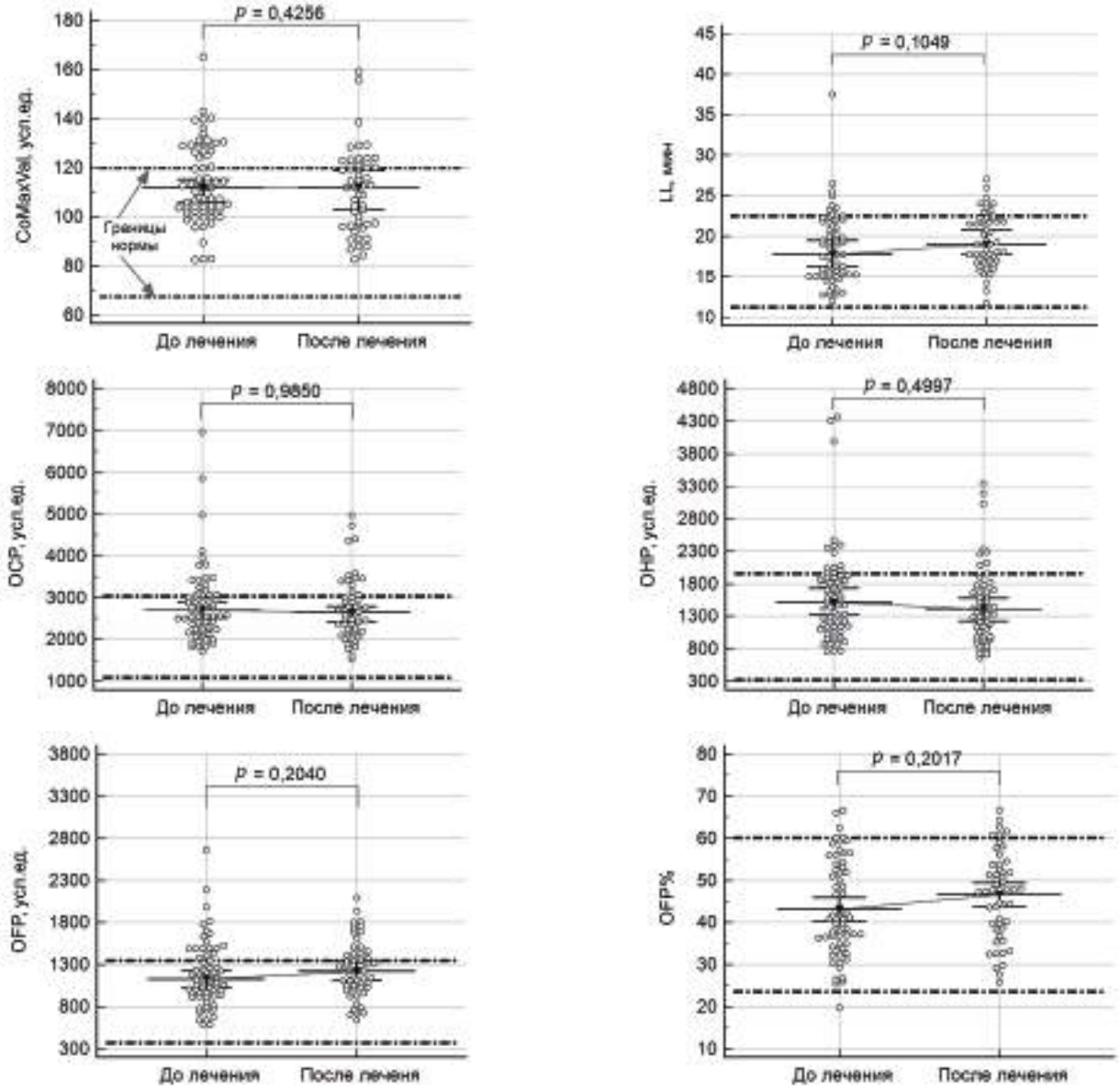


РИС. 2.
Сравнительные точечные графики показателей теста «Фибринодинамика» у пациентов исследуемой группы до и после лечения

FIG. 2.
Comparative dot plots for "Fibrinodynamics" parameters in patients before and after treatment

ТАБЛИЦА 6

ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА И СРАВНЕНИЕ С КОНТРОЛЬНЫМИ ЗНАЧЕНИЯМИ ПАРАМЕТРОВ «ФИБРИНОДИНАМИКА» ДЛЯ ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 6

"FIBRINODYNAMICS" PARAMETERS IN PATIENTS BEFORE AND AFTER TREATMENT AND THEIR COMPARISON WITH CONTROL

Параметр «Фибринодинамика»	Референтный интервал	Min	Max	M ± σ | Me [Q1; Q3]	95%CI M | Me	*p*-value, критерий Шапиро-Уилка (на нормальность)	*p*-value One-sample *t*-test | Signed RS test (сравнение с контролем)	Min	Max	M ± σ | Me [Q1; Q3]	95%CI M | Me	*p*-value, критерий Шапиро-Уилка (на нормальность)	*p*-value One-sample *t*-test | Signed RS test (сравнение с контролем)
		Показатели пациентов до лечения						Показатели пациентов после лечения					
CoMaxVal, усл. ед.	67,3–119,7	82,6	165,1	113,72 ± 16,03	109,75–117,69	0,0616	<0,0001***	82,7	159,2	112,05 [96,97; 120,99]	103,01–118,87	0,0382	<0,0001***
LyMaxVal, усл. ед.	36,3–99,4	38,5	157,1	84,40 ± 23,47	78,59–90,22	0,3482	<0,0001***	36,3	150,3	78,07 ± 23,74	71,40–84,75	0,0878	0,0035**
LL, мин	11,2–22,5	12,0	37,5	17,75 [15,19; 21,38]	16,25–19,47	0,0001	0,0136*	11,8	27,0	19,32 ± 3,38	18,37–20,27	0,4813	<0,0001***
OCP, усл. ед.	1089–3043	1702	6973	2690 [2240; 3084]	2494–2884	<0,0001	<0,0001***	1524	4966	2653 [2211; 3068]	2414–2803	0,0046	<0,0001***
OHP, усл. ед.	317–1959	749	4370	1520 [1135; 1911]	1312–1731	<0,0001	<0,0001***	660	3353	1411 [1063; 1760]	1217–1584	0,0006	0,0002***
OFP, усл. ед.	370–1343	585	2661	1128 [934; 1410]	1021–1223	0,0013	<0,0001***	638	2096	1248 ± 339	1152–1343	0,484	<0,0001***
OFP%	23,5–60,1	19,8	66,6	43,15 ± 11,18	40,38–45,92	0,0746	0,3337	25,9	66,7	46,52 ± 10,27	43,63–49,41	0,5621	0,0394*

Примечания: ** – 0,001 ≤ *p* < 0,01 – высоко статистически значимо (здесь и далее); * – 0,01 ≤ *p* < 0,05 – статистически значимо (здесь и далее).

PAI1, sPселектина, TpP, vWF и tPA, что трактуется авторами как частичная нормализация гиперкоагуляции под влиянием лечения. В группе пациентов с шизофренией после лечения часть маркеров возвращалась к уровням, сопоставимым с острым эпизодом (например, sPселектин, vWF), а отношение PAI1/tPA значительно снижалось, что может, по мнению авторов, отражать адаптацию/хронические изменения под действием длительной терапией [30]. PANSS в этом исследовании использовался для подтверждения тяжести психоза, но детальные корреляции между конкретными коагуляционными биомаркерами и подпунктами PANSS в этом исследовании не раскрыты. Однако сама выраженность гиперкоагуляции совпадает по времени с острым психотическим состоянием, что указывает на связь с активностью заболевания.

Авторы приведенных исследований предполагают, что в состояние гипофибринолиза/гиперкоагуляции при шизофрении вносят вклад как метаболические и поведенческие факторы (ожирение, гиподинамия, курение, инсулинорезистентность), так и эндогенные факторы (генетические, иммунные, дефицит протеина S, tPAдисфункция) [31, 32].

Вероятно, различия в отношении состояния фибринолиза по нашим результатам и приведенными исследованиям могут быть связаны с примененными методами анализа, разнородными группами пациентов и различиями в терапии (лекарственные препараты, длительность терапии и др.) и требуют дополнительных исследований.

В исследовании выявлен ряд корреляций показателей ФД с оценкой состояния пациентов

ТАБЛИЦА 7

СРАВНЕНИЕ ЗНАЧЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ «ФИБРИНОДИНАМИКА» ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ В ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 7

COMPARISON OF THE VALUES OF "FIBRINODYNAMICS" PARAMETERS IN PATIENTS BEFORE AND AFTER TREATMENT

Параметры «Фибринодинамика»	M ± σ | Me [Q1; Q3] до лечения	M ± σ | Me [Q1; Q3] после лечения	Критерий сравнения	*p*-value
1CoMaxVal & 2CoMaxVal	111,68 [102,71; 126,65]	112,05 [96,97;120,99]	Критерий Уилкоксона	0,4256
1LyMaxVal & 2LyMaxVal	84,40 ± 23,47	78,07 ± 23,74	*t*-критерий	0,4044
1LL & 2LL	17,75 [15,19; 21,38]	19,00 [16,81; 21,75]	Критерий Уилкоксона	0,1049
1OCP & 2OCP	2690 [2240; 3084]	2653 [2211; 3068]	Критерий Уилкоксона	0,9850
1OHP & 2OHP	1520 [1135; 1911]	1411 [1063; 1760]	Критерий Уилкоксона	0,4997
1OFP & 2OFP	1128 [934; 1410]	1218 [1033; 1432]	Критерий Уилкоксона	0,2040
1OFP% & 2OFP%	43,15 ± 11,18	46,52 ± 10,27	*t*-критерий	0,2017

ТАБЛИЦА 8

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА ПАРАМЕТРОВ «ФИБРИНОДИНАМИКА» И ОЦЕНОК СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПО ПСИХОМЕТРИЧЕСКИМ ШКАЛАМ PANSS И HDRS ДЛЯ ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ ДО ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 8

RESULTS OF CORRELATION ANALYSIS BETWEEN "FIBRINODYNAMICS" PARAMETERS AND PANSS/ HDRS RESULTS (QUANTITATIVE ASSESSMENTS OF MENTAL STATE) BEFORE TREATMENT

Параметр «Фибринодинамика» и оценка по психометрической шкале	Коэффициент корреляции (Spearman R)	95%CI коэффициента корреляции	*p*-value
OHP & PposTot	-0,314	от -0,521 до -0,072	0,0121*
OFP & Ppsy2 (тревога)	0,313	от 0,071 до 0,520	0,0125*
OFP% & Ppsy2 (тревога)	0,359	от 0,122 до 0,557	0,0039**
CoMaxVal & HDRS4 (трудности при засыпании)	-0,516	от -0,775 до -0,108	0,0165*
LyMaxVal & HDRS4 (трудности при засыпании)	-0,447	от -0,737 до -0,019	0,0422*
LyMaxVal & HDRS9 (возбуждение)	-0,473	от -0,751 до -0,052	0,0303*
LyMaxVal & HDRS10 (тревога психическая)	-0,496	от -0,764 до -0,082	0,0221*
LL & HDRS7 (работа и деятельность)	0,715	от 0,410 до 0,876	0,0003***
LL & HDRS13 (общесоматические симптомы)	0,540	от 0,141 до 0,788	0,0116*
OCP & HDRS4 (трудности при засыпании)	-0,474	от -0,752 до -0,053	0,0301*
OHP & HDRS4 (трудности при засыпании)	-0,454	от -0,741 до -0,028	0,0388*
OFP & HDRS7 (работа и деятельность)	0,539	от 0,140 до 0,787	0,0117*

Примечания: HDRS – балл по шкале Гамильтона; приведены только значимые ($p < 0,05$) сильные ($r > 0,5$) и умеренные ($0,3 < r < 0,5$) корреляции.

по психометрическим шкалам. Обращает на себя внимание тот факт, что после лечения изменяется структура корреляций: появляется ряд новых взаимосвязей показателей ФД с психопатологической симптоматикой (например, показателей LyMaxVal, OHP, OFP% с нарушением абстрактного мышления); наблюдается усиление некоторых связей (например, показателей OCP, OHP – с поведенческими нарушениями (социальная отстранённость)) и показателя OFP% с – моторными нарушениями (манерность), а также выявляются обратные корреляции (например, показателя CoMaxVal с нарушениями сна).

В настоящее время не представляется возможным объяснить механизмы выявленных клинико-, гемостатических корреляций; нельзя также утверждать, что изменения коагуляции/фибринолиза причинно связаны с психопатологичекой симптоматикой, а не являются эпифеноменом воспаления/метаболического синдрома. Можно лишь предположить, что корреляции параметров ФД и оценок состояния пациентов по психометрическим шкалам отражают нарушения в функционировании нейроваскулярной единицы – функционального комплекса, включающего нейроны, астроциты, перициты и эндотелиальные клетки церебральных сосудов, а также динамику этих нарушений в процессе терапии.

В целом, наличие клинико-гемостатических взаимосвязей и их изменение в процессе терапии может свидетельствовать о вовлеченности системы гемостаза в патогенез шизофрении и требует дальнейших исследований.

Индивидуальные особенности гемостатического профиля пациента с шизофренией могут послужить основой для коррекции терапии. Например, выраженные нарушения фибринолиза могут являться основанием для коррекции микроциркуляторных расстройств. Однако на сегодняшний день нам не удалось обнаружить информации о рандомизированных клинических испытаниях, целенаправленно корректирующих коагуляцию/фибринолиз для улучшения психопатологии при шизофрении; любые антикоагулянтные/антиагрегантные вмешательства используются строго по соматическим показаниям.

В целом, анализ данных опубликованных в данной области исследований свидетельствует, что концептуально коагуляция и фибринолиз в настоящее время рассматриваются как звено патогенеза шизофрении, пересекающееся с воспалением и нейропластичностью и не рассматривается как самостоятельная терапевтическая мишень [25, 32].

К ограничениям исследования следует отнести недостаточно большой размер выборки пациентов, ее гетерогенность как по возрасту, так и по длительности заболевания; небольшой временной интервал наблюдения. Значительный интерес представляет также вопрос о влиянии на систему гемостаза сопутствующих соматических заболеваний, воспалительного и метаболического статуса пациентов, а также и возможных

ТАБЛИЦА 9

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА ПАРАМЕТРОВ «ФИБРИНОДИНАМИКА» И ОЦЕНОК СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПО ПСИХОМЕТРИЧЕСКИМ ШКАЛАМ PANSS И HDRS ДЛЯ ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 9

RESULTS OF CORRELATION ANALYSIS BETWEEN "FIBRINODYNAMICS" PARAMETERS AND PANSS/ HDRS RESULTS (QUANTITATIVE ASSESSMENTS OF MENTAL STATE) AFTER TREATMENT

Параметр «Фибринодинамика» и оценка по психометрической шкале	Коэффициент корреляции (Spearman R)	95%CI коэффициента корреляции	*p*-value
LyMaxVal & Pneg5 (нарушение абстрактного мышления)	0,356	от 0,083 до 0,579	0,0121*
OHP & Pneg5 (нарушение абстрактного мышления)	0,345	от 0,071 до 0,571	0,0152*
OFP% & Pneg5 (нарушение абстрактного мышления)	-0,347	от -0,572 до -0,073	0,0147*
LL & Ppsy4 (напряженность)	-0,443	от -0,644 до -0,185	0,0014**
OCP & Ppsy16 (активная социальная устраненность)	-0,395	от -0,609 до -0,128	0,0050**
OHP & Ppsy5 (манерность и позирование)	0,416	от 0,153 до 0,624	0,0029**
OHP & Ppsy16 (активная социальная устраненность)	-0,373	от -0,592 до -0,103	0,0082**
OFP% & Ppsy5 (манерность и позирование)	-0,372	от -0,591 до -0,101	0,0086**
LL & HDRS7 (работа и деятельность)	-0,610	от -0,862 до -0,117	0,0205*
OCP & HDRS7 (работа и деятельность)	-0,537	от -0,831 до -0,009	0,0477*
OCP & HDRS9 (возбуждение)	0,540	от 0,013 до 0,832	0,0463*
OCP & HDRS12 (желудочно-кишечные соматические нарушения)	0,557	от 0,038 до 0,839	0,0385*
OHP & HDRS7 (работа и деятельность)	-0,680	от -0,890 до -0,234	0,0074**
OHP & HDRS9 (возбуждение)	0,540	от 0,013 до 0,832	0,0463*

Примечания: приведены только значимые ($p < 0,05$) сильные ($r > 0,5$) и умеренные ($0,3 < r < 0,5$) корреляции.

различий в лекарственной терапии, что и явится задачей последующих исследований.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications 4th ed*. Cambridge University Press, Cambridge, 2013.

2. Психиатрия. Национальное руководство. Издательство Геотар-Медиа, под редакцией Александровского Ю.А., Незнанова Н.Г. 2022. [*Psychiatry. National Leadership*. Geotar-Media publishing house, edited by Alexandrovsky Yu.A., Neznanov N.G., 2022].

3. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. 2020; 19(1): 15-33. doi: 10.1002/wps.20693

4. Клюшник Т.П., Зозуля С.А. Иммунология шизофрении: современный взгляд на воспалительные гипотезы заболевания. *Психиатрия*. 2024; 22(4): 14–25. [Klyushnik TP, Zozulya SA. Immunology of Schizophrenia: A Modern View on Inflammatory Hypotheses of the Disease. *Psychiatry*. 2024; 22(4): 14–25. (In Russ.)]. doi: 10.30629/2618-6667-2024-22-4-14-25

5. Nayak U, Manikkath J, Arora D, Mudgal J. Impact of neuroinflammation on brain glutamate and dopamine signalling in schizophrenia: an update. *Metab Brain Dis*. 2025; 40(2): 119. doi: 10.1007/s11011-025-01548-3

6. Navarrete S, Solar C, Tapia R, Pereira J, Fuentes E, Palomo I. Pathophysiology of deep vein thrombosis. *Clin Exp Med*. 2023; 23(3): 645-654. doi: 10.1007/s10238-022-00829-w

7. Schrottmaier WC, Assinger A. The Concept of Thromboinflammation. Hamostaseologie. 2024; 44(1): 21-30. Doi: 10.1055/a-2178-6491

8. Klavina PA, Leon G, Curtis AM, Preston RJS. Dysregulated haemostasis in thrombo-inflammatory disease. *Clin Sci (Lond)*. 2022; 136(24): 1809–1829. doi: 10.1042/CS20220208

9. Chanchal S, Mishra A, Singh MK, Ashraf MZ. Understanding Inflammatory Responses in the Manifestation of Prothrombotic Phenotypes. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8: 73. doi: 10.3389/fcell.2020.00073

10. Luo YuF, Dong WCh, Yuan LYi, Zhu AYuQ, Zhang DD, et al. The Role of Thrombo-inflammation in Ischemic Stroke: Focus on the Manipulation and Clinical Application. *Mol Neurobiol*. 2025; 62(2): 2362-2375. doi: 10.1007/s12035-024-04397-w

11. Chan JKN, Wong CSM, Yung NCL, Chen EYH, Chang WC. Excess mortality and life-years lost in people with bipolar disorder: an 11-year population-based cohort study. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2021; 30: e39. doi: 10.1017/S2045796021000305

12. Paljärvi T, Herttua K, Taipale H, Lähteenvuo M, Tanskanen A, Fazel S, et al. Cause-specific excess mortality after first diagnosis of bipolar disorder: population-based cohort study. *BMJ Ment Health*. 2023; 26(1): e300700. doi: 10.1136/bmjment-2023-300700

13. Santa Cruz EC, Zandonadi FDS, Fontes W, Sussulini A. A pilot study indicating the dysregulation of the complement and coagulation cascades in treated schizophrenia and bipolar disorder patients. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*. 2021; 1869(8): 140657. doi: 10.1016/j.bbapap.2021.140657

14. Nakada Sh, Ho FK, Celis-Morales C, Pell JP. Schizophrenia and Types of Stroke: A Mendelian Randomization Study. J Am Heart Assoc. 2024; 13(5): e032011. doi: 10.1161/JAHA.123.032011

15. Nielsen RE, Banner J, Jensen SE. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18(2): 136-145. doi: 10.1038/s41569-020-00463-7

16. Castillo-Sánchez M, Escurriola MF, Fernández Sanmartín MI, Solntseva I, Baquero DB, et al. Cardiovascular disease and mortality in people with schizophrenia or antipsychotic treatment: A cohort study in primary care. *Psychiatry Res*. 2021; 306: 114233. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114233

17. Hoirisch-Clapauch S, Nardi AE. Psychiatric remission with warfarin: should psychosis be addressed as plasminogen activator imbalance. *Med Hypotheses*. 2013; 80: 137–141. doi: 10.1016/j.mehy.2012.11.011

18. Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines.]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/451_3. [date of access: October 13, 2025].

19. Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1994; 53(1): 31-40. doi: 10.1016/0165-1781(94)90093-0

20. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1960; 23(1): 56–62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56

21. Hemacore. Innovative diagnostics of blood coagulation. URL: https://gemakor.ru/?ysclid=mgp30g21r1891130735 [date of access: October 13, 2025].

22. Бернштейн Ю.Д., Брусов О.С., Матвеев И.А. Методы определения характеристик коагуляции и фибринолиза по последовательности изображений фибринового сгустка в плазме крови *in vitro*. *Машинное обучение и анализ данных*. 2015; 1(12): 39-48. [Bernshtein JD, Brusov OS, Matveev IA. Methods for *in vitro* determination of coagulation and fibrinolysis characteristics using the blood plasma images sequence. 2015; 1(12): 39-48. (In Russ.)].

23. Карпова Н.С. Брусов О.С., Олейчик И.В., Столяров С.А., Клюшник Т.П. Состояние системы гемостаза у больных с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2023; 176(9): 375-379. [Karpova NS, Brusov OS, Oleychik IV, Stolyarov SA, Klyushnik TP. The state of the hemostasis system in patients with schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023; 176(9): 375-379. (In Russ.)]. doi: 10.47056/0365-9615-2023-176-9-375-379

24. Ланг Т.А., Сесик М. *Как описывать статистику в медицине*. Москва, Практическая медицина, 2011. [Lang TA, Sesik M. How to describe statistics in medicine. Moscow, Practical Medicine, 2011. (In Russ.)].

25. Hasni D, Anggraini D, Anissa M. A Review of Antipsychotic Medications on Hypercoagulability in Schizophrenia: Pathophysiology, Risks, and Management Strategies. *Journal of Angiotherapy*. 2024; 8(12), 1-9: 10063. doi: 10.25163/angiotherapy.81210063

26. Hashimoto H, Imai Sh, Yamashita R, Kiyomi A, Sugiura M. Association of Antipsychotic Drugs with the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism: A Retrospective Study of Data from a Japanese Inpatient Database. *Drugs Real World Outcomes*. 2024; 11(1): 109-116. doi: 10.1007/s40801-023-00401-2

27. Arasteh O, Nomani H, Baharara H, Sadjadi SA, Mohammadpour AH, Ghavami V, et al. Antipsychotic Drugs and Risk of Developing Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Vasc Pharmaco*. 2020; 18(6): 632-643. doi: 10.2174/1570161118666200211114656

28. Hoirisch-Clapauch S, Amaral O, Mezzasalma M, et al. Dysfunction in the coagulation system and schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2016; 6: e704. doi: 10.1038/tp.2015.204

29. Chow V, Reddel C, Pennings G, Scott E, Pasqualon T, Ng AC, et al. Global hypercoagulability in patients with schizophrenia receiving long-term antipsychotic therapy. *Schizophr Res*. 2015; 162(1-3): 175-82. doi: 10.1016/j.schres.2014.12.042

30. Zheng C, Liu H, Tu W, Lin L, Xu H. Hypercoagulable state in patients with schizophrenia: different effects of acute and chronic antipsychotic medications. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2023; 13: 20451253231200257. doi: 10.1177/20451253231200257

31. Hoirisch-Clapauch S, Amaral O, Mezzasalma M, et al. Dysfunction in the coagulation system and schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2016; 6: e704. doi: 10.1038/tp.2015.204

32. Grosu C, Klauser P, Dwir D, Khadimallah I, Alemán-Gómez Y, Laaboub N, et al. Associations between antipsychotics-induced weight gain and brain networks of impulsivity. *Transl Psychiatry*. 2024; 14(1): 162. doi: 10.1038/s41398-024-02881-4

Сведения об авторах

Карпова Наталья Сергеевна – научный сотрудник лаборатории нейрохимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; e-mail: nat_karpova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2061-8097

Шишковская Татьяна Игоревна – младший научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; e-mail: ttnszy@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-9154-4104

Столяров Сергей Александрович – заведующий отделением, врач-психиатр высшей категории, младший научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; e-mail: ncpz@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9872-141X

Олейчик Игорь Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; e-mail: i.oleichik@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8344-0620

Клюшник Татьяна Павловна – доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующая лабораторией нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; e-mail: klushnik2004@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5148-3864

Information about the authors

Natalia S. Karpova – researcher at the Laboratory of Neurochemistry, Mental Health Research Center; e-mail: nat_karpova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2061-8097

Tatyana I. Shishkovskaia – junior researcher of the Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, Mental Health Research Center; e-mail: ttnszy@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-9154-4104

Sergey A. Stolyarov – psychiatrist of the highest category, junior researcher of the Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, Mental Health Research Center; e-mail: ncpz@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9872-141X

Igor V. Oleichik –Dr. Sc. (Med.), professor, chief researcher of the Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, Mental Health Research Center; e-mail: i.oleichik@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8344-0620

Tatyana P. Klyushnik –Dr. Sc. (Med.), professor, director, head of the Laboratory of Neuroimmunology, Mental Health Research Center; e-mail: klushnik2004@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5148-3864

ТИП ЛИЧНОСТИ Д И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ В УСЛОВИЯХ СТРЕСС-ТЕСТИРОВАНИЯ

Сумин А.Н.[1], Загорская Н.Н.[1], Щеглова А.В.[1], Прокашко И.Ю.[2]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», (650002, г. Кемерово, бульвар им. акад. Л.С. Барбараша, 6, Россия)
[2] ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, Россия ул. Ворошилова 22а Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Сумин Алексей Николаевич,
e-mail: an_sumin@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Среди психологических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний активно изучается тип личности Д, имеющий склонность к развитию психологического дистресса, и ассоциирующийся с неблагоприятным прогнозом у больных сердечно-сосудистой патологией. Исходя из этого, в целях первичной (в том числе ранней) и вторичной профилактики сердечно-сосудистой патологии, требуется углубленное изучение стресс-реактивности у лиц с типом личности Д по различным физиологическим параметрам, в то время как проведённые на сегодняшний день исследования касались в основном стресс-реактивности гемодинамики.*

Цель исследования. *Изучение влияния типа личности Д на различные психофизиологические показатели организма при психоэмоциональном стрессе.*

Методы. *В исследование включены 115 испытуемых из числа студентов «Кемеровского государственного медицинского университета» и сотрудников «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН (41 мужчина и 74 женщины, в возрасте от 18 до 64 лет, медиана возраста – 22 года). Согласно результатам опросника DS-14, исследуемые были разделены на две группы: с типом личности Д (n = 59) и без такового (n = 56). Проведено исследование стресс-реактивности по различным физиологическим параметрам с использованием комплекса биологической обратной связи «БОСЛАБ профессиональный плюс».*

Результаты. *В когорте испытуемых выявлен высокий процент лиц с типом личности Д (59 человек, 51,3 %). При проведении стресс-тестов у лиц с типом личности Д была менее выраженная динамика дыхательной аритмии сердца и времени распространения пульсовой волны, чем у лиц с отсутствием типа Д (p = 0,020 и p = 0,032, соответственно). При этом, более существенная динамика при типе личности Д отмечалась для частоты моды дыхательных движений (p < 0,001), длительности дыхательного цикла (p < 0,001) и данных интегральной электромиографии с фронтальных мышц (p = 0,030).*

Заключение. *Возможность использования вышеперечисленных психофизиологических параметров в программах биологической обратной связи для лиц с типом личности Д требует дальнейшего изучения.*

Ключевые слова: *тип личности Д, стресс-реактивность, биологическая обратная связь, психофизиологические параметры, психологический дистресс*

Статья поступила: 18.06.2025
Статья принята: 28.01.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Сумин А.Н., Загорская Н.Н., Щеглова А.В., Прокашко И.Ю. Тип личности Д и психофизиологическая реактивность в условиях стресс-тестирования. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 219-231. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.21

TYPE D PERSONALITY AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL REACTIVITY DURING STRESS-TESTING

Sumin A.N.[1], Zagorskaya N.N.[1], Shcheglova A.V.[1], Prokashko I.Y.[2]

[1] Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Academician Barbarash Blvd, 6, Kemerovo 650002, Russian Federation)

[2] Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Voroshilov St., 22 a, Kemerovo 650000, Russian Federation)

Corresponding author:
Alexey N. Sumin,
e-mail: an_sumin@mail.ru

RESUME

Background. *Among the psychological risk factors for cardiovascular diseases, type D personality is studied. This type has a tendency to develop psychological distress and is associated with an unfavorable prognosis in patients with cardiovascular pathology. For the purposes of primary (including early) and secondary prevention of cardiovascular pathology, study of stress reactivity in individuals with type D personality is required for various physiological parameters, because the studies conducted to date have mainly concerned the stress reactivity of hemodynamics.*

The aim. *To study the influence of type D personality on various psychophysiological indicators of the body during psychoemotional stress.*

Materials and methods. *The study included 115 individuals among students of the Kemerovo State Medical University and employees of the Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (41 men and 74 women, aged from 18 to 64 years, median age – 22 years). According to the results of the DS-14 questionnaire, the individuals were divided into two groups: with type D personality (n = 59) and without it (n = 56). A study of stress reactivity was conducted for various physiological parameters using the BOSLAB professional plus biofeedback complex.*

Results. *A high percentage of individuals with type D personality (59 individuals, 51.3 %) was found in the cohort of subjects. During stress tests, individuals with type D personality had less pronounced dynamics of respiratory cardiac arrhythmia and pulse wave propagation time than individuals without type D ($p = 0.020$ and $p = 0.032$, respectively). More significant dynamics in type D personality were noted for the frequency of the respiratory mode ($p < 0.001$), the duration of the respiratory cycle ($p < 0.001$) and the data of integrated electromyography from the frontal muscles ($p = 0.030$).*

Conclusions. *The possibility of using the above-mentioned psychophysiological parameters in biofeedback programs for individuals with type D personality requires further study.*

Key words: *Type D personality, physiological stress-reactivity, biofeedback, psychophysiological parameters, psychological distress*

Received: 18.06.2025
Accepted: 28.01.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Sumin A.N., Zagorskaya N.N., Shcheglova A.V., Prokashko I.Y. Type D personality and psychophysiological reactivity during stress-testing. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 219-231. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.21

ОБОСНОВАНИЕ

Психосоциальные факторы играют важную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии. Психологический дистресс (депрессия, тревога, психосоциальный стресс) ассоциирован с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, с повышением общей и кардиоваскулярной смертности [1]. Среди психологических факторов риска в последнее время активно изучается тип личности Д, лица с этим типом личности имеют склонность к развитию психологического дистресса [2]. Для лиц с типом личности Д, с одной стороны, характерны повышенная негативная возбудимость в ответ на вызовы повседневной жизни и, с другой стороны, неспособность ее снизить в эффективных социальных взаимодействиях [3], что создаёт предпосылки для пребывания индивида в состоянии хронического стресса. Люди с типом Д более склонны к вредным привычкам: низкая физическая активность, менее здоровое питание, а также реже следуют рекомендациям врача и менее комплаентны [4].

В частности, ввиду перечисленного, в настоящее время показано, что тип личности Д ассоциируется со снижением качества жизни при различных заболеваниях, а у больных сердечно-сосудистой патологией – с неблагоприятным прогнозом [4, 5]. Однако патофизиологическое влияние типа личности Д на клинические показатели и прогноз пациентов обусловлено не только косвенным влиянием нездорового образа жизни [4, 6], но и является следствием неадекватной реакции на стрессовые воздействия повседневной жизни, которая проявляется повышенным нейрогормональным ответом, повышением уровня кортизола, симпатической активацией и эндотелиальной дисфункцией [4, 7, 8, 9].

Исходя из этого, для коррекции данных неблагоприятных последствий влияния стресса требуется более углубленное изучение стресс-реактивности у больных с типом личности Д. Однако моделирование стрессовой реакции в лабораторных условиях для типа личности Д привело к противоречивым результатам. Хотя в ряде исследований наблюдалась повышенная стресс-реактивность гемодинамики [10, 11], в других, наоборот, отмечена сниженная реакция сердечно-сосудистой системы на стресс [12, 13]. По-видимому, проблема стрессовой реактивности у лиц с типом личности Д недостаточно изучена и требует дальнейших исследований. Одним из направлений таких исследований является расширение спектра функциональных параметров организма, изучаемых во время стрессорных тестов. Такими показателями могут являться данные электромиографии, параметры дыхания, периферической температуры и кожной проводимости [14, 15]. Однако влияние типа личности Д на реакцию этих показателей на стресс до сих пор не изучено. Это послужило основанием для проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ

Изучение влияния типа личности Д на различные психофизиологические показатели организма при психоэмоциональном стрессе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Условия проведения и участники исследования

Исследование проведено в период с октября 2024 г. по май 2025 г., с участием 115 испытуемых, из которых 79 испытуемых – студенты второго курса «Кемеровского государственного медицинского университета», 36 – сотрудники «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН. Никто из участников исследования не страдал ишемической болезнью сердца (ИБС), неуправляемой артериальной гипертензией или нарушениями сердечного ритма, не имел врождённых или приобретённых пороков сердца. Среди участников были 41 мужчина и 74 женщины, в возрасте от 18 до 64 лет (ME [LQ; UQ] = 22,0 [19,0; 35,5]). Когорта явилась полиэтничной: русских – 74 (64,3 %), индусов – 18 (15,7 %), представителей прочих национальностей – 23 (20 %).

Испытуемые включались в исследование после подписания информированного согласия на участие в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Было получено одобрение локальных этических комитетов «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН (дата одобрения – 15 октября 2024 г., протокол № 20241015).

Оценка психологического статуса испытуемых

Исследуемым было предложено заполнить два опросника: шкалу DS-14 для определения типа личности Д [16], а также HADS – госпитальную шкалу тревоги и депрессии (валидизированные русскоязычные версии).

Опросник DS-14 состоит из 14 вопросов и двух субшкал: NA (негативной аффективности) и SI (социального ингибирования), состоящих из 7 вопросов каждая. Тип личности Д диагностируется в случае, если по каждой из субшкал набрано не менее 10 баллов, что отражает присущие данному типу личности характеристики: тенденцию к глубокому негативному эмоциональному переживанию трудных ситуаций и тенденцию к редукции проявлений своих эмоциональных проявлений в социальных взаимодействиях с другими людьми, которые, в свою очередь, создают условия для пребывания индивида в хроническом стрессовом состоянии, а также делают его подверженным рискам для здоровья, ассоциированным с психоэмоциональным стрессом.

Соответственно итогу тестирования на тип личности Д, испытуемые были разделены на две группы: с его наличием (n = 59) и его отсутствием (n = 56). Преобладание лиц с типом личности Д над количеством

респондентов, у которых он отсутствует, объясняется, по-видимому, эффектом отбора студентов в исследование. Поскольку участие в исследовании было добровольным, то лица с теми или иными психологическими проблемами с большей вероятностью согласились на участие в нем.

Шкала HADS состоит из 14 вопросов (по 7 для оценки уровня тревоги и уровня депрессии в соответствующих субшкалах). Субклинический уровень тревоги или депрессии диагностируется при наборе не менее 8 баллов по субшкале, клинически выраженный – при наборе не менее 11 баллов. При наборе 7 и менее баллов – показатели считаются не выходящими за пределы нормальных.

Оценка физиологических показателей и стресс-реактивности

Подробное описание методики оценки стресс-реактивности представлено нами ранее [17]. В соответствии с целями исследования, у испытуемых оценивались физиологические характеристики, отражающие реакцию организма на психоэмоциональную стрессовую нагрузку, а также способность к быстрому восстановлению после такой нагрузки. Для этого использовался многоканальный комплекс «БОСЛАБ профессиональный плюс» на базе БИ-012-2, (ООО «Компьютерные системы биоуправления», Россия), в ходе которого, с помощью набора соответствующих датчиков, у испытуемых снимались показатели электрокардиографии (ЭКГ), фиксировалась амплитуда и длительность дыхательных движений, фотоплетизмография (ФПГ), электромиография (ЭМГ) с фронтальных мышц, температура периферических кожных покровов, кожно-гальваническая реакция (КГР).

Исследование проводилось в утреннее время, с 09:00 до 12:00; время проведения процедуры суммарно составляло 9 минут, с учётом организационных моментов (пояснения, прикрепление датчиков) – порядка 12–15 минут на пациента. Сама процедура стресс-тестирования выстраивалась таким образом, чтобы чередовались минутные сессии измерения перечисленных показателей в покое с измерениями в условиях воздействия мягких стрессоров (когнитивных задач), – последних было две: тест на устный счёт и Stroop-test (методика словесно-цветовой интерференции), каждая – продолжительностью по три минуты. Итого протокол выглядел так: минута отдыха – тест на устный счёт – минута отдыха – Stroop-test – минута отдыха.

На основе зафиксированных сигналов были рассчитаны следующие физиологические индексы: кардиоинтервалы R-R, частота сердечных сокращений (ЧСС), дыхательная аритмия сердца (ДАС), соотношение медленных и высокочастотных волн сердечного ритма (LF/HF, повышение показателя отражает нарастание симпатических влияний на сердечный ритм, снижение – парасимпатических), индекс напряжения Р.М. Баевского (ИН, увеличение отражает тенденцию к централизации механизмов регуляции сердечного ритма и указывает на повышение уровня стрессовой нагрузки на организм), показатель адекватности процессов регуляции Р.М. Баевского (ПАПР, показывает соотношение симпатических влияний на сердечный ритм и ведущей функции синусового узла), время распространения пульсовой волны (ВРПВ, повышение характеризует увеличение эластичности магистральных сосудов), амплитуда систолической волны ФПГ (АСВ ФПГ, показывает объемный кровоток в месте регистрации, характеризует состояние артерий микроциркуляторного русла), частота дыхательных движений (ЧДД), частота моды дыхательных движений (ЧМ), длительность дыхательного цикла (ДДЦ), отношение длительности вдоха к длительности выдоха (Rio), число R-R-интервалов на одном дыхательном цикле (NNbc), интегральный показатель напряжения с фронтальных мышц (ЭМГинт), кожная проводимость (КПр), температура периферических кожных покровов по шкале Фаренгейта.

Динамика психофизиологических показателей во время проведенного стресс-тестирования была изучена отдельно у лиц с наличием/отсутствием типа личности Д.

Статистическая обработка результатов

Расчёты производились с помощью пакета прикладных программ "Statistica 10.0 для Windows" (StatSoft Inc., США) и SPSS 17.0 (IBM, США). Поскольку распределение всех количественных характеристик отличалось от нормального, они представлены в виде медианы (Me), нижнего (LQ) и верхнего (UQ) квартилей. Сравнение групп производилось с использованием критерия Манна – Уитни. Для сравнения характеристик физиологических параметров участников на протяжении всего исследования по сессиям использовался критерий Friedman ANOVA. Для оценки связи типа Д с динамикой психофизиологических показателей при выполнении тестов на умственную нагрузку был проведен множественный логистический регрессионный анализ (метод Enter). В модель были включены изученные психофизиологические показатели во время теста с устным счетом и Stroop-test, а также пол и возраст. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В когорте испытуемых обращает на себя внимание высокий процент лиц с типом личности Д – последний определён у 59 человек (51,3 % всех испытуемых). По полу, возрасту и этнической принадлежности среди лиц с типом личности Д и без такового отличий выявлено не было (табл. 1). Различия между данными группами были выявлены по показателям шкалы HADS: представители типа личности Д набирали большее количество баллов по обеим субшкалам как тревоги (9,0 против 6,0 баллов при $p < 0,001$), так и депрессии (9,0 против 5,0 баллов при $p < 0,001$).

При сопоставлении межгрупповых различий изученных психофизиологических показателей у лиц с наличием/отсутствием типа личности Д в покое и при дальнейшем тестировании различий не было выявлено. Поэтому в дальнейшем мы анализировали

динамику этих показателей при стресс-тестировании и состоянии покоя отдельно у лиц с наличием/отсутствием типа личности Д (табл. 2 и 3). У всех испытуемых закономерно наблюдались изменения, характерные для симпатической активации, на фоне мягких стрессоров (выполнения тестовых заданий): увеличение ЧСС и укорочение интервалов R-R, увеличение NNBc ($p < 0,001$ во всех случаях). Амплитуда систолической волны ФПГ также достоверно менялась у всех испытуемых в ходе тестирования ($p < 0,001$), и, в целом, имело место снижение показателя во время решения когнитивных задач, кроме сессии теста на устный счёт, когда у представителей типа личности Д данный показатель повысился, а у лиц без типа личности Д – снизился. Увеличение кожной проводимости, как и температуры периферических кожных покровов, отмечалось на всём протяжение тестирования у всех испытуемых ($p < 0,001$).

Различия в группах с типом личности Д и без такового касались реактивности по отдельным физиологическим параметрам под воздействием мягких стрессоров. Так, показатель дыхательной аритмии сердца достоверно изменялся в ходе тестирования у лиц без типа личности Д ($p = 0,020$), постепенно увеличиваясь в ходе теста на устный счёт и во время второй сессии отдыха, а затем снизился во время Stroop-test, и вновь чуть увеличился на финальной сессии восстановления. У лиц же с типом личности Д достоверное изменение данного показателя по сессиям не выявлено ($p = 0,051$), хотя имелась тенденция к его повышению во время стресс-тестов (табл. 2, 3, рис. 1).

Различия в реактивности показаны и по параметру ВРПВ, которое достоверно изменялось в ходе сессий у лиц, не имевших типа личности Д ($p = 0,032$), демонстрируя снижение при воздействии стрессоров; в то время как у носителей типа личности Д достоверных изменений показателя по сессиям не отмечено ($p = 0,648$) (табл. 2, 3 и рис. 2).

Показатель частоты моды дыхания, напротив, достоверно менялся в ходе тестирования у лиц с типом личности Д ($p < 0,001$), снижаясь во время стресс-тестов, в то время как у лиц без типа личности Д показатель подобной реактивности достоверно не продемонстрировал ($p = 0,052$), при наличии тем не менее той же тенденции (табл. 2, 3 и рис. 3).

ДДЦ достоверно увеличивалась на протяжении всех сессий с первой по четвёртую у представителей типа личности Д, а во время пятой сессии – снизилась ($p < 0,001$), тогда как у лиц, не имевших типа личности Д, показатель достоверных изменений не имел ($p = 0,053$). Однако следует учесть, что во время выполнения когнитивных задач, исследуемым приходилось считать вслух или читать с монитора названия цветов вслух, что могло сказаться на продолжительности дыхательного цикла (табл. 2, 3 и рис. 4).

Показаны достоверные различия в реактивности в группах с типом личности Д и без такового и по показателю интегральной ЭМГ с фронтальных мышц. У носителей типа личности Д напряжение мышц лба достоверно увеличивалось под воздействием мягких стрессоров ($p = 0,030$), в то время как у исследуемых без типа личности Д достоверных изменений данного показателя по сессиям не выявлено ($p = 0,383$) (табл. 2, 3 и рис. 5).

В целом можно отметить, что выявлены отличия в стресс-реактивности по ряду изученных психофизиологических параметров у представителей типа личности Д в сравнении с остальной популяцией.

ТАБЛИЦА 1

ОБЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОГОРТЫ ИССЛЕДУЕМЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ/ОТСУТСТВИЯ ТИПА ЛИЧНОСТИ Д

TABLE 1

GENERAL CHARACTERISTICS OF THE COHORT OF SUBJECTS DEPENDING ON THE PRESENCE/ABSENCE OF TYPE D PERSONALITY

Показатели (Me [LQ; UQ]) or n (%)	Тип не Д ($n = 56$)	Тип Д ($n = 59$)	*p*
Возраст, лет	22,0 [19,0; 33,5]	21,0 [19,0; 28,0]	0,379
Мужчины	23 (41,1%)	18 (30,5%)	0,237
Русские	39 (69,6%)	35 (59,3%)	0,492
Индусы	7 (12,5%)	11 (18,6%)	
Представители иных национальностей	10 (17,9%)	13 (22,0%)	
DS-14			
NA, баллы	6,0 [3,0; 9,0]	14,0 [12,0; 18,0]	<0,001
SI, баллы	9,0 [7,0; 12,0]	15,0 [12,0; 16,0]	<0,001
HADS			
A, баллы	6,0 [4,0; 8,0]	9,0 [7,0; 11,0]	<0,001
D, баллы	5,0 [2,0; 8,0]	9,0 [6,0; 11,0]	<0,001

Примечания: ME [LQ; UQ] — медиана с верхним и нижним квартилем, NA – негативная аффективность [negative affectivity], SI – социальное подавление [social inhibition], A – тревога [anxiety], D – депрессия [depression].

ТАБЛИЦА 2

ИЗМЕНЕНИЯ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ МЕНТАЛЬНЫХ СТРЕСС-ТЕСТАХ У ЛИЦ С ТИПОМ ЛИЧНОСТИ Д

TABLE 2

CHANGES IN PSYCHOPHYSIOLOGICAL PARAMETERS DURING MENTAL STRESS TESTS IN INDIVIDUALS WITH TYPE D PERSONALITY

Показатель	Сессия покоя № 1	Тест на устный счёт	Сессия покоя № 2	Stroop-test	Сессия покоя № 3	*p* *
Интервалы R-R, мс.	731,50 [663,74; 811,87]	671,52 [621,57; 758,82]	748,68 [688,41; 819,10]	662,61 [604,25; 746,33]	744,05 [692,23; 832,49]	< 0,001
ЧСС, уд./мин.	82,52 [74,43; 90,85]	89,38 [79,15; 96,58]	80,80 [73,92; 87,97]	91,32 [80,53; 99,91]	81,06 [72,15; 87,15]	< 0,001
LF/HF	1,32[0,61; 2,74]	1,54 [0,79; 3,32]	1,75 [0,70; 2,57]	1,57 [0,91; 2,63]	1,16 [0,60; 2,37	0,271
ДАС, мс.	71,73 [53,11; 121,37]	95,26 [71,99; 135,33]	76,88 [62,70; 116,63]	82,75 [65,78; 140,59]	75,98 [53,54; 118,91]	0,051
ИН	103,92 [62,64; 203,58]	62,16 [30,17; 100,61]	89,73 [51,02; 125,71]	79,67 [42,95; 137,51]	105,13 [49,90; 135,62]	< 0,001
ПАПР	57,73 [42,02; 74,01]	54,55 [42,49; 65,34]	49,63 [41,42; 64,04]	55,91 [44,66; 69,35]	53,50 [41,70; 70,39]	0,089
ВРПВ, мс.	188,55 [152,24; 332,42]	183,48 [144,73; 253,92]	185,37 [142,81; 359,59]	184,16 [156,92; 241,47]	219,21 [154,45; 346,19]	0,648
ЧДД, дых./мин.	17,81 [15,20; 19,73]	17,27 [14,45; 19,76]	17,15 [13,87; 19,87]	16,10 [14,04; 18,27]	17,12 [14,53; 19,42]	0,046
Частота моды, Гц.	0,25 [0,22; 0,30]	0,22 [0,15; 0,28]	0,23 [0,16; 0,32]	0,18 [0,15; 0,22]	0,25 [0,18; 0,33]	< 0,001
ДДЦ, сек.	3,62 [3,25; 4,10]	4,22 [3,49; 4,88]	4,51 [3,34; 5,35]	4,59 [4,00; 5,06]	4,09 [3,32; 4,86]	<0,001
Rio	0,76 [0,63; 0,85]	0,75 [0,51; 1,12]	0,73 [0,63; 1,03]	0,57 [0,42; 0,87]	0,70 [0,60; 0,99]	<0,001
NNbc	4,55 [4,16; 5,71]	6,07 [5,10; 7,67]	5,46 [4,55; 6,82]	6,48 [5,58; 7,43]	5,15 [4,22; 6,81]	<0,001
АСВ ФПГ	165,17 [100,00; 219,15]	171,10 [113,46; 253,88]	189,20 [124,47; 315,11]	144,80 [102,29; 198,82]	188,97 [107,20; 359,93]	<0,001
ЭМГ инт., мкв.	12,70 [9,64; 18,26]	14,51 [10,89; 20,03]	12,28 [8,42; 18,26]	13,43 [10,57; 18,88]	13,46 [9,13; 18,54]	0,030
КПр, мкС.	5,45 [2,42; 8,50]	7,38 [4,83; 11,13]	8,17 [5,27; 11,28]	9,24 [5,13; 13,00]	9,29 [5,58; 11,70]	<0,001
Темп., F	82,76 [76,86; 91,35]	83,96 [76,40; 91,85]	84,24 [76,19; 92,26]	83,98 [76,05; 92,54]	83,96 [75,57; 91,65]	<0,001

Примечания: интервалы R-R – длительность интервала R-R; ЧСС – частота сердечных сокращений; ДАС – дыхательная аритмия сердца; ВРПВ – время прохождения пульсовой волны; LF/HF – соотношение медленных и высокочастотных волн сердечного ритма; ИН – индекс напряжения Баевского; ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции; ВРПВ – время прохождения пульсовой волны. ЧДД – частота дыхательных движений; Част. моды ЧДД – частота моды дыхания; ДДЦ – длительность дыхательного цикла; Rio – отношение длительности вдоха к длительности выдоха; NNbc – число R-R-интервалов на одном дыхательном цикле; АСВ ФПГ – амплитуда систолической волны при фотоплетизмографии; ЭМГ инт. – интегральная электромиография; КПр – кожная проводимость; Темп. – температура; * сравнение множественных зависимых групп – всех сессий.

ТАБЛИЦА 3

ИЗМЕНЕНИЯ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ МЕНТАЛЬНЫХ СТРЕСС-ТЕСТАХ У ЛИЦ БЕЗ ТИПА ЛИЧНОСТИ Д

TABLE 3

CHANGES IN PSYCHOPHYSIOLOGICAL PARAMETERS DURING MENTAL STRESS TESTS IN INDIVIDUALS WITHOUT TYPE D PERSONALITY

Показатель	Сессия покоя № 1	Тест на устный счёт	Сессия покоя № 2	Stroop-test	Сессия покоя № 3	*p* *
Интервалы R-R, мс.	754,36 [707,36; 820,25]	686,00 [621,19; 736,79]	733,38 [689,52; 803,05]	668,38 [617,78; 718,16]	747,89 [693,94; 813,30]	< 0,001
ЧСС, уд./мин.	80,39 [73,96; 85,47]	87,69 [81,66; 96,71]	82,29 [75,12; 87,46]	90,21 [83,89; 97,42]	80,73 [72,80; 86,75]	<0,001
LF/HF	1,33 [0,61; 2,99]	1,76 [1,01; 2,46]	1,42 [0,67; 2,95]	1,75 [0,99; 2,69]	1,43 [0,65; 2,47]	<0,001
ДАС, мс.	84,84 [56,53; 136,39]	96,17 [74,61; 136,50]	103,11 [67,33; 140,02]	93,10 [70,23; 135,72]	96,34 [67,85; 159,86]	0,020
ИН	95,40 [55,02; 191,19]	57,76 [34,72; 95,79]	62,25 [41,30; 130,59]	70,90 [48,10; 100,47]	68,10 [38,42; 130,85]	<0,001
ПАПР	53,73 [40,87; 65,17]	45,03 [35,80; 61,10]	50,12 [35,55; 62,13]	49,65 [41,01; 62,77]	47,21 [34,93; 62,91]	0,067
ВРПВ, мс.	188,89 [139,39; 339,97]	181,92 [145,26; 227,67]	203,47[143,48; 376,01]	180,12 [146,33; 268,34]	214,08 [141,12; 489,59]	0,032
ЧДД, дых./мин.	16,88 [14,47; 18,35]	17,85 [15,58; 20,85]	16,40 [13,19; 19,05]	16,68 [14,95; 18,59]	15,20 [13,36; 19,41]	0,033
Частота моды, Гц.	0,27 [0,22; 0,28]	0,23 [0,17; 0,32]	0,25 [0,20; 0,33]	0,20 [0,17; 0,23]	0,20 [0,12; 0,30]	0,052
ДДЦ, сек.	3,77 [3,41; 4,77]	4,10 [3,27; 3,85]	4,14 [3,52; 5,07]	4,31 [3,77; 4,99]	4,41 [3,62; 5,53]	0,053
Rio	0,67 [0,61; 0,82]	0,71 [0,54; 1,01]	0,72 [0,58; 0,92]	0,60 [0,47; 0,88]	0,79 [0,59; 1,02]	0,013
NNbc	4,62 [3,90; 5,93]	5,82 [5,00; 7,27]	5,33 [4,40; 6,89]	6,08 [5,33; 7,33]	5,54 [4,50; 7,00]	<0,001
АСВ ФПГ	170,58 [121,89; 325,27]	147,37 [113,75; 212,98]	220,00 [151,81; 354,95]	137,36 [116,31; 198,63]	177,95 [115,32; 349,94]	<0,001
ЭМГ инт., мкв.	11,09 [7,82; 16,86]	12,95 [9,57; 18,77]	12,57 [8,49; 15,99]	11,97 [9,06; 15,60]	13,20 [8,19; 18,20]	0,383
КПр, мкС.	5,45 [3,99; 9,16]	7,55 [5,16; 13,32]	8,05 [5,34; 13,29]	8,91 [6,80; 14,18]	8,94 [6,45; 14,11]	<0,001
Темп., F	84,47 [76,01; 92,51]	85,84 [75,63; 91,79]	86,38 [75,48; 92,47]	86,44 [75,50; 92,57]	86,05 [75,18; 91,75]	<0,001

Примечания: интервалы R-R – длительность интервала R-R; ЧСС – частота сердечных сокращений; ДАС – дыхательная аритмия сердца; ВРПВ – время прохождения пульсовой волны; LF/HF – соотношение медленных и высокочастотных волн сердечного ритма; ИН – индекс напряжения Баевского; ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции; ВРПВ – время прохождения пульсовой волны. ЧДД – частота дыхательных движений; Част. моды ЧДД – частота моды дыхания; ДДЦ – длительность дыхательного цикла; Rio – отношение длительности вдоха к длительности выдоха; NNbc – число R-R-интервалов на одном дыхательном цикле; АСВ ФП – амплитуда систолической волны при фотоплетизмографии; ЭМГ инт. – интегральная электромиография; КПр – кожная проводимость; Темп. – температура, * сравнение множественных зависимых групп – всех сессий.

ТАБЛИЦА 4

РЕЗУЛЬТАТЫ БИНАРНОЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ (ENTER METHOD): АССОЦИАЦИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С НАЛИЧИЕМ ТИПА ЛИЧНОСТИ Д

TABLE 4

RESULTS OF BINARY LOGISTIC REGRESSION (ENTER METHOD): ASSOCIATION OF PHYSIOLOGICAL PARAMETERS WITH THE PRESENCE OF TYPE D PERSONALITY

	B	S.E.	Wald	df	*p*	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
							Lower	Upper
Возраст	-0,092	0,036	6,617	1	0,010	0,912	0,850	0,978
Интервалы R-R (Струп-тест)	0,041	0,031	1,778	1	0,182	1,042	0,981	1,107
ИН (тест с устным счетом)	-0,025	0,011	5,244	1	0,022	0,975	0,955	0,996
ДАС (тест с устным счетом)	-0,012	0,007	2,492	1	0,114	0,988	0,974	1,003
Интегральная ЭМГ (Струп-тест)	0,009	0,006	2,163	1	0,141	1,009	0,997	1,021
ПАПР (тест с устным счетом)	0,085	0,036	5,701	1	0,017	1,089	1,015	1,167

Примечания: ИН – индекс напряжения Баевского; ДАС – дыхательная аритмия сердца; ЭМГ–электромиография; ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции.

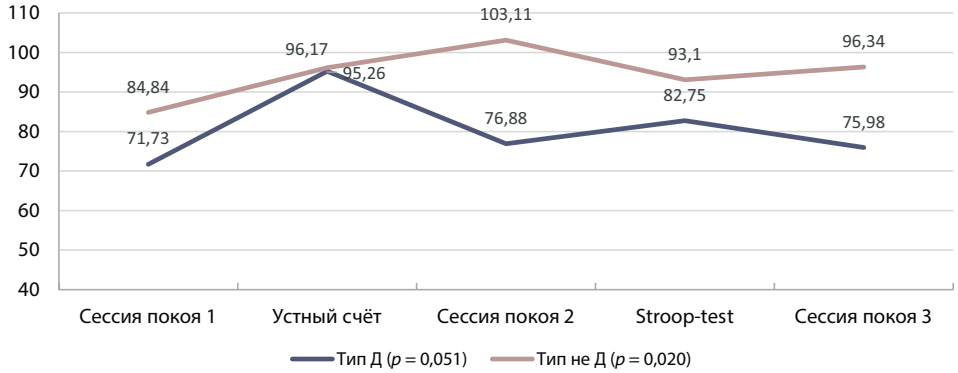


РИС. 1.
Сравнительная динамика дыхательной аритмии сердца по сессиям (мс)

FIG. 1.
Comparative dynamics of respiratory cardiac arrhythmia by sessions (ms)

Для выявления психофизиологических параметров при стресс-тестах, ассоциированных с типом личности Д, мы использовали бинарную логистическую регрессию. Результаты этого анализа представлены в таблице 4. Модель включала все изученные показатели в стрессовых сессиях (с устным счетом и при Stroop-test), а также возраст и пол. Значимая ассоциация с типом личности Д наблюдалась только для следующих показателей: возраст (B = -0,092, p = 0,010), индекс напряжения Баевского (B = -0,025, p = 0,022) и показатель адекватности процессов регуляции (B = 0,082, p = 0,017) при тесте с устным счетом. Эта модель объяснила 40,7 % (Nagelkerke R^2) дисперсии для типа Д и правильно классифицировала 73,9 % случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

До сих пор не проводилось комплексных исследований реакции физиологических параметров организма в ответ на стресс у лиц с типом личности Д. В настоящем исследовании при оценке динамики психофизиологических параметров в различных ситуациях (покой, тест с устным арифметическим счетом, Stroop-test) выявлены различия у обследованных лиц в зависимости от наличия или отсутствия типа личности Д. У лиц с типом личности Д была менее выраженная динамика дыхательной аритмии сердца и времени распространения пульсовой волны. В то же время существенная динамика в ходе тестов при типе личности Д отмечалась для частоты моды дыхания, длительности дыхательного цикла и данных интегральной ЭМГ с фронтальных мышц. При рассмотрении отдельных показателей отмечена ассоциация типа Д с расчетными индексами (индекс напряжения Баевского и показатель адекватности процессов регуляции).

Исследования по влиянию стресса на лиц с типом личности Д до сих пор были сосредоточены на стресс-реактивности гемодинамических параметров. Это объяснялось убеждением исследователей в том, что повышенная стресс-реактивность гемодинамики (прежде всего ЧСС и АД) обуславливает развитие в дальнейшем сердечно-сосудистых заболеваний (например, артериальной гипертензии). Так называемая теория стресс-реактивности постулировала, что именно такая реакция гемодинамических параметров является одним из механизмов неблагоприятного влияния психоэмоционального стресса на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, для лиц с типом личности Д такие повышенные реакции гемодинамики

на стресс выявляли редко [18]. Наоборот, неадекватные реакции на стресс при типе личности Д проявлялись сглаженным ответом гемодинамики [13, 19]. Причиной такой направленности неадекватных реакций на стресс гемодинамики являются личностные особенности, характерные для лиц с типом личности Д. Считается, что тесты в лабораторных условиях при индивидуальном обследовании не вызывают у лиц с типом личности Д достаточной мотивации к их тщательному выполнению, что и сопровождается более слабым гемодинамическим ответом. Если удается моделировать в лабораторных условиях ситуации наименее комфортные для лиц с типом личности Д (например, публичные выступления), то в таких случаях у них наблюдается повышенная гемодинамическая стрессовая реактивность [10]. В настоящем исследовании мы не изучали реакцию артериального давления на лабораторные стрессоры, а реакция частоты сердечных сокращений у лиц с наличием/отсутствием типа личности Д была сопоставимой, что вполне ожидаемо с учетом вышеприведенных данных.

Тем не менее, реакции организма на стресс не ограничиваются гемодинамическими параметрами. У лиц с типом личности Д наблюдается повышенный нейрогормональный ответ на стресс. Так, было показано, что тип личности Д был связан с длительной дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у лиц, переживших острые сердечные события. У пациентов с острым коронарным событием суточная секреция кортизола была выше при типе личности Д, чем у пациентов без нее [8]. Также при типе личности Д эндотелиальная дисфункция выявляется у пациентов с ишемической болезнью сердца [7]. Следует отметить, что эти данные получены не в ходе проведения тестов с психоэмоциональной нагрузкой, а на фоне стрессорных событий повседневной жизни. Только в единичных исследованиях в условиях лабораторного психоэмоционального стресс-теста отмечается более выраженное снижение вазодилататорного ответа при типе личности Д в тесте с реактивной гиперемией [20]. У лиц с высоким уровнем психологического дистресса (то есть, при типе Д) отмечено замедленное восстановление после стресса публичных выступлений из-за сохраняющейся симпатической активности и сниженной кардиовагальной модуляции из-за снижения барорефлекторной чувствительности [9]. Соответственно, предполагается, что дизавтономия является потенциальным фактором, связывающим высокий уровень

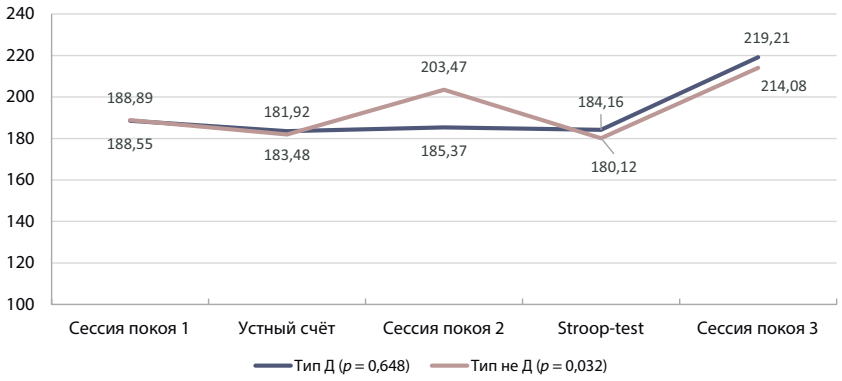


РИС. 2.
Сравнительная динамика времени распространения пульсовой волны по сессиям (мс)

FIG. 2.
Comparative dynamics of pulse wave propagation time by sessions (ms)

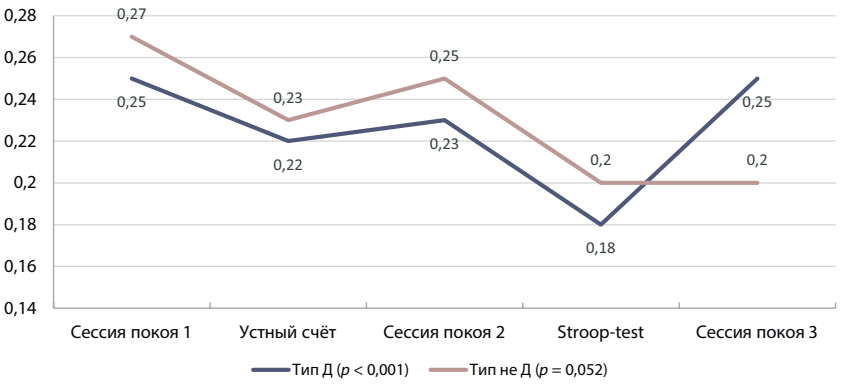


РИС. 3.
Сравнительная динамика частоты моды дыхания по сессиям (Гц)

FIG. 3.
Comparative dynamics of the frequency of the breathing mode by sessions (Hz)

дистресса и развитие сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящем исследовании нам не удалось выявить таких закономерностей, по-видимому, из-за недостаточной «стрессогенности» использованных нами тестов с психоэмоциональной нагрузкой.

Стресс-реактивность других психофизиологических показателей у лиц с типом личности Д практически не изучена. К настоящему времени эти параметры исследовались в других клинических ситуациях и когортах обследованных. Например, предложена оценка проводимости кожи во время выполнения экспериментального протокола, включающего пять состояний (базовый уровень, задачу на умственный стресс, восстановление после задачи на умственный стресс, задачу на релаксацию и восстановление после задачи на релаксацию). В исследовании Kim AY и соавт. [21] было показано, что характеристики кожной проводимости, измеренные во время возбуждения и восстановления, отличались у больных с депрессией и у здоровых лиц контрольной группы. Авторы предположили, что такие тесты с оценкой кожной проводимости могут быть своеобразными биомаркерами объективизации депрессивных расстройств [21]. Измерения электродермальной активности (проводимости кожи) наряду с оценкой вариабельности сердечного ритма (ВСР) используются для индексации симпатической и парасимпатической активности во время задач, связанных с восприятием устной речи и повторением услышанного. Значительное увеличение уровня проводимости кожи (отражающее возбуждение симпатической нервной системы) и уменьшение HF-HRV (отражающее отстранение парасимпатической нервной системы) наблюдалось при увеличении скорости речи, что указывает на чувствительность обоих показателей к возросшей потребности в выполнении задач. Авторы отмечают, что изменения психофизиологической реактивности при возросшей потребности в выполнении данных задач могут отражать различия в усилии при прослушивании. Однако следует учитывать и другие факторы, связанные с личностью, мотивацией и уровнем ощущаемого стресса, которые еще предстоит изучить [22]. В работе Thurner C и соавт [23] были изучены вариабельность сердечного ритма (ВСР), проводимость кожи (ПК), температура кожи (ТК) и частота дыхания (ЧД) во время воздействия экспериментального социального стресса у больных с психосоматическими расстройствами. На фоне стресса отмечено возрастание проводимости кожи и частоты дыхания, а также субъективных ощущений стресса,

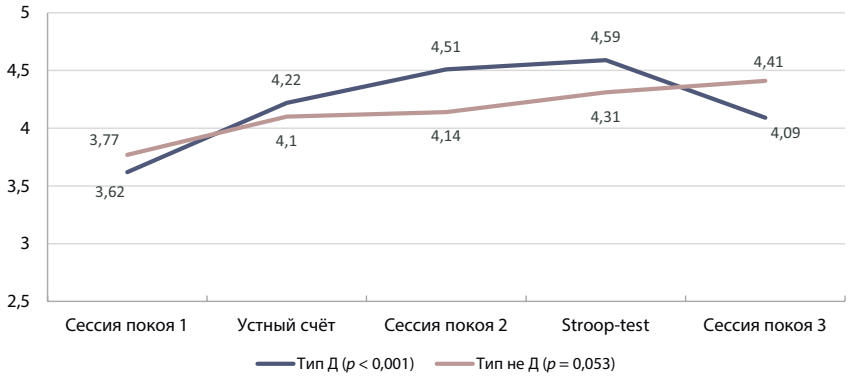


РИС. 4.
Сравнительная динамика длительности дыхательного цикла по сессиям (сек)

FIG. 4.
Comparative dynamics of the duration of the respiratory cycle by sessions (sec)

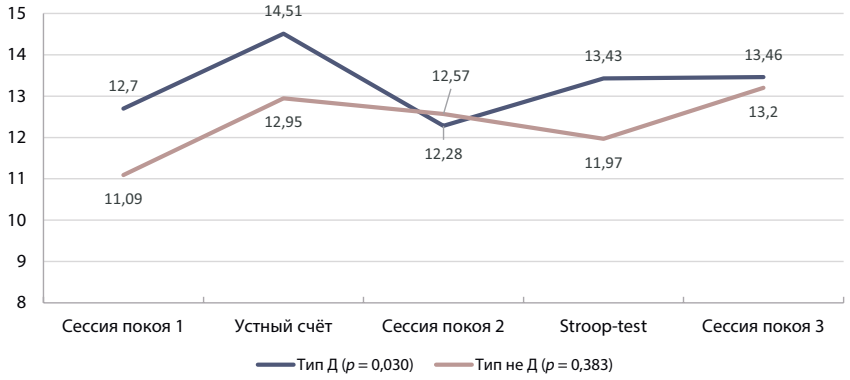


РИС. 5.
Сравнительная динамика данных интегральной ЭМГ с фронтальных мышц по сессиям (мкВ)

FIG. 5.
Comparative dynamics of the duration of the integrated EMG data from frontal muscles by sessions (mcV)

что подтверждало стимуляцию симпатической нервной системы [23]. В нашем исследовании мы использовали даже более обширную батарею психофизиологических параметров, что позволило более тщательно оценить стресс-реактивность обследованных.

В качестве метода объективизации психического стресса предлагалось также использовать поверхностную электромиографию [24]; и при этом было показано, что ЭМГ с верхней части трапециевидной мышцы лучше отражала реакцию на стресс по сравнению с ЭМГ с лицевых мышц. Считается, что улучшение объективизации стресса может в дальнейшем помочь в профилактике возможных стресс-ассоциированных физических расстройств [25]. Также при изучении влияния стресса на сигнал ЭМГ с различных мышц – продемонстрирована высокая эффективность этого метода для фиксации признаков стресса [26]. Регистрация поверхностной ЭМГ позволила изучить влияние различных техник дыхания на мышечное напряжение как в покое, так и в стрессовых условиях у мужчин [27].

Поскольку различные психофизиологические параметры могут по-разному реагировать на стрессорные воздействия (как показано в настоящем исследовании), то выглядит целесообразным проводить оценку сразу нескольких физиологических показателей во время стресса с вычислением нового индекса на основе кластерного анализа. Использование такого индекса позволяет отслеживать устойчивость индивида к стрессу, а такая информация позволит снизить у него стресс-реактивность в повседневной жизни, и, в конечном счете, способствовать профилактике стресс-индуцированных заболеваний [14]. Дальнейшее использование данного индекса стрессоустойчивости при оценке многокомпонентной программы показало ее положительное влияние на управление психофизиологическими реакциями при академическом стрессе [15]. Вполне возможно, что подобный мультикомпонентный подход оценки стресс-реактивности может оказаться полезным как при разработке дальнейших программ для оценки стресс-реактивности, так и для повышения стрессоустойчивости у лиц с типом личности Д.

Каково значение настоящей работы для дальнейших исследований в этой области? Недавно было показано, что у лиц со стабильной ишемической болезнью сердца имеет место сниженная сердечно-сосудистая реактивность на ментальный стресс, что было связано с неблагоприятными исходами [28]. Тип личности Д также связан с неадекватными реакциями на ментальный стресс и негативным влиянием как на качество жизни, так и на прогноз пациентов. Поэтому актуальным является поиск оптимальных методов коррекции как типа личности Д, так и неблагоприятных реакций на стресс у таких лиц [29, 30]. Одним из таких возможных методов является использование устройств биологической обратной связи для повышения стрессоустойчивости у лиц с типом личности Д. Устройства, используемые для обучения биологической обратной связи, позволяют проводить такое обучение по различным модальностям (физиологическим параметрам). Например, ранее было показано, что БОС-тренинг на основе ЭМГ эффективен в реабилитации психосоматических больных [31]. Вполне возможно, что наиболее подходящими для БОС-тренинга окажутся параметры с наиболее выраженной реакцией на стресс, а для лиц с типом Д – параметры с наиболее выраженными отличиями в реакции по сравнению с лицами, не относящихся к типу Д. Данные настоящего исследования позволяют предложить такие варианты БОС-тренинга. Однако для подтверждения таких предположений необходимы дополнительные исследования, оценивающие реакцию психофизиологических параметров на различные варианты БОС-тренинга.

При анализе результатов данного исследования необходимо учитывать его ограничения. Во-первых, число обследованных участников было относительно небольшим, что может повлиять на статистическую значимость полученных результатов. Во-вторых, мы обследовали практически здоровых лиц, поэтому эти данные следует с осторожностью экстраполировать на лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В-третьих, изучаемая когорта лиц (студенты-медики и сотрудники медицинского учреждения) различалась по уровню образования и медицинской осведомленности, поэтому наши данные также следует с осторожностью использовать для общей популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В изученной нами когорте отмечена высокая встречаемость типа личности Д (51,3 %). При исследовании реакции психофизиологических параметров наиболее выраженная реакция на стресс-тесты с умственной нагрузкой была отмечена для вариабельности сердечного ритма и параметров дыхательной системы. У лиц с типом личности Д была менее выраженная динамика дыхательной аритмии сердца и времени распространения пульсовой волны, чем у лиц, не относящихся к типу Д ($p = 0{,}020$ и $p = 0{,}032$, соответственно). В то же время существенная динамика в ходе тестов при типе личности Д отмечалась для частоты моды дыхания ($p < 0{,}001$), длительности дыхательного цикла ($p < 0{,}001$) и данных интегральной ЭМГ с фронтальных мышц ($p = 0{,}030$). При рассмотрении отдельных показателей отмечена ассоциация типа Д с расчетными индексами: индекс напряжения Баевского ($p = 0{,}022$) и показатель адекватности процессов регуляции ($p = 0{,}017$). Возможность использования вышеперечисленных психофизиологических параметров в программах биологической обратной связи для лиц с типом личности Д требует дальнейшего изучения.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе

изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири». Тема № 0419-2022-0002, № гос. регистрации 122012000364-5 от 20.01.2022.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белялов Ф.И., Сумин А.Н., Гарганеева Н.П., Ларева Н.В., Петрова М.М., Петрунько О.В., и др. Психические расстройства и сердечно-сосудистые болезни: клинические рекомендации Байкальской и Сибирской психосоматических ассоциаций. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2024; 13(S3): 222-253. [Belyalov FI, Sumin AN, Garganeeva NP, Lareva NV, Petrova MM, Petrunko OV, et al. Mental disorders and cardiovascular diseases: guidelines of the Baikal psychosomatic association and the Siberian psychosomatic association. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(3S): 222-253. (In Russ.)]. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-222-253

2. Сумин А.Н., Щеглова А.В., Аньчкова М.И., Федорова Д.Н., Шабалина К.А. Клинико-психологические корреляции при типе личности Д у больных хроническим коронарным синдромом. *Acta biomedica scientifica.* 2023; 8(4): 126-135. [Sumin AN, Shcheglova AV, Anichkova MI, Fedorova DN, Shabalina KA. Clinical and psychological correlations with type D personality in patients with chronic coronary syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 126-135. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.14

3. Denollet J. DS14: Standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom. Med.* 2005; 67: 89-97. doi: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49

4. Сумин А.Н., Щеглова А.В. Концепция типа личности Д — это компонент в формировании персонифицированного подхода или прогностический фактор при лечении сердечно-сосудистых заболеваний? *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(9): 3996. [Sumin AN, Shcheglova AV. Is the concept of type D personality a component of personalized medicine or a prognostic factor in the treatment of cardiovascular diseases? R*ussian Journal of Cardiology*. 2020; 25(9): 3996. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3996

5. Lodder P, Wicherts JM, Antens M, Albus C, Bessonov IS, Condén E, et al. Type D Personality as a Risk Factor for Adverse Outcome in Patients with Cardiovascular Disease: An Individual Patient-Data Meta-analysis. *Psychosom Med.* 2023; 85(2): 188-202. doi: 10.1097/PSY.0000000000001164

6. Buczkowska M, Górski M, Domagalska J, Buczkowski K, Nowak P. Type D Personality and Health Behaviors in People Living with Obesity. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(22): 14650. doi: 10.3390/ijerph192214650

7. Denollet J, van Felius RA, Lodder P, Mommersteeg PM, Goovaerts I, Possemiers N, et al. Predictive value of Type D personality for impaired endothelial function in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2018; 259: 205-210. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.064

8. Molloy GJ, Perkins-Porras L, Strike PC, Steptoe A. Type-D personality and cortisol in survivors of acute coronary syndrome. *Psychosom Med.* 2008; 70(8): 863-8. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181842e0c

9. Koutnik AP, Sanchez-Gonzalez MA, May RW, Hughes RM, Fincham FD. Impact of psychological distress on cardiovagal reactivation after a speech task. *J Hum Hypertens.* 2014; 28(6): 399-401. doi: 10.1038/jhh.2013.127

10. Riordan AO, Howard S, Gallagher S. Social Context and Sex Moderate the Association Between Type D Personality and Cardiovascular Reactivity. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2019; 44(4): 321-330. doi: 10.1007/s10484-019-09447-x

11. O'Riordan A, Howard S, Brown E, Gallagher S. Type D personality and cardiovascular reactivity to acute stress: The mediating effects of social support and negative social relationships. *Psychophysiology.* 2020; 57(11): e13660. doi: 10.1111/psyp.13660

12. Kupper N, Denollet J, Widdershoven J, Kop WJ. Type D personality is associated with low cardiovascular reactivity to acute mental stress in heart failure patients. Int *J Psychophysiol.* 2013; 90(1): 44-9. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.01.011

13. O'Riordan A, Gallagher S, Howard S. Type D personality and cardiovascular reactivity to acute psychological stress: a systematic review and meta-analysis. *Health Psychol.* 2023; 42(9): 628-641. doi: 10.1037/hea0001328

14. Diaz-Ramos RE, Gomez-Cravioto DA, Trejo LA, López CF, Medina-Pérez MA. Towards a Resilience to Stress Index Based on Physiological Response: A Machine Learning Approach. *Sensors (Basel)*. 2021; 21(24): 8293. doi: 10.3390/s21248293

15. Figueroa C, Ayala A, Trejo LA, Ramos B, Briz CL, Noriega I, at al. Measuring the Effectiveness of a Multicomponent Program to Manage Academic Stress through a Resilience to Stress Index. *Sensors (Basel)*. 2023; 23(5): 2650. doi: 10.3390/s23052650

16. Pushkarev G, Denollet J, Kuznetsov V, Spek V, Yaroslavskaya E. Type D personality in Russian patients with cardiovascular disease: validity of the Russian DS14 (DS14-RU). *BMC Cardiovasc Disord.* 2019; 19(1): 78. doi: 10.1186/s12872-019-1056-9

17. Загорская Н.Н., Щеглова А.В., Сумин А.Н., Прокашко И.Ю. Психофизиологическая стресс-реактивность организма в ответ на тест с когнитивной нагрузкой у молодых здоровых лиц: гендерные различия. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2024;13(4S): 116-125. [Zagorskaya NN, Shcheglova AV, Sumin AN, Prokashko IY. Psychophysiological stress reactivity of the body in response to a cognitive load test in young healthy individuals: gender differences. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(4S): 116-125. (In Russ.)]. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-116-125

18. Williams L, O'Carroll RE, O'Connor RC. Type D personality and cardiac output in response to stress. *Psychol Health.* 2009; 24(5): 489-500. doi: 10.1080/08870440701885616

19. Kelly-Hughes DH, Wetherell MA, Smith MA. Type D personality and cardiovascular reactivity to an ecologically valid multitasking stressor. *Psychol Health.* 2014; 29(10): 1156-75. doi: 10.1080/08870446.2014.915970

20. Сумин А.Н., Сумина Л.Ю., Красилова Т.А., Барбараш Н.А. Стресс-реактивность эндотелиальной функции у больных артериальной гипертензией с типом личности Д. *Артериальная гипертензия* 2011; 17(5): 467-473. [Sumin AN, Sumina LY, Krasilova TA, Barbarash NA. Endothelial stress response in hypertensive patients with type D personality. *Arterial'naya gipertenziya* 2011; 17(5): 467-473. (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2011-17-5-467-473

21. Kim AY, Jang EH, Choi KW, Jeon HJ, Byun S, Sim JY, et al. Skin conductance responses in Major Depressive Disorder (MDD) under mental arithmetic stress. *PLoS One.* 2019; 14(4): e0213140. doi: 10.1371/journal.pone.0213140

22. Mackersie CL, Calderon-Moultrie N. Autonomic Nervous System Reactivity during Speech Repetition Tasks: Heart Rate Variability and Skin Conductance. *Ear Hear.* 2016; 37(Suppl 1): 118S-25S. doi: 10.1097/AUD.0000000000000305

23. Thurner C, Horing B, Zipfel S, Stengel A, Mazurak N. Autonomic changes as reaction to experimental social stress in an inpatient psychosomatic cohort. *Front Psychiatry.* 2022; 13: 817778. doi: 10.3389/fpsyt.2022.817778

24. Kroll SL, Mayo LM, Asratian A, Yngve A, Perini I, Heilig M. Negative self-evaluation induced by acute stress indexed using facial EMG. *Psychoneuroendocrinology.* 2021; 133: 105402. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105402

25. Fatima M, Gulzar K, Khan KR, Amjad F, Shafique M. Trapezius or facial muscles: Which one is more suitable for the measurement of stress using sEMG signals? *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2020; 2020: 670-673. doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9176707

26. Pourmohammadi S, Maleki A. Stress detection using ECG and EMG signals: A comprehensive study. *Comput Methods Programs Biomed.* 2020; 193: 105482. doi: 10.1016/j.cmpb.2020.105482

27. Liang WM, Xiao J, Ren FF, Chen ZS, Li CR, Bai ZM, et al. Acute effect of breathing exercises on muscle tension and executive function under psychological stress. *Front Psychol.* 2023; 14: 1155134. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1155134

28. Moazzami K, Cheung B, Sullivan S, Shah A, Almuwaqqat Z, Alkhoder A, et al. Hemodynamic Reactivity to Mental Stress in Patients With Coronary Artery Disease. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(10): e2338060. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.38060

29. Cao X, Wong EM, Chow Choi K, Cheng L, Ying Chair S. Interventions for Cardiovascular Patients with Type D Personality: A Systematic Review. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2016; 13(4): 314-23. doi: 10.1111/wvn.12153

30. Lee SJ, Koh S, Kim BO, Kim B, Kim C. Effect of Type D Personality on Short-Term Cardiac Rehabilitation in Patients With Coronary Artery Disease. *Ann Rehabil Med.* 2018; 42(5): 748-757. doi: 10.5535/arm.2018.42.5.748

31. Sadora J, Vilsmark E, Bashara A, Burton D, Paschali M, Pester B, et al. Electromyography-biofeedback for chronic low back pain: A qualitative cohort study. *Complement Ther Med.* 2023; 73: 102922. doi: 10.1016/j.ctim.2023.102922

Сведения об авторах

Сумин Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН; e-mail: an_sumin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0963-4793

Загорская Наталья Николаевна – младший научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН; e-mail: n_zagorskaya@mail.ru, https://orcid.org/0009-0004-3218-3590

Щеглова Анна Викторовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН; e-mail: nura.karpovitch@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4108-164X

Прокашко Ингрид Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: proing59@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6717-6818

Information about the authors

Aleksey N. Sumin – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; e-mail: an_sumin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0963-4793

Natalia N. Zagorskaya – junior researcher of the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of clinical cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease; e-mail: n_zagorskaya@mail.ru, https://orcid.org/0009-0004-3218-3590

Anna V. Shcheglova – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer of the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; e-mail: nura.karpovitch@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4108-164X

Ingrid Y. Prokashko – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Kemerovo State Medical University, e-mail: proing59@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6717-6818

ТРАВМАТОЛОГИЯ
TRAUMATOLOGY

ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ЛОЖНОГО СУСТАВА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Хорак К.И.[1],
Коган П.Г.[1],
Парфеев Д.Г.[1],
Рустамов Р.Ш.у.[2],
Кроляк Д.И.[1],
Морозов А.М.[3],
Пискарева М.Е.[4]

[1] ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России (195427, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8, Россия)
[2] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Россия)
[3] ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (170100, Тверская Область, г. Тверь, ул. Советская, 4, Россия)
[4] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Морозов Артем Михайлович,
e-mail: ammorozovv@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Ложные суставы встречаются относительно редко, но в то же время представляют собой одно из наиболее серьезных осложнений в травматологии и ортопедической хирургии, при этом выделяют множество факторов, увеличивающих риск их образования.*
Цель. *Выделить факторы риска формирования ложных суставов плечевой кости, а также определить степень их значимости посредством ретроспективного сравнительного анализа собственного клинического материала и данных литературы.*
Материалы и методы. *Клиническую базу составили 176 пациентов с ложными суставами диафиза плечевой кости, которым на базе клиники в период с 2012 по 2022 год было проведено оперативное лечение псевдоартроза диафиза плечевой кости. Было изучено влияние характера перелома, методики остеосинтеза, варианта костной пластики, демографических характеристик и образа жизни на формирование развития ложного сустава.*
Результаты. *К ложному суставу чаще всего приводили типы переломов B2 и A2, особенно при наличии в анамнезе 1 или 2 предшествовавших операций их риск возрастает более чем до 20 %. Время сращения типа C3 в 100 % случаев занимало не менее 8 месяцев при лечении без использования костной аутопластики и не менее 6 месяцев при ее использовании. Курение и пожилой возраст удлинили процесс костного сращения в группе без аутопластики до 8 месяцев в 47,7 % и 56,3 % соответственно, в то время как в группе со свободной аутопластикой подобная тенденция наблюдалась у больных с ожирением: в 50 % случаев время сращения заняло 8 месяцев.*
Выводы. *Получены новые данные о степени влияния различных факторов на формирование ложного сустава плечевой кости. Анализ данной информации поможет спрогнозировать неблагоприятный анатомический и функциональный результат лечения и избежать его возникновения.*

Ключевые слова: *ложный сустав, псевдоартроз, плечевая кость, переломы, классификация переломов, несращение*

Статья поступила: 22.09.2025
Статья принята: 29.04.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Хорак К.И., Коган П.Г., Парфеев Д.Г., Рустамов Р.Ш.у., Кроляк Д.И., Морозов А.М., Пискарева М.Е. Факторы риска формирования ложного сустава плечевой кости (ретроспективное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 232-240. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.22

RISK FACTORS FOR THE FORMATION OF A HUMERUS FALSE JOINT (RETROSPECTIVE STUDY)

Horak K.I.[1],
Kogan P.G.[1],
Parfeev D.G.[1],
Rustamov R.Sh.u.[2],
Krolyak D.I.[1],
Morozov A.M.[3],
Piskareva M.E.[4]

[1] Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (Baikova str. 8, St. Petersburg 1954278, Russian Federation)
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Litovskaya str. 2, St. Petersburg 194100, Russian Federation)
[3] Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sovetskaya str.4, Tver 170100, Russian Federation)
[4] N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ostrovityanova str.1, Moscow 117997, Russian Federation)

Corresponding author:
Artem M. Morozov,
e-mail: ammorozovv@gmail.com

RESUME

Introduction. *False joints are relatively rare, but they also represent one of the most serious complications in trauma and orthopedic surgery, highlighting many factors that increase the risk of their formation.*
Aims. *To identify the risk factors of formation of false shoulder joints, as well as to determine the degree of their significance through a retrospective comparative analysis of own clinical material and literature data.*
Materials and methods. *The clinical base consisted of 176 patients with false shoulder diaphragm joints, who in the period from 2012 to 2022 were provided with operative treatment for pseudoarthrosis of the humerus. The influence of fracture nature, osteossynthesis techniques, bone plastic options, demographic characteristics and lifestyle on the formation of false joint development was studied.*
Results. *The false joint was most often attributed to types of fractures B2 and A2, especially if there is a history of 1 or 2 previous operations, their risk increases to more than 20 %. Type C3 copulation time in 100 % of cases was at least 8 months when treated without use of bone autoplastic and at least 6 months when used. Smoking and old age have lengthened the bone fusion process in a group without an autoplastic to 8 months at 47.7 % and 56.3 %, respectively, while in a group with a free autoplastic the same trend was observed in obese patients: in 50 % of cases the seeding time took 8 months.*
Conclusions. *New data on the degree of influence of various factors on the formation of false joint of the humerus were obtained. Analysis of this information will help to predict adverse anatomical and functional outcome of treatment and avoid its occurrence.*

Keywords: *false joint, pseudoarthrosis, humerus, fractures, fracture classification, failure*

Received: 22.09.2025
Accepted: 29.04.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Horak K.I., Kogan P.G., Parfeev D.G., Rustamov R.Sh.u., Krolyak D.I., Morozov A.M., Piskareva M.E. Risk factors for the formation of a humerus false joint (retrospective study). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 232-240. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.22

ОБОСНОВАНИЕ

Частота встречаемости переломов диафиза плечевой кости составляет порядка 13–14 случаев на 100 000 человек [1]. Механизм восстановления кости может быть прямым или непрямым путем через образование костной мозоли, с помощью хирургического вмешательства или без него. При этом первичное и вторичное заживление кости происходят при разных типах переломов. Первичное заживление кости происходит при жесткой стабилизации, достигаемой путем межфрагментарной компрессии с обеспечением минимальной подвижности перелома (зона контакта < 0,15 мм), вследствие чего костная мозоль не образуется. При вторичном заживлении кости, достигаемом при относительной стабильности отломков, мозоль образуется из-за больших межфрагментарных движений (зона контакта 0,2–1 мм). При нарушении метаболических процессов в травмированной кости возможно нарушение ее регенерации, что необходимо учитывать в процессе лечения [2, 3].

Псевдоартрозом, или ложным суставом, диафиза трубчатых костей принято считать перелом, с момента возникновения которого прошло не менее 9 месяцев; имеется безболезненная аномальная подвижность в месте перелома и отсутствие рентгенологической динамики консолидации за последние 3 месяца [4-6]. Ложные суставы встречаются относительно редко, но в то же время представляют собой одно из наиболее серьезных осложнений в оперативной ортопедии. Однако, несмотря на постоянное совершенствование методик лечения, такое осложнение, как формирование псевдоартроза в зоне перелома, наблюдается в 2–10 % после консервативного и до 30 % после оперативного лечения. Меньшая частота ложного сустава при консервативном лечении связана с тем, что неоперативное лечение применяется при закрытых, простых, стабильных переломах с низкой энергией травмы, в то время как оперативное лечение показано при открытых, нестабильных, высокоэнергетических и сложных переломах. Хирургическое вмешательство в зоне перелома нарушает местное кровообращение, что также оказывает неблагоприятное влияние на консолидацию перелома [7-10].

При длительном существовании ложного сустава развивается локальный остеопороз, который приводит к расшатыванию и миграции металлоконструкции, развития ее нестабильности, в результате чего формируется патологическая подвижность на уровне перелома. Затем появляется дискомфорт и ограничение функции конечности, что неблагоприятно сказывается не только на трудоспособности, но и на качестве повседневной жизни [11].

Существуют различные факторы риска формирования ложного сустава диафиза плечевой кости. Dailey H.L. et al., в качестве факторов, способствующих образованию ложных суставов, выделяли поперечный и короткий косой характер перелома, курение, открытые переломы, а также ожирение и алкоголизм [12]. В то же время, в исследовании Moghaddam A. et al. отмечено, что консолидация достоверно не коррелировала с возрастом, полом, типом и характером первичного перелома [13].

Таким образом, в настоящее время не существует единого мнения касательно степени влияния факторов риска несращения и формирования ложного сустава плечевой кости. Понимание факторов риска положительно скажется на профилактических мерах против развития данного осложнения, что крайне важно для нивелирования рисков несращения и обеспечения более высоких функциональных результатов лечения. Так, например, представление о более опасных, с точки зрения развития дальнейших осложнений, типах переломов поможет усовершенствовать протокол послеоперационной реабилитации или костной пластики, а особенностей образа жизни и коморбидности – для более точного подбора медикаментозной терапии (препараты кальция, бисфосфонатов, витамина D, антагонистов паратгормона и т.д.) [14].

ЦЕЛЬ

Выделить факторы риска формирования ложных суставов плечевой кости, изучить влияние типа первичного перелома, методики остеосинтеза, а также демографических характеристик и образа жизни на формирование ложного сустава плечевой кости на основании данных отечественной и зарубежной литературы, а также посредством ретроспективного сравнительного анализа клинического материала.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническую базу составили 192 пациента с ложными суставами диафиза плечевой кости, которым на базе клиники в период с 2012 по 2022 год было проведено оперативное лечение псевдоартроза диафиза плечевой кости с использованием свободной костной аутопластики или без нее. Проанализирована их медицинская документация, рентгенограммы и данные дополнительных методов обследования.

Из исследования исключались пациенты с наличием острого инфекционного процесса, с наличием замедленной консолидации перелома диафиза плечевой кости на сроке менее 20 недель с момента получения травмы или первичной операции с наличием психических нарушений, не позволяющих осуществлять адекватный контакт, пациенты с ложными суставами диафиза плечевой кости, получающие или получавшие ранее химио- и/или лучевую терапию по поводу онкологической патологии, пациенты с наличием дефекта костной ткани более 6 см. Из общего массива пациентов было выявлено 5 случаев несращения диафиза плечевой кости в группе без использования костной аутопластики. Следующие подсчеты проводились у пациентов, у которых было достигнуто сращение независимо от его

срока, поэтому данные пациенты были исключены из исследования. Также было выделено 11 человек в группе с использованием несвободной костной аутопластики. Ввиду того, что в группе не набралось достаточное количество пациентов, данная группа была также исключена из исследования. Таким образом, в исследование были включены 2 группы пациентов: без использования костной аутопластики (1 группа) и с использованием свободной аутопластики из крыла подвздошной кости (2 группа).

В конечную выборку вошло 176 пациентов старше 18 лет с клинико-рентгенологическими признаками несращения или псевдоартроза диафиза плечевой кости в срок более 20 недель с момента получения травмы или первичной операции остеосинтеза. Полученные клинические результаты были проанализированы с использованием программной системы STATISTICA, были рассчитаны традиционные статистические показатели. Для определения качественных параметров в соответствующих группах вычислены абсолютные значения и процентные доли.

Женщин было 87 (49,4 %), а мужчин – 89 (50,6 %) человек. Средний возраст мужчин составил 45,3 ± 14,3 (Me – 47,5) от 21 до 71 года. Пациенты женского пола, оказались старше, их средний возраст составил 55,3 ± 13,1 (Me – 53) от 29 до 87 лет. Количество женщин до 60 лет составило 67 (38 %), а старше 60 лет – 20 человек (11,4 %). Мужчин до 60 лет выявлено 69 (39,2 %) и старше 60 лет – 20 (11,4 %) человек. Подобную разницу в возрасте можно объяснить отличиями в механизме травм. Мужчины чаще получают высокоэнергетические травмы, что свойственно для более молодой возрастной группы, в то время как для женщин в большей степени характерны низкоэнергетические травмы, связанные с изменением гормонального фона в постменопаузу и развитием остеопороза. Таким образом, можно связать формирование ложных суставов у мужчин с тяжестью полученных травм, а у женщин – с повышенной хрупкостью и сниженной регенеративной активностью.

Оценка результатов лечения проводилась на контрольных явках для клинико-рентгенологического контроля на сроках 4, 6, 8 и 12 месяцев с учетом следующих признаков: сопоставление костных отломков и наличие признаков их сращения на рентгенограмме (рентгенологические критерии консолидации определялись по архивным данным в сроки 1 год и более после травмы или проведенной операции), а также функциональные возможности травмированной конечности за счет унифицированной анкеты, основанной на комбинации международных балльных шкал Constant-Murley и DASH.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно классификации Ассоциации Остеосинтеза (AO/OTA) [15], были выявлены следующие типы первичных диафизарных переломов:

- A1 – спиралевидный в 10,2 % случаев (*n* = 18);
- A2 – косой в 23,3 % случаев (*n* = 41);
- A3 – поперечный в 12 % случаев (*n* = 21);
- B2 – клиновидный интактный в 22,2 % случаев (*n* = 39);
- B3 – клиновидный фрагментарный в 10,8 % случаев (*n* = 19);
- C2 – сегментарный интактный в 16,5 % случаев (*n* = 29);
- C3 – сегментарный фрагментарный в 5,1 % случаев (*n* = 9).

При различных локализациях ложного сустава встречались следующие типы исходных переломов. В верхней трети самым распространенным был косой перелом (тип A2) – 64,3 %. В средней трети наиболее распространенным являлся клиновидный интактный перелом (тип B2) – 35,2 %. В нижней трети чаще всего встречался сегментарный интактный перелом (тип C2) – 31,7 %. Клиновидный фрагментарный (тип B3) встречался в нижней и средней степени в равных количествах и так же являлся одним из наиболее опасных факторов при данных локализациях (табл. 1).

Статистически значимых различий по времени сращения не отмечается среди косых (тип A2), поперечных (тип A3), клиновидных фрагментарных (тип B3), клиновидных интактных (тип B2) и сегментарных интактных (тип C2). Их можно учитывать как самостоятельные факторы риска, значимость которых необходимо исследовать.

Спиралевидный (тип A1) перелом является прогностически благоприятным фактором, влияющим на скорость сращения, в то время как сегментарный фрагментарный (тип C3) тип, при отсутствии своевременного

ТАБЛИЦА 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ И ТИПУ СОГЛАСНО КЛАССИФИКАЦИИ AO/OTA, АБС. (%)

TABLE 1

DISTRIBUTION OF PRIMARY FRACTURES BY LOCALIZATION AND TYPE ACCORDING TO AO/OTA CLASSIFICATION, AB. (%)

	A1	A2	A3	B2	B3	C2	C3	Итого
Верхняя треть	5 (2,8%)	27 (15,3%)	8 (4,5%)	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	42 (23,9%)
Средняя треть	10 (5,7%)	10 (5,7%)	7 (4%)	25 (14,2%)	9 (5,1%)	8 (4,5%)	2 (1,1%)	71 (40,3%)
Нижняя треть	3 (1,7%)	4 (2,3%)	6 (3,4%)	13 (7,4%)	10 (5,7%)	20 (11,4%)	7 (4%)	63 (35,8%)
Итого	18 (10,2%)	41 (23,3%)	21 (11,9%)	39 (22,2%)	19 (10,8%)	29 (16,5%)	9 (5,1%)	176 (100%)

лечения, является прогностически неблагоприятным (табл. 2).

При оценке риска формирования ложного сустава установлено, что на возникновение каждого последующего ложного сустава могли повлиять преимущественно косые (тип А2) и клиновидные фрагментарные (тип В3) переломы. Отмечается тенденция к увеличению частоты встречаемости данных переломов с увеличением каждой последующей операции (табл. 3).

При сравнении семи типов исходных переломов в обеих группах не было получено статистической значимости при выявлении корреляционной связи с функциональным результатом по шкале Constant–Murley ($p > 0,05$).

При оценке абсолютных значений самые низкие показатели были в подгруппе сегментарных интактных (тип С2) и сегментарных фрагментарных (тип С3) переломах по обеим шкалам.

Такие факторы как курение и пожилой возраст увеличили время сращения ложных суставов в группе без аутопластики, в то время как в группе со свободной аутопластикой подобная тенденция наблюдалась у больных с ожирением: сроки консолидации у таких пациентов составили 4 месяца в 1,1 % ($n = 2$, $p < 0,05$), 6 месяцев в 4,5 % ($n = 8$, $p < 0,05$) и 8 месяцев в 5,7 % случаев ($n = 10$, $p < 0,05$). Также была определена корреляционная связь между курением и итоговым функциональным результатом в группе без аутопластики, а также в группе со свободной аутопластикой из крыла подвздошной кости. Время сращения у курящих пациентов составило 4 месяца в 9,1 % ($n = 16$, $p < 0,05$), 6 месяцев в 22,7 % ($n = 40$, $p < 0,05$) и 8 месяцев в 23,3 % случаев ($n = 41$, $p < 0,05$). Среди пожилых людей распределение идет следующим образом: 4 месяца у 4,5 % ($n = 8$, $p < 0,05$), 6 месяцев у 8 % ($n = 14$, $p < 0,05$) и 8 месяцев у 10,2 % ($n = 18$, $p < 0,05$).

Также был проведен сравнительный анализ видов формирующихся ложных суставов и времени сращения перелома в зависимости от половой принадлежности среди пациентов без проведения аутопластики и со свободной костной аутопластикой. В группе без проведения аутопластики не было выявлено статистической значимости среди лиц обоего пола между гипертрофическим и олиготрофическим видами ложного сустава на каждом сроке сращения. Однако имеется статистическая значимость к увеличению сроков сращения при атрофическом варианте у женщин. Время сращения составило 4 месяца у 1,1 %

ТАБЛИЦА 2

ВЛИЯНИЕ ТИПА ПЕРВИЧНОГО ПЕРЕЛОМА НА ВРЕМЯ СРАЩЕНИЯ ПСЕВДОАРТРОЗА В ГРУППАХ БЕЗ АУТОПЛАСТИКИ И СО СВОБОДНОЙ АУТОПЛАСТИКОЙ, АБС. (%)

TABLE 2

EFFECT OF PRIMARY FRACTURE TYPE ON PSEUDARTHROSIS HEALING TIME IN GROUPS WITHOUT AUTOPLASTY AND WITH FREE AUTOPLASTY, AB. (%)

	Группа без аутопластики			Группа со свободной аутопластикой			Итого
	4 месяца	6 месяцев	8 месяцев	4 месяца	6 месяцев	8 месяцев	
A1	10 (5,7%)*	2 (1,1%)	2 (1,1%)	4 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (10,2%)
A2	6 (3,4%)	8 (4,5%)	6 (3,4%)	8 (4,5%)	8 (4,5%)	5 (2,8%)	41 (23,3%)
A3	2 (1,1%)	2 (1,1%)	3 (1,7%)	4 (2,3%)	5 (2,8%)	5 (2,8%)	21 (11,9%)
B2	10 (5,7%)	4 (2,3%)	6 (3,4%)	8 (4,5%)	7 (4%)	4 (2,3%)	39 (22,2%)
B3	2 (1,1%)	4 (2,3%)	2 (1,1%)	4 (2,3%)	5 (2,8%)	2 (1,1%)	19 (10,8%)
C2	4 (2,3%)	4 (2,3%)	4 (2,3%)	4 (2,3%)	6 (3,4%)	7 (4%)	29 (16,5%)
C3	0 (0%)	0 (0%)	4 (2,3%)	0 (0%)	3 (1,7%)	2 (1,1%)	9 (5,1%)
Итого	34 (19,3%)	24 (13,6%)	27 (15,3%)	32 (18,2%)	34 (19,3%)	25 (14,2%)	176 (100%)

Примечание: * $p < 0,05$, выявлены достоверно значимые различия относительно 4 месяцев.

ТАБЛИЦА 3

ЧАСТОТА ЛОЖНЫХ СУСТАВОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ПЕРЕЛОМОВ И КОЛИЧЕСТВЕ ПРЕДШЕСТВОВАВШИХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ, АБС. (%)

TABLE 3

FREQUENCY OF FALSE JOINTS IN DIFFERENT TYPES OF FRACTURES AND NUMBER OF PREVIOUS SURGICAL INTERVENTIONS, AB. (%)

	A1	A2	A3	B2	B3	C2	C3	Итого
Одна операция	9 (5,8%)	21 (13,5%)	11 (7%)	18 (11,5%)	9 (5,8%)	12 (7,7%)	2 (1,3%)	82 (52,6%)
Две операции	3 (1,9%)	10 (6,4%)	5 (3,2%)	13 (8,3%)	4 (2,6%)	14 (9%)	5 (3,2%)	54 (34,6%)
Три и более операции	0 (0%)	6 (3,8%)	3 (1,9%)	3 (1,9%)	4 (2,6%)	3 (1,9%)	1 (0,6%)	20 (12,8%)
Итого	12 (7,7%)	37 (23,7%)	19 (12,2%)	34 (21,8%)	17 (10,9%)	29 (18,6%)	8 (5,1%)	156 (100%)

($n = 2$, $p < 0,05$), 6 месяцев у 1,1 % ($n = 2$, $p < 0,05$) и 8 месяцев у 5,1 % ($n = 9$, $p < 0,05$). Кроме того, при гипертрофическом виде ложного сустава у мужчин отмечалось уменьшение сроков сращения при данном виде ложного сустава: 4 месяца у 6,3 % ($n = 11$, $p < 0,05$), 6 месяцев у 2,3 % ($n = 4$, $p < 0,05$) и 8 месяцев у 1,1 % ($n = 2$, $p < 0,05$). В группе со свободной аутопластикой не было выявлено статистической значимости среди лиц обоего пола между различными видами ложного сустава на каждом сроке сращения. Наблюдалась обратная благоприятная тенденция к уменьшению длительности сращения у женщин с атрофическим видом ложного сустава.

Дополнительно было проведено сравнение видов формирующихся ложных суставов и времени сращения перелома в зависимости от возрастной группы. В группе без проведения аутопластики не определялось статистической значимости среди лиц моложе и старше 60 лет между гипертрофическим и олиготрофическим видами ложного сустава на каждом сроке сращения. Выявлено, что у лиц старше 60 лет имеется тенденция к увеличению сроков сращения при любом виде ложного сустава: срок консолидации составил 4 месяца у 1,1 % ($n = 2$, $p < 0,05$), 6 месяцев у 6,8 % ($n = 12$, $p < 0,05$) и 8 месяцев у 10,2 % ($n = 18$, $p < 0,05$). Имеется статистическая значимость при атрофическом виде ложного сустава у лиц старше 60 лет в группе без использования костной аутопластики: 4 месяца у 0,6 % ($n = 1$, $p < 0,05$), 6 месяцев у 1,1 % ($n = 2$, $p < 0,05$) и 8 месяцев у 4 % ($n = 7$, $p < 0,05$). Атрофический вариант у данных пациентов не предполагает положительных прогнозов к ускорению сроков сращения у лиц моложе 60 лет и составляет 8 месяцев у 5,7 % ($n = 10$, $p < 0,05$). В группе со свободной аутопластикой не было выявлено статистической значимости среди лиц моложе и старше 60 лет между различным видом ложного сустава на каждом сроке сращения. Прослеживается тенденция к уменьшению сроков сращения при атрофическом варианте среди обоих возрастных групп: 4 месяца у 8,5 % ($n = 15$, $p < 0,05$), 6 месяцев у 6,3 % ($n = 11$, $p < 0,05$) и 8 месяцев у 4,5 % ($n = 8$, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Возвращаясь к вопросу о значимости типа перелома в формировании ложных суставов, отдельно следует выделить спиралевидный перелом (тип А1), так как, по результатам литературных данных, подобная патология является наиболее благоприятной при оперативном лечении и демонстрирует хорошие показатели уже на 4 месяце после операции [16]. Отмечаются статистически значимые различия во всех временных интервалах ($p < 0,05$), из чего можно предположить, что данный фактор является прогностически значимым, вследствие чего можно учитывать спиралевидный перелом как отдельный фактор, который, вероятно, не будет иметь значительного влияния на увеличение скорости сращения.

Данные, полученные в отношении сегментарного фрагментарного перелома (тип С3) соответствуют данным литературы и характеризуют данную патологию, как наиболее неблагоприятную в аспекте скорости сращения за счет тяжести повреждения, обусловленной большим количеством фрагментов и отсутствием соединения между ними, что приводит к постоянному их смещению друг относительно друга и, как следствие, препятствует своевременной консолидации [17]. Поэтому методом выбора лечения подобного перелома является костная пластика.

Подтверждает полученные выводы и исследования Черняева С.Н. и соавт., где отмечается роль таких факторов, как оскольчатый или сегментарный характер перелома, местные нарушения кровоснабжения костных фрагментов, некачественно проведенный остеосинтез, интерпозиция мягких тканей и др. Также авторы говорят о зависимости успеха лечения от таких параметров, как размер костного дефекта, методика остеосинтеза, количество предшествовавших операций и времени, прошедшего с момента травмы. Несмотря на то, что в статьях идет речь о травмах предплечья, данные сегменты биомеханически сходны по высокой ротационной нагрузке, что может быть причиной несращений и, как следствие, потребовать особого подхода при формировании реабилитационного протокола [18, 19].

Касательно значимости возрастного фактора, результаты, похожие на полученные в ходе настоящего исследования, в своем исследовании описали Kotsifaki A. et al.: они отметили возрастное снижение количества остеопрогениторных клеток в надкостнице, стимулирующих костную регенерацию, причем у женщин данное изменение было особенно выраженным [20]. Saul D. et al. также отмечали возрастное снижение количества клеток-предшественников остеопрогениторных клеток в аспиратах костного мозга у женщин, в то время как подобные изменения у мужчин не определялись. Кроме того, у пациентов с нарушением репарации костной ткани были выявлены более низкие уровни концентрации данных клеток в гребнях подвздошных костей, по сравнению с контрольной группой, при этом подобное снижение начинается уже на втором десятке жизни, что также может говорить о меньшей эффективности использования свободной костной аутопластики [3].

Согласно данным литературы, основными факторами риска возникновения ложных суставов считаются: операционная техника и применяемая конструкция, пожилой возраст, курение, плохое качество оказываемой медицинской помощи, а также длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При изучении причин формирования ложного сустава диафиза плечевой кости Jensen S.S. et al., выявили, что несращение после проведения хирургического лечения перелома диафиза плечевой кости связано с пожилым возрастом, ожирением и курением в анамнезе в равной степени [21], что совпало с результатами, полученными в ходе нашего исследования.

Однако в публикации Miska M. et al., возраст больных с успешным сращением ложного сустава диафиза плечевой кости был значительно меньше (в среднем 46,6 лет), нежели у больных с сохраняющимся несращением (в среднем 62,4 года), при этом такие факторы как курение не оказали существенного влияния на консолидацию [22]. В проанализированных публикациях между авторами имеются разногласия о влиянии локализации переломов плечевой кости на формирование ложных суставов. Некоторые из этих исследований имеют единичный характер и основываются на небольших выборках пациентов.

В ходе нашего исследования было отмечено, что наиболее частыми локализациями переломов, приводящих к формированию ложных суставов стали верхняя треть диафиза при косом типе перелома (тип А2) и средняя треть диафиза при клиновидном интактном типе перелома (тип В2). При этом проблема прогнозирования нарушений консолидации костных отломков является перспективной с точки зрения изучения выработки рекомендаций по поводу тактики оперативного лечения и дальнейшего наблюдения данной патологии. Однако количество публикаций, освещающих данный вопрос, относительно невелико.

В исследовании Dahmani O. et al., было выявлено, что наиболее распространенным местом несращения является средняя треть диафиза плечевой кости, на ее долю пришлось 65 % случаев [23]. Данной позиции также придерживаются Xue Z. et al [24]. Это можно объяснить тем, что в указанной области на передне-медиальной поверхности проходит питательная артерия плечевой кости (a. nutricia), обеспечивающая до 90 % кровоснабжения диафиза. В абсолютном большинстве случаев (84 %) данная артерия является единственной, и лишь в 13 % – парной. Соответственно, она имеет большое значение для поддержания метаболизма внутри кости. Однако значительная часть переломов плеча приходится именно на его среднюю треть, что нередко приводит к повреждению питательной артерии. Образующаяся гематома препятствует соединению костных отломков, из-за недостатка кровоснабжения нарушается регенерация костной ткани. При отсутствии своевременных мероприятий по восстановлению высок риск образования ложного сустава. Несращение плечевой кости происходит в 15–30 % случаев и напрямую зависит от тактики лечения, при этом авторы отдают предпочтение минимально инвазивным операциям или операциям через передний доступ. Результаты исследования Harkin F. et al., отмечают повышенную склонность к образованию псевдоартрозов среди переломов проксимальной и дистальной третей плечевой кости, поэтому при данной топографии, а также при простых и спиральных формах было рекомендовано оперативное лечение. Позиция авторов в наибольшей степени совпадает с результатами, полученными в ходе настоящего исследования [25].

При консервативном лечении отмечалось увеличение частоты задержки сращения до 26 недель (13 %) и образования ложных суставов (33 %). При раннем хирургическом вмешательстве частота сращения костных отломков была сравнительно выше, при этом не отмечалось разницы между фиксацией пластинами и гвоздями в отношении срастания отломков [25]. В то же время Попов В.П. свидетельствует о полном отсутствии влияния локализации перелома на результат его сращения [26].

ВЫВОДЫ

Таким образом, в рамках данной выборки было отмечено, что к ложному суставу чаще всего приводили такие типы переломов, как клиновидный интактный (тип В2), косой (тип А2), особенно при наличии в анамнезе 1 или 2 предшествующих операций их риск возрастает более чем до 20 %. Отдельно следует выделить сегментарный фрагментарный (тип С3), время сращения которого в 100 % случаев занимало не менее 8 месяцев при лечении без использования костной аутопластики и не менее 6 месяцев при ее использовании. Анализ данной информации поможет спрогнозировать неблагоприятный анатомический и функциональный результат лечения и избежать его возникновения. Курение и пожилой возраст также удлинили процесс костного сращения в группе без аутопластики до 8 месяцев в 47,7 % и 56,3 % соответственно, в то время как в группе со свободной аутопластикой подобная тенденция наблюдалась у больных с ожирением: у 50 % больных время сращения заняло 8 месяцев. У лиц старше 60 лет в 100 % случаев имеется тенденция к увеличению сроков сращения при любом виде ложного сустава.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bergdahl C, Ekholm C, Wennergren D, et al. Epidemiology and patho-anatomical pattern of 2,011 humeral fractures: data from the Swedish Fracture Register. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016; 17: 159. doi: 10.1186/s12891-016-1009-8

2. Sargeant HW, Farrow L, Barker S, Kumar K. Operative versus non-operative treatment of humeral shaft fractures: A systematic review. *Shoulder Elbow*. 2020; 12(4): 229–242. doi: 10.1177/1758573218825477

3. Saul D, Menger MM, Ehnert S et al. Bone Healing Gone Wrong: Pathological Fracture Healing and Non-Unions-Overview of Basic and Clinical Aspects and Systematic Review of Risk Factors. *Bioengineering (Basel)*. 2023;10(1):85. doi: 10.3390/bioengineering10010085

4. Хорак К.И., Коган П.Г., Парфеев Д.Г., Джафаров В.Т. Факторы риска развития ложного сустава плечевой кости: обзор литературы *Хирургия. Восточная Европа*. 2024; 13(2): 273–284. [Horak K, Kogan P, Parfeev DG, Jafarov VT. Risk factors for the development of a false humer-

us joint: a literature review. *Surgery. Eastern Europe*. 2024; 13(2): 273–284 (In Russ.)]. doi: 10.34883/PI.2024.13.2.039

5. Ambatkar SY, Rudey MD. Pseudoarthrosis of tibia and fibula. *Pan Afr Med J*. 2023; 44: 112. doi: 10.11604/pamj.2023.44.112.39077

6. Velázquez-Moreno JD, Casiano-Guerrero G. Algoritmo del tratamiento de la seudoartrosis diafisaria [Diaphyseal pseudarthrosis treatment algorithm]. *Acta Ortop Mex*. 2019; 33(1): 50–57.

7. Хорак К.И., Коган П.Г., Лях А.Р., Стафеев Д.В. История и перспективы развития остеосинтеза и реостеосинтеза диафиза плечевой кости *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*. 2023; 13(4): 69–95 [Khorak KI, Kogan PG, Lyakh AR, Stafeev DV. Flistory and prospects of development of methods of osteosynthesis and osteosynthesis of the humerus diaphysis. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ"*. 2023; 13(4): 69–95 (In Russ.)]. doi: 10.20340/vmi-rvz.2023.4.CLIN.8

8. Shetty K, Cheppalli N, Kaki D, et al. Autologous Nonvascularized Fibula Graft and Locking Compression Plating for Failed Fixation of Humeral Shaft with Atrophic Gap Nonunion. *Cureus*. 2022; 14(4) :24293. doi: 10.7759/cureus.24293

9. Брагина С.В., Искусов П.В., Лапидус Д.А. и др. Нестабильный остеосинтез перелома диафиза плечевой кости как причина ложного сустава и обширного дефекта кости (клинический случай). *Травматология и ортопедия России*. 2020; 26(3): 150–157. [Bragina SV, Iskusov PV, Lapidus DA, et al. Unstable osteosynthesis fracture of the humerus as a cause of false joint and extensive bone defect (clinical case). *Traumatology and Orthopedics in Russia*. 2020; 26(3): 150–157 (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-3-150-157

10. Беленький И.Г. Комментарий к статье «Нестабильный остеосинтез перелома диафиза плечевой кости как причина ложного сустава и обширного дефекта кости (клинический случай)» *Травматология и ортопедия России*. 2020; 26(3): 158–162. [Belenkiy IG. Comment to the Article "Unstable Osteosynthesis of a Humeral Diaphyseal Fracture as a Cause of a Pseudoarthrosis and an Extensive Bone Defect (A Case Report)". *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2020; 26(3): 158–162 (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-3-158-162

11. Prokhorova ES, Urazgildeev RZ, Eremushkin MA, Kolyshenkov VA. Modern treatment approaches in patients with false joints and lower extremities long bones defects: analytical review. *Bulletin of rehabilitation medicine*. 2020; 96(2): 84–89. doi: 10.38025/2078-1962-2020-96-2-84-89

12. Dailey HL, Wu KA, Wu PS, et al Tibial fracture nonunion and time to healing after reamed intramedullary nailing: risk factors based on a single-center review of 1003 patients. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2018; 32e263-e269. doi: 10.1097/BOT.0000000000001173

13. Moghaddam A, Zimmermann G, Hammer K, et al. Cigarette smoking influences the clinical and occupational outcome of patients with tibial shaft fractures. *Injury*. 2011; 42(12): 1435–1442. doi: 10.1016/j.injury.2011.05.011

14. Karikari IO, Metz LN. Preventing Pseudoarthrosis and Proximal Junctional Kyphosis: How to Deal with the Osteoporotic Spine. *Neurosurg Clin N Am*. 2018; 29(3): 365–374. doi: 10.1016/j.nec.2018.03.005

15. Meinberg EG, Agel J, Roberts CS, et al. Fracture and Dislocation Classification Compendium. *J Orthop Trauma*. 2018; 32(1): S1–S170. doi: 10.1097/BOT.0000000000001063

16. Lee A, Wait T, Shah K, et al. Management of humeral nonunions following failed surgical fixation. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2022; 142(3): 401-408. doi: 10.1007/s00402-020-03577-2

17. Matsunaga FT, Tamaoki MJS, Matsumoto MH, et al. Minimally Invasive Osteosynthesis with a Bridge Plate Versus a Functional Brace for Humeral Shaft Fractures: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2017; 99(7): 583-592. doi: 10.2106/JBJS.16.00628

18. Черняев С.Н., Неверов В.А., Кравцов А.Н., Бардавелидзе Г.В., Егоров К.С. Результаты лечения больных с осложнениями переломов костей предплечья. *Современные проблемы науки и образования. 2*024; 3: 50. [Chernyaev SN, Neverov VA, Kravtsov AN, Bardavelidze GV, Egorov KS. Results of treatment of patients with complications of fractures of the forearm bones. *Modern problems of science and education*. 2024; 3: 50. (In Russ.)]. doi: 10.17513/spno.33507

19. Черняев С.Н., Неверов В.А. Современные представления о лечении осложненных переломов костей предплечья (обзор литературы). *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2020; 27(4): 73–79. [Chernyaev SN, Neverov VA. Modern concepts of treatment of com-plicated diaphyseal forearm fractures (literature review). *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2020; 27(4): 73–79. (In Russ.)]. doi: 10.17816/vto35163

20. Kotsifaki A, Kalouda G, Maroulaki S, Foukas A, Armakolas A. The Genetic and Biological Basis of Pseudoarthrosis an Fractures: Current Understanding and Future Directions *Diseases*. 2025; 13(3): 75. doi: 10.3390/diseases13030075

21. Jensen SS, Jensen M, Gundtoft PH, et al. Risk factors for nonunion following surgically managed, traumatic, diaphyseal fractures: a systematic review and meta-analysis. *EFORT Open Rev*. 2022; 7(7): 516–525. doi: 10.1530/EOR-21-0137

22. Miska M, Findeisen S, Tanner M, et al. Treatment of nonunions in fractures of the humeral shaft according to the Diamond Concept. *The Bone & Joint Journal*. 2016; 98-B(1): 81–87. doi: 10.1302/0301-620X.98B1.35682

23. Dahmani O, Bouziane A, Shimi M, et al. Pseudarthrose aseptique de la diaphyse humérale traitée par plaque vissée et autogreffe osseuse (à propos de 20 cas). [Aseptic non-union of humeral shaft fractures treated by plating and bone grafting. Report of 20 cases].*Chir Main*. 2013; 32(2): 85–91. doi: 10.1016/j.main.2013.02.003

24. Xue Z, Ding H, Hu C, Xu H, et al. An Anatomical Study of the Nutrient Foramina of the Human Humeral Diaphysis. *Med Sci Monit*. 2016; 22: 1637–1645. doi: 10.12659/msm.898361

25. Harkin FE, Large RJ. Humeral shaft fractures: union outcomes in a large cohort. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2017; 26(11): 1881–1888. doi: 10.1016/j.jse.2017.07.001

26. Попов В.П. Влияние экзогенных и эндогенных факторов на темпы консолидации переломов длинных трубчатых костей при накостном остеосинтезе. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015; 14(1): 73–80. [Popov VP. Effect of exogenous and endogenous factors on the rate of consolidation of fractures of the long bones in osteosynthesis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2015; 14(1): 73–80 (In Russ.)].

Сведения об авторах

Хорак Константин Иосифович – врач травматолог-ортопед, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; e-mail: kostet0808@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4043-4164

Коган Павел Геннадьевич – кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; e-mail: kostet0808@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7179-4851

Парфеев Дмитрий Геннадьевич – кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; e-mail: kostet0808@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8199-7161

Рустамов Рухидин Шамсиддин угли — ординатор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; e-mail: kostet0808@mail.ru, https://orcid.org/0009-0007-4653-6352

Кроляк Дмитрий Игоревич – врач-травматолог-ортопед, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; e-mail: kostet0808@mail.ru, https://orcid.org/0009-0008-6470-0571

Морозов Артем Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей хи-ргии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: ammorozovv@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4213-5379

Пискарева Мария Евгеньевна – студентка 4 курса ФГАОУ ВО «Российский национальный ис-следовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; e-mail: maria-piskareva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4329-2539

Information about the authors

Konstantin I. Horak – traumatologist-orthopedist, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; e-mail: kostet0808@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4043-4164

Pavel G. Kogan – Cand. Sc. (Med.), traumatologist-orthopedist, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; e-mail: kostet0808@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7179-4851

Dmitriy G. Parfeev – Cand. Sc. (Med.), traumatologist-orthopedist, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; e-mail: kostet0808@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8199-7161

Rukhidin Sh.u Rustamov – resident, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: kostet0808@mail.ru, https://orcid.org/0009-0007-4653-6352

Dmitriy I. Krolyak – traumatologist-orthopedist, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; e-mail: kostet0808@mail.ru, https://orcid.org/0009-0008-6470-0571

Artem M. Morozov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery, Tver State Medical University; e-mail: ammorozovv@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4213-5379

Maria E. Piskareva – 4th year student, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: maria-piskareva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4329-2539

ХИРУРГИЯ
SURGERY

ВЛИЯНИЕ СОХРАНЕНИЯ ФАСЦИИ СКАРПА ПРИ АБДОМИНОПЛАСТИКЕ НА БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Фоломеева Л.И.[1], Пахомова Р.А.[1], Петрушко С.И.[2], Харонова М.В.[1], Емшанова К.В.[1], Борисова Е.Р.[2], Капитулова В.Д.[3]

[1] ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Медицинский институт непрерывного образования (125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11, Россия)

[2] ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, Россия)

[3] Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко (394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, Россия)

Автор, ответственный за переписку: **Фоломеева Лариса Игоревна,** e-mail: dr.folomeeva@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Рост морбидного ожирения во всем мире привел к увеличению абдоминоптоза, возникающего как вследствие самого заболевания, так и как результат выполненных бариатрических операций. Это привело к увеличению количества операций по восстановлению формы живота и, соответственно, осложнений, развивающихся в раннем послеоперационном периоде после выполненной абдоминопластики.*

Цель. *Сравнить влияние сохранения фасции Скарпа при проведении абдоминопластики на ближайшие и отдаленные результаты операции.*

Методы. *В проведенное обследование включены 48 пациентов, которым выполнена абдоминопластика. Все больные были распределены на 2 группы: в 1 группе – операция выполнялась без сохранения фасции Скарпы, во 2 – с сохранением. Для определения осложнений применялась инструментальная диагностика в виде ультразвукового исследования; определялось изменение цвета кожи, уплотнения при пальпации, подсчет отделяемого по дренажам, характер эвакуированной жидкости при пункции.*

Результаты. *В раннем послеоперационном периоде общее количество осложнений было значимо выше в 1-й группе (без сохранения фасции Скарпа) – 20 осложнений у 26 пациентов (76,9 %) по сравнению со 2-й группой (с сохранением фасции) – 9 осложнений у 22 пациентов (40,9 %) ($p < 0,05$). Наибольшая разница наблюдалась у пациентов с предшествующей бариатрической операцией. Среди осложнений превалировали серома и лимфорея: в 1-й группе развилась у 14 пациентов (53,8 %), во 2-й группе – у 6 пациентов (27,3 %). При обследовании через 6 месяцев большинство пациентов (92–95 %) были удовлетворены результатом проведенной операции. Рецидив абдоминоптоза отмечен у 2 пациенток (по одной в каждой группе).*

Заключение. *Результаты проведенного исследования соответствуют данным мировой литературы по вопросам сохранения фасции Скарпы. Сохранение фасции Скарпа способствует уменьшению количества послеоперационных сером и улучшает ближайшие послеоперационные результаты. Однако количество пациентов, включенных в исследование, недостаточно для окончательных выводов. Сохранение фасции Скарпы не влияло на отдаленные результаты. Существующий высокий процент ранних послеоперационных осложнений требует дальнейшего поиска путей их снижения.*

Ключевые слова: *абдоминоптоз, абдоминопластика, фасция Скарпа, серома, хроническая боль, рецидив*

Статья поступила: 09.01.2026
Статья принята: 12.05.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Фоломеева Л.И., Пахомова Р.А., Петрушко С.И., Харонова М.В., Емшанова К.В., Борисова Е.Р., Капитулова В.Д. Влияние сохранения фасции скарпа при абдоминопластике на ближайшие и отдаленные послеоперационные результаты. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 241-248. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.23

THE EFFECT OF SCARP FASCIA PRESERVATION DURING ABDOMINOPLASTY ON IMMEDIATE AND LONG-TERM POSTOPERATIVE OUTCOMES

Folomeeva L.I.[1], Pakhomova R.A.[1], Petrushko S.I.[2], Kharonova M.V.[1], Emshanova K.V.[1], Borisova E.R.[2], Kapitulova V.D.[3]

[1] Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Medical Institute of Continuing Education (Volokolamskoe highway, 11, Moscow 125080, Russian Federation)

[2] Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky (Partisan Zheleznyaka Str., 1, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation)

[3] N.N. Burdenko Voronezh State Medical University (Studencheskaya Street, 10, Voronezh 394036, Russian Federation)

Corresponding author:
Larisa I. Folomeeva,
e-mail: dr.folomeeva@mail.ru

RESUME

Background. *The growth of morbid obesity worldwide has led to an increase in abdominoptosis, which occurs both as a result of the disease and bariatric surgery. This has led to an increase in the number of operations to restore the abdominal shape configuration. Accordingly, the number of complications developing in the early postoperative period after abdominoplasty has increased.*

The aim. *Compare the effect of preserving the Scarpa fascia during abdominoplasty on the immediate and long-term results of the surgery.*

Materials and methods. The conducted examination included 48 patients who underwent an abdominoplasty operation. All patients were divided into 2 groups: group 1 – the operation was performed without preserving the Scarpa fascia, in group 2 – with preservation. To determine complications, instrumental diagnostics in the form of ultrasound examination was used, and changes in skin color, lumps on palpation, drainage discharge counts, and the nature of the evacuated fluid during puncture were determined.

Results. *In the early postoperative period, the overall complication rate was significantly higher in group 1 (without Scarpa fascia preservation) – 20 complications in 26 patients (76.9 %) versus 9 complications in 22 patients (40.9 %) in group 2 (with preservation) ($p < 0.05$). The difference was most pronounced in patients with previous bariatric surgery. Seroma and lymphorrhea predominated among the complications that occurred in 14 patients (53.8 %) in group 1, and in 6 patients (27.3 %) in group 2. At 6-month follow-up, most patients (92–95 %) were satisfied with the surgical outcome. Recurrence of abdominoptosis was noted in 2 patients (one in each group).*

Conclusion. *The results of this study are consistent with the international literature on the preservation of the Scarpa's fascia. Preservation of the Scarpa's fascia helps reduce the incidence of postoperative seromas and improves immediate postoperative outcomes. However, the number of patients included in the study is insufficient to draw definitive conclusions. Preservation of the Scarpa fascia did not affect long-term outcomes. The current high rate of early postoperative complications necessitates further research into ways to reduce them.*

Key words: *abdominoptosis, abdominoplasty, Scarp fascia, seroma, chronic pain, relapse*

Received: 09.01.2026
Accepted: 12.05.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Folomeeva L.I., Pakhomova R.A., Petrushko S.I., Kharonova M.V., Emshanova K.V., Borisova E.R., Kapitulova V.D. The effect of scarp fascia preservation during abdominoplasty on immediate and long-term postoperative outcomes. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 241-248. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.23

ВВЕДЕНИЕ

Абдоминопластика, как метод хирургического лечения абдоминоптоза, существует уже больше 100 лет. Рост морбидного ожирения во всем мире привел к увеличению абдоминоптоза, возникающего как вследствие самого заболевания, так и как результат выполненных бариатрических операций, после которых происходит стремительная потеря массы тела пациента. Длительное существование значительных объемов подкожно-жировой клетчатки в области передней брюшной стенки приводит к перерастяжению кожи с потерей эластичности. Усиливают данный процесс выраженные изменения в белковом обмене, возникающие после выраженного похудения. Попытки консервативного восстановления эстетически привлекательной формы живота не приносят эффекта, особенно при абдоминоптозе 2–4 степени по Матарассо, в связи с чем необходимо хирургическое вмешательство. Это привело к увеличению количества пластических операций, направленных на восстановление формы мягких тканей передней брюшной стенки [1–3]. Соответственно возросло количество осложнений, развивающихся в раннем послеоперационном периоде после выполненной абдоминопластики. Рост осложнений определяется не только количественным выражением. С изменением тактики, с применением более агрессивных методов операции, увеличением объема и массы резецируемого кожного лоскута появляются качественно новые осложнения (например, некроз кожного лоскута из-за критического его натяжения при наложении кожных швов). Возникающие в раннем послеоперационном периоде осложнения оказывают негативное влияние на результат операции, на продолжительность пребывания пациента в стационаре и на удовлетворенность пациента результатом проведенного лечения.

С целью уменьшения осложнений пластические хирурги постоянно ищут пути оптимизации техники выполнения абдоминопластики. Особое внимание в последние годы в мировой литературе уделяется фасции Скарпа, проводятся дискуссии о ее сохранении [4–6]. Все большее количество авторов утверждает о прямой зависимости резекции поверхностной фасции и развитии послеоперационных лимфатических осложнений.

Свойства фасции малоизучены и окончательно не описаны [7]. Поверхностная фасция Скарпа представляет собой плотную коллагеновую пленку, принимающую участие в формировании передней брюшной стенки [8], в состав которой входят множество лимфатических сосудов, обеспечивающие отток лимфы от тканей передней брюшной стенки. Таким образом, доказанной задачей фасции Скарпа является лимфодренажная функция. Следовательно, нарушение целостности фасции приводит к нарушению лимфодренажа, увеличению лимфореи и образованию сером. Все это ухудшает ближайшие и отдаленные результаты абдоминопластики [9–11].

В настоящее время многие авторы отмечают уменьшение количества послеоперационных осложнений в раннем периоде, улучшение послеоперационных результатов и значимое сокращение сроков стационарного лечения при технике абдоминопластики с сохранением фасции Скарпа [12–13]. Особенно важно сохранение фасции у пациентов с предшествующей бариатрической операцией [14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить влияние сохранения фасции Скарпа при проведении абдоминопластики на ближайшие и отдаленные результаты операции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проведенное обследование включены 48 пациентов (36 женщин – 75 %, 12 мужчин – 25 %), которым на базе ООО «Новая медицина» за период с 2023 по 2025 выполнена абдоминопластика одной хирургической бригадой с ведущим хирургом, имеющим более 10 лет практического стажа в хирургическом лечении данной патологии (табл. 1).

Все больные были распределены на 2 группы. В 1 группе – операция выполнялась без сохранения фасции Скарпы (26 пациентов), во 2 – с сохранением (22 пациента).

Средний возраст пациентов в обеих группах составил 34 года (Медиана (Me) – 34, в 1 группе Стандартное отклонение (СО) – 2,1, во 2 группе СО – 2,3). Медиана и стандартное отклонение рассчитаны с помощью таблиц Microsoft Excel. Статистически значимые различия по данным показателям отсутствуют.

Количество пациентов с бариатрической операцией в анамнезе и без таковой было практически одинаковым в обеих группах и не имело статистически значимых различий (табл. 2).

Все пациенты прошли стандартное предоперационное обследование, включающее проведение фиброэзофагогастродуоденоскопии. Необходимость исследования обоснована возможностью развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГРЭБ),

ТАБЛИЦА 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО ГЕНДЕРНОМУ ПРИЗНАКУ

TABLE 1

GENDER DISTRIBUTION OF PATIENTS

	1 группа	2 группа	Всего
Женщины	20 (77%)	16 (73%)	36 (75%)
Мужчины	6 (23%)	6 (27%)	12 (25%)
Всего	26 (100%)	22 (100%)	48 (100%)

ТАБЛИЦА 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО ГРУППАМ ПО НАЛИЧИЮ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ В АНАМНЕЗЕ

TABLE 2

THE DISTRIBUTION OF PATIENTS INTO GROUPS ACCORDING TO THE PRESENCE OF BARIATRIC SURGERY IN THE ANAMNESIS

	1 группа	2 группа	Всего
Без бариатрической операции	14 (54%)	12 (55%)	26 (54%)
С бариатрической операцией	12 (46%)	10 (45%)	22 (46%)
Всего	26 (100%)	22 (100%)	48 (100%)

ТАБЛИЦА 3

СТЕПЕНЬ АБДОМИНОПТОЗА ПО ГРУППАМ

TABLE 3

DEGREE OF ABDOMINOPTOSIS BY GROUPS

	1 группа	2 группа	Всего
2 степень	5 (19%)	4 (18%)	9 (19%)
3 степень	18 (69%)	14 (64%)	32 (66%)
4 степень	3 (12%)	4 (18%)	7 (15%)
Всего	26 (100%)	22 (100%)	48 (100%)

часто развивающейся после бариатрической операции [15]. Некоторые исследователи отмечают усиление симптомов ГРЭБ после проведения абдоминопластики. В связи с этим оперированные пациенты с имеющимся рефлюкс-эзофагитом в исследование не включались.

Средний индекс массы тела (ИМТ) перед абдоминопластикой был 28,4 ± 3,1 кг/м^2 в 1-й группе и 28,7 ± 2,9 кг/м^2 во 2-й группе (p = 0,72). У пациентов с предшествующей бариатрической операцией максимальный ИМТ до бариатрической хирургии составлял в среднем 44,6 ± 5,2 кг/м^2, а средняя потеря массы тела к моменту абдоминопластики – 42,3 ± 11,5 кг (различий между группами не выявлено, p > 0,05).

Среди женщин среднее количество беременностей в анамнезе составило 2,4 ± 1,1 в 1-й группе и 2,3 ± 1,0 во 2-й группе (p = 0,81), среднее количество родов — 1,9 ± 0,9 и 2,0 ± 0,8 соответственно (p = 0,74).

Частота основных сопутствующих заболеваний была сопоставимой между группами (p > 0,05): артериальная гипертензия – 19,2 % и 18,2 %, сахарный диабет 2 типа – 7,7 % и 9,1 %, варикозная болезнь вен нижних конечностей – 23,1 % и 22,7 %. Курильщиками (активное курение или курение в течение последнего года) являлись 15,4 % пациентов 1-й группы и 13,6 % пациентов 2-й группы (p = 0,85). Предшествующие операции на передней брюшной стенке (кесарево сечение, аппендэктомия и др.) отмечены у 42,3 % и 40,9 % пациентов соответственно (p = 0,91).

В таблице 3 отражена степень абдоминоптоза по A. Matarasso. Степень абдоминоптоза не влияла на решение вопроса о выборе методики операции, но предусматривалась возможность оценки результатов в зависимости от степени абдоминоптоза (статистически значимые отличия отсутствовали).

Выбор методики операции диктовался главным образом анатомическим строением передней брюшной стенки пациентов, однако в большинстве случаев – 46 (96 %) пациентам была выполнена классическая абдоминопластика. Вопрос о сохранении Фасции Скарпа решался интраоперационно. Основным условием сохранения фасции являлась ее целостность, отсутствие выраженного разволокнения и истончения. Такой подход был выбран, поскольку сохранение поврежденной или истонченной фасции могло бы привести к ухудшению результатов операции. Таким образом, исследование носит характер проспективного наблюдательного (non-randomized comparative) исследования, отражающего реальную клиническую практику.

Количество дренажей (1 или 2) зависело в основном от величины операционной раны.

Для определения объема возникших в раннем послеоперационном периоде гематом и сером применялось УЗИ передней брюшной стенки с целью решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента.

Лимфорея определялась как обильное отделяемое по дренажам (> 50 мл/сутки на 5-е сутки после операции) серозного или серозно-геморрагического характера при отсутствии признаков инфекции.

Серома диагностировалась как клинически значимое скопление жидкости в подкожном пространстве, подтверждённое УЗИ передней брюшной стенки, объёмом более 40 мл, требующее эвакуации (пункция или дренирование) после удаления дренажей. Отделяемое по дренажам в первые 5 суток не расценивалось как серома.

Гематома диагностировалась клинически и по данным УЗИ как скопление крови, требующее эвакуации.

Компрессионное белье (бандажи, корсеты) в ранние сроки после проведения абдоминопластики применялось у всех пациентов обеих групп.

Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Медицинского Института Непрерывного образования (МИНО) № 7/3-2 от 18 ноября 2023 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первые 5 суток после проведенного оперативного лечения проведена оценка и сравнение по группам наличия осложнений (табл. 4).

Полученные нами результаты соответствуют мировым показателям, представленным в научной литературе [14]. Среди осложнений превалировала серома и лимфорея. И серома, и лимфорея являются следствием повреждения лимфатических сосудов и лимфатических узлов во время операции. В дальнейшем небольшие по объему серомы редуцируются самостоятельно. Серомы более 50 мл в объеме чаще всего требуют врачебного вмешательства (пункции, дренирования, вскрытия). Может развиваться лимфорея. Резекция фасции Скарпы неизбежно приводит к повреждению расположенной в ней системы лимфооттока. Перевязка и даже прошивание видимых узлов не приводит к остановке лимфореи. Тем более, что прошивание места истечения лимфы en masse также неэффективно. Физические (электрокоагуляция) и химические (введение триамцинолона) методы остановки лимфореи также не дают значимых положительных результатов. Количество подобных осложнений во 2 группе было значительно меньше. Это позволяет высказать предположение, что сохранение фасции Скарпа и, следовательно, минимизация травмы лимфатических коллекторов, может способствовать уменьшению развития указанных выше осложнений.

Не выявлена зависимость частоты образования серомы от количества дренажей, оставляемых в ране. Суммарный объем лимфореи при постановке одного дренажа такой же, как и при постановке двух. Отсутствует влияние на длительность лимфореи увеличение или уменьшение количества дренажей. Увеличение количества дренажей способствует лишь более быстрой эвакуации собравшейся лимфы из подкожной клетчатки, но не профилактике возникновения лимфореи.

Наличие серомы и лимфорея в послеоперационном периоде приводят к дискомфорту пациента. Лимфорея ухудшает заживление кожных швов и может приводить к частичному их прорезыванию, что в дальнейшем приводит к нарушению формирования послеоперационного рубца. Кроме того, значительно увеличивается период пребывания пациента в стационаре (для прекращения лимфореи необходимо 18–21 сутки).

Для решения вопроса о необходимости дренирования гематомы и серомы пациентам выполнялось УЗИ передней брюшной стенки с целью определения их объема. При объеме более 40 мл проводилась эвакуация содержимого либо пункцией, либо при помощи желобоватого зонда. У всех пациентов достаточно было одной процедуры. После эвакуации жидкостного содержимого (крови, серозной жидкости) повторного накопления в области шва не отмечалось. Ни у одного пациента не было показаний к оперативному вмешательству по поводу серомы.

Серома в 12 % случаев (по данным литературных источников) может приобрести хронический характер [16]. В нашем исследовании хронизации процесса отмечено не было.

Существует мнение, что наличие серомы и лимфореи предупреждает развитие гнойных осложнений. Доказательство данного утверждения не являлось целью данного исследования.

Нагноение раны не было зафиксировано. Отчасти это можно объяснить тщательным гемостазом и проведением антибиотикопрофилактики в послеоперационном периоде.

У одной пациентки 1 группы развился некроз кожно-жирового лоскута. Данное осложнение было вызвано избыточным натяжением кожно-жирового лоскута. Некроз был иссечен, заживление раны происходило вторичным натяжением под мазевыми повязками (левомеколь).

ТАБЛИЦА 4

ОСЛОЖНЕНИЯ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ (5 СУТОК)

TABLE 4

COMPLICATIONS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD (5 DAYS)

	1 группа		2 группа		Всего	*p*-value
	Без бариат. операции	С бариат. операцией	Без бариат. операции	С бариат. операцией		
Лимфорея	1	5	–	3	9	0,29
Серома	2	6	1	2	11	0,12
Гематома	1	2	1	1	5	0,68
Нагноение раны	–	–	–	–	–	–
Краевой некроз кожи	–	2	–	1	3	0,62
Некроз кожно-жирового лоскута	–	1	–	–	1	0,46
Всего	4	16	2	7	29	0,041*

Все указанные осложнения не зависели от степени абдоминоптоза, что позволяет предположить отсутствие прямой связи в нашем исследовании.

При проведении исследования не предусматривалась рекомендация пациентам пользоваться компрессионным бельем. Вопрос о ношении компрессионных бандажей решался индивидуально пациентами, хотя практически все пациенты носили компрессионный трикотаж. У пациентов с выраженной лимфореей компрессионный трикотаж не уменьшал количество отделяемого и не укорачивал сроки лимфореи, однако создавал определенные трудности в осуществлении ухода за пациентами.

Для оценки отдаленных результатов пациенты были приглашены на контрольный осмотр в клинику через полгода. На осмотр не явились 3 пациента – 2 пациента из 1 группы и 1 пациент из 2 группы.

Результаты через 6 месяцев после проведенной операции представлены в таблице 5.

Рецидив абдоминоптоза отмечен у 2 пациенток, по одному в каждой группе. У обеих рецидив абдоминоптоза был связан со значительным набором массы тела в первые месяцы после операции. При этом абдоминоптоз 1 степени может быть частично скорректирован консервативными методами. Гипертрофический рубец был выявлен у 2 пациентов из первой группы. В обоих случаях в раннем послеоперационном периоде была отмечена лимфорея области шва. Пациенты не предъявляли жалоб на состояние послеоперационного шва, гипертрофический рубец выявлен при осмотре. Учитывая небольшой срок после операции, показания для активного лечения рубца отсутствовали. Через год следует рассмотреть вопрос о применении лазерной терапии или хирургического лечения.

Хроническая боль зафиксирована в одном случае, но не носила постоянный характер и была слабой интенсивности, поддающаяся купированию приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (Найз® 100 мг 1 раз в сутки в среднем 3–5 раз в месяц).

ТАБЛИЦА 5

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПО ГРУППАМ (6 МЕСЯЦЕВ)

TABLE 5

LONG-TERM RESULTS BY GROUPS (6 MONTHS)

	1 группа	2 группа	Всего
Рецидив абдоминоптоза	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
Гипертрофический рубец	2 (8%)	–	2 (4%)
Келоидный рубец	–	–	–
Хроническая боль	1 (4%)	–	1
Удовлетворенность результатом	24 (92%)	21 (95%)	45 (100%)

Примечание: все таблицы построены на результатах проведенного исследования.

Все пациенты обратились к пластическому хирургу для устранения абдоминоптоза и восстановления формы живота. Поэтому особое внимание в проведенном осмотре уделялось оценке пациентами качества проведенной операции и удовлетворенности результатом.

Все 45 пациентов (из явившихся на контрольный осмотр спустя 6 месяцев после операции) были удовлетворены результатом, включая пациентов с наличием осложнений. Необходимо отметить, что все осложнения были незначительными и не влияли на самочувствие и самооценку пациентов. Гендерные различия не оказали влияния на ближайшие и отдаленные результаты абдоминопластики. В отдаленном послеоперационном периоде значимых различий в количестве и качестве осложнений по группам не выявлено.

Одним из существенных ограничений настоящего исследования является нерандомизированный характер распределения пациентов в группы. Решение о сохранении фасции Скарпа принималось интраоперационно на основании ее визуальной и тактильной оценки. Это могло повлиять на результаты. Вместе с тем, такой дизайн исследования ближе к реальной клинической практике, где хирург всегда оценивает ткани интраоперационно и не будет сохранять заведомо поврежденную структуру. Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку предоперационных (клинических, ультразвуковых, возможно, эластографических) критериев, позволяющих прогнозировать возможность безопасного сохранения фасции Скарпа и стратифицировать пациентов по риску осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не существует единого доказанного мнения по вопросу необходимости сохранения фасции Скарпы. Возможно, одним из путей поиска доказательств позитивного эффекта от сохранения поверхностной фасции лежит в скрупулезном изучении строения фасции и четкого определения ее функций. С этой целью необходимо проводить интраоперационную флуоресцентную лимфографию, которая даст дополнительную информацию об анатомическом строении.

Результаты проведенного нами исследования соответствует данным мировой литературы.

Наши данные подтверждают, что сохранение поверхностной фасции уменьшает количество послеоперационных сером и, следовательно, улучшает ближайшие послеоперационные результаты и сокращает послеоперационный койко-день. Однако количество пациентов, включенных в исследование, недостаточно для доказательности полученных результатов.

По итогам нашего исследования сохранение фасции Скарпы не влияет на результаты в отдаленном послеоперационном периоде. Для подтверждения данных выводов необходимо продолжить исследования данной проблемы на большем количестве пациентов.

Существующий достаточно высокий процент ранних послеоперационных осложнений предопределяет необходимость продолжения поиска путей к их снижению.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шаробаро ВИ, Аббаси Д, Сидоренков ДА, Ануров МВ, Иванов ЮВ. Современные тенденции в абдоминопластике. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2025; 2: 109-116. [Sharobaro VI, Abbasi D, Sidorenkov DA, Anurov MV, Ivanov YuV. Modern approaches for abdominoplasty. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2025; 2: 109-116. (In Russ.)]. doi: 10.17116/plast.hirurgia2025021109

2. Синдеева ЛВ, Чикишева ИВ, Кочетова ЛВ, Бабаджанян АМ. Абдоминопластика: история, современное состояние и перспективы (обзор литературы). *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2020; 23(4): 30-38. [Sindeeva LV, Chikisheva IV, Kochetova LV, Babadzhanyan AM. Abdominoplasty: history, current state and prospects (the literature review). *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2020; 23(4): 30-38. (In Russ.)]. doi 10.17223/1814147/75/04

3. Асланов АД, Логвина ОЕ, Калибатов РМ, Куготов АХ, Эдигов АТ, Карданова ЛЮ, и др. Ненатяжная герниопластика и абдоминопластика у пациентов с морбидным ожирением. *Московский хирургический журнал*. 2020; 2: 45-53. [Aslanov AD, Logvina OE, Kalibatov RM, Kugotov AKh, Edigov AT, Kardanova LYu, et al. Tensioned hernioplasty and abdominoplasty in patients with morbide obesity. *Moscow Surgical Journal*. 2020; 2: 45-53. (In Russ.)]. doi: 10.17238/issn2072-3180.2020.2.45-53

4. Tian Y, Deng Y, Wang B, Yan Y. Scarpa fascia preservation abdominoplasty combined with precise liposuction for postpregnancy abdomen: A 10-year experience. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2025; 105: 148-157. doi: 10.1016/j.bjps.2025.04.004

5. Har-Shai L, Hayun Y, Barel E, Ad-El DD. Scarpa fascia and abdominal wall deep adipose compartment preservation in abdominoplasty: current clinical and anatomical review. *Harefuah*. 2018; 157(2): 87-90.

6. Козлов АВ, Анашкина АС, Федорова ПА, Ким ДА, Козлова ТН. Преимущества комплексной пластики передней брюшной стенки с применением технологии сохранения фасции Скарпы у пациентов с ожирением I–II степени. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023; 43(3): 64-68. [Kozlov AV, Anashkina AS, Fedorova PA, Kim DA, Kozlova TN. Advantages of complex anterior abdominal wall reconstruction using Scarpa fascia preservation technology in patients with grade I–II obesity. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023; 43(3): 64-68. (In Russ.)]. doi: 10.18699/SSMJ20230307

7. Valença-Filipe R, Mendes JG, Pereira F, Vardasca R. Physical properties of Scarpa's fascia. *Clinical Anatomy*. 2023; 37(4): 397-404. doi:10.1002/ca.24087

8. Joshi R, Duong H. Anatomy, abdomen and pelvis, Scarpa fascia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

9. Costa-Ferreira A, Rebelo M, Silva A, Vásconez LO, Amarante J. Scarpa fascia preservation during abdominoplasty: randomized clinical study of efficacy and safety. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2013; 131(3): 644-651. doi: 10.1097/PRS.0b013e31827c704b

10. Swanson E. Does Scarpa fascia preservation lower the seroma risk after abdominoplasty? *Aesthetic Plastic Surgery*. 2025; 49: 5025-5026. doi: 10.1007/s00266-025-04786-z

11. Xini F, Kuruvilla A, Taylor IJ, Hernaiz-De JG, Kagen A, Henderson PW. Periumbilical anatomy of Scarpa's fascia: rationale behind a "modified Scarpa's" abdominal closure technique. *Annals of Plastic Surgery*. 2023; 90(5 Suppl): S252-S255. doi: 10.1097/SAP.0000000000003404

12. Wijaya WA, Liu Y, He Y, Qing Y, Li Z. Abdominoplasty with Scarpa fascia preservation: a systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2022; 46(6): 2841-2852. doi: 10.1007/s00266-022-02835-5

13. Pisco A, Rebelo M, Peres H, Costa-Ferreira A. Abdominoplasty with Scarpa fascia preservation: Prospective Comparative Study of Suction Drain Number. *Annals of Plastic Surgery*. 2020; 84(4): 356-360. doi: 10.1097/SAP.0000000000002349

14. Monteiro IA, de Sousa Barros A, Costa-Ferreira A. Postbariatric abdominoplasty: a comparative study on Scarpa fascia preservation versus classical technique. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2023; 47(6): 2511-2524. doi: 10.1007/s00266-023-03455-3

15. Цепковский А.С., Левчук А.Л., Балеев М.С. Проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в исходе продольной резекции желудка и варианты ее решения. *Московский хирургический журнал*. 2023: 66-74. [Tsepkovsky AS, Levchuk AL, Baleev MS. Successfully treat post-sleeve gastrectomy GERD, the cause of the problem must first be identified. *Moscow Surgical Journal*. 2023: 66-74. (In Russ.)]. doi: 10.17238/2072-3180-2023-66-74

16. Сидоренков Д.А., Шаробаро В.И., Аристов И.Ю., Аббаси Д. Возможности профилактики сером после абдоминопластики. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2025; (3-2): 97-103. [Sidorenkov DA, Sharobaro VI, Aristov IYu, Abbasi D. Prevention of seromas after abdominoplasty. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2025; (3-2): 97-103. (In Russ.)]. doi: 10.17116/plast.hirurgia202503297

Сведения об авторах

Фоломеева Лариса Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пластической хирургии, Российский Биотехнологический Университет «Росбиотех», Медицинский институт непрерывного образования; e-mail: dr.folomeeva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0134-7183

Пахомова Регина Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пластической хирургии Российского Биотехнологического Университета «Росбиотех», Медицинский институт непрерывного образования; e-mail: pra5555@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3681-4685

Петрушко Станислав Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: yuliya-nazaryanc@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9990-7574

Харонова Мадина Викторовна – аспирант кафедры пластической хирургии, Российский Биотехнологический Университет «Росбиотех», Медицинский институт непрерывного образования; e-mail: kharonova.madina@mail.ru, https://orcid.org/0009-0005-1905-9314

Ешманова Кристина Владимировна – аспирант кафедры пластической хирургии, Российский Биотехнологический Университет «Росбиотех», Медицинский институт непрерывного образования; e-mail: Vrach163@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0003-2250-7558

Борисова Елизавета Романовна – студент факультета Лечебное дело, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: boreliza@mail.ru, https://orcid.org/0009-0009-2720-834X

Капитулова Валерия Денисовна – студент факультета Лечебное дело, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; e-mail: kapitulova02@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3390-1975

Information about the authors

Larisa I. Folomeeva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Department of Plastic Surgery, Russian Biotechnology University (ROSBIOTECH), Medical Institute of Continuing Education; e-mail: dr.folomeeva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0134-7183

Regina A. Pakhomova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Plastic Surgery, associate Professor, Russian Biotechnology University (ROSBIOTECH), Medical Institute of Continuing Education; e-mail: pra5555@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3681-4685

Stanislav I. Petrushko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery named after Professor M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: yuliya-nazaryanc@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9990-7574

Madina V. Kharonova – postgraduate student, Department of Plastic Surgery, Russian Biotechnology University (ROSBIOTECH), Medical Institute of Continuing Education; e-mail: kharonova.madina@mail.ru, https://orcid.org/0009-0005-1905-9314

Kristina V. Eshmanova – postgraduate student, Department of Plastic Surgery, Russian Biotechnology University (ROSBIOTECH), Medical Institute of Continuing Education; e-mail: Vrach163@yandex.ru; https://orcid.org/0009-0003-2250-7558

Elizaveta R. Borisova – student of the Faculty of General Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: boreliza@mail.ru, https://orcid.org/0009-0009-2720-834X

Valeria D. Kapitulova – student of the Faculty of General Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: kapitulova02@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3390-1975

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГРЫЖИ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Бабажонов А.Б.,
Хайитов И.Б.,
Югай Д.И.

Ташкентский Государственный Медицинский Университет (100109, г. Ташкент, ул. Фараби 2, Республика Узбекистан)

Автор, ответственный за переписку:
Бабажонов Ахмаджон Баходирович,
e-mail: babadjan.md@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Введение. *Точная предоперационная диагностика размеров грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) критически важна для планирования хирургического вмешательства, поскольку недооценка параметров грыжи может привести к неадекватному выбору техники операции и увеличению риска рецидивов. Разработка эффективного алгоритма диагностики с применением современных методов визуализации способствует повышению качества хирургического лечения и снижению частоты неблагоприятных исходов.*

Цель. *Оценить диагностическую точность различных методов визуализации при ГПОД и определить оптимальный алгоритм предоперационного обследования для улучшения результатов хирургического лечения.*

Материалы и методы. *В ретроспективное когортное исследование включен 81 пациент с ГПОД (51 женщина, 30 мужчин; средний возраст 44,5 ± 12,3 года), которым выполнено лапароскопическое лечение в период с января 2019 по декабрь 2024 года. Всем пациентам проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), при выявлении несоответствий между клинической картиной и эндоскопическими размерами дополнительно выполнялись рентгеноконтрастное исследование (n = 49, 60,5 %), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ, n = 29, 35,8 %), а также МСКТ с контрастированием (n = 14, 17,3 %). Размеры ГПОД определялись предоперационно и интраоперационно с последующим статистическим анализом диагностической точности методов.*

Результаты. *Предоперационные размеры ГПОД распределены по группам: ≤ 35 мм – 46 пациентов (56,8 %), 35–50 мм – 26 пациентов (32,1 %), > 50 мм – 9 пациентов (11,1 %). У 59 пациентов (72,8 %) интраоперационные размеры превышали предоперационную оценку по данным ЭГДС в среднем на 8,4 ± 3,1 мм. Наибольшие расхождения отмечены при ГПОД > 50 мм (13,8 ± 4,2 мм). МСКТ с контрастированием показала наивысшую диагностическую точность: чувствительность 95,1 %, специфичность 90,2 %, превосходя ЭГДС (91,8 % и 75,4 %) и рентгеноконтрастное исследование (86,7 % и 82,1 %). При наблюдении в течение 6–36 месяцев полное исчезновение симптомов достигнуто у 84,2 % пациентов, частота рецидивов составила 3,9 %.*

Заключение. *Дифференцированный подход к диагностике ГПОД с использованием МСКТ в качестве метода выбора обеспечивает высокую точность предоперационного планирования и улучшает результаты лечения.*

Ключевые слова: *грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, диагностика ГПОД, МСКТ, лапароскопическая хирургия*

Статья поступила: 21.05.2025
Статья принята: 23.03.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Бабажонов А.Б., Хайитов И.Б., Югай Д.И. Диагностические особенности грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: ретроспективное когортное исследование. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 249-256. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.24

DIAGNOSTIC FEATURES OF HIATAL HERNIA: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Babajonov A.B.,
Khayitov I.B.,
Yugay D.I.

Tashkent State Medical University
(Farabi 2, Tashkent 100109, Republic of Uzbekistan)

Corresponding author:
Akhmadjon B. Babajonov,
e-mail: babadjan.md@gmail.com

RESUME

Background. *Accurate preoperative diagnosis of hiatal hernia dimensions is critically important for surgical planning, as underestimation of hernia parameters may lead to inadequate selection of surgical techniques and increased risk of recurrence. Development of an effective diagnostic algorithm using modern imaging methods contributes to improved quality of surgical treatment and reduced frequency of adverse outcomes.*

Aims. *To evaluate the diagnostic accuracy of various imaging methods for hiatal hernia and determine the optimal preoperative examination algorithm to improve surgical treatment outcomes.*

Materials and methods. *This retrospective cohort study included 81 patients with hiatal hernia (51 women, 30 men; mean age 44.5 ± 12.3 years) who underwent laparoscopic treatment between January 2019 and December 2024. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy (EGD). When discrepancies were identified between the clinical presentation and endoscopic measurements, additional diagnostic imaging was performed: contrast radiography (n = 49, 60.5 %), multislice computed tomography (MSCT, n = 29, 35.8 %), and contrast-enhanced MSCT (n = 14, 17.3 %). Hiatal hernia dimensions were determined preoperatively and intraoperatively, followed by statistical analysis of diagnostic accuracy.*

Results. *Preoperative hiatal hernia dimensions were distributed as follows: ≤ 35 mm – 46 patients (56.8 %), 35–50 mm – 26 patients (32.1 %), > 50 mm – 9 patients (11.1 %). In 59 patients (72.8 %), intraoperative dimensions exceeded preoperative EGD estimates by an average of 8.4 ± 3.1 mm. The greatest discrepancies were observed in hernias > 50 mm (13.8 ± 4.2 mm). Contrast-enhanced MSCT demonstrated the highest diagnostic accuracy: sensitivity 95.1 %, specificity 90.2 %, surpassing EGD (91.8 % and 75.4 %) and contrast radiography (86.7 % and 82.1 %). During 6–36 months follow-up, complete symptom resolution was achieved in 84.2 % of patients, with recurrence rate of 3.9 %.*

Conclusions. *A differentiated approach to hiatal hernia diagnosis using MSCT as the method of choice ensures high accuracy of preoperative planning and improves treatment outcomes.*

Keywords: *hernia, hiatal; diagnosis; multidetector computed tomography; laparoscopic surgery*

Received: 21.05.2025
Accepted: 23.03.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Babajonov A.B., Khayitov I.B., Yugay D.I. Diagnostic features of hiatal hernia: a retrospective cohort study. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 249-256. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.24

ВВЕДЕНИЕ

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной хирургии пищевода и желудка, занимающую лидирующие позиции среди заболеваний пищеварительной системы [1]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о прогрессивном росте заболеваемости, особенно в развитых странах, где частота ГПОД увеличивается с возрастом и достигает 50–90 % у лиц старше 50 лет [2]. Клинически значимые формы заболевания встречаются у 10–20 % взрослого населения, что делает данную патологию важной медико-социальной проблемой [3].

Социально-экономическое бремя заболевания характеризуется значительными затратами системы здравоохранения на диагностику, лечение и реабилитацию пациентов. В США ежегодные затраты на лечение ГПОД и связанной с ней гастроэзофагеальной рефлюксной болезни превышают 24 миллиарда долларов [4]. Заболевание существенно влияет на качество жизни пациентов, приводя к снижению трудоспособности, увеличению числа дней нетрудоспособности и необходимости постоянной медикаментозной терапии. Экономический ущерб усугубляется высокой частотой рецидивов после неадекватного хирургического лечения, требующих повторных вмешательств.

Современная классификация выделяет четыре основных типа ГПОД, каждый из которых имеет свои клинические особенности и требует индивидуального подхода к диагностике и лечению [1]. Скользящая грыжа (тип I) составляет около 95 % всех случаев, в то время как параэзофагеальные грыжи (типы II-IV) встречаются реже, но представляют большую клиническую значимость из-за высокого риска жизнеугрожающих осложнений [2, 5, 6].

Анализ решённых аспектов проблемы показывает, что за последние два десятилетия достигнуты значительные успехи в понимании патогенеза заболевания и развитии хирургических технологий. Широкое внедрение лапароскопических методов лечения позволило снизить травматичность операций и улучшить ранние результаты лечения [3, 7]. Разработаны стандартизированные подходы к хирургическому лечению различных типов ГПОД с использованием методов фундопликации.

Нерешённые аспекты проблемы связаны преимущественно с точностью предоперационной диагностики, особенно при больших размерах грыжи. Существующие методы диагностики не всегда обеспечивают адекватную оценку истинных размеров грыжевого дефекта, что приводит к выбору неподходящей хирургической тактики и повышению частоты рецидивов [2, 8, 9]. Отсутствуют четкие алгоритмы применения различных диагностических методов в зависимости от клинической ситуации. Недостаточно изучены факторы, влияющие на точность предоперационной диагностики больших ГПОД.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить диагностическую точность различных методов визуализации при ГПОД, выявить факторы, влияющие на точность предоперационной диагностики, и определить оптимальный алгоритм предоперационного обследования для улучшения результатов хирургического лечения, с особым акцентом на диагностику больших грыж.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование, которое предполагало последовательную оценку диагностической точности различных методов визуализации при ГПОД с использованием интраоперационных данных в качестве референтного стандарта. Гипотеза исследования заключалась в том, что МСКТ с контрастированием обладает более высокой диагностической точностью по сравнению с ЭГДС и рентгеноконтрастным исследованием, особенно при больших размерах ГПОД.

Критериями включения являются: пациенты от 18 до 70 лет, с установленным диагнозом ГПОД любого типа по данным ЭГДС, которым было выполнено лапароскопическое хирургическое лечение в плановом порядке. У всех пациентов имелась необходимая медицинская документация с результатами предоперационного обследования и детальными интраоперационными данными, а также подписанное информированное согласие на обработку персональных данных в научных целях.

В исследование не включались пациенты моложе 18 и старше 70 лет, с сопутствующими злокачественными новообразованиями пищевода, желудка или лёгких, имевшие в анамнезе операции на пищеводе, желудке, диафрагме или средостении, с врождёнными аномалиями развития пищевода и диафрагмы, а также пациенты с тяжёлой сопутствующей патологией (ASA IV-V), и те, кому выполнялись экстренные операции по поводу осложнений ГПОД.

Исследование проводилось на базе кафедры хирургических болезней в семейной медицине Ташкентского Государственного Медицинского Университета (Ташкент, Республика Узбекистан), располагающейся в 1-й Городской Клинической Больнице им. Абу Али ибн Сина. Период включения пациентов в исследование составил 60 месяцев (с 1 января 2019 года по 31 декабря 2024 года). Исследование выполнено на основании анализа медицинской документации пациентов. Все данные получены из медицинских карт стационарных больных, операционных журналов, протоколов предоперационных и послеоперационных инструментальных исследований и амбулаторных карт пациентов. Минимальная продолжительность послеоперационного наблюдения составила 6 месяцев, максимальная – 36 месяцев. Контрольные точки наблюдения: 1, 3, 6, 12 месяцев после операции, затем ежегодно.

В исследование включен 81 пациент с наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Всем пациентам (*n* = 81) выполнялась ЭГДС как обязательный метод верификации диагноза ГПОД. Эндоскопическое исследование проводилось по стандартной методике с оценкой уровня Z-линии, размеров грыжевого выпячивания, наличия и степени рефлюкс-эзофагита по классификации Савари – Миллера (Savary – Miller).

Методы лучевой диагностики применялись дифференцированно в зависимости от клинической картины и данных эндоскопии. Рентгеноконтрастное исследование пищевода и желудка выполнено 49 пациентам (60,5 %) с использованием бариевой взвеси в положении Тренделенбурга для оценки размеров грыжи, типа грыжевого выпячивания и степени гастроэзофагеального рефлюкса.

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости проведена 29 пациентам (35,8 %), которая выполнялась для детальной визуализации анатомических структур диафрагмально-пищеводного перехода, определения содержимого грыжевого мешка и измерения площади пищеводного отверстия диафрагмы.

МСКТ с пероральным контрастированием выполнена 14 пациентам (17,3 %) при необходимости функциональной оценки пассажа контрастного вещества, визуализации желудочно-пищеводного рефлюкса и уточнения анатомо-функциональных взаимоотношений в зоне пищеводно-желудочного перехода. Исследование проводилось после приема водорастворимого контрастного препарата с выполнением сканирования в различные фазы прохождения контраста.

Всем больным была осуществлена предоперационная подготовка, которая включала стандартное обследование согласно протоколам предоперационной подготовки, коррекцию сопутствующей патологии, отмену антисекреторной терапии за 72 часа до операции для адекватной интраоперационной оценки. Пациенты были госпитализированы за 1 день, либо в день назначенного планового оперативного вмешательства.

Операция выполнялась под общей эндотрахеальной анестезией и включала лапароскопическую ревизию брюшной полости с последующей мобилизацией пищевода. Проводилось интраоперационное измерение размеров грыжевых ворот калибровочным зондом, после чего выполнялось низведение пищевода в брюшную полость для визуализации не менее 3 см абдоминальной части пищевода. Осуществлялась крурорафия не рассасывающимися швами (Lavsan 2-0); при средних и больших размерах дефекта дополнительно применялась аллопластика сетчатым протезом. Завершающим этапом выполнялось формирование фундопликационной манжетки.

Послеоперационное ведение включало в себя активизацию через 6–8 часов, энтеральное питание через 12–18 часов, выписка на 2–3 сутки при неосложнённом течении.

Основным исходом исследования является диагностическая точность методов визуализации (ЭГДС, рентгеноконтрастного исследования, МСКТ, МСКТ с контрастированием) в оценке размеров ГПОД по сравнению с интраоперационными данными, оцениваемая по показателям чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности. Также, в ходе исследования были рассмотрены величина расхождения между предоперационной и интраоперационной оценкой размеров ГПОД, частота полного исчезновения симптомов заболевания через 12 месяцев после операции, частота рецидивов ГПОД в течение периода наблюдения, частота послеоперационных осложнений, качество жизни по опроснику GERD-Q через 12 месяцев после операции.

Дополнительный анализ результатов проводился в следующих подгруппах:

По размеру ГПОД: малые (≤ 35 мм), средние (35–50 мм), большие (> 50 мм)

По типу ГПОД: скользящие (тип I), параэзофагеальные (типы II-IV)

По индексу массы тела: нормальная масса тела (ИМТ < 25), избыточная масса тела (ИМТ 25–30), ожирение (ИМТ > 30).

Методы, применяемые в исследовании:

ЭГДС выполнялась на видеоэндоскопах Fujifilm EP-6000 (Fujifilm Corporation, Япония) с записью исследования и измерением размеров грыжевых ворот.

Рентгеноконтрастное исследование проводилось на рентгеновском аппарате ADAM Imaging System (APELEM, Франция) с использованием бариевой взвеси.

МСКТ с контрастированием выполнялась на компьютерном томографе MinFound ScintCare CT 16 (MinFound Medical Systems Co., Германия).

Интраоперационные измерения проводились калибровочными бужами 38-50 Fr с шагом 5 мм, размер фиксировался при плотном прилегании бужа к краям дефекта. Оценка качества жизни проводилась с использованием валидированного русскоязычного варианта опросника GERD-Q до операции и через 12 месяцев после неё.

Этическая экспертиза

Все пациенты подписали информированное согласие на обследование, лечение и использование клинических данных в научных целях в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Этическое одобрение получено от Комитета по этике в области прав человека в исследованиях с участием людей Ташкентской Медицинской Академии, протокол № 1/25 от 12 января 2025 года.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета SPSS версии 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, США). Количественные данные представлены в формате среднее ± стандартное отклонение (M ± SD) при нормальном распределении или медиана [Q1; Q3] при распределении, отличном от нормального. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Нормальность распределения оценивалась критерием Колмогорова – Смирнова. Для сравнения количественных

показателей использовался *t*-критерий Стьюдента, для качественных – критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Диагностическая точность оценивалась расчётом чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности с 95% доверительными интервалами. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики участников исследования представлены в таблице 1.

Основные результаты исследования

На первом этапе исследования всем пациентам выполнялась ЭГДС с последующим распределением на три группы лучевой диагностики: рентгенография пищевода с контрастированием (*n* = 49, 60,5 %), МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости (*n* = 25, 30,9 %) и МСКТ с контрастированием (*n* = 7, 8,6 %). Выбор метода визуализации определялся клинической картиной, данными эндоскопии, включая размер и тип грыжи, а также сопутствующею патологию.

Показанием для перехода ко второму этапу диагностики служило несоответствие между размерами грыжи, определенными при вышеприведенных исследованиях, и выраженностью клинической картины. На втором этапе 8 из 49 пациентов (16,3 %) группы рентген-контрастирования прошли дополнительные исследования: 4 – МСКТ и 4 – МСКТ с контрастированием. В группе МСКТ 3 из 25 пациентов (12 %) потребовалось выполнение МСКТ с контрастированием. Пациентам, изначально обследованным методом МСКТ с контрастированием, проведение дополнительных исследований не требовалось.

С учетом двух этапов диагностического алгоритма, всем пациентам выполнена ЭГДС, а методы лучевой визуализации суммарно распределились следующим образом: рентгенография – 49 (60,5 %), МСКТ – 29 (35,8 %), МСКТ с контрастированием – 14 (17,3 %). Для статистического анализа диагностической точности предоперационные размеры ГПОД верифицировались интраоперационно.

После проведения оперативного вмешательства и интраоперационного измерения размеров грыжи, был осуществлен сравнительный анализ с данными инструментальных исследований, который позволил оценить диагностическую точность методов визуализации (табл. 2).

МСКТ с контрастированием продемонстрировала статистически значимое превосходство над другими методами по всем показателям диагностической точности ($p < 0,05$ для всех сравнений).

У 59 пациентов (72,8 %) интраоперационные размеры превышали предоперационную оценку по данным ЭГДС. Среднее расхождение составило 8,4 ± 3,1 мм (95% ДИ: 7,7–9,1 мм). Корреляционный анализ выявил прямую зависимость между размером грыжи и величиной расхождения ($r = 0,82$, $p < 0,001$).

В группе малых грыж (≤ 35 мм, *n* = 46) среднее расхождение составило 4,8 ± 1,7 мм при точности

ТАБЛИЦА 1

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ (*n* = 81)

TABLE 1

PATIENT BASELINE CHARACTERISTICS (*n* = 81)

Показатель	Значение
Возраст, лет (M±SD)	44,5±12,3
Пол, женский, *n* (%)	51 (62,96)
ИМТ, кг/м² (M±SD)	26,8±4,2
Длительность анамнеза, лет (M±SD)	3,2±2,1
Размер ГПОД по интраоперационным данным:	
- Малые (≤35 мм), *n* (%)	46 (56,8)
- Средние (35–50 мм), *n* (%)	26 (32,1)
- Большие (>50 мм), *n* (%)	9 (11,1)
Тип ГПОД:	
- Тип I (скользящая), *n* (%)	46 (56,8)
- Тип II (параэзофагеальная), *n* (%)	28 (34,6)
- Тип III (смешанная), *n* (%)	5 (6,2)
- Тип IV (сложная), *n* (%)	2 (2,5)

ТАБЛИЦА 2

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТОЧНОСТЬ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПРИ ГПОД

TABLE 2

DIAGNOSTIC ACCURACY OF IMAGING MODALITIES FOR HIATAL HERNIA

Метод	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	ППЦ, %*	ОПЦ, %**	Точность, %
ЭГДС	91,8 (86,1–95,8)	75,4 (67,0–82,4)	82,7	88,2	75,2
Рентгенография с барием	86,7 (78,2–92,8)	82,1 (74,3–88,4)	84,8	84,2	84,4
МСКТ	89,3 (82,4–94,2)	86,5 (79,8–91,6)	88,1	88,0	87,9
МСКТ с контрастом	95,1 (90,2–98,1)	90,2 (83,9–94,6)	92,8	93,7	93,2

Примечания: * ППЦ – положительная прогностическая ценность; ** ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность.

эндоскопической диагностики 91,3 %. При грыжах среднего размера (35–50 мм, n = 26) расхождение увеличилось до 8,9 ± 2,3 мм, а точность ЭГДС снизилась до 84,6 %. Наиболее выраженные различия наблюдались при больших грыжах (> 50 мм, n = 9), где расхождение достигало 13,8 ± 4,2 мм при точности ЭГДС всего 66,7 % (p < 0,001). Выявленная закономерность объясняется техническими сложностями эндоскопической оценки при больших грыжах, когда значительная часть желудка смещается в грудную полость, что затрудняет определение истинных границ грыжевого выпячивания. Полученные данные подтверждают необходимость комплексного подхода к диагностике ГПОД с обязательным применением методов лучевой визуализации при грыжах размером более 35 мм для точного предоперационного планирования.

Анализ отдаленных результатов хирургического лечения 76 пациентов при среднем периоде наблюдения 19,2 ± 8,7 месяца продемонстрировал высокую эффективность выполненных вмешательств. Полное исчезновение клинической симптоматики достигнуто у 64 пациентов (84,2 %), значительное улучшение отмечено у 9 (11,8 %), умеренное улучшение – у 3 (3,9 %) больных. Таким образом, положительный клинический эффект различной степени выраженности наблюдался у всех прооперированных пациентов, при этом у подавляющего большинства (96 %) удалось достичь полного купирования или существенного регресса симптомов ГЭРБ.

Объективная оценка качества жизни с использованием валидированного опросника GERD-Q показала статистически значимое улучшение показателей с 12,8 ± 2,4 балла в предоперационном периоде до 3,6 ± 2,1 балла через 12 месяцев после операции (p < 0,001), что соответствует переходу от выраженной симптоматики к минимальным проявлениям заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о правильности выбора показаний к оперативному лечению и адекватности использованного диагностического алгоритма для предоперационного планирования.

В послеоперационном периоде осложнения зарегистрированы у 6 из 81 пациента (7,4 %). Структура осложнений включала раннюю дисфагию у 3 больных (3,7 %), gas-bloating синдром у 2 пациентов (2,5 %) и серому послеоперационной раны у 1 пациента (1,2 %). Все осложнения носили транзиторный характер и были купированы консервативными мероприятиями в течение 2–10 недель без необходимости повторных хирургических вмешательств. Рецидив заболевания диагностирован у 3 пациентов (3,9 %) в сроки от 8 до 28 месяцев после операции. При анализе частоты рецидивов выявлена четкая зависимость от исходного размера грыжи: в группе больших грыж (> 50 мм) рецидив развился у 2 из 8 наблюдаемых пациентов (25 %), в то время как в объединенной группе малых и средних грыж – только у 1 из 68 больных (1,5 %, p < 0,01). Полученные данные демонстрируют, что размер грыжи является значимым прогностическим фактором развития рецидива в отдаленном периоде, что необходимо учитывать при планировании объема оперативного вмешательства и последующего наблюдения за пациентами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием продемонстрировала наивысшую диагностическую точность (93,2 %) в определении размеров ГПОД, существенно превосходя эндоскопию (75,2 %) и рентгеноконтрастное исследование (84,4 %). Выявлена прямая корреляция между размером грыжи и величиной диагностического расхождения (r = 0,82), достигающая максимума при больших грыжах (13,8 ± 4,2 мм). Точная предоперационная диагностика обеспечила высокую эффективность хирургического лечения с общей частотой рецидивов 3,9 %, однако в группе больших грыж этот показатель составил 25 %.

Полученные результаты подтверждают гипотезу о превосходстве МСКТ с контрастированием в диагностике ГПОД и согласуются с современными представлениями об ограничениях эндоскопического метода. В сравнительных исследованиях различных диагностических методов [10] также отмечалась недостаточная точность ЭГДС, однако не проводилось количественной оценки расхождений в зависимости от размера грыжи. Наше исследование впервые продемонстрировало экспоненциальный характер увеличения диагностической ошибки с ростом размера дефекта.

Механизм выявленных расхождений обусловлен фундаментальными различиями в методологии исследований. При эндоскопии воздушная инсуффляция создает избыточное давление 8–12 мм рт. ст., что приводит к растяжению пищеводно-желудочного перехода и редукции грыжевого выпячивания. Этот эффект усиливается при больших грыжах за счет увеличения объема инсуффлируемого воздуха. Данный феномен был подтвержден при манометрическом исследовании [11], показавшем изменение давления в области нижнего пищеводного сфинктера во время эндоскопии.

МСКТ с контрастированием лишена этого недостатка, обеспечивая визуализацию в физиологических условиях. Валидация методики измерения площади пищеводного отверстия при МСКТ продемонстрировала корреляцию с интраоперационными данными (r = 0,89). Наши результаты расширяют эти наблюдения, показывая, что пероральное контрастирование дополнительно повышает точность за счет визуализации функциональных нарушений.

Клиническая значимость точной диагностики подтверждается анализом рецидивов. В группе больших грыж частота рецидивов достигла 25 %, что согласуется с данными о высокой частоте анатомических рецидивов при гигантских грыжах [12, 13]. Однако, благодаря точной предоперационной оценке и дифференцированному применению сетчатых протезов,

общая частота рецидивов в нашей серии (3,9 %) оказалась ниже среднестатистических показателей 10–60 % [14].

Важным аспектом является выявленная нами закономерность: при грыжах менее 35 мм точность ЭГДС составляет 91,3 %, что делает дополнительные исследования избыточными в этой группе. Это позволяет оптимизировать диагностический алгоритм, резервируя МСКТ для случаев с подозрением на большие грыжи или клинико-эндоскопическим несоответствием.

Ограничения исследования

Ретроспективный одноцентровой дизайн ограничивает обобщаемость результатов и создает риск систематической ошибки отбора. Малая выборка больших грыж (n = 9) снижает статистическую достоверность выводов для этой подгруппы с широким доверительным интервалом частоты рецидивов. Отсутствие стандартизированных протоколов измерения размеров грыжи и использование различного оборудования могли повлиять на воспроизводимость результатов. Средний период наблюдения 19,2 месяца недостаточен для выявления всех поздних рецидивов. Исключение пациентов старше 70 лет и отсутствие функциональных методов диагностики ограничивают полноту оценки диагностических возможностей в сложных клинических ситуациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на прогресс в хирургическом лечении ГПОД, проблема точной предоперационной диагностики остается актуальной, особенно при больших грыжах, где частота рецидивов остается высокой. Ключевыми нерешенными вопросами являются отсутствие единых протоколов выбора методов визуализации и недостаточное понимание факторов, влияющих на диагностическую точность.

Наше исследование выявило прямую корреляцию между размером грыжи и величиной диагностической ошибки при эндоскопии (r = 0,82). При больших грыжах расхождение с интраоперационными данными достигало 13,8 мм, что критично для выбора хирургической тактики. МСКТ с контрастированием показала наивысшую диагностическую точность, существенно превосходя другие методы. При этом точность эндоскопии прогрессивно снижается с увеличением размера грыжи, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике.

Полученные данные демонстрируют, что МСКТ с контрастированием должна рассматриваться как метод выбора при предоперационном планировании, особенно при подозрении на большие грыжи или клинико-эндоскопическом несоответствии. Такой подход обеспечивает точное определение размеров дефекта, адекватное планирование операции и снижение риска рецидивов. Перспективными направлениями являются стандартизация протоколов измерения грыж при МСКТ и проведение многоцентровых исследований с большей выборкой пациентов.

Финансирование

Исследование выполнено без внешнего финансирования в рамках научно-исследовательской работы кафедры хирургических болезней в семейной медицине Ташкентского Государственного Медицинского Университета.

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kohn GP, Price RR, DeMeester SR, et al. Guidelines for the management of hiatal hernia. *Surg Endosc*. 2013; 27(12): 4409-4428. doi: 10.1007/s00464-013-3173-3

2. Moten AS, Ouyang W, Hava S, et al. *In vivo* measurement of esophageal hiatus surface area using MDCT: description of the methodology and clinical validation. *Abdom Radiol*. 2020; 45(9): 2656-2662. doi: 10.1007/s00261-019-02279-7

3. Boru CE, Termine P, Antypas P, Iossa A, Ciccioriccio CM, DE Angelis F, et al. Concomitant hiatal hernia repair during bariatric surgery: does the reinforcement make the difference? *Minerva Surg*. 2021; 76(1): 33-42. doi: 10.23736/S2724-5691.20.08503-X

4. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, Conway BR, Ghori MU. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1

5. Smith RE, Sharma S, Shahjehan RD. *Hiatal Hernia*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 17, 2024.

6. Andolfi C, Jalilvand A, Plana A, Fisichella PM. Surgical Treatment of Paraesophageal Hernias: A Review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2016; 26(10): 778-783. doi: 10.1089/lap.2016.0332

7. Sfara A, Dumitrascu DL. The management of hiatal hernia: an update on diagnosis and treatment. *Medicine and Pharmacy Reports*. 2019; 92(4): 321-332. doi: 10.15386/mpr-1323

8. Abu-Freha N, Guterman R, Elhayany R, et al. Hiatal hernia: risk factors, and clinical and endoscopic aspects in gastroscopy. *Gastroenterology report*. 2024; 12: goae086. doi: 10.1093/gastro/goae086

9. Galimov OV, Khanov VO, Galimov DO. Challenges in the Surgical Correction of Hiatal Hernias and Ways to Overcome Them. EABR. *Experimental and Applied Biomedical Research*. 2021; 22(3): 249-255. doi: 10.2478/sjecr-2020-0066

10. Weitzendorfer M, Köhler G, Antoniou SA, et al. Preoperative diagnosis of hiatal hernia: barium swallow X-ray, high-resolution manometry, or endoscopy? *Eur Surg*. 2017; 49(5): 210-217. doi: 10.1007/s10353-017-0492-y

11. Tolone S, Savarino E, Zaninotto G, et al. High-resolution manometry is superior to endoscopy and radiology in assessing and grading sliding hiatal hernia: A comparison with surgical *in vivo* evaluation. *United Eur Gastroenterol J*. 2018; 6(7): 981-989. doi: 10.1177/2050640618769160

12. Гринцов А.Г., Ищенко Р.В., Совпель И.В., Совпель О.В., Балабан В.В. Причины неудовлетворительных результатов после лапароскопических пластик грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2021; 8(1): 40-52. [Grintcov AG, Ishchenko RV, Sovpel IV, Sovpel OV, Balaban VV. Causes of unsatisfactory results after laparoscopic hiatal hernia repair. *Research and Practical Medicine Journa*l. 2021; 8(1): 40-52. (In Russ.)]. doi: 10.17709/2409-2231-2021-8-1-4

13. Nguyen CL, Tovmassian D, Zhou M, Seyfi D, Isaacs A, Gooley S, et al. Recurrence in Paraesophageal Hernia: Patient Factors and Composite Surgical Repair in 862 Cases. *J Gastrointest Surg*. 2023; 27(12): 2733-2742. doi: 10.1007/s11605-023-05856-w

14. Zhao M, Liu X, Li H, Nie Y, Guan L, Zheng R, et al. The management of recurrent hiatal hernia: a single-center retrospective study. *BMC Surg*. 2025; 25(1): 365. doi: 10.1186/s12893-025-03129-8

Сведения об авторах

Бабажонов Ахмаджон Баходирович – ассистент кафедры хирургических болезней в семейной медицине, Ташкентский Государственный Медицинский Университет; e-mail: babadjan.md@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8921-0028

Хайитов Илхом Баходирович – доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней в семейной медицине, Ташкентский Государственный Медицинский Университет; e-mail: ilhom.med.1979@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4878-7354

Югай Диана Игоревна – магистрант кафедры хирургических болезней в семейной медицине, Ташкентский Государственный Медицинский Университет; e-mail: yugaydiana@gmail.com, https://orcid.org/0009-0004-6636-7056

Information about authors

Akhmadjon B. Babajonov – assistant of the Department of Surgical Diseases in Family Medicine, Tashkent State Medical University; e-mail: babadjan.md@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8921-0028

Ilkhom B. Khayitov – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases in Family Medicine, Tashkent State Medical University; e-mail: ilhom.med.1979@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4878-7354

Diana I. Yugay – master of the Department of Surgical Diseases in Family Medicine, Tashkent State Medical University; e-mail: yugaydiana@gmail.com, https://orcid.org/0009-0004-6636-7056

Вклад авторов

Бабажонов А.Б. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное утверждение версии для публикации;

Хайитов И.Б. –участие в анализе результатов, редактирование статьи;

Югай Д.И. – сбор клинических данных, статистическая обработка данных, подготовка таблиц и графиков, редактирование текста статьи.

Все авторы прочитали и одобрили финальную версию рукописи.

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ
PHARMACOLOGY AND PHARMACY

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ

Коробейников И.В.[1, 2], Верлан Н.В.[1], Шпрах В.В.[1], Рожкова Н.Ю.[1], Пещерова С.М.[3]

[1] Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664049, г. Иркутск, Юбилейный мкр., д. 100, Россия)

[2] ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница (664049, г. Иркутск, Юбилейный мкр., д. 100, Россия)

[3] ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, д. 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: **Коробейников Иван Викторович,** e-mail: kiv@iokb.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Тромболитическая терапия — эффективный метод лечения ишемического инсульта, имеющий свои ограничения связанные с особенностями введения рекомбинантного активатора плазминогена (МНН Алтеплаза), с 2020 года возможно применение альтернативного тромболитического препарата – «Рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы» российского производства.*

Цель. *Оценить клиническую эффективность и профиль безопасности отечественного тромболитического препарата неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ишемическим инсультом и обосновать возможности персонализированной терапии на основе клинико-фармакологических предикторов исхода.*

Материалы и методы. *Проведён ретроспективный анализ 576 пациентов с ишемическим инсультом, получавших системную тромболитическую терапию препаратом российского производства – неиммуногенной стафилокиназой. Оценивали динамику неврологического дефицита по шкале Национальных институтов здоровья (NIHSS) через 24 часа, функциональный статус по модифицированной шкале Рэнкин на 90-й день, госпитальную и 90-дневную летальность, геморрагическую трансформацию. Дополнительно выполнен стратифицированный анализ исходов по возрасту, массе тела и сопутствующей патологии, а также построена модель машинного обучения (CatBoostClassifier) для прогноза летального исхода с расчётом площади под ROC-кривой.*

Результаты. *Средний возраст пациентов составил 68,2 ± 12,7 лет, доля женщин – 49,0 %. Госпитальная летальность составила 11 %. Симптомная геморрагическая трансформация очага ишемии наблюдалась в 5,5 % случаев. Пациенты, умершие в стационаре, характеризовались более выраженным исходным неврологическим дефицитом, большей функциональной зависимостью, старшим возрастом, более частой сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма и кардиоэмболическим подтипом инсульта. Прогностическая модель на основе клинико-лабораторных признаков показала ROC-AUC 0,89 (95% доверительный интервал 0,82–0,95) при прогнозировании летального исхода.*

Заключение. *Системный тромболизис неиммуногенной стафилокиназой у пациентов с ишемическим инсультом был ассоциирован с аргументированной эффективностью (89 % пациентов были выписаны из стационара), низкой частотой клинически значимых геморрагических осложнений (5,5 %) и воспроизводимыми предикторами летального исхода. Полученные данные указывают на возможность стратификации риска и клинико-фармакологического обоснования персонализированной тромболитической терапии при ограниченной доступности импортных препаратов.*

Ключевые слова: *тромболизис, ишемический инсульт, неиммуногенная стафилокиназа, эффективность, безопасность, машинное обучение, персонализирование*

Статья поступила: 28.01.2026
Статья принята: 06.05.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Коробейников И.В., Верлан Н.В., Шпрах В.В., Рожкова Н.Ю., Пещерова С.М. Клинико-фармакологические аспекты тромболитической терапии ишемических инсультов. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 257-267. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.25

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THROMBOLYTIC THERAPY FOR ISCHEMIC STROKE

Korobeinikov I.V.[1, 2], Verlan N.V.[1], Shprakh V.V.[1], Rozhkova N. Yu.[1], Peshcherova S.M.[3]

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

[2] Irkutsk regional clinical hospital (Yubileiny microdistrict, 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

[3] Irkutsk State University (Karl Marx str., 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Ivan V. Korobeinikov,
e-mail: kiv@iokb.ru

RESUME

Rational. *Thrombolytic therapy is an effective method of treating ischemic stroke, which has its limitations associated with the peculiarities of introducing a recombinant plasminogen activator (International non-proprietary name Alteplase); from 2020, it is possible to use an alternative thrombolytic drug "Recombinant protein containing the staphylokinase amino acid sequence" of Russian production.*

Aims. *To evaluate the clinical efficacy and safety profile of the domestic thrombolytic drug non-immunogenic staphylokinase in patients with acute ischemic stroke and to justify the possibilities of personalized therapy based on clinical and pharmacological predictors of outcome.*

Materials and methods. *A retrospective analysis of 576 patients with ischemic stroke who received systemic thrombolytic therapy with the drug produced in Russia – non-immunogenic staphylokinase was carried out. The dynamics of neurological deficits according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) at 24 hours, functional status according to the modified Rankin scale at 90 days, hospital and 90-day mortality, hemorrhagic transformation of the ischemia focus and intracerebral hemorrhages, including symptomatic ones, were evaluated. Additionally, a stratified analysis of outcomes by age, body weight, and comorbidity was performed, and a machine learning model (CatBoostClassifier) was constructed to predict death by calculating the area under the ROC-curve.*

Results. *The average age of patients was 68.2 ± 12.7 years, the proportion of women was 49.0 %. Hospital mortality was 11 %. Symptomatic hemorrhagic transformation of the ischemic focus was observed in 5.5 % of cases. Patients who died in hospital were characterized by greater baseline neurological deficits, greater functional dependence, older age, more frequent heart failure, abnormal heart rhythms, and cardioembolic stroke subtype. A prognostic model based on clinical laboratory features showed a ROC-AUC of 0.89 (95% confidence interval 0.82–0.95) when predicting fatal outcome.*

Conclusions. *Systemic thrombolysis with non-immunogenic staphylokinase in patients with ischemic stroke was associated with acceptable safety, a low incidence of clinically significant hemorrhagic complications, and reproducible predictors of fatal outcome. The data obtained indicate the possibility of risk stratification and clinical and pharmacological justification of personalized thrombolytic therapy in conditions of limited availability of imported drugs.*

Key words: *thrombolytic therapy, non-immunogenic staphylokinase, efficacy and safety of pharmacotherapy, precision medicine*

Received: 28.01.2026
Accepted: 06.05.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Korobeinikov I.V., Verlan N.V., Shprakh V.V., Rozhkova N. Yu., Peshcherova S.M. Clinical and pharmacological aspects of thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 257-267. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.25

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт — одна из наиболее актуальных клинических и социальных проблем современной медицины [1]. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) продолжают занимать одну из ведущих позиций в структуре заболеваемости, летальности и первичной инвалидизации населения, уступая лишь ишемической болезни сердца (ИБС) и злокачественным новообразованиям [2]. По данным клинических и эпидемиологических исследований, в последние годы наблюдается значительный рост числа случаев цереброваскулярных заболеваний, в том числе среди лиц трудоспособного возраста [3], что обусловливает высокий социально-экономический ущерб и необходимость совершенствования методов профилактики и лечения инсультов.

Статистика показывает, что ежегодно в мире регистрируется более 12,2 миллиона эпизодов инфаркта мозга [4]. По мере увеличения средней продолжительности жизни частота возникновения ОНМК продолжает расти, создавая дополнительные нагрузки на систему здравоохранения. В структуре цереброваскулярных заболеваний ишемический инсульт (ИИ) занимает лидирующую позицию, составляя около 85 % всех острых сосудистых катастроф в головном мозге [5]. Сложившаяся практика проведения тромболизиса в таких клинических ситуациях не дает полной результативности. Поиск лечения, максимально восстанавливающего последствия ишемии головного мозга, остается актуальной проблемой клинической медицины. Существует и вопрос импортозамещения, актуализирующий данную тему.

В последние годы распространенность ишемических инсультов неуклонно увеличивается, составляя 15 % от общего числа церебральных катастроф у лиц до 45 лет [6]. В России ежегодно регистрируется 430–470 тыс. случаев инсульта, госпитальная летальность достигает 20 % [7]. Значимую роль в формировании затрат играют не только высокая смертность, но и инвалидизация, приводящая к постоянной утрате трудоспособности пациентами, перенесшими инсульт, а также к сокращению вклада в экономику их родственников, оказывающих помощь и осуществляющих уход за больными [8].

Более 80 % случаев среди всех ОНМК в РФ приходится на ИИ [9]. Острый и ранний восстановительный периоды ИИ являются ключевыми временными отрезками в аспекте выживания пациента и его дальнейшей реабилитации. Основная цель лечения пациентов, перенесших инсульт, заключается в восстановлении нарушенных функций ЦНС, реализации потенциала физического, социального и психологического восстановления пациента, профилактике осложнений, возникающих в остром и восстановительном периодах, и предотвращении повторного ИИ.

Действующие клинические рекомендации по ведению пациентов с ОНМК предполагают выполнение определенных алгоритмов [10]. Реперфузионная терапия, проведенная в период «терапевтического окна», является высокоэффективным методом лечения ИИ [9, 11, 12]. Тем не менее, строгие временные рамки ее выполнения, технические условия (необходимость использования инфузомата в течение часа для альтеплазы) и высокая степень коморбидности пациентов становятся основными факторами, ограничивающими ее доступность.

В связи с вышеизложенным, особый интерес представляет неиммуногенная стафилокиназа, как препарат с фибрин-специфичным тромболитическим действием, фиксированной дозой, потенциально более низкой иммуногенностью и контролируемым профилем геморрагической безопасности.

Целью исследования явилась разработка клинико-фармакологического обоснования персонифицированной терапии инфаркта мозга, включая оценку эффективности и безопасности системного тромболизиса неиммуногенной стафилокиназой, выявление клинико-лабораторных факторов неблагоприятного исхода и построение прогностической модели летальности для ранней стратификации риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Этические аспекты

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, правилами надлежащей клинической практики и действующим национальным законодательством в области охраны персональных данных. Анализ проводился на обезличенных медицинских записях. Протокол исследования № 9 был рассмотрен и одобрен независимым локальным этическим комитетом учреждения 24.11.2023 г. Учитывая ретроспективный характер исследования и обезличивание данных, информированное согласие пациентов на включение в статистический анализ не требовалось.

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование, основанное на анализе медицинской документации 576 госпитализированных пациентов с острым ишемическим инсультом, которым проводили системную тромболитическую терапию препаратом Фортелизин® (неиммуногенная стафилокиназа). Исследование охватывало острый период заболевания, госпитальный этап лечения и наблюдение в раннем отдалённом периоде (90 суток).

Ретроспективный дизайн выбран, поскольку препарат уже применялся в рутинной практике, а задача исследования включала анализ реальной клинической эффективности и безопасности, а также выделение факторов неблагоприятного исхода. В анализ включали пациентов с клинически и нейровизуализационно подтверждённым острым ишемическим инсультом, которым системный тромболизис неиммуногенной стафилокиназой был начат в пределах 4,5 часов терапевтического окна, определённого локальным протоколом учреждения.

Пациенты с геморрагическим инсультом по данным первичной нейровизуализации, с абсолютными противопоказаниями к тромболитической терапии или без завершённой госпитальной документации исключались из анализа.

Все пациенты получали системную тромболитическую терапию неиммуногенной стафилокиназой по утверждённому локальному протоколу. Препарат вводился внутривенно болюсно в фиксированной дозе 10 мг, вне зависимости от массы тела пациента.

Для статистической обработки данные были экспортированы в формат таблиц Microsoft Excel 2016 с последующей агрегацией, очисткой и анонимизацией. Проверка нормальности распределения количественных признаков выполнялась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для количественных признаков с нормальным распределением приводились среднее значение и стандартное отклонение, для признаков с ненормальным распределением использовались медиана и интерквартильный размах. Категориальные признаки описывались абсолютными значениями и долями в процентах.

Для сравнения количественных признаков между группами с благоприятным исходом и летальным исходом применялся непараметрический критерий Манна – Уитни. Для сравнения категориальных признаков использовался критерий χ^2 с оценкой отношения шансов и 95% доверительных интервалов (ДИ). Уровень статистической значимости по умолчанию устанавливался как $p < 0,05$. При множественных сравнениях применялась поправка Холма для контроля совокупной ошибки первого рода, скорректированные значения p интерпретировались как основные. Такой подход применялся, в частности, при сравнении подгруппы выживших пациентов (*n* = 491) и пациентов с летальным исходом (*n* = 84), что позволило выявить независимые клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием Microsoft Excel 2016 и специализированных библиотек языка Python версии 3.11.5 (pandas, numpy, statistics) в среде Jupyter-Notebook (v.6.5.4).

Прогноз летального исхода базировался на модели бинарной классификации на основе алгоритма CatBoostClassifier (градиентный бустинг по решающим деревьям, CatBoost версии 1.2.10). Целевая переменная кодировала исход: 0 – выжил, 1 – летальный исход. В анализ включались 35 клинических, лабораторных и организационно-временных признаков, характеризующих состояние пациента при поступлении и ранние показатели течения заболевания. В выборке наблюдался дисбаланс классов (выживание – 85 %, летальный исход – 15 %), который компенсировали за счёт использования весовых коэффициентов классов. Исходный массив данных был случайно разделён на обучающую выборку (80 %) и тестовую выборку (20 %) со стратификацией по целевой переменной, что обеспечило сохранение исходного соотношения классов. Настройка гиперпараметров выполнялась с использованием поиска по сетке с перекрёстной проверкой (GridSearchCV), в результате чего была выбрана конфигурация модели с небольшой глубиной деревьев и ограниченным числом итераций, оптимальной для предотвращения переобучения в условиях клинической выборки умеренного объёма. Качество модели оценивалось по точности классификации, чувствительности, специфичности, а также по площади под кривой (ROC-AUC) с расчётом 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки 95% ДИ показателя ROC-AUC применялся непараметрический бутстрап с 1000 итерациями.

Интерпретация модели осуществлялась с помощью анализа важности признаков и метода SHAP (SHapley Additive exPlanations), что позволило количественно оценить вклад каждого клинического фактора в предсказанный риск летального исхода как на уровне всей когорты, так и на уровне отдельного пациента. Такой подход рассматривался авторами как инструмент стратификации риска и как основа для клинико-фармакологического обоснования персонализированной тактики ведения пациента в раннем стационарном периоде.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ были включены 576 пациентов с подтверждённым ишемическим инсультом, получивших системную тромболитическую терапию неиммуногенной стафилокиназой (*n* = 576). Среди них было 294 (51,0 %) мужчины и 282 (49,0 %) женщины (табл. 1). Средний возраст составил 68,22 ± 12,7 года (минимальный возраст – 26 лет, максимальный – 96 лет). Число пациентов в возрасте старше 80 лет составило 116 (20,0 %). Наибольшая представленность наблюдалась в возрастной группе 65–80 лет. В возрастных группах до 45 лет и 45–65 лет численно преобладали мужчины, тогда как в группе старше 80 лет преобладали женщины. Средняя масса тела пациентов составила 80,7 ± 16,2 кг, среднее значение индекса массы тела – 28,6 ± 5,35 кг/м^2, при этом у 79 пациентов (14,0 %) масса тела была 100 кг и более. Средняя частота сердечных сокращений при поступлении составила 80,86 ± 15,64 ударов в минуту. Средние значения артериального давления при поступлении были 153 ± 19,5 мм рт. ст. для систолического артериального давления и 90,3 ± 9,1 мм рт. ст. для диастолического артериального давления (табл. 1).

Среднее время от появления симптомов инсульта до начала инфузии неиммуногенной стафилокиназы составило 134,8 ± 48,6 минут, медиана составила 165 минут. По данным неврологической оценки при поступлении большинство пациентов имели умеренно выраженный неврологический дефицит по шкале Национального института здоровья (NIHSS). Так, исходная оценка тяжести продемонстрировала преобладание пациентов с неврологическим дефицитом средней степени тяжести (5–15 баллов): 375 больных (65,1 %), Me 10 [7; 12] баллов. Распределение остальных пациентов было следующим: легкий дефицит (< 5 баллов) — 28 (4,8 %), Me 4 [4; 4]; выраженный дефицит (16–21

ТАБЛИЦА 1

ИСХОДНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

TABLE 1

BASELINE CLINICAL DATA OF PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Показатель	Значения у больных (*n*=576)
Пол, м/ж *n* (%)	294 (51,0%)/282 (49,0%) 95% ДИ (46,9–55,1%)/ (44,9–53,1%)
Возраст	68,22±12,7 95% ДИ (67,2; 69,3)
Возраст м/ж	64,89±12,19 95% ДИ (63,5; 66,3)/ 71,7±12,21 95% ДИ (70,3; 73,1)
Время до введения неиммуногенной стафилокиназы	134,8±48,6 95% ДИ (130,8; 138,8)
Баллы по NIHSS	12 [7–17]
Баллы по Рэнкин	5 [4–5]
Рост	167,8±8,6 95% ДИ (167,1; 168,6)
Вес	80,7±16,2 95% ДИ (79,4; 82,02)
ИМТ	28,6±5,35 95% ДИ (28,2; 29,05)
ЧСС	80,86±15,64 95% ДИ (79,58; 82,1)
Систолическое АД	153±19,5 95% ДИ (151,4; 154,6)
Диастолическое АД	90,3±9,1 95% ДИ (89,5; 91,04)

ТАБЛИЦА 2

КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

TABLE 2

COMORBID DISEASES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Сопутствующая патология	Показатель
ОНМК в анамнезе *n* (%)	63 (11,0%) 95% ДИ (8,6–13,9%)
Инфаркт миокарда в анамнезе *n* (%)	47 (8,2%) 95% ДИ (6,1–10,8%)
Гипертоническая болезнь в анамнезе *n* (%)	533 (92,5%) 95% ДИ (90,0–94,4%)
Нарушения сердечного ритма в анамнезе *n* (%)	150 (26,0%) 95% ДИ (22,5–29,9%)
Сахарный диабет (любого типа) в анамнезе	103 (17,9%) 95% ДИ (14,8–21,3%)
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе	238 (41,3%) 95% ДИ (37,3–45,4%)

балл) — 138 (23,9 %), Me 18 [17; 20]; тяжелый дефицит (≥ 22 баллов) — 35 (6,0 %), Me 23 [22; 23]. Через сутки после ТЛТ выраженность симптоматики снизилась во всех группах. Оценка по NIHSS составила 1 [1; 2], 6 [2; 9], 14 [10; 18,75] и 20 [17,5; 23,5] баллов соответственно исходным подгруппам тяжести. В общей группе пациентов (*n* = 576) отмечено уменьшение медианы NIHSS с 12 [7–17] баллов при поступлении до 8 [3–13] баллов через 24 часа, что отражает положительную динамику неврологического статуса.

Коморбидная патология представлена в таблице 2. Артериальная гипертензия выявлялась у 533 пациентов (92,5 %), нарушения сердечного ритма у 150 пациентов (26,0 %), хроническая сердечная недостаточность у 238 пациентов (41,0 %), сахарный диабет любого типа у 103 пациентов (18,0 %), инфаркт миокарда в анамнезе у 47 пациентов (8,0 %). Повторный инсульт в анамнезе был у 63 пациентов (11,0 %). Существенных гендерных различий по частоте основных сопутствующих заболеваний не выявлено. Анализ распределения факторов риска по возрастным подгруппам показал, что у пациентов более молодого возраста повторные инсульты чаще сочетались с артериальной гипертензией (рис. 1).

Исходные лабораторные и инструментальные показатели представлены в таблице 3. Средний уровень гемоглобина при поступлении составил 135 ± 18,8 г/л (95% ДИ 133,6–136,7), среднее число тромбоцитов – 233,4 ± 64,9 (95% ДИ 228,1–238,8). Среднее активированное частичное тромбопластиновое время составило 30,2 ± 7,6 сек. (95% ДИ 29,6–30,9). Средний

уровень глюкозы крови при поступлении составил 6,9 ± 2,4 ммоль/л (95% ДИ 6,68–7,07). Указанный уровень глюкозы отражал как наличие сахарного диабета у части пациентов, так и стрессовую гипергликемию в остром периоде инсульта. По данным электрокардиографии, фибрилляция предсердий была зарегистрирована у 169 пациентов (29,0 %), депрессия сегмента ST – у 42 пациентов (7,0 %), элевация сегмента ST – у 18 пациентов (3,0 %) (табл. 3).

Распределение пораженного сосудистого бассейна и предполагаемого патогенетического подтипа ишемического инсульта было следующим: наиболее часто поражался бассейн левой средней мозговой артерии – 292 пациента (51,0 %). Изолированное поражение бассейна правой средней мозговой артерии было отмечено у 215 пациентов (37,0 %). Поражение вертебро-базилярного бассейна зафиксировано у 79 пациентов (14,0 %). У части пациентов наблюдалось сочетанное поражение нескольких сосудистых бассейнов. По предполагаемому патогенетическому механизму преобладал атеротромботический инсульт – 283 случая (49,0 %), далее по частоте следовал кардиоэмболический инсульт – 215 случаев (37,0 %). Лакунарный инсульт был зарегистрирован у 18 пациентов (3,0 %). Инсульты иной этиологии составили 10 случаев (2,0 %), неуточнённый подтип включал 49 случаев (8,5 %) (табл. 4). Существенных различий по распределению инсультов по бассейнам кровоснабжения между мужчинами и женщинами не отмечено.

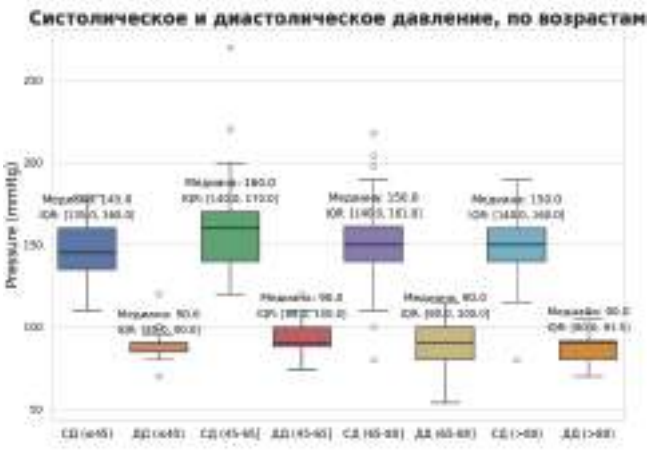


РИС. 1.
Показатели артериального давления в возрастных группах пациентов с ишемическим инсультом

FIG. 1.
Blood pressure indicators in age groups of patients with ischemic stroke

ТАБЛИЦА 3

КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

TABLE 3

COMORBID DISEASES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Значение	Показатель
Гемоглобин	135±18,8 95%ДИ (133,6; 136,7)
Тромбоциты	233,4±64,9 95%ДИ (228,1; 238,8)
Глюкоза	6,9±2,4 95%ДИ (6,68; 7,07)
АЧТВ	30,2±7,6 95%ДИ (29,6; 30,9)
Фибрилляция предсердий	169 (29,3%) 95%ДИ (25,7–33,2%)
Подъем сегмента ST	18 (3,1%) 95%ДИ (1,9–5,0%)
Депрессия сегмента ST	42 (7,3%) 95%ДИ (5,4–9,8%)

ТАБЛИЦА 4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ НЕИМУННОГЕННОЙ СТАФИЛОКИНАЗОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТА

TABLE 4

EFFICACY AND SAFETY OF NON-IMMUNOGENIC STAPHYLOKINASE TREATMENT BY PATIENT AGE

Показатель	Возраст >80 (115)	Возраст ≤80 (461)	Z, *p*, ОШ
Рэнкин 0-1 на 90 день	22(19,1%) *n*=115 95% ДИ (12,7–27,0%)	176(38,2%) *n*=461 95% ДИ (33,7–42,9%)	Z=3,8; *p*=0,0002 **0,4** (95% ДИ: **0,2–0,6**)
Летальность	32(27,8%) *n*=115 95% ДИ (20,2–36,8%)	52(11,3%) *n*=461 95% ДИ (8,6–14,5%)	Z=4,35; *p*<0,0001 **3,0** (95% ДИ: **1,8–4,9**)
Внутричерепное кровоизлияние (50)	14 (12,2%) *n*=115 95% ДИ (7,3–19,6%)	36 (7,8%) *n*=461 95% ДИ (5,6–10,7%)	Z=1,5; *p*=0,14 **1,6** (95% ДИ: **0,8–3,1**)
Симптомное внутричерепное кровоизлияние (18)	6 (5,2%) *n*=115 95% ДИ (2,4–11,0%)	12 (2,6%) *n*=461 95% ДИ (1,5–4,5%)	Z=1,4; *p*=0,2 **2,1** (95% ДИ: **0,7–5,6**)

Эффективность и безопасность системной тромболитической терапии неиммуногенной стафилокиназой оценивались по клиническим и функциональным исходам, а также по частоте геморрагических осложнений. Частота геморрагической трансформации зоны ишемического повреждения, установленной при контрольной нейровизуализации, составила 50 случаев (8,7 % от всей когорты). Симптомная геморрагическая трансформация, сопровождавшаяся клиническим ухудшением (увеличение балла по шкале NIHSS на 4 и более балла), зарегистрирована у 32 пациентов (5,5 %). Дополнительно описано одно экстракраниальное малое кровотечение, не потребовавшее гемотрансфузии. Аллергические реакции, включая отёк Квинке и анафилактический шок, не наблюдались. Госпитальная летальность (период наблюдения с момента госпитализации до летального исхода в стационаре) составила 62 случая (11,0 %). Эти исходные данные по эффективности и безопасности терапии использовались для последующего стратифицированного анализа.

Поскольку неиммуногенная стафилокиназа вводится в фиксированной дозе, независимой от массы тела пациента, был выполнен подгрупповой анализ исходов лечения в зависимости от массы тела. Пациенты были разделены на две группы: масса тела < 100 кг (n = 497) и масса тела ≥ 100 кг (n = 79). Доля пациентов с благоприятным функциональным исходом по модифицированной шкале Рэнкин 0–1 на 90-й день составила 169 из 497 (34 %) в группе с массой тела < 100 кг и 29 из 79 (36,7 %) в группе с массой тела ≥ 100 кг; статистически значимых различий не выявлено (Z = 0,5; p = 0,6). Госпитальная летальность составила 75 случаев из 497 (15 %) в группе с массой тела < 100 кг и 9 случаев из 79 (11,4 %) в группе с массой тела ≥ 100 кг (Z = 0,8; p = 0,4). Частота внутричерепных кровоизлияний составила 43 случая из 497 (8,7 %) против 7 случаев из 79 (8,9 %) соответственно (Z = 0,06; p = 0,95). Частота симптомных внутричерепных кровоизлияний составила 16 случаев из 497 (3,2 %) в группе с массой тела < 100 кг и 2 случая из 79 (2,5 %) в группе с массой тела ≥ 100 кг (Z = 0,3; p = 0,7). Таким образом, в выделенных подгруппах не выявлено статистически значимых различий по частоте госпитальной летальности, внутричерепных кровоизлияний и симптомных внутричерепных кровоизлияний.

Аналогичный стратифицированный анализ был выполнен по возрасту (табл. 4). Для анализа пациенты были разделены на группы 80 лет и младше (n = 461) и старше 80 лет (n = 115). Доля пациентов с модифицированной шкалой Рэнкин 0–1 на 90-й день составила 176 из 461 (38,2 %) у пациентов 80 лет и младше и 22 из 115 (19,1 %) у пациентов старше 80 лет (Z = 3,8; p = 0,0002). Госпитальная летальность составила 52 случая из 461 (11,3 %) в группе 80 лет и младше и 32 случая из 115 (27,8 %) в группе старше 80 лет (Z = 4,35; p < 0,0001). Частота внутричерепных кровоизлияний составила 36 из 461 (7,8 %) в группе младше или равно 80 лет и 14 из 115 (12,2 %) в группе старше 80 лет (Z = 1,5; p = 0,14). Частота симптомных внутричерепных кровоизлияний составила 12 из 461 (2,6 %) и 6 из 115 (5,2 %) соответственно (Z = 1,4; p = 0,16). По показателям безопасности (симптомные и асимптомные внутричерепные кровоизлияния) достоверных различий между возрастными группами не выявлено, однако показатели госпитальной летальности и доли пациентов с хорошим функциональным исходом (модифицированная шкала Рэнкин 0–1) статистически различались (табл. 6).

Таким образом, тромболитическая терапия проводилась пациентам, отличавшимся по полу (294 мужчины и 282 женщины), возрасту (26–96 лет), антропометрическим данным (ИМТ от 15,58 кг/м^2 до 50,70 кг/м^2, коморбидной патологии (наличие/отсутствие патологии сердечно-сосудистой системы – артериальной гипертензии (533 пациента), фибрилляции предсердий

ТАБЛИЦА 5

СРАВНЕНИЕ БИНАРНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ВЫЖИВШИХ (0) И УМЕРШИХ (1) ПАЦИЕНТОВ

TABLE 5

COMPARISON OF BINARY CLINICAL EVENTS AND COMORBIDITIES IN SURVIVING (0) AND DECEASED (1) PATIENTS

Признак	n0(%) 95% ДИ	n1(%) 95% ДИ	χ^2	p	p (Holm)
Развитие ТЭЛА в стационаре	3(0,6) (0,2–1,8%)	9(10,7) (5,6–19,4%)	31,13	<0,001	<0,001
Геморрагическая трансформация	29(6) (4,1–8,4%)	21(25) (16,7–35,5%)	30,67	<0,001	<0,001
Развитие острого инфаркта миокарда в стационаре	3(0,6) (0,2–1,8%)	8(9,5) (4,9–17,8%)	25,86	<0,001	<0,001
Нарушения сердечного ритма в анамнезе	109(22,2) (18,6–26,2%)	41(48,8) (38,3–59,4%)	25,10	<0,001	<0,001
Кардиоэмболический	166(33,7) (29,6–38,2%)	49(58,3) (47,4–68,5%)	17,51	<0,001	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе	186(37,8) (33,6–42,2%)	52(61,9) (51,1–71,7%)	16,21	<0,001	<0,001
Тромбоэкстракция	26(5,3) (3,6–7,7%)	13(15,5) (9,1–25,0%)	10,25	0,0014	0,02191

(169 человек), сердечной недостаточности (238 пациентов); сахарного диабета любого типа (103 пациента), которых объединяло развитие острого ишемического инсульта.

Проявления инсульта: двигательные, речевые, координаторные, чувствительные нарушения, измеренные с помощью шкалы NIHSS, также не были однородны и варьировались от 2 до 25 баллов, при этом инсульт случался во всех бассейнах кровоснабжения мозга, а распределение по подтипам совпадало со статистическими данными в РФ [13].

Несмотря на неоднородность группы системный тромболизис препаратом неиммуногенной стафилокиназы показал свою эффективность и безопасность в большинстве случаев. При анализе групп по гендеру различий в благоприятных исходах не было, но при этом летальность была меньше у женщин (Z = 2,08; $p = 0,04$), также не отмечалось достоверных различий в нежелательных явлениях (геморрагической трансформации).

Анализ применения неиммунногеной стафилокиназы пациентам с ОНМК продемонстрировал её положительный эффект в отношении основных клинических, лабораторных и нейровизуализационных показателей у пациентов с острым ИИ.

Для оценки факторов риска неблагоприятного исхода проведено сравнение выживших пациентов ($n = 492$) и пациентов с летальным исходом ($n = 84$) с применением критерия Манна – Уитни для количественных показателей и критерия χ^2 для бинарных показателей с последующей поправкой Холма на множественные сравнения. Результаты анализа показали, что летальный исход после ишемического инсульта формируется не случайно, а на фоне повторяющегося набора факторов риска, отражающих исходную тяжесть инсульта, сердечно-сосудистую декомпенсацию и нарушения гемостаза. Различия между группами оставались статистически значимыми даже после поправки на множественные сравнения методом Холма, то есть выявленные ассоциации являются устойчивыми.

По бинарным клиническим признакам у пациентов с летальным исходом чаще отмечались нарушения сердечного ритма и кардиоэмболический подтип инсульта. Это отражает роль сердечной электрической нестабильности и кардиоэмболического механизма как маркеров тяжёлого течения инсульта и более обширного поражения мозга. Хроническая сердечная недостаточность также была статистически чаще у умерших, что указывает на ограниченный насосный резерв и низкую толерантность к острой сосудистой катастрофе. Дополнительно у умерших чаще регистрировались тяжёлые осложнения госпитального периода, включая тромбоэмболию лёгочной артерии и геморрагическую трансформацию ишемического очага. Эти события были связаны с резко повышенной летальностью ($p < 0,001$) и оставались значимыми после поправки Холма (табл. 5).

Пациенты, умершие в стационаре, имели более тяжёлый неврологический дефицит при поступлении: баллы по шкале NIHSS были существенно выше и эти различия сохранялись и через 24 часа после тромболитической терапии. Одновременно пациенты с летальным исходом поступали в более выраженном функционально зависимом состоянии, что отражалось более высокими баллами по модифицированной шкале Рэнкин уже на момент госпитализации. Это подтверждает, что исходная тяжесть инсульта и отсутствие быстрой ранней неврологической стабилизации являются критическими факторами формирования неблагоприятного исхода. Все указанные различия были статистически значимыми ($p < 0,001$) после поправки Холма (табл. 6).

Риск летального исхода определяется сочетанием нескольких параметров: тяжёлый неврологический дефицит и функциональная несостоятельность при поступлении, старший возраст, сердечно-сосудистая нестабильность (аритмии, сердечная недостаточность, кардиоэмболический механизм инсульта), нарушения гемостаза и развитие тяжёлых внутрибольничных осложнений. Эти связи подтверждены критерием Манна – Уитни для количественных признаков и χ^2 для бинарных с последующей поправкой Холма, что делает их клинически надёжными и применимыми для ранней стратификации риска.

ТАБЛИЦА 6

СРАВНЕНИЕ НЕПРЕРЫВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕЖДУ ВЫЖИВШИМИ (0) И УМЕРШИМИ (1) ПАЦИЕНТАМИ

TABLE 6

COMPARISON OF CONTINUOUS CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS BETWEEN SURVIVING (0) AND DECEASED (1) PATIENTS

Признак	Median IQR (0)	Median IQR (1)	U-критерий Манна – Уитни	*p*	*p* (Холм)
NIHSS через 24 часа после ТЛТ	7,00 (3,00–10,00)	19,50 (14,00–22,00)	5184,0	<0,001	<0,001
Баллы по NIHSS	10,00 (7,00–15,00)	17,00 (15,00–20,00)	9691,5	<0,001	<0,001
Баллы по Рэнкин	4,50 (4,00–5,00)	5,00 (5,00–5,00)	11602,0	<0,001	<0,001
Возраст пациента	68,00 (59,00–75,00)	76,50 (70,00–84,00)	11430,0	<0,001	<0,001
АЧТВ	29,00 (25,00–33,00)	31,00 (27,75–35,00)	16264,0	0,0018	0,02309

Для оценки вероятности летального исхода у пациентов с ишемическим инсультом была обучена модель бинарной классификации на основе алгоритма градиентного бустинга по решающим деревьям (CatBoostClassifier). Целевой переменной являлось состояние пациента к моменту исхода наблюдения: значение 0 соответствовало выживанию, значение 1 соответствовало летальному исходу. В анализ включены клинико-демографические, лабораторные, инструментальные и патогенетические признаки, собранные при поступлении пациента и в первые сутки лечения. Всего в модель было введено 35 признаков (возраст, пол, частота сердечных сокращений, масса тела и индекс массы тела, локализация очага ишемии по сосудистому бассейну, тип инсульта по предполагаемому механизму, оценка неврологического дефицита по шкале Национального института здоровья на момент поступления, функциональный статус по модифицированной шкале Рэнкин, показатели гемостаза и гликемии, наличие нарушений сердечного ритма, хронической сердечной недостаточности и другие факторы, отражающие сердечно-сосудистый статус пациента).

Полная выборка была разделена на обучающую (n = 460) и тестовую подвыборки (n = 116) с сохранением исходного соотношения классов (стратификация по целевой переменной). В общей когорте 492 пациента (85%) имели благоприятный исход (выжил) и 84 пациента (15 %) имели летальный исход. Для компенсации несбалансированности классов использовались весовые коэффициенты. Качество модели оценивалось на тестовой подвыборке. Точность классификации составила 0,80, чувствительность – 0,82 и специфичность – 0,80. Площадь под ROC-кривой (ROC-AUC) составила 0,8920 с 95% доверительным интервалом (0,8198; 0,9482). Это отражает высокую способность модели различать пациентов с последующим летальным исходом и пациентов с благоприятным исходом уже на этапе поступления и в первые сутки терапии.

Интерпретация модели с помощью метода SHAP (SHapley Additive exPlanations) показала, какие клинические, функциональные и лабораторные признаки ответственны за прогноз в сторону летального исхода и какие, наоборот, снижают вероятность неблагоприятного исхода. Так, наибольшее влияние на предсказание оказывали показатели исходной тяжести состояния пациента при поступлении. Возраст пациента также вносил важный вклад в финальный прогноз. Более старший возраст смещал оценку в сторону повышенной вероятности летального исхода, тогда как младший возраст, напротив, снижал оценку риска. Существенным источником влияния на прогноз были показатели системы гемостаза. Более высокие значения активированного частичного тромбопластинового времени смещали прогноз модели в сторону летального исхода. Это означает, что пациенты с признаками нарушения свёртывания крови рассматривались моделью как имеющие повышенный риск. Более низкие значения этого показателя, напротив, ассоциировались с прогнозом выживания.

Похожие, но менее выраженные по силе эффекты наблюдались и для международного нормализованного отношения, то есть при признаках выраженной коагулопатии модель чаще прогнозировала неблагоприятный исход. Кардиальные факторы также значимо участвовали в формировании прогноза. Наличие нарушений сердечного ритма, особенно у пациентов с признаками фибрилляции предсердий или иной электрической нестабильности миокарда, смещало предсказание модели в сторону повышенного риска летального исхода. Принадлежность инсульта к кардиоэмболическому типу усиливала предсказанный риск. Пациенты без указанных признаков имели более благоприятный прогноз.

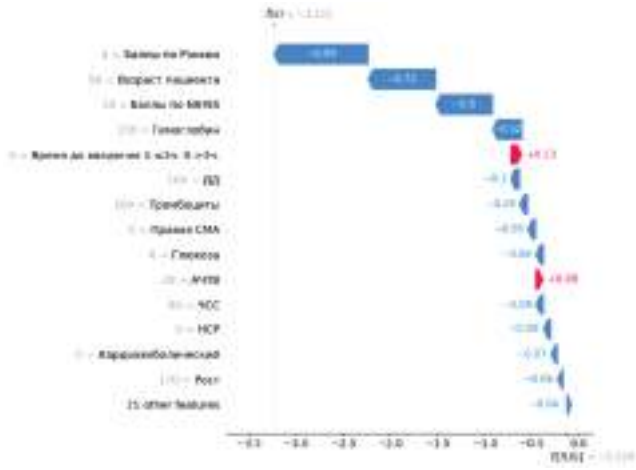
Анализ индивидуальных SHAP-профилей продемонстрировал клиническую применимость прогностической модели, показывая, как клинические и лабораторные признаки влияют на индивидуальный прогноз (рис. 2). Каждый профиль суммирует вклады признаков: базовое значение E[f(x)] соответствует среднему априорному риску, а f(x) – индивидуальному прогнозу. Разница между ними указывает на уверенность модели. Горизонтальные полосы графически отображают вклад признаков: длина – силу влияния, направление – сдвиг прогноза, цвет – клиническую интерпретацию. Синие сегменты снижают риск летального исхода, красные – повышают его. Числовые значения SHAP выражают степень смещения прогноза к неблагоприятному (положительные) или благоприятному (отрицательные) исходу.

Так, для пациента с летальным исходом, доминирующими факторами высокого риска стали тяжёлый функциональный и неврологический дефицит, пожилой возраст, нарушения гемостаза и кардиоэмболический инсульт.

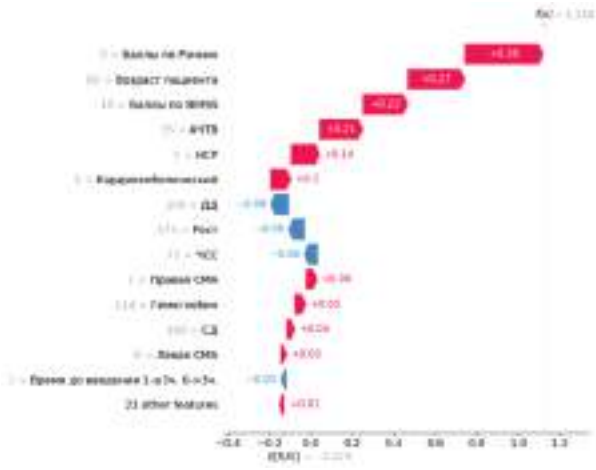
SHAP-анализ демонстрирует, что модель не только выдаёт точные индивидуальные прогнозы, но и делает их прозрачными и клинически интерпретируемыми. Это подтверждает применимость подхода для ранней стратификации риска и обоснования персонализированной тактики ведения пациента.

ВЫВОДЫ

Предикторами клинической эффективности тромболитической терапии неиммунногеной стафилокиназой у пациентов ИИ являются: тяжесть состояния, вариант клинического течения, возраст пациента, сопутствующая патология. Практическое следствие состоит в возможности раннего выделения пациентов высокого риска, для которых целесообразны усиленные меры безопасности, более частая оценка неврологического статуса и гемостаза, а также обсуждение тактики профилактики осложнений, связанных с кровотечениями и тромбоэмболическими событиями. Терапевтический эффект неиммуногенной стафилокиназы проявляется в динамике функционального состояния пациентов с использованием шкалы NIHSS и модифицированной



а



б

РИС. 2.
Индивидуальная интерпретация прогноза модели: а – положительный исход; б – летальный исход

FIG. 2.
Individual interpretation of the model prediction: a – positive result; б – a lethal outcome

шкалы Рэнкина при первичной госпитализации, через 24 часа и на 90-й день после введения препарата. Фармакокинетические параметры неиммуногенной стафилокиназы позволяют использовать болюсное введение препарата больным ИИ. Безусловно, требуются аргументация подтверждения полученных клинико-фармакологических характеристик неиммуногенной стафилокиназы в проспективных сравнительных исследованиях. Но результаты изучения тромболитических аспектов неиммуногенной стафилокиназы свидетельствуют о фармакокинетических характеристиках, позволяющих рассматривать ее как перспективный импортозамещающий препарат.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Вознюк И.А., и др. Результаты внедрения реперфузионных технологий при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2025; 125(8-2): 32-39. [Shamalov NA, Khasanova DR, Voznyuk IA, et al. Results of the implementation of reperfusion technologies in ischemic stroke. S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025; 125(8-2): 32-39. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202512508232

2. Li XY, Kong XM, Yang CH, Cheng ZF, Lv JJ, Guo H, et al. Global, regional, and national burden of ischemic stroke, 1990-2021: an analysis of data from the global burden of disease study 2021. *EClinicalMedicine*. 2024; 75: 102758. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102758

3. Стаховская Л.В. *Инсульт: руководство для врачей*. М.: МИА, 2018: 488 с. [Stakhovskaya L.V. *Stroke: a guide for doctors*. M.: MIA, 2018: 488 p.].

4. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021; 20(10): 795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0

5. Gorelick Ph.B. The global burden of stroke: persistent and disabling. *Lancet Neurol*. 2019; 18(5): 417-418. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30030-4

6. Singhal AB, Biller J, Elkind MS, Fullerton HJ, Jauch EC, Kittner SJ, et al. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology*. 2013; 81(12): 1089-97. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a451

7. Игнатьева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А., Резник А.В., Виницкий А.А., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2023; 123(8-2): 5-15. [Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, Reznik AV, Vinitskiy AA, Derkach EV. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023; 123(8-2): 5-15. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20231230825

8. Шамалов Н.А., Федин А.И., Рахимбаева Г.С., Нургужаев Е.С., Хасанова Д.Р., Соловьева Э.Ю., и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии препаратом этилметилгидроксипиридина сукцината пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (МИР). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025; 125(8 вып. 2): 40–53. [Shamalov NA, Fedin AI, Rakhimbaeva GS, Nurguzhaev ES, Khasanova DR, Solovyova EYu, et al. Results of the international multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for the evaluation of the efficacy and safety of the sequential therapy with ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients in the acute and ear-

ly recovery periods of ischemic stroke (MIR). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025; 125(8 vyp 2): 40–53. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202512508240

9. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н., Никонов А.А., Маркин С.С., Семенов А.М. Тромболитическая терапия ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018; 118(12-2): 4-14. [Gusev EI, Martynov MYu, Iasamanova AN, Nikonov AA, Markin SS, Semenov AM. Thrombolytic therapy of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118(12-2): 4-14. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20181181224

10. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака», 2024 г. [Guidelines «Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack», 2024. (In Russ.)].

11. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А. и др. Неиммуногенная стафилокиназа — новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122(7): 56-65. [Gusev EI, Martynov MYu, Shamalov NA, et al. Nonimmunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022; 122(7): 56-65. (In Russ., In Eng.)]. doi: 10.17116/jnevro202212207156

12. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998; 352(9136): 1245–51. doi: 10.1016/S0140- 6736(98)08020-9

13. Максимова М.Ю., Сазонова В.Ю. Факторы риска, связанные с развитием основных подтипов ишемического инсульта, у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2022; 122(12-2): 5-11. [Maksimova MYu, Sazonova VYu. Risk factors associated with the development of the main subtypes of ischemic stroke in men aged 45 to 74 years. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022; 122(12-2): 5-11. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20221221225

Сведения об авторах

Коробейников Иван Викторович – ассистент кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача – руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница; e-mail: irk.ivan@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-0361-1512

Верлан Надежда Вадимовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nadverlan@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4603-0200

Шпрах Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, директор Иркутской государственной академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: irkmapo@irk.ru, https://orcid.org/0000-0003-1650-1275

Рожкова Нина Юрьевна – старший преподаватель кафедры педагогических и информационных технологий Иркутской государственной академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: rozhkova2001@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5771-2514

Пещерова Светлана Михайловна – доцент кафедры естественнонаучных дисциплин ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет»; e-mail: spescherova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3447-4808

Information about the authors

Ivan V. Korobeinikov – assistant of the Department of Gerontology, Geriatrics and Clinical Pharmacology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; deputy chief – head of the regional vascular center of the Irkutsk regional clinical hospital; e-mail: irk.ivan@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-0361-1512

Nadezhda V. Verlan – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Gerontology, Geriatrics and Clinical Pharmacology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; e-mail: nadverlan@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4603-0200

Viadimir V. Shprakh – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief of the Department Neurology and Neurosurgery, Head of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; e-mail: irkmapo@irk.ru, https://orcid.org/0000-0003-1650-1275

Nina Yu. Rozhkova – Senior lecturer at the Department of Pedagogical and Information Technologies, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; e-mail: rozhkova2001@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5771-2514

Svetlana M. Peshcherova – Cand. Sc. (Phys. and Math.), Associate Professor of the Department of Natural Sciences, Faculty of Business Communication and Informatics, Irkutsk State University; e-mail: spescherova@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-3447-4808

СПИСОК ОПЕЧАТОК
ERRATUM

ERRATUM: 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

ERRATUM: 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

Doi оригинальной статьи: https://doi.org/10.29413/ABS.2026-11.1.2
Erratum Doi: https://doi.org/10.29413/ABS.2026-11.2.26

Настоящим информируем читателей о том, что в статью «Прионные болезни: современные представления о патогенезе, диагностике и терапии (нарративный обзор)», опубликованную в том 11 № 1 (2026) журнала «Acta Biomedica Scientifica» (с. 12-26. https://doi.org/10.29413/ABS.2026-11.1.2) по просьбе авторов статьи внесены изменения в разделы «Аффилиации» и «Сведения об авторах/Information about the authors».

Аффилиации

Детков А.С.[1], Павлутин К.А.[1], Черных Е.М.[1], Хасанова Н.М.[1], Гржибовский А.М.[2,3]

Прионные болезни: современные представления о патогенезе, диагностике и терапии (нарративный обзор). *Acta Biomedica Scientifica*. 2026;11(1):12-26. https://doi.org/10.29413/ABS.2026-11.1.2

[1] Северный государственный медицинский университет (163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51, Россия)
[2] Университет РЕАВИЗ (198095, г. Санкт-Петербург, ул. Калинина, д. 8, корп. 2, лит. А, Россия)
[3] Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова (677000, г. Якутск, ул. Ойунского, 27, Россия)

Detkov A.S.[1], Pavlutin K.A.[1], Chernykh E.M.[1], Khasanova N.M.[1], Grjibovski A.M.[2,3]

Prion diseases: current understanding of pathogenesis, diagnosis, and treatment (narrative review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2026;11(1):12-26. (In Russ.) https://doi.org/10.29413/ABS.2026-11.1.2

[1] Northern State Medical University (Troitsky Ave., 51, Arkhangelsk 163000, Russian Federation)
[2] REAVIZ University (Kalinina St., 8, bld. 2A Saint Petersburg 198095, Russian Federation)
[3] M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Oyunsky St., 27, Yakutsk 677000, Russian Federation)

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 медицины, советник ректора по научной и инновационной работе, Университет РЕАВИЗ; 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. Med., Advisor to the Rector on Research and Innovation, REAVIZ 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

Формат А4 (60х84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 13.05.2026.
Подписано в печать 19.05.2026, дата выхода в свет 22.05.2026.
Печ. л. 34,25. Усл. печ. л. 33,75. Уч. изд. л. 29.9,9. Зак.№16505. Тир. 500.

Отпечатано в в типографии ООО «Репроцентр+».
Адрес типографии: 664043, Иркутск, ул.Сергеева 3/1
Тел. +7 (3952) 540-940. E-mail: 540940a1@mail.ru

e-Stokes Respiration